

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Тураева Анастасия Романовна

**Разработка состава и технологии биodeградируемой пленки для лечения
офтальмологических инфекционных заболеваний**

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
кандидат фармацевтических наук, доцент
Бахрушина Елена Олеговна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Антибактериальная терапия офтальмологических инфекций	13
1.2. Усовершенствование антибактериальной терапии и расширение терапевтического диапазона использования глазной пленки	20
1.3. Перспективность разработки глазной лекарственной пленки	22
1.4. Характеристика глазной лекарственной пленки.....	23
1.5. Ретроспектива глазных лекарственных пленок в России и в мире.....	27
1.6. Клинические исследования глазных лекарственных пленок	30
1.7. Технология глазных лекарственных пленок	33
1.8. Упаковка глазных лекарственных пленок.....	42
1.9. Биодegradация глазных лекарственных пленок.....	47
1.10. Стандартизация глазных лекарственных пленок.....	49
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1	55
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
2.1. Материалы исследования	58
2.2. Методы исследования.....	62
2.3. Разработка аналитической методики количественного определения	69
2.3.1. Спектрофотометрический метод количественного определения	69
2.3.2. Метод калибровки как метод количественного определения веществ	71
2.4. Методика определения декспантенола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в ультрафиолетовой области.....	72
2.4.1. Приготовление модельного образца	72
2.4.2. Препарат плацебо	72
2.4.3. Хроматографические условия и получение подвижной фазы	73
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПЛЕНОК.....	74
3.1. Дизайн исследования	74

3.2. Разработка композиции глазной лекарственной пленки	75
3.2.1. Определение оптимальной концентрации пластификатора	76
3.2.2. Обоснование выбора веществ, влияющих на мукоадгезивные свойства	76
3.2.3. Обоснование выбора концентраций пленкообразователей	79
3.2.4. Получение первичных составов: сушка на открытом воздухе	83
3.2.5. Замена Kolliphor® P188 на Эмуксол-268	86
3.2.6. Введение действующих веществ	91
3.3. Особенности технологии глазной лекарственной пленки	97
3.3.1. Изготовление пленок	97
3.3.2. Разработка технологии сушки глазной лекарственной пленки	98
3.4. Разработка методики количественного определения действующих веществ	103
3.4.1. Исследование ингибирования микробиологических культур антибактериальным компонентом	103
3.4.2. Высвобождение моксифлоксацина гидрохлорида	104
3.4.3. Основы метода калибровки как количественного метода определения веществ	106
3.4.4. Количественное определение действующих веществ после теста на высвобождение	108
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3	113
ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СПЕЦИФИКАЦИИ ПЛЕНОК ДЛЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	114
4.1. Разработка упаковки глазной лекарственной пленки	114
4.1.1. Первичная упаковка глазной лекарственной пленки	114
4.1.2. Обоснование выбора вторичной упаковки и вспомогательных материалов	118
4.1.3. Вспомогательные приспособления	120
4.2. Технологическая и аппаратурная схемы получения биodeградируемой глазной лекарственной пленки для антибактериальной терапии	121
4.3. Стабильность и сроки хранения глазной лекарственной пленки	127

4.4. Спецификация на глазную лекарственную пленку	135
ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4	138
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	139
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144
Приложение А. Заявка на патент глазной лекарственной пленки	163
Приложение Б. Акты внедрения в учебный процесс	164
Приложение В. Количественное определение моксифлоксацина гидрохлорида	166
Приложение Г. Валидация методики количественного определения	175

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В рамках государственной программы «Фарма-2030» правительство Российской Федерации внесло изменения в стратегию «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» через постановление № 2544 от 29 декабря 2021 года, которое нацелено на увеличение разработок инновационных лекарственных средств для усиления импортозамещения. В связи с этим разработка и вывод на рынок новых препаратов является приоритетным направлением в области медицины и фармации.

Распространение офтальмологических патологий является одной из глобальных проблем современности в связи с особым строением и функциями органа зрения, легкой ранимостью глаза. Обширную часть этой проблемы занимают бактериальные инфекции, такие как конъюнктивит, кератит, блефарит и другие. Типичными бактериальными возбудителями инфекций глаз являются *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие неферментирующие бактерии, также *Enterobacteriaceae*. В случае, если не оказано своевременное и правильное лечение, инфекция перетекает в хроническую форму и повреждает структуры органа зрения. Наиболее тяжелыми последствиями запущенного заболевания являются язвы роговицы, воспаление и непроходимость слезных каналов, инфицирование мягких тканей, которые в дальнейшем могут привести к потере зрения. Для эффективного лечения таких заболеваний используют антибактериальные препараты.

В настоящее время рынок офтальмологических антибактериальных лекарственных препаратов в Российской Федерации представлен в основном глазными каплями и мягкими лекарственными формами, имеющими некоторые недостатки: недостаточная точность дозирования, вторичная микробная контаминация, феномен потери дозы.

Глазные лекарственные пленки (ГЛП), представляя собой твердую дозированную лекарственную форму, минимизируют погрешность инстилляций, имеют однократную упаковку, что может улучшить терапию глазных инфекций. Длительное нахождение на роговице ГЛП, лимитируемое не только полным растворением биodeградируемой основы в слезной жидкости, но и вымыванием с роговицы растворенных комплексов полимера-носителя и активного фармацевтического ингредиента (АФИ) обеспечивает пролонгацию эффекта препарата, полное высвобождение дозы со сниженным риском преждевременной эвакуации по сравнению с традиционными жидкими формами. В настоящее время рынок ГЛП в Российской Федерации представлен единственным лекарственным препаратом «Таурин». В общемировой практике биodeградируемые глазные пленки встречаются в пять раз чаще. Также в некоторых странах изготовление пролонгированной лекарственной формы «глазные пленки» осуществляется экстенпорально.

Таким образом, разработка новых антибактериальных препаратов в форме ГЛП может повысить качество оказываемой медицинской помощи и снабдить отечественных офтальмологов оригинальными препаратами, обладающими улучшенными фармацевтическими характеристиками.

Степень разработанности темы исследования

На основании изучения доступной российской и иностранной литературы баз данных Google Scholar, Elibrary, Pubmed, зарубежных и отечественных патентных библиотек было установлено, что отсутствует информация о разработке состава и технологии получения ГЛП на основе биodeградируемого полимера для лечения антибактериальных заболеваний, в котором содержатся антибактериальный и регенерирующий компоненты.

В СССР при взаимодействии Всесоюзного Научно-Исследовательского и Испытательного Института Медицинской Техники (ВНИИИМТ), 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (кафедра аптечной

технологии лекарственных форм) и Московского научно-исследовательского института глазных болезней им. Гельмгольца впервые была разработана и изучена ГЛП на основе биodeградируемых сополимеров акриламида, винилпирролидона и этилакрилата с сульфацилом натрия, однако в настоящее время этот препарат не выпускается.

Цель и задачи

Целью исследования является научно-обоснованная разработка состава и технологии получения ГЛП для антибактериальной терапии.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Провести анализ отечественных и зарубежных разработок биodeградируемых ГЛП, выявить общемировой уровень разработанности темы, а также обосновать актуальность проведения разработки ГЛП антибактериальной комбинированной терапии.

2. Научно обосновать и разработать состав биodeградируемой ГЛП для антибактериальной терапии, содержащей моксифлоксацина гидрохлорид и декспантенол в качестве АФИ.

3. Разработать рациональную технологию получения ГЛП, потенциально пригодную к масштабированию.

4. Разработать и обосновать методики контроля качества биodeградируемой ГЛП, в том числе методики количественного определения моксифлоксацина гидрохлорида и декспантенола.

5. Провести долгосрочное исследование стабильности и хранения в естественных условиях, а также ускоренное старение ГЛП в первичной упаковке Frangible Formpack® Blister.

6. Разработать проект спецификации на лекарственное средство «Глазная пленка биodeградируемая».

Научная новизна

В работе представлены результаты разработки оригинальной ГЛП с моксифлоксацином гидрохлоридом и декспантенолом, оценена стабильность лекарственного средства «Глазная пленка биodeградируемая». Впервые научно обоснован и разработан качественный и количественный состав ГЛП для антибактериальной терапии. Обоснована и разработана технология получения ГЛП. Проведено экспериментальное обоснование применимости первичной упаковки Frangible Formpack® Blister для ГЛП методом стресс-теста в климатической камере. Новизну исследования также представляют разработанные и обоснованные показатели контроля качества биodeградируемой ГЛП и методики испытаний. Предложены методики определения количественного содержания моксифлоксацина гидрохлорида и декспантенола в ГЛП методами УФ-спектроскопии и ВЭЖХ/УФ соответственно. Проведено долгосрочное исследование стабильности и хранения в естественных условиях, а также методом ускоренного старения ГЛП в первичной упаковке Frangible Formpack® Blister. Разработан проект спецификации на лекарственное средство «Глазная пленка биodeградируемая».

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенный в исследовании дизайн фармацевтической разработки биodeградируемой ГЛП с антибактериальным и регенерирующим компонентом, обоснование АФИ и вспомогательных веществ в ее составе представляют теоретическую значимость работы и могут использоваться как в практической работе при создании новых ЛФ в виде пленок, так и в учебном процессе фармацевтических организаций. Перечень показателей качества ГЛП могут служить теоретической основой разработки целевого профиля качества в ходе фармацевтической разработки ЛФ в виде ГЛП и принципов их стандартизации.

Практическая значимость исследования заключается в разработке технологии биodeградируемой ГЛП, методик тестирования полупродуктов в

контрольных точках технологического процесса (определение остаточной влажности ГЛП при сушке на открытом воздухе) и готовой ЛФ. Полученные результаты будут служить основой для дальнейшего масштабирования разработанной технологии с целью наработки партий ГЛП для проведения доклинических испытаний. Используемые в работе методики определения показателей качества ГЛП, в том числе методика анализа содержания моксифлоксацина гидрохлорида и декспантенола методами спектрофотометрии и ВЭЖХ/УФ соответственно могут быть использованы в научно-исследовательских лабораториях и при экспертизе ЛП.

Разработан проект спецификации на ЛС «Глазная пленка биodeградируемая». Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедр фармацевтической технологии (акт о внедрении № 339 от 09.01.2024) и аналитической, физической и коллоидной химии института фармации (акт о внедрении № 419 от 22.04.2024).

Методология и методы исследования

Основа методологического исследования состоит из трудов российских и зарубежных ученых в области разработки офтальмологических пленок на основе биodeградируемых полимеров - Мизиной П.Г., Деминой Н.Б., Азнабаева М.Т., Азаматовой Г.А., Гайсиной Г.Я., Alambiaga-Caravaca A. M, Terreni E., Alfadhel, Banerjee M., Noori M. и др. В работе использованы методы фармакопейного анализа, включенные в Государственную Фармакопею РФ XV издания, Фармакопею ЕАЭС, а также при разработке ЛФ учтены рекомендации FDA. При проведении исследования использованы:

- патентный поиск и нормативно-правовая документация;
- фармакопейные методы анализа ЛФ;
- химико-фармацевтические методы: потенциометрия, УФ-спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, методы прямого посева;

- математические методы анализа и обработки результатов (статистическая обработка), полученных в ходе экспериментальной работы.

Положения, выносимые на защиту

- Обоснование вспомогательных веществ для ГЛП, результаты изучения их влияния на физико-химические, фармацевтические и технологические свойства лекарственной формы;
- Технология получения ГЛП;
- Обоснование показателей качества полупродуктов и ГЛП, методики их определения;
- Результаты изучения стабильности ГЛП в естественных условиях и методом ускоренного старения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а конкретно пунктам 2, 3, 4.

Степень достоверности и апробация результатов

При проведении экспериментальной работы использованы современные методы физико-химического исследования (УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ/УФ, рН-метрия, изучение растворения, комплекс методов по оценке технологических свойств ГЛП), результаты статистически обрабатывались с помощью программы Microsoft Office в среде Windows 10, установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

Основные положения работы и результаты диссертации доложены на конференциях всероссийской научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы», посвященная 50-летию фармацевтического образования СамГМУ (Самара, 26-27 октября 2021 года); IX международном

молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» и 28-ой международной научно-практической конференции молодых ученых (Казань, 13-15 апреля 2022 года), IV международном симпозиуме Innovations in life sciences (г. Белгород, 25–27 мая 2022 года), 1-ой Международной Российско-Сербской Конференции молодых ученых (Сеченовский Университет, Москва, 23 марта 2023 года), V международном симпозиуме Innovations in life sciences (г. Белгород, 24–26 мая 2023 года).

Апробация результатов диссертации состоялась на кафедральной конференции кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 5 от 21.03.2024 г.

Личный вклад

Автором лично собрана и проанализирована научная литература по теме проводимого исследования; осуществлен патентный поиск; поставлены цели и задачи работы. Экспериментально установлен оптимальный состав и технология, определены параметры качества ГЛП.

Получены биodeградируемые ГЛП на основе гидроксиэтилцеллюлозы. Разработана технологическая схема производства биodeградируемой ГЛП. Эксперименты поставлены последовательно и в полноте реализованы лично автором. Исследованы и охарактеризованы физико-химические, технологические свойства разработанных ГЛП, выполнена статистическая обработка.

Результаты исследования изложены в публикациях в рецензируемых изданиях, диссертации и автореферате.

Внедрение результатов в практику

Научно-практические результаты диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры фармацевтической технологии и кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института Фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет) в ходе преподавания дисциплин «Биофармация», «Частная фармацевтическая технология» (акт о внедрении № 339 от 09.01.2024), «Биофизическая химия», «Физическая и коллоидная химия» (акт о внедрении № 419 от 22.04.2024).

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01201261653).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемом журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus, 2 иные публикации, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (материалы и методы, результаты исследований и их обсуждение), выводов, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 42 таблицами, 37 рисунками. Библиографический указатель включает 146 источников, из них 88 на иностранных языках. В приложениях вынесена заявка на патент биodeградируемой ГЛП, Акты внедрения научных результатов в учебный процесс, количественное определение моксифлоксацина гидрохлорида и валидация аналитической методики количественного определения моксифлоксацина гидрохлорида и декспантенола.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Антибактериальная терапия офтальмологических инфекций

В последние десятилетия увеличилась распространенность инфекционных офтальмологических заболеваний, вынуждающих использовать антибактериальные препараты в терапии, и, как результат, исследователи выявляют стремительный рост антибиотикорезистентности. По причине увеличения устойчивости микроорганизмов к антибактериальным активным фармацевтическим ингредиентам (АФИ) распространёнными назначениями являются фторхиноловые антибиотики, обладающие широким спектром бактерицидного действия и низкой вероятностью возникновения побочных эффектов [4]. Наиболее часто применяемым представителем антибиотиков четвертого поколения является моксифлоксацин, обладающий не только высокой чувствительностью в отношении грамположительных бактерий (пневмококков, стафилококков), но и имеющий доказательную эффективность в терапии бактериальных конъюнктивитов, которая сопоставима с применением комбинированных препаратов [3, 21].

Согласно Государственному Реестру лекарственных средств на российском рынке представлено 13 лекарственных препаратов с моксифлоксацином в качестве АФИ в виде лекарственной формы «глазные капли», иные лекарственные формы на территории РФ не зарегистрированы. В Едином Реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза зарегистрирован для офтальмологического применения с МНН моксифлоксацин лишь 1 препарат в форме «глазные капли» (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Лекарственные препараты с моксифлоксацином на рынках РФ и ЕАЭС

Наименование препарата	Держатель регистрационного удостоверения	Состав	Показание к применению
<i>Государственный Реестр лекарственных средств</i>			
Моксифлоксацин	ОАО "ДАЛЬХИМФАРМ", Россия	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Хлористоводородная кислота / Натрия гидроксид • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами
Вигамокс®	Новартис Фарма АГ, Швейцария	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Хлористоводородная кислота / Натрия гидроксид • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами
Тимилокс®	Общество с ограниченной ответственностью "Гротекс" (ООО "Гротекс")	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Хлористоводородная кислота / Натрия гидроксид • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами

Продолжение Таблицы 1.1

Наименование препарата	Держатель регистрационного удостоверения	Состав	Показание к применению
<i>Государственный Реестр лекарственных средств</i>			
Моксиграм	Микро Лабс Индия, Индия	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Хлористоводородная кислота / Натрия гидроксид • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами
Фортимокс	Орхидия Фармасьютикал Индастриз, Египет	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Хлористоводородная кислота / Натрия гидроксид • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами
Ксафлом®	Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд, Индия	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Хлористоводородная кислота / Натрия гидроксид • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами

Продолжение Таблицы 1.1

Наименование препарата	Держатель регистрационного удостоверения	Состав	Показание к применению
<i>Государственный Реестр лекарственных средств</i>			
МОКСИ®	Акционерное общество "Татхимфармпрепараты" (АО "Татхимфармпрепараты")	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Хлористоводородная кислота / Натрия гидроксид • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами
Моксиофтан®	ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о., Хорватия	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Натрия гидроксида раствор • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами
Флоксепол	Фармацевтический завод "ПОЛЬФАРМА" АО, Польша	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Натрия гидроксида раствор • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами

Продолжение Таблицы 1.1

Наименование препарата	Держатель регистрационного удостоверения	Состав	Показание к применению
<i>Государственный Реестр лекарственных средств</i>			
Бивокса ВМ	Уорлд Медицин Офтальмикс Илачлары Лимитед Ширкети, Турция	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Хлористоводородная кислота / Натрия гидроксид • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами
Моксифлоксацин -Оптик	Закрытое акционерное общество Фармацевтическая фирма "ЛЕККО" (ЗАО "ЛЕККО")	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Хлористоводородная кислота / Натрия гидроксид • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами
Максифлокс	К.О.Ромфарм Компани С.Р.Л., Румыния	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Хлористоводородная кислота / Натрия гидроксид • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами

Продолжение Таблицы 1.1

Наименование препарата	Держатель регистрационного удостоверения	Состав	Показание к применению
<i>Государственный Реестр лекарственных средств</i>			
Моксифур	ООО "Вартамана Фарма", Россия	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Натрия хлорид • Динатрия эдетат • Натрия дигидрофосфат • Натрия гидрофосфат • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами
<i>Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза</i>			
Вигамокс®	Новартис Фарма АГ, Швейцария	<ul style="list-style-type: none"> • Моксифлоксацина гидрохлорид • Борная кислота • Натрия хлорид • Хлористоводородная кислота / Натрия гидроксид • Вода для инъекций 	Бактериальный конъюнктивит, вызванный чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами

Ввиду физиологических особенностей строения офтальмологического аппарата применение капель ограничивается вымыванием препарата слезной жидкостью и удалением или препятствием к контакту раствора со слизистой оболочкой глаза мигательным рефлексом, что влечет за собой неточность дозирования и увеличение кратности приема. Решением вышеупомянутых проблем, в том числе для сокращения продолжительности курса лечения, может выступать разработка ГЛП с антибактериальными АФИ [9, 10, 67]. Исследователи Гайсина А.С. и соавт. проводили эксперимент для сравнения терапевтического эффекта ГЛП и глазными каплями, в результате было показано, что твердая дозированная лекарственная форма более продолжительно высвобождает АФИ, а приверженность пациентов была выше к нетрадиционной лекарственной форме, а также фармакологический эффект при её применении был выше ввиду отсутствия феномена потери дозы [9].

Как следует из анализа литературных источников, молекула моксифлоксацина гидрохлорида (Рисунок 1.1) является перспективным АФИ для разработки ГЛП, перспектива применения которой отражается в офтальмологической практике антибактериальной терапии, сопровождающейся низкой частотой возникновения нежелательных реакций, небольшой дозировкой для достижения фармакологического эффекта (0,4 - 0,5 %) и его быстротой наступления по сравнению с антибиотиками 4-го поколения [103].

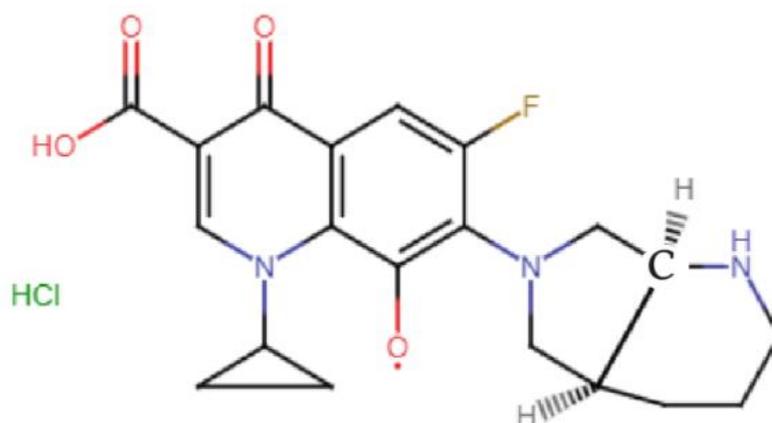


Рисунок 1.1 – Химическая формула моксифлоксацина гидрохлорида

В связи с тенденцией к разработкам в области офтальмотерапии ГЛП демонстрирует преимущества, как альтернативная лекарственная форма для антибактериальной терапии с целью улучшения терапевтического эффекта и сокращением длительности лечения, как следствие снижению частоты применения АФИ, провоцирующих антибиотикорезистентность.

1.2. Усовершенствование антибактериальной терапии и расширение терапевтического диапазона использования глазной пленки

По литературным данным бактериальные офтальмологические заболевания встречаются не только в периоды повышенной активности микроорганизмов или сниженного иммунитета человека, но и вследствие повреждения эпителиальных клеток роговицы глазного яблока (физические повреждения различного генеза, например, ожоги, травмы) [59]. В связи с актуальностью разработки комбинированной терапии наиболее перспективным сочетанием является сочетание антибактериального, и регенерирующего фармакологических эффектов в лекарственной форме с потенциальным улучшение гидратации роговицы, что позволит ускорить восстановление мембраны клеток и снизить степень неприятных ощущений при регенерации на протяжении всего заболевания и реабилитационного периода. Для решения поставленной проблемы в состав ГЛП также включен декспантенол как универсальный АФИ, способствующий дополнительному увлажнению, созданию защитного барьера от негативного воздействия условий окружающей среды и восстановлению эпителиального слоя, используемым в мировой практике для стимуляции регенерации клеток и уплотнения коллагенового слоя.

Декспантенол – это производное пантотеновой кислоты, являющейся частью кофермента А, благодаря чему оно обладает стимуляцией регенеративной способности клеток, увеличивает прочность коллагеновых волокон, а также проявляет противовоспалительную активность (Рисунок 1.2). Его воздействие на поверхностные ткани наблюдалось в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in*

vivo, но точный механизм действия еще не изучен. В офтальмологии декспантенол — известный и широко применяемый препарат при острых и хронических заболеваниях поверхности глаза, а также для лечения последствий травм роговицы в концентрации 2,0–5,0 % [20, 29, 73].

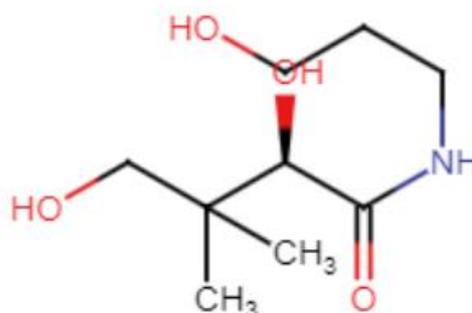


Рисунок 1.2 – Химическая формула декспантенола

Дополнительным вспомогательным компонентом является гиалуроновая кислота, представляющая собой природный полисахарид, в растворе осуществляющий переход из золя в гель, что позволяет его использовать как действующее, так и вспомогательное вещество, а также благодаря разветвленной структуре удерживать АФИ, способствуя пролонгации его высвобождения, например, с антибиотиками (Рисунок 1.3) [120]. Применение этого вещества в офтальмологии (диапазон концентраций 0,5–2,0 %) сопровождается несколькими фармакологическими эффектами, а именно защищает слизистую оболочку от потери влаги, способствует регенерации поврежденных клеток и увеличивает толщину слезной пленки.

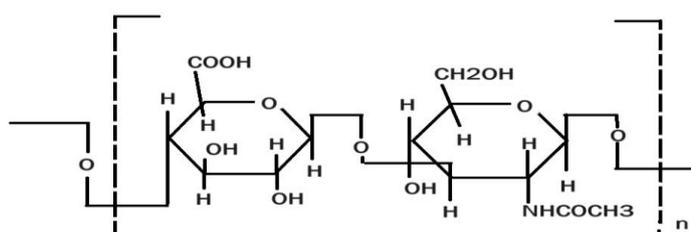


Рисунок 1.3 – Химическая формула гиалуроновой кислоты

1.3. Перспективность разработки глазной лекарственной пленки

Терапия ГЛП впервые получила широкое распространение в советском союзе в 60-ых годах, мировую известность и популярность применения в клинической практике лекарственная форма получила позже, в 70-80-ых годах [44, 46, 71, 88]. Наиболее важным вопросом является разработка состава лекарственных пленок и тестирование их по показателям качества, а именно грамотный подбор вспомогательных компонентов и стандартизация пленки не только по фармакопейным параметрам, как толщина, рН раствора, время биodeградации, но и также по тем показателям, которые будут придавать оптимальные свойства лекарственному препарату для надлежащего фармакологического эффекта и повышения приверженности к терапии у пациентов.

В настоящее время офтальмологическая доставка лекарственных веществ представляет собой актуальную и сложную задачу, стоящую перед исследователями по всему миру [44, 85, 96, 98]. Одной из главных проблем, связанных с применением офтальмологических препаратов, является отсутствие способности лекарственного средства в течение длительного периода времени поддерживать необходимую терапевтическую концентрацию действующего вещества в месте действия. Традиционно применяемые лекарственные формы, такие как глазные капли, мази или гели, не обеспечивают необходимую продолжительность высвобождения АФИ и биодоступность препарата, которая составляет лишь 1–10 % для местных офтальмологических лекарственных средств ввиду защитных механизмов глаза. Ограниченный объем конъюнктивального мешка, липофильность роговицы и мигательный рефлекс снижают концентрацию лекарственного средства и сокращают время, в течение которого действующие вещества находятся в месте введения [78, 101]. Также концентрация АФИ зачастую зависит от правильности инстилляций (введения) пациентом препарата и соблюдения режима его дозирования. Малая биодоступность, в случае глазных капель, приводит к необходимости увеличения частоты закапывания для поддержания необходимого содержания АФИ на слизистой оболочке глаза, что

провоцирует развитие системных побочных эффектов. Решением проблем относительной эффективности традиционных жидких и мягких форм может являться разработка твердой дозируемой лекарственной формы – ГЛП, способствующей пролонгированному высвобождению АФИ, которая обладает надлежащими параметрами качества и имеет относительно простую технологию изготовления по сравнению с иными твердыми формами, применяемыми в офтальмологии, например имплантатов.

Технология ГЛП заключена в нескольких этапах, а именно смешивании, сушке и резке с дальнейшей упаковкой в первичные упаковки полимерного материала. Технологический процесс получения ГЛП может быть полностью автоматизирован. На основании изложенных данных можно сделать вывод о том, что ГЛП действительно являются перспективной и активно исследуемой лекарственной формой, которая в будущем могла бы снабдить врачей-офтальмологов эффективными лекарственными средствами для проведения терапии [112, 114, 136, 138, 142].

1.4. Характеристика глазной лекарственной пленки

В англоязычной литературе по данным PubMed.com для обозначения ГЛП встречаются как термин «insert» (49/61, где 61 – количество проанализированных статей), так и «film» (12/61), однако в реестрах стран регистрация препаратов в форме глазных пленок обозначается как «insert». Ввиду использования двух терминов, один из которых применим не только для медицины - «film», при переводе на русский язык образуются три варианта наименования лекарственной формы «вставка», «пленка», «вкладыш». Несмотря на вариативность, фармакопей стран, таких как США, Японии, Индии, а также европейская фармакопея трактуют ГЛП как «insert», а фармакопея Евразийского экономического союза – «пленка». Объединяя термины фармакопей, ГЛП – это твердая дозированная стерильная лекарственная форма пленки для помещения в конъюнктивальный мешок, содержащая одно или несколько АФИ.

Внешне ГЛП представляет собой твердо-эластичную пластину овальной или округлой формы размером 6x9 мм, толщиной 0,35 мм. Десорбция действующего вещества из пленки происходит благодаря трем основным механизмам: диффузии, осмоса или биоэрозии [1,2].

При механизме диффузии АФИ непрерывно с контролируемой скоростью высвобождается через полимерную мембрану (полупроницаемую или микропористую) в слезную жидкость. После размещения пленки на поверхности глазного яблока вода из слезной жидкости начинает проникать в матрицу, после чего происходит ее набухание и как следствие ослабление связей между полимерными звеньями цепи с дальнейшей диффузией действующего вещества (Рисунок 1.4 А). В том случае, если ГЛП выполнена из нерастворимого (не поддающегося эрозии) материала, высвобождение АФИ происходит путем диффузии через поры (Рисунок 1.4 Б).

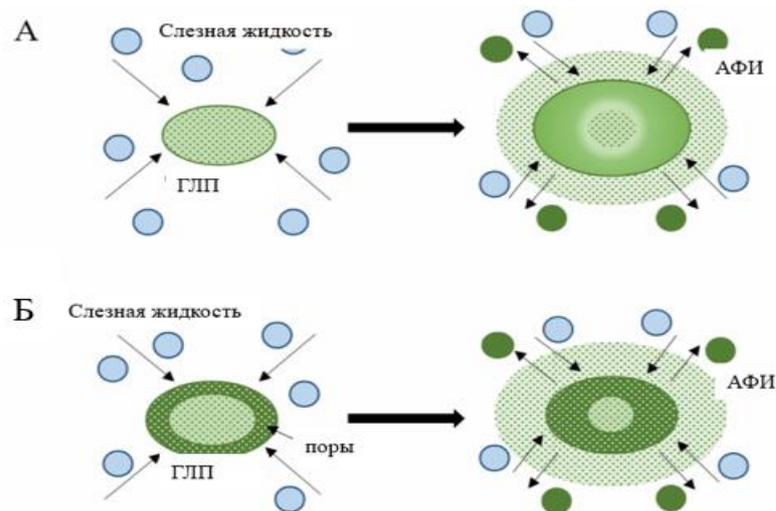


Рисунок 1.4 – Высвобождение действующих веществ по механизму диффузии: А - Набухание ГЛП с последующим высвобождением АФИ; Б - Высвобождение АФИ через микропористую мембрану [112]

В случае биоэрозии ГЛП должна быть выполнена из биоразлагаемой матрицы, в которую непосредственно равномерно диспергировано АФИ. Таким образом, при контакте пленки со слезной жидкостью, происходит контролируемое

высвобождение действующего вещества с одновременным разрушением матрицы (Рисунок 1.5).

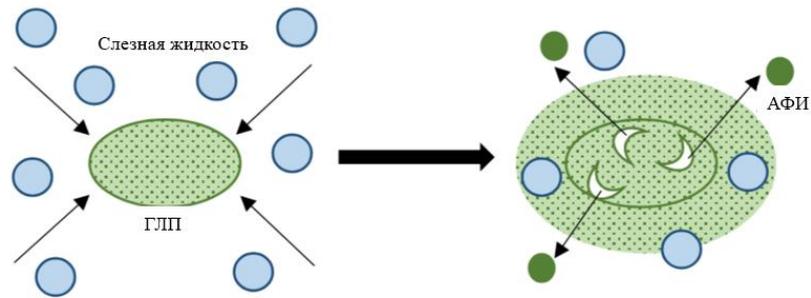


Рисунок 1.5 – Высвобождение действующих веществ по механизму биоэрозии [112]

Механизм осмоса построен таким образом, что при контакте ГЛП с поверхностью глаза слезная жидкость через полупроницаемую мембрану диффундирует в камеру с осмотическим веществом, что приводит к растяжению непроницаемой эластичной мембраны и одновременному сжатию резервуара с действующим веществом, в результате чего осуществляется высвобождение АФИ через специальное отверстие (Рисунок 1.6)

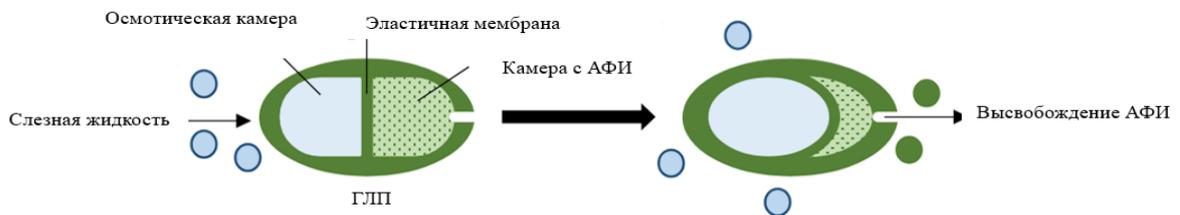


Рисунок 1.6 – Высвобождение действующих веществ по механизму осмоса [112]

Перспективность применения ГЛП связана с тем, что в отличие от традиционно применяемых в офтальмологии мягких и твердых форм, они менее восприимчивы к таким защитным барьерам глаза, как слезопродукция в конъюнктивальную полость с последующим носослезным-дренажем, проницаемость роговицы, конъюнктивальный кровоток и другие [63, 129]. За счет

данного свойства достигается стабильность высвобождения действующего вещества, что делает возможным пролонгированное и равномерное высвобождение АФИ, позволяя избежать феномена потери дозы. Также при терапии жидких и мягких лекарственных форм есть высокая вероятность инфицирования второго глаза, причиной чему служит несоблюдение режима применения препарата, а именно после инсталляции в инфицированный глаз пациент не обрабатывает надлежащим образом руки и переходит к манипуляциям на второй, в котором отсутствует размножение бактерий. Таким образом, применение ГЛП обеспечивает точность дозирования препарата и позволяет снизить кратность его приема, и, как следствие, минимизировать развитие системного побочного эффекта, а также избежать риска вторичной микробной контаминации [77].

Помимо перечисленных плюсов, лекарственная форма обладает весомыми минусами - ощущением «инородного» тела и строгое соблюдение правил применения препарата. Как перед использованием ГЛП, так и глазных капель, и мазей, пациенту следует вымыть руки с мылом или обработать их антисептическим средством. После чего извлечь пинцет (содержимое первичной упаковки) и промыть его под проточной водой для усиления сцепления препарата с вспомогательной конструкцией, извлечь пленку и поместить на нижнее веко предварительно захватив его свободной рукой. Для снижения вероятности травмирования глаза рекомендуется совершать манипуляции в спокойном темпе перед зеркалом. Несомненным плюсом является тот факт, что по окончании действия лекарственного средства на биodeградируемой основе ГЛП вынимать из века не требуется и пациент, благодаря пролонгированному действию лекарственной формы, освобожден от дальнейшей терапии в течение дня.

Пациенты, страдающие сопутствующими заболеваниями, сопровождающиеся тремором рук, самостоятельно не смогут справиться с помещением ГЛП на нижнее веко ввиду высокой травмоопасности пинцета, поэтому применение препарата ограничивается помощью другого человека.

Несмотря на ограниченность в потенциально возможных пациентах, применяющих ГЛП, лекарственная форма обеспечивает эффективность и безопасность применения, в том числе по причине отсутствия риска возникновения вторичной микробной контаминации.

1.5. Ретроспектива глазных лекарственных пленок в России и в мире

Предшественницей ГЛП является лекарственная форма ламели, представляющая собой небольшие желатиновые овальные диски диаметром 3 мм, содержащие в составе основы различные активные фармацевтические субстанции. До середины XX века ламели являлись официальной лекарственной формой и были представлены в фармакопеях различных стран, однако использование ламелей закончилось, когда ужесточились требования к стерильности офтальмологических препаратов [39]. Приготовление этой лекарственной формы требует определенных асептических условий, более того использование желатиновой массы не гарантирует обеспечение стерильности лекарственного средства, следствием чего является уменьшение его срока годности. Помимо трудностей с промышленным изготовлением препарата, использование ламелей ограничивалось избыточным набуханием желатиновой массы на слизистой оболочке глаза, развитию микробной контаминации и усугублению инфекции [111].

ГЛП насчитывают более чем 50-летнюю историю своего существования. Первые упоминания о разработке ГЛП в России появились в середине 60-х годов XX века. Поливиниловый спирт в концентрации 10 % впервые использовался в качестве матрицы для растворения действующего вещества. Готовую лекарственную форму сушили при комнатной температуре и вводили пинцетом под веко 2 раза в сутки для обеспечения необходимого лечебного эффекта. Однако пленка на основе поливинилового спирта набухала и значительно увеличивалась в размерах, что требовало ее удаления через определенный промежуток времени. В период с 1967 по 1970 года сотрудники кафедры аптечной технологии Первого

МГМУ им. И.М. Сеченова и ученые Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Всесоюзного научно-исследовательского и испытательного института медицинской техники (ВНИИИМТ) в результате совместных усилий впервые разработали и изучили биорастворимую ГЛП на основе винилпирролидона, этилакрилата и акриламида. В качестве АФИ советскими исследователями был введен целый ряд веществ, таких как атропина сульфат, дикаин, пилокарпина гидрохлорид, сульфапиридозин натрия, флореналь а также антибиотики неомициновой группы (неомицин, канамицин), апробация терапевтической эффективности которых осуществлялась на базе МНИИ глазных болезней имени Гельмгольца [39, 111, 128].

Согласно Государственному реестру лекарственных средств на Российском фармацевтическом рынке на сегодняшний день лекарственная форма “пленки глазные” представлена лишь одним препаратом - “Таурин” (ФГУП ГНПРКЦ «ЦСКБ-Прогресс», Россия). Данный препарат используется в качестве метаболического средства и применяется при заболеваниях дистрофического характера, а также нарушении метаболизма в тканях глаза. Сама глазная пленка представляет собой полимерную пластину овальной формы размерами 9,0x4,5x0,35 мм [13].

В 1970-х американская компания Alza впервые выпустила офтальмологическую систему контролируемой доставки для лечения глаукомы. Препарат Ocusert® представлял собой нерастворимую ГЛП, вводимую в конъюнктивальный мешок, и использовался для контролируемой доставки пилокарпина в течение 7 дней. По сравнению с традиционно применяемым инстилляционным методом лечения Ocusert® обладал рядом преимуществ, а именно сокращение частоты применения препарата, непрерывное контролируемое высвобождение действующего вещества, меньшее влияние на аккомодацию и миоз и др. Однако использование ГЛП также сопровождалось такими побочными эффектами, как ощущение инородного тела и рези в глазу, мутность зрения, трудности с удержанием в нижнем веке пленки и глазная боль. В итоге низкая

приверженность пациентов привела к выводу Ocuser[®] с фармацевтического рынка [123, 126].

На сегодняшний день на мировом фармацевтическом рынке зарегистрировано в некоторых странах лишь 4 наименования лекарственных средств, относящихся к ГЛП (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Зарегистрированные ГЛП во всем мире

Страна	ГЛП	Держатели регистрационного удостоверения
Россия [13]	Таурин [®]	ООО «НЦК-Прогресс», Россия
Испания [65]	Mydriaser [®]	Laboratoires Théa, Франция
США [80]	Dextenza [®]	Ocular Therapeutix, США
	Lacrisert [®]	Bausch & Lomb, США
Швеция [119]	Mydriaser [®]	Laboratoires Théa, Франция
Франция [55]	Mydriaser [®]	Laboratoires Théa, Франция
Финляндия [81]	Mydriaser [®]	Laboratoires Théa, Франция

Наиболее распространенная в мире ГЛП - Mydriaser[®] (Laboratoires Théa, France), содержит в составе два АФИ, тропикамид и фенилэфрин. Ее используют для поддержания мидриаза (расширения зрачка) перед хирургическим вмешательством или в диагностических целях [16, 117].

Lacrisert[®] (Bausch & Lomb, США) состоящий из матрицы на основе гидроксипропилцеллюлозы и применяемый для лечения синдрома сухого глаза. После введения в конъюнктивальный мешок, ГЛП впитывает влагу из конъюнктивы и роговицы, создавая тем самым гидрофильный слой, который стабилизирует слезную пленку и увлажняет роговицу [91].

Dextenza[®] (Ocular Therapeutix, США) представляет собой интраканикулярную ГЛП, вводимую в слезный каналец через нижнюю слезный проход. Она предназначена для доставки уменьшенной дозы кортикостероида (дексаметазона) к поверхности глаза до 30 дней. После лечения препарат

рассасывается и выходит из носослезной системы без необходимости удаления. Областью применения интраканикулярной вставки является лечение воспалений глаза и боли, связанной с послеоперационным периодом [74].

Особенно интересен тот факт, что ГЛП представлены не на всех рынках - например на азиатском рынке (Малазия, Япония, Китай), не зарегистрированы препараты в подобной форме. Также препарат Mydriaser[®] зарегистрирован в большинстве просмотренных реестрах, где присутствуют ГЛП, что дает больше возможностей для конкуренции других компаний, в которых активно проводится разработка глазных лекарственных средств.

1.6. Клинические исследования глазных лекарственных пленок

Неотъемлемой частью жизненного цикла лекарственного препарата являются клинические исследования, проводимые с целью получения данных о его эффективности и безопасности. Для лекарственных средств, таких как ГЛП, данный этап имеет особое значение, позволяющее не только установить гарантию защиты здоровья пациентов, но также и показать высокую лечебно-профилактическую эффективность нового препарата по сравнению с традиционно применяемыми методами лечения.

Для оценки эффективности применения ГЛП в предоперационной терапии и диагностических обследованиях в 2004 году, в больничном центре университета Бордо во Франции, было проведено исследование препарата Mydriaser[®] (Thea Laboratories, France) относительно традиционного метода лечения глазами каплями при подготовке к флуоресцентной ангиографии. Общее число пациентов, участвующих в КИ, составило 72 человека, возраст которых варьировал в пределах $64,0 \pm 16,3$ лет. Согласно полученным результатам, средний диаметр зрачка в обеих группах был одинаков (группа Mydriaser[®] $7,4 \pm 0,5$ мм; контрольная группа $7,4 \pm 0,4$ мм). Время достижения устойчивого мидриаза в группе Mydriaser[®] было дольше на 10 минут, однако восстановление зрения вблизи в среднем было короче на 15 минут по сравнению со стандартным лечением. При определении количества

введенных активных веществ, необходимых для фиксирования стабильного диаметра зрачка (~7,0 мм), было установлено, что концентрация тропикамида и фенилэфрина в контрольной группе в 5–10 раз превышает аналогичное значение при использовании глазной лекарственной пленки [122, 127].

Известны также исследования ГЛП на младенцах, что демонстрирует возможность применения пленки не только в педиатрической практике, но и в неантологической. В период с 2006 по 2008 год во Франции, на базе неантологической больницы Роберта Дебри, было проведено исследование препарата Mydriaser[®], целью которого являлось определение мидриатической эффективности и безопасности ГЛП по сравнению с инстилляцией глазных капель при фундоскопическом обследовании. Согласно полученным результатам, в течение 75 минут мидриаз был успешно достигнут у 97,5 % пациентов альтернативной группы по сравнению с 90,0 % младенцев, получающих стандартное лечение. Диаметр зрачка оставался стабильным у 60,0 % пациентов при введении ГЛП, в то время как при инстилляции данный показатель составлял лишь 15 % [61, 122].

Для оценки эффективности применения ГЛП в антибактериальной терапии у больных, страдающих катарактой, в период с 2008 по 2010 год в Уфимском НИИ глазных болезней (Россия) была проведена клиническая апробация пленки с левофлоксацином. Сорок участников (40 глаз) контрольной группы в свою очередь также подверглись антибактериальной терапии 0,5 % раствором левофлоксацина перед операцией по удалению катаракты. Согласно полученным данным переносимость больными разработанных ГЛП была хорошей, отсутствовало чувство жжения, не было выявлено признаков аллергических реакций, раздражения и побочных эффектов. При сравнении продолжительности лечения отмечалось, что средний срок пребывания пациентов в стационаре в исследуемой группе составлял не более 2х дней, в то время как в контрольной - от 4 до 8 дней [1, 2].

В целях оценки эффективности и безопасности применения ГЛП для купирования боли и воспалений в послеоперационный период, в 2020 году была

проведена клиническая апробация препарата Dextenza[®], представляющего собой интраканаликулярную глазную вставку для замедленного введения уменьшенной дозы дексаметазона на поверхность глаза в течение 30 дней. Все участники исследования, в количестве 30 человек, перенесли плановую неосложненную двустороннюю операцию по удалению катаракты. Глаза пациентов условно разделяли на контрольный, получающий стандартное лечение в виде закапывания ацетата преднизолона 1 %, и экспериментальный, доставка стероидов в который осуществлялась посредством введения Dextenza[®] перед операцией. При оценке болевых ощущений статистически значимых показателей разницы между контрольной и основной группой не было выявлено. Согласно проведенному опросу, 29 участников исследования из 30 отдали предпочтение терапии Dextenza[®] по сравнению с местным применением ацетата преднизолона [88].

В 2022 году в США было проведено клиническое исследование, целью которого являлось сравнение эффективности применения ГЛП Dextenza[®] и глазных капель Lotemax[®] внезапных обострений сухого кератоконъюнктивита. Согласно полученным данным, использование ГЛП при лечении синдрома сухого глаза позволяет снизить возникновение системных побочных эффектов, в особенности повышение внутриглазного давления, и получить результаты, сравнимые по эффективности и безопасности со стандартной терапией глазными каплями [121].

Таким образом, несмотря на ограниченное количество исследований, полученные в ходе клинической апробации результаты показывают перспективность применения глазных лекарственных пленок в качестве альтернативы традиционно используемым в офтальмологии методам лечения. Эффективность и безопасность ГЛП подтверждается не только достижением показателей, сравнимых, а иногда и опережающих (превышающих) по качеству стандартную терапию, но и снижением системных побочных эффектов, сокращением времени лечения с сопутствующим обеспечением комфортного восстановления, а также уменьшением количества медицинских вмешательств, что ведет к минимизации риска врачебной ошибки и перекрёстной контаминации.

1.7. Технология глазных лекарственных пленок

Вспомогательные вещества, используемые при разработке ГЛП, предназначены обеспечивать контролируемое высвобождение АФИ из полимерной основы за определенное время и придавать необходимые технологические характеристики лекарственной форме. Наиболее значимым вспомогательным веществом для пленок является пленкообразующий полимер, который, может быть, биodeградируемым или нет, а также иметь различную химическую природу (природные, синтетические, полусинтетические) (Таблица 1.3).

Таблица 1.3 – Пленкообразующие полимеры при разработке ГЛП

Класс пленкообразующих полимеров	Примеры	Коммерческое наименование, производитель	Диапазон рабочих концентраций
Природные полимеры			
<i>Производные альгиновой кислоты</i>	Альгинат натрия	Protanal® (DuPont) [45]	1,0 – 5,0 %
<i>Хитозан</i>	Хитозан	Хитозан; Поли(бета-(1,4)-2-амино-2-деокси-D-глюкоза) (Acros Organics)	1,0 – 2,5 %
<i>Желатин</i>	Желатин	Желатин [75]	40,0 – 70,0 %
Полусинтетические полимеры			
<i>Производные целлюлозы</i>	Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ); Этилцеллюлоза (ЭЦ); Гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ); Метилцеллюлоза (МЦ); карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ)	Klucel® (Ashland); Natrosol® (Ashland) [45]	0,5 – 5,0 %

Продолжение Таблицы 1.3

Камеди	Ксантановая камедь	Vanzan [®] (Vanderbilt Minerals) [45]	0,5 – 2,5 %
	Геллановая камедь	Gelrite [®] (Sisco Research Laboratories)	0,5 – 2,5 %
Синтетические полимеры			
Полиполимеры	Поливиниловый спирт	-	50,0 – 60,0 %
	Поливинилпирралидон (ПВП)	PVP K-30 [®] (BASF) [51]	15,0 – 40,0 %
	Иные сополимеры	Eudragit R/S 100 [®] (BASF) [49]	7,0 – 25,0 %

По происхождению пленкообразующие полимеры классифицируются на природные, синтетические и полусинтетические. К природным вспомогательным компонентам, применяемым в технологии производства ГЛП, относят ксантановую и геллановую камеди, хитозан, альгинаты, желатин и др. К преимуществам их применения относят биосовместимость, низкую токсичность и биоразлагаемость. Основным их достоинством является зачастую собственный фармакологический эффект, который усиливает основное фармакотерапевтическое действие препарата [45]. В настоящее время большим потенциалом в области систем доставки лекарственных средств пользуется хитозан. Это связано с тем, что хитозан обладает хорошими мукоадгезивными свойствами в основном благодаря положительному заряду (электростатическому притяжению), который увеличивает адгезию к слизистой оболочке, тем самым обеспечивая пролонгированное действие лекарственного препарата и его высокую концентрацию в месте введения [115, 146]. Его достоинством является проявление широкого спектра антибактериальной активности, антиоксидантное и фунгистатическое действие, противоаллергические свойства и др. [22]. В работе Fulgêncio Gde O. и соавт. было проведено *in vivo* исследование эффективности глазной пленки, содержащей тимолола малеат и хитозан. Эксперимент проводился путем сравнения различных методов введения тимолола: инстилляционным методом путем закапывания 0,5 % раствора

действующего вещества или введением ГЛП тимолола с хитозаном в нижний свод конъюнктивального мешка кроликов. В результате исследования была выявлена эффективность и безопасность использования ГЛП в качестве альтернативного лечения и профилактики глаукомы [82]. Наряду с хитозаном, в технологии ГЛП в качестве пленкообразователей используются альгинаты и их комбинации с различными синтетическими и природными полимерами. Альгинаты представляют собой соли альгиновой кислоты и ее производные, наиболее распространенным из которых является альгинат натрия, который образует ионные связи с АФИ и пролонгирует местное действие препарата [110]. По химической структуре данные биополимеры – это анионные полисахариды, состоящие из блоков 1,4-связанных остатков бета-маннуроносовой кислоты и альфа-гулууроносовой кислоты. В качестве пленкообразователя исследователями Mohammad Sadeghi A. и соавт. был выбран модифицированный альгинат натрия, обуславливающий контролируемое высвобождение. После проведения эксперимента было установлено, что ГЛП на основе липофильного модифицированного сополимера альгината и лизенолида показала наилучшие результаты по продолжительности высвобождения лекарственного средства (70,0 % и 80,0 % в течение 12 и 24 часов), что, безусловно, является важным фактором в процессе контролируемой доставки АФИ [118].

Синтетические полимеры и сополимеры являются стабильными, поскольку в полной мере позволяют спрогнозировать технологические и фармацевтические параметры готовой лекарственной формы, а также улучшают ее физические свойства. В качестве синтетических полимеров, применяемым в офтальмологии, обычно используют производные акриловой (карбомеры) и метакриловой кислот, поливинилового спирта, полимеры этиленоксида и их производные [31]. Широкое использование поливинилового спирта связано с его стабильностью, биосовместимостью и химической инертностью, что делает его безопасным для применения в составе различных лекарственных форм [106].

К полусинтетическим полимерам, применяемым в технологии изготовления офтальмологических лекарственных форм, относятся производные целлюлозы,

такие как метил- и этилцеллюлоза, карбоксиметил- и натрий-карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) и др. [24]. ГПМЦ — это эфир целлюлозы, широко применяемый в рецептуре лекарственных средств за счет таких свойств, как высокая биосовместимость, растворимость в воде, термопластичность и мукоадгезивность [86]. Наряду с ГПМЦ, этилцеллюлоза обладает высокой биосовместимостью, стабильностью (в пределах pH 3–11), хорошей сочетаемостью с широким спектром вспомогательных веществ и большинством пластификаторов. Благодаря своим гидрофобным свойствам ЭЦ снижает проникновение жидкости в твердую полимерную матрицу, и как следствие, способствует длительному высвобождению АФИ. Таким образом, пленки на основе этилцеллюлозы характеризуются хорошей адгезией, механической прочностью и замедленным (контролируемым) профилем высвобождения [125]. В работе Vinod Kombath Ravindran и соавторов было проведено исследование, главной целью которого являлась разработка ГЛП для лечения глаукомы, содержащей в качестве пленкообразователей комбинацию ГПМЦ и поливинилового спирта, этилцеллюлозы и метилакрилата. Исследование показало, что наилучшее контролируемое пролонгированное высвобождение достигалось в комбинации ГПМЦ и поливиниловым спиртом в соотношении 1:1 (99,8 % за 32 часа) [62].

В композицию ГЛП также могут быть включены вспомогательные вещества, способствующие увеличению срока годности ЛС, например, антиоксиданты, регулирующие кислотность вещества, консерванты, обеспечивающие безопасность применения препарата, сводя к минимуму возникновение нежелательных явлений (Таблица 1.4).

Таблица 1.4 – Вспомогательные вещества, используемые при разработке ГЛП

Функции	Примеры	Диапазон используемых концентраций
Пластификаторы	Глицерин ПЭГи (ПЭГ 400, ПЭГ 1500)	2,0 – 10,0 % [45, 51] 0,5 – 10,0 % [74]
Регуляторы pH	NaCl NaOH	20,0 – 40,0 % [51]
Биоадгезивы	Полоксамеры (Kolliphor® P 188, Kolliphor® P 407)	0,5 – 1,0 % [45]

Несмотря на трактовку Фармакопеи о допустимом введении консервантов при разработке композиции ГЛП, не было найдено ни одного исследования на предмет наличия этой функции у вспомогательных компонентов. За более 50 лет существования не было зафиксировано случаев добавления в состав веществ, пролонгирующих сроки годности лекарственного средства, что делает разработку пленок целесообразнее по сравнению с каплями для офтальмологического применения. Известно, что в состав глазных капель вводят консерванты, которые по своей этиологии негативно воздействуют на конъюнктивальные клетки, приводя к их деформации, разрушению и, как следствие, ухудшению или потере зрения, что является терапией, в который риск превалирует над пользой. Также стоит отметить, что зарегистрированные ГЛП не имеют консервантов в своих составах и обладают достаточным для реализации сроком годности. Особенно разработка ГЛП будет актуальна для неустойчивых соединений АФИ, которые легко подвергаются воздействиям температуры, влажности и других факторов окружающей среды, а также реакционноспособны к веществам раствора вспомогательных веществ, например, бактериологические и биологические активные вещества [5].

На фармацевтическом рынке появляется тенденция использования монодозовых упаковок с бесконсервантным составом глазных капель, увеличивая

безопасность применения таких препаратов. Ввиду особенности введения ГЛП лекарственная форма изначально подразумевает индивидуальную упаковку для каждой пленки, что освобождает разработчиков от поиска решений в пролонгации срока годности препарата после первого вскрытия, таким образом смещая акцент на изучение его стабильности при хранении. За счет твердого физического состояния и образования устойчивых комплексов пленкообразователя с АФИ лекарственная форма меньше подвергается развитию микробной контаминации внутри упаковки в сравнении с жидкими глазными формами [56].

Технология производства пленок должна обеспечивать сохранение их целостности в процессе производства, упаковки, хранения и применения. Как и любые глазные лекарственные формы, пленки должны изготавливаться в условиях асептики или с применением стерилизации на этапе приготовления раствора ГЛП, решение о методе изготовления остаётся за производственной площадкой и/или держателем патента на ГЛП. Все технологические процессы могут осуществляться в классе чистоты D, однако этот выбор подразумевает обязательную предварительную стерилизующую фильтрацию полимерного раствора через мембранные фильтры, подбираемые в соответствии с молекулярной массой АФИ ГЛП с последующими стадиями, осуществляемыми в помещениях класса чистоты А. При выборе асептических условий для изготовления препарата каждый этап будет осуществляться в помещениях класса чистоты А, которые обеспечивают наиболее строгое ограничение по предельно допустимому числу частиц в 1 м³ воздуха при определенном размере частиц.

Технологический процесс изготовления ГЛП в промышленных масштабах может быть представлен тремя стадиями – приготовление основы, сушка, резка и упаковка. Приготовление основы может осуществляться тремя способами: методом литья раствора, создания стеклянной подложки и экструзия горячим раствором (Таблица 1.5).

Таблица 1.5 – Преимущества и недостатки методов изготовления основы ГЛП

Метод	Преимущества	Недостатки
Метод литья растворителя (выливания раствора)	<ul style="list-style-type: none"> • Экономичность • Простота воспроизведения • Доступность лабораторного оснащения (перемешивающее устройство и подложка для высыхания) 	<ul style="list-style-type: none"> • Зависимость от реологических свойств раствора или геля, по причине влияния на толщину и скорость высыхания ГЛП, однородность распределения АФИ и самой лекарственной формы по поверхности подложки • Дополнительная деаэрация раствора из-за образования пузырьков воздуха • Сложность технологического трансфера
Метод создания стеклянной подложки	<ul style="list-style-type: none"> • Экономичность • Простота воспроизведения • Доступность лабораторного оснащения (перемешивающее устройство и подложка для высыхания) 	<ul style="list-style-type: none"> • Предварительная подготовка стеклянной подложки с нанесением ГЛП • Невозможность использования дополнительного оборудования для ускорения формирования основы • Сложность технологического трансфера
Экструзия горячим раствором	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие ограничений по использованию растворителей • Стабильность целостности ГЛП за счет процесса продавливания 	<ul style="list-style-type: none"> • Трудность определения плотности ГЛП • Специализированное оборудование

Наиболее распространенным и простым методом изготовления ГЛП является метод литья растворителя или метод выливания раствора. При этом методе АФИ и вспомогательные вещества смешиваются в растворителе на магнитной мешалке или верхнеприводной пропеллерной мешалке, затем раствор разливается в подготовленные подложки с predetermined формой или в иные емкости с заранее известной площадью поверхности для дальнейшего масштабирования процесса. В процессе разработки лекарственного средства ГЛП выливаются в чашки Петри заранее смазанные липофильным веществом, например, вазелиновым

маслом, глицерином, полиэтиленгликолем, для дальнейшего удобства извлечения готовой пленки, после удаления растворителя из формы и резки определенного размера.

При использовании метода создания стеклянной подложки предварительно подготавливают стекло и при комнатной температуре оставляют пленку на 24 часа [85]. Ввиду схожести с вышеуказанным методом, стеклянную подложку не размещают в сушильные приборы (сушильные шкафы, лиофилизаторы), то есть влияние факторов оборудования отсутствует, однако условия потери влаги непредсказуемы и окончание определяется по толщине готового продукта. Также этот метод при техническом трансфере будет дорогостоящим из-за использования помещений только класса А и наличия в них специальной вытяжной системы.

В этом методе пленкообразователь погружается в 1% раствор карбоновой кислоты приблизительно на 24 часа для получения прозрачного раствора. Затем к вышеуказанному раствору добавляют необходимое количество АФИ и остальные вспомогательные вещества с помощью верхнеприводной мешалки с различной насадкой (лопастной, якорной, пропеллерной) в течение 15 минут. Раствор с пластификатором оставляют на поверхности заранее подготовленной стеклянной матрицы на 150 минут для удаления пузырьков воздуха. Используя водорастворимое, нетоксичное, не вызывающее раздражения клейкое вещество, придают пленке заданную форму и размер, затем готовый продукт помещают в монодозовую алюминиевую фольгу и хранят в эксикаторе [77, 104].

Более молодым методом изготовления ГЛП является экструзия горячим расплавом. После 1950 года новый метод стал доминирующим методом производства фармацевтических пленок и метод литья раствора ушел на второй план [112]. Экструзия горячего расплава — это успешный, универсальный и непрерывный термический процесс, который был введен в фармацевцию из пластмассовой, резиновой и пищевой промышленности [113, 132]. Данный метод в основном используется для приготовления аморфных твердых дисперсий с целью улучшения растворимости плохо растворимых АФИ и/или при трудностях удаления растворителя из полимерной основы, таким образом, улучшая

биодоступность препарата при различных путях введения, в том числе через слизистую оболочку глаза [58]. Насколько известно, в настоящее время доступны две ГЛП, производящиеся по технологии экструзии горячего расплава: пленка для местного применения Lacrisert® для облегчения симптомов сухого глаза от умеренной до тяжелой степени и интравитреальный имплантат с дексаметазоном Ozurdex® для лечения отека желтого пятна, диабетического отека желтого пятна и неинфекционного увеита, с несколькими в стадии разработки [67].

Несмотря на тот факт, что при использовании экструзии горячим расплавом стадия сушки пленки исключается, плотность ГЛП получаемой на выходе сложно отрегулировать и проверить, насколько её применение будет комфортно пациентам ввиду низкого значения параметра влажности.

В первом метода литья раствора АФИ и вспомогательные вещества растворяют в растворителе в реакторе с паровой рубашкой (если при использовании определенного АФИ требуется температура) и пропеллерной мешалкой (например, Customized IVEN-3, IVEN, Китай) и далее выливают на подготовленные подложки на ленты в сушильные шкафы (например, ШСВ-3000, НПФ «Термокон», Россия, BINDER GmbH, Германия) до полного застывания, после чего ГЛП передаются на упаковочные линии [116]. Такой традиционный метод изготовления имеет ограничения для крупномасштабного производства, когда производство пленок экструзией позволяет непрерывно получать экономичные полимерные пленки.

Сушка ГЛП на стадиях разработки может проходить как при комнатной температуре, однако этот метод не предназначен для дальнейшего переноса технологии на крупномасштабное производство, так и с использованием оборудования, которое позволит подтвердить воспроизводимость процесса методики и найти оптимальные условия для удаления влаги [52, 90, 96]. Примерами оборудования, используемого для процесса сушки, могут являться дегидраторы (Kitfort KT-1908, Китай) и сушильные шкафы (BINDER BD 56 Avantgarde.Line, BINDER GmbH, Германия, JULABO GmbH, Германия) [116]. Помимо приборов, влияющих термически на удаление влаги ГЛП, также могут использоваться те, в которых есть функция давления и возможность сушить пленки при пониженных

температурах, обеспечивая сохранность термолабильных АФИ, для которых повышение температуры выше нуля является критичным (например, АФИ биологического происхождения), а именно сублимационные сушилки (Harvest right, США) и вакуумные сушилки (НЕТО СТ/DW 60 E, Jouan, Gydevang, Дания, Lödige Druvatherm® Vacuum Shovel Dryer, Германия, Teclen GmbH, Германия) [116, 117].

1.8. Упаковка глазных лекарственных пленок

Для офтальмологических лекарственных форм важным является вопрос сохранения стерильности продукта. Использование многодозовой упаковки для глазных лекарственных пленок не является возможным, так как для ГЛП требуется сохранение стерильных условий хранения, которые не обеспечиваются упаковкой такого типа. В связи с чем, оптимальным вариантом является использование монодозовых контейнеров, позволяющих не только сохранить стерильность и стабильность препарата, но и исключить или свести к минимуму добавление консервантов при разработке композиции лекарственного препарата и защитить пленку от высыхания. Таким образом, наиболее подходящим типом является пленочная контурная упаковка, получаемая из комбинированных материалов методом термозапечатывания, которая включает в себя контурную безъячейковую (стрип) (Рисунок 1.7 А) и контурную ячейковую (блистер) (Рисунок 1.7 Б) виды. В состав композитного материала могут входить такие полимеры как полиэтилен, полиуретан, полиамид, а также алюминиевая фольга. Такая комбинация составляющих упаковки способна придать ей дополнительную жесткость, прочность и повысить барьерные функции (свето- и газопроницаемость) [38, 39, 44, 57, 96].

Прототипом также может служить упаковка по типу контейнера для контактных линзы, состоящая из жесткой пластиковой основы с углублением и закрывающаяся фольгой (Рисунок 1.7 В). В качестве материала основания производителями могут быть выбраны синтетические термопластичные полимеры, такие как полипропилен и его производные. Преимуществом полипропилена

является относительно низкая стоимость, возможность литья под давлением и автоклавирования [8, 56].

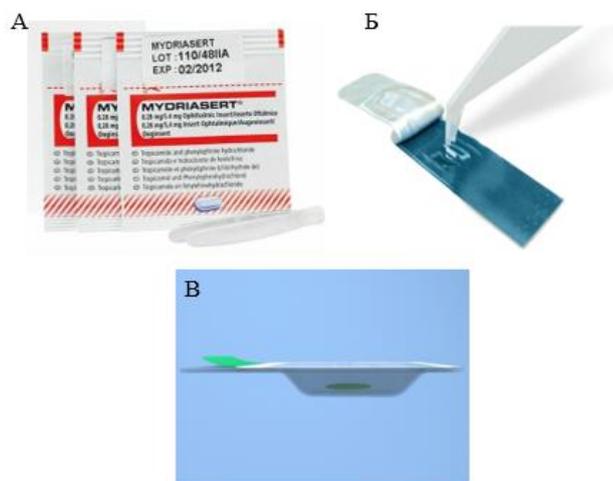


Рисунок 1.7 – Виды упаковок ГЛП: А - Первичная контурная безъячейковая упаковка препарата Mydriaserit®; Б - Первичная контурная ячейковая упаковка препарата Lactiserit®; В - Прототип блистерной упаковки ГЛП по типу контейнера для контактных линз

Спайка подложки для пленки и отрывающегося компонента обычно происходит при температуре в диапазоне 160–190°C, что допустимо при использовании разработанной композиции ГЛП, однако не отвечает требованиям экологичности ввиду единственного метода переработки сжиганием, хотя отличается простотой сдачи в переработку путем выбрасывания в контейнер для мусора, предназначенный для пластика [94].

Для светочувствительных компонентов ГЛП данный вид упаковки не является оптимальным из-за отсутствия защитного слоя от УФ-излучения, если пациент осуществляет хранение препарата не в отведенном месте и без вторичной упаковки. Поэтому было разработано дополнительное покрытие для устранения преждевременного воздействия на светочувствительные продукты. Покрытие представляет собой прикрепляемое или присоединяемое/приклеиваемое покрытие/затенение, используемое на поверхностях существующей первичной упаковки из полимерных материалов, пропускающих световые лучи.

Светозащитное покрытие, формируемый под давлением композит из двойной полиэфирной пленки и алюминиевой фольги, наносят сразу после стерилизации на наружную часть полимерной подложки, что не влияет на процессы термосварки или стерилизации (если производство происходит с финишной стерилизацией), применяемые на стадии упаковки ГЛП, которые являются двумя процессами, обеспечивающими целостность и стерильность барьера упаковочной системы. Кроме того, данное покрытие не входит в контакт с содержимым упаковки, сохраняя качество лекарственного препарата (Рисунок 1.8).

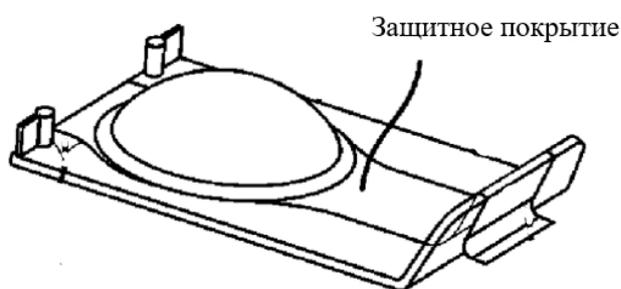


Рисунок 1.8 – Упаковка ГЛП с защитный покрытием [30]

Таким образом, это решение устраняет опасения в отношении выщелачивания молекул полимера упаковки под воздействием ультрафиолета и титана диоксида, если упаковка окрашена в белый цвет.

Доступность оборудования и материалов для первичной упаковки делает блистеры под контактными линзами перспективным, но не экологичным решением для разработчиков. Усовершенствование подобной упаковки для повышения степени защиты от солнечных лучей или при включении светочувствительных компонентов в состав ГЛП позволяет использовать одно и то же оборудование, дополняя стадию упаковки одним процессом, нанесением алюминиевого слоя на полимерную подложку [27, 30].

Наиболее часто используемое оборудование для упаковки ГЛП производится и поставляется из США (DAC International), Европы (например, компании KOCH Pac-Systeme GmbH, Германия, GTE B.V., Нидерланды, IMA AUTOMATION, Италия) и Китая (компании Wenzhou WEIPAI Machinery Co.,Ltd, Pharmec Technologies Co., Ltd.), как более дешевый и не менее надежный вариант с гарантией обслуживания. В условиях импортозамещения на российском рынке фармацевтического и парафармацевтического оборудования доступны варианты оснащения производств и лабораторий отечественными компаниями Farmores, Аврора. Поэтому вариант стандартной упаковки имеет место быть на производствах, не планирующих закупку более инновационной техники, какой является Rohrer R560 Blister Machine, Австрия.

Несмотря на вышеперечисленные варианты первичных упаковок ГЛП, отвечающих требованиям приверженности во время перевозки и хранения лекарственного препарата, некоторые пациенты испытывают затруднение, связанное с изъятием ГЛП из упаковки, вследствие чего препарат становится непригодным для дальнейшей терапии. Кроме того, ГЛП часто может прилипнуть к внутренней поверхности подложки или закрывающей сверху слоя алюминия в комбинации с поливинилхлоридом и может потеряться или повредиться при открытии упаковки. Следовательно, существует потребность в совершенствовании упаковки для офтальмологической лекарственной формы, обеспечивающая легкий доступ к ее содержимому. Данная потребность удовлетворяется внедрением в полимерную упаковку мешочка из полимерного материала (например, полиуретана с подложкой праймером) (Рисунок 1.9) [26].

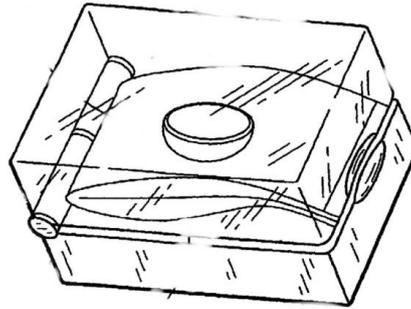


Рисунок 1.9 – Усовершенствование упаковки ГЛП внутренним мешочком [26]

Мешочек закреплен к обеим частям упаковки к каждому краю, сохраняя герметичность упаковки. Лишь при открытии, которое возможно осуществлять со стороны выемок на пластмассовых сторонах упаковки, применив усилия, мешочек образует ровную поверхность, на которой отчетливо видна ГЛП и пациент, заметив ее, захватит стерильным пинцетом (Рисунок 1.10).

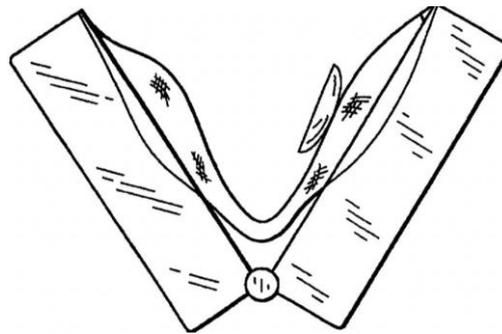


Рисунок 1.10 – Упаковка с ГЛП с мешочком в открытом состоянии [26]

Применяя данный вариант изобретения, упаковка производитель увеличивает отходы полимерных материалов при браке и дальнейшей утилизации, а также увеличивает стоимость продукции.

Со стороны пациента несмотря на перечисленные преимущества, при транспортировке вне вторичной упаковки любое нажатие под тяжестью разгерметизирует упаковку, которая перестанет отвечать требованиям

стерильности, и, следовательно, дальнейшее применение ГЛП из такой упаковки рискованно ввиду повышения вероятности возникновения нежелательных реакций.

Для снижения риска микробной контаминации при введении в комплекте с ГЛП должен прилагаться аппликатор (пинцет с резиновым наконечником), снабженный внешней упаковкой в виде пластикового контейнера для защиты от загрязнений и возможности хранения после использования (Рисунок 1.11 А) [57]. Кроме того, первичная упаковка так же может содержать вспомогательные элементы, такие как пенопластовые вкладыши-держатели, необходимые для предохранения содержимого от разрушения при перемещении и удобства изъятия лекарственного препарата (Рисунок 1.11 Б) [74].

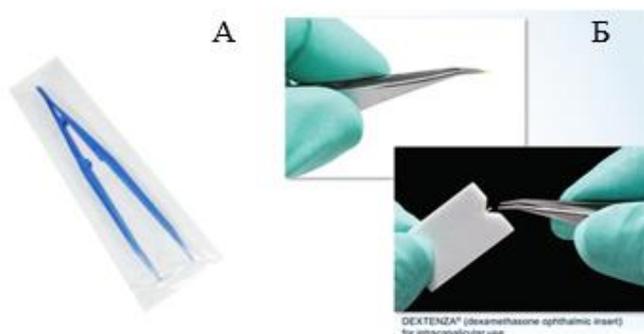


Рисунок 1.11 – Дополнительные комплектующие средства упаковки ГЛП: А - Аппликатор для введения ГЛП (пинцет); Б - Пенопластовый вкладыш-держатель препарата Dextenza®

1.9. Биодegradация глазных лекарственных пленок

Один из показателей качества биоразстворимых пленок является «Биодegradация». Данный показатель характеризует способность глазной пленки распадаться в жидкой среде за определенный промежуток времени. Этот показатель детерминируется в ГФ XV ОФС.1.4.1.0035 «Пленки» как «Время растворения», испытание которого обязывает проводить ГЛП из биоразстворимых полимеров. При разработке лекарственного средства должны быть

регламентированы такие критерии, как среда растворения, условия проведения испытания, количество образцов, время растворения. В случае отсутствия вышеперечисленных условий проведения опыта ГЛП должны раствориться в растворе натрия хлорида 0,9 % в течение 2–3 часов. Однако, несмотря на стандартизованность физиологического раствора, место применения лекарственной формы – слизистая оболочка глаза, омываемая слезной жидкостью, в составе которой содержатся другие ионы (например, ионы магния, фосфора, калия, железа) и вещества биологической природы, особенно при воспалительном процессе, сопровождающий бактериальные заболевания (С-реактивный белок, общий белок и др.) [44]. Поэтому в экспериментальной части разработки ГЛП комбинированного действия был использован раствор «искусственный слезы» (рН=6,8) в качестве среды растворения.

Нормативная документация для выбора оборудования при проведении эксперимента по определению показателя «Время растворения» или «Время биодеградации» отсутствует, ввиду чего исследователи используют различные методики, которые возможно воспроизвести в условиях государственных лабораторий при регистрации лекарственного препарата по национальным правилам или по регламентирующим правилам ЕАЭС. Существуют несколько описанных методик, разработанных исследователями. Измерение проводят с помощью тестера распадаемости, в каждую из шести трубок которого помещают по одному образцу из отобранных проб. В сосуд с жидкостью опускают корзину прибора, спустя время описывают состояние лекарственной пленки. Образец считается полностью распавшимся, когда нет никакого остатка или остаток представляет собой мягкую массу, которая разрушается при легком прикосновении стеклянной палочки [33].

Метод, используемый в работе, является наиболее простым, не требующим специализированного оборудования, заключается в том, что фрагмент ГЛП заливают слезной жидкостью в лабораторном стакане и засекают время, наблюдая, пока полимерный фрагмент не растворится, то есть потеряет очертания и не будет соприкасаться со стеклянными поверхностями [48, 78, 112].

1.10. Стандартизация глазных лекарственных пленок

Выбор и оценка показателей качества является частью стандартизации готовой лекарственной формы. При разработке лекарственного средства исследователи опираются на фармакопеи, чтобы провести поиск и анализ параметров качества для ГЛП. В ходе исследования, согласно нормативной документации, авторы обычно анализируют ГЛП по следующим критериям: «Описание», «Размеры пленки» (длина, ширина, толщина и вес), «Однородность дозирования», «Однородность массы», «Потеря в массе при высушивании», «Процент поглощения влаги», «Время растворения», «рН раствора», «Тест растворения», «Стерильность». Однако перечисленные параметры в совокупности не смогут охарактеризовать качество ГЛП, так как не учитывают всех особенностей её применения, а именно - размещение её на нижнее веко, где происходит контакт лекарственного препарата с клетками слизистой оболочкой. Поэтому в настоящее время разработка ГЛП также сопровождается исследованиями параметров «Степень набухания», «Адгезия», «Прочность при складывании», «Прочность на растяжение» и тест на раздражение (НЕТ-САМ) [46, 81, 108, 113].

Для изучения степени набухания пленок при воздействии на них водной среды предварительно взвешенные ГЛП погружали в планшет, содержащий фосфатный буфер 0,1 М с рН 7,4 при 37 °С. Образцы извлекали из фосфатного буфера через равные промежутки времени и повторно взвешивали после удаления избытка поверхностной среды с помощью фильтровальной бумаги. Степень набухания рассчитывали по формуле:

$$\text{степень набухания (\%)} = \frac{\text{масса ГЛП после (г)} - \text{масса ГЛП до (г)}}{\text{масса ГЛП до (г)}} \times 100 \%$$

Для определения стабильности ГЛП в сухих и влажных условиях определенное количество каждой пленки помещали в эксикатор, содержащий безводные хлорид кальция и хлорид алюминия с влажностью 79,5 %. Через трое

суток (72 часа) вкладыши извлекали из эксикатора, снова взвешивали и определяли процент потери влаги по формуле:

$$\text{степень потери влаги (\%)} = \frac{\text{масса ГЛП до (г)} - \text{масса ГЛП после (г)}}{\text{масса ГЛП до (г)}} \times 100 \%$$

Также этот параметр регламентируется Фармакопеей ЕАЭС как «Потеря в массе при высушивании», что делает модификацию метода допустимой для сравнения достоверности результатов эксперимента по этому показателю качества.

Испытание ГЛП по показателю «Мукоадгезия» является ключевым параметром качества, так как его результаты демонстрируют силу контакта пленки со слизистой оболочкой глаза, исходя из чего можно предположить степень биодоступности и полноты высвобождения АФИ из пленки локального действия. Адгезивные свойства определялись механическим методом, то есть определяли нагрузку, которую выдерживает система в эксперименте на отрыв. Для определения адгезии образцов в качестве модели слизистой поверхности оболочки был использован раствор муцина в концентрации 20%, нанесенный на стекло, которое заранее покрыли марлевой поверхностью. Образцы пленок размером 4,5 x 2 см выполняли роль адгезива. Определяли усилия отрыва от глазных пленок, взвешивая груз, при котором фиксировали момент отрыва.

Для проверки на степень раздражающего действия слизистой оболочки глаза (отсутствие местно-раздражающего действия) при разработке ГЛП исследования могут быть проведены как на лабораторных животных (например, кроликах альбиносах), так и на группах пациентов [38, 87, 102]. Несмотря на строгую регламентированность исследования и достоверность их результатов, такие методы подходят для разработок лекарственных средств крупных фармацевтических компаний, способные обеспечить финансовые и временные траты. Поэтому в 1986 году был придуман альтернативный HET-SAM тест (тест на хориоаллантаоисной мембране), который демонстрирует степень раздражимости применения ГЛП на хориоаллантаоисной мембране зародышей курицы [137]. Далее этот метод подвергался исследованиям, в которых доказывались сопоставимость

результатов, полученных на лабораторных животных и куриных эмбрионах [56, 136, 137]. В связи с высокой степенью достоверности результатов НЕТ-САМ теста применение его в разработке ГЛП является оптимальной альтернативой определения раздражимости в более регламентируемых на государственном уровне исследованиях, какими являются доклинические и клинические методы [81, 106, 113, 137].

Также важно упомянуть параметр тест «Растворения», который проводят с целью определения количества действующего вещества, которое за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения. Особенно данный показатель является значимым критерием для оценки фармацевтических свойств лекарственных препаратов с модифицированным и контролируемым высвобождением [108]. В своих работах исследователи используют одну из трех методик теста «Растворение»:

1) Диффузионная ячейка Франца (Рисунок 1.12). Донорный отсек с испытуемым образцом и камера высвобождения, в которой находится рецепторная среда в виде фосфатного буферного раствора с рН 7,4, составляют диффузионную ячейку. Отсек и камера разделены мембранной, обеспечивающей контакт со средой и предназначенной для диффузии и высвобождения АФИ из пробы.



Рисунок 1.12 – Прибор для проведения высвобождения в диффузионной ячейке Франца [51]

Ячейка Франца помещается в водяную баню для поддержания температуры в пределах $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Для перемешивания буферного раствора также предусмотрена магнитная мешалка. Тестируемый образец диффундирует через мембрану в камеру рецептора, из которого в дальнейшем происходит отбор проб с восполнением рецепторной среды. Дальнейший анализ аликвоты проводят с помощью методов спектрофотометрии [72, 110].

2) Аппарат «Вращающаяся корзинка» (Рисунок 1.13). Прибор состоит из сосуда для растворения с полусферическим дном, двигателя с регулятором скорости и перемешивающего элемента, состоящего из вертикального вала с прикрепленной к нижней части цилиндрической корзиной. Для сравнительной кинетики растворения в случае глазных лекарственных пленок в качестве среды используется «искусственная слеза». В ходе эксперимента осуществляется отбор аликвоты раствора, который анализируется с помощью спектрофотометра [23, 72, 95, 138].

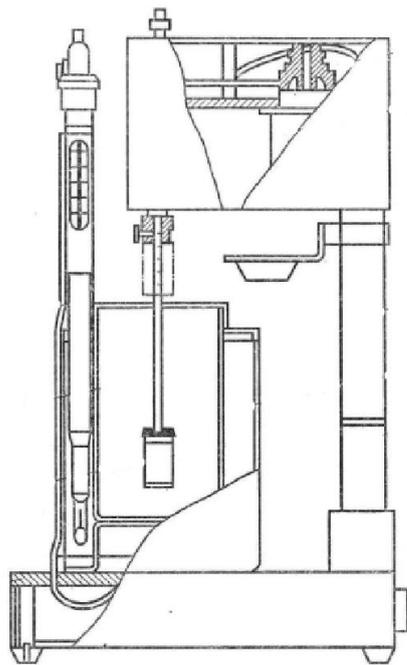


Рисунок 1.13 – Прибор «Вращающаяся корзинка» типа 545-АК-7 [6]

3) Диализ через полупроницаемую мембрану (Рисунок 1.14). Прибор состоит из наружного стеклянного сосуда - термостатируемого стакана и внутреннего сосуда без дна - диализной трубки. В качестве полупроницаемой мембраны чаще всего используют целлофановую пленку. ГЛП наносят на мембрану, закрепленную на диализной трубке, после чего установку вносят в рецепторную среду наружного сосуда. Основание трубки должно быть погружено в жидкость не более чем на 2 мм. В случае офтальмологической лекарственной формы, рецепторной средой служит «искусственная слеза» или вода для инъекций. Стакан с трубкой термостатируют при постоянной температуре $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Отбор проб проводят через равные промежутки времени с восполнением рецепторной среды и анализируют с помощью спектрофотометрических методов [95, 135].

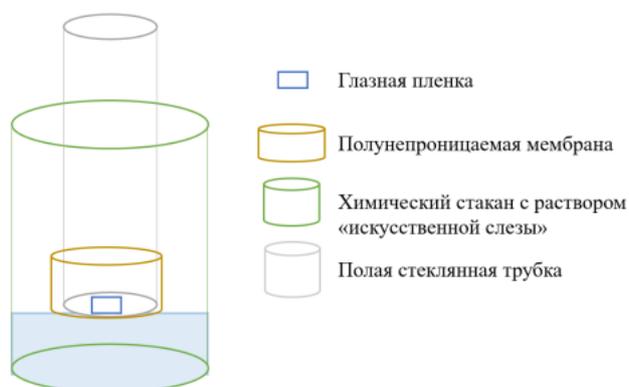


Рисунок 1.14 – Схематичное изображение проведения диализа через полупроницаемую мембрану

При тестах высвобождения АФИ из лекарственного препарата важную роль играет полупроницаемая мембрана, на которую размещают лекарственную форму. В качестве доступной мембраны для проведения эксперимента по высвобождению АФИ можно использовать эластичную и плотную, состоящую из полидиметилсилоксана, а также, менее доступную на рынке, жесткую и пористую, изготовленную из диоксида циркония [73].

Эксперименты по высвобождению через полупроницаемую мембрану АФИ напрямую зависят от молекулярной массы субстанции, так называемый

термин отсечение по молекулярной массе (с англ. Molecular weight cut-off (MWCO)). Показатель MWCO обозначает молекулярную массу, ниже которой молекулы могут свободно перемещаться через мембрану, обычно показатель превышает в 12–70 раз молекулярную массу АФИ. В научной литературе есть некоторые экспериментальные данные, например, в исследовании [55, 56, 144] рекомендуют, чтобы точка отсечения примерно в 100 раз превышала молекулярную массу АФИ. Таким образом создавая оптимальные условия для высвобождения конкретного АФИ, разработка лекарственной формы сопровождается наиболее достоверными результатами, что обеспечивает заложенное качество на протяжении всего срока годности лекарственного препарата, отражающейся при изучении его стабильности.

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 1

1. Для терапии бактериальных офтальмологических инфекций в фармакологической практике используются лекарственные средства, содержащие антибиотики фторхинолового ряда, к которым относится моксифлоксацин гидрохлорид ввиду обширного диапазона действия на микроорганизмы, минимального риска развития нежелательных реакций и низкой степени развития антибиотикорезистентности. Лекарственные препараты, применяемые в офтальмологии, представлены на рынках в виде глазных капель, однако жидкая лекарственная форма проигрывает по своим свойствам твердой дозированной лекарственной формой, какой является ГЛП. В связи с этим разработка ГЛП с моксифлоксацином является перспективной областью фармацевтической разработки для лечения глазных инфекций.

2. Включение в композицию лекарственного средства дополнительных АФИ (декспантенол) и вспомогательных веществ, обладающих гидратирующим действием (гиалуроновая кислота), ведёт к расширению области применения антибактериальных препаратов, а именно: не только при лечении бактериальных заболеваний, но и при травмах глаза, где высок риск развития инфекции и повреждены эпителиальные клетки роговицы, а также в постоперационных практиках.

3. Такая лекарственная форма, как ГЛП, была разработана и широко применялась в офтальмологической практике на территории СССР, однако спустя время на территории России её использование прекратилось, что подтверждает наличие лишь в ГРЛС 1 наименования ГЛП и невозможность приобретения в розничной сети. В мире ГЛП разработаны и зарегистрированы для лечения синдрома сухого глаза, для создания мидриаза перед диагностикой или операцией и для лечения противовоспалительных заболеваний. Поэтому потребность в лекарственных средствах для антибактериальных терапий не закрыта, в том числе, и на мировом рынке.

4. Несмотря на успешное прохождение ГЛП клинических исследований, результаты которых демонстрируют явные преимущества, в мире зарегистрировано лишь 4 наименования ГЛП. Предположительно тенденция к разработке с ограниченностью вывода на рынок обуславливается отсутствием надлежащей информированности медицинского персонала о твердой лекарственной форме, в отличие от традиционной офтальмотерапии, в связи с чем распространение информации о ГЛП, а именно о доказанной эффективности, безопасности и увеличению продолжительности действия АФИ на слизистой оболочке глаза, через фармацевтические компании. Композиции ГЛП содержат в себе минимальное количество вспомогательных веществ, способных повредить клетки роговицы или вызвать системное побочное действие, а также все вещества доступны для приобретения на локальных рынках. Основным вспомогательным веществом является пленкообразователь, который формирует основу ГЛП и классифицирует как биodeградируемую или недеградируемую ГЛП. Также в композиции ГЛП используют пластификаторы, регуляторы pH, биоадгезивы, повышающие приверженность терапии, создающие более оптимальные параметры качества и стабильность при хранении лекарственного средства. Изготовление ГЛП в промышленных масштабах является относительно простым процессом, не требующего формоспецифичного оборудования и персонала, обладающего специализированными редкими навыками или знаниями.

5. Определение биodeградации ГЛП не регламентировано нормативными документами, однако, является ключевым параметром при использовании биodeградируемого полимера на этапе фармацевтической разработки, что также повлияет на качество лекарственного препарата. Исходя из вышесказанного, исследователи разрабатывают свои методы оценки этого параметра качества в зависимости от оснащенности лабораторий фармацевтической разработки.

6. Разработка лекарственного препарата включает себя не только оценку по параметрам, регламентирующим государственными фармакопеями, но также другими фармацевтическими параметрами, влияющими на качество ГЛП от первой

стадии изготовления и до её применения пациентами, методология определения подобных показателей качества разрабатывается исследователями.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования в ходе разработки ГЛП и её анализа параметров качества проводились на кафедре фармацевтической технологии Института Фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского университета.

2.1. Материалы исследования

Материалами исследования являются действующие и вспомогательные вещества (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Вещества, используемые при разработке ГЛП

Действующие вещества	
Функция	Наименование
<i>Антибактериальный компонент</i>	Моксифлоксацина гидрохлорид
<i>Ранозаживляющий компонент</i>	Декспантенол
Вспомогательные вещества	
Функция	Наименование
<i>Пленкообразователи</i>	Гидроксиэтилцеллюлоза, альгинат натрия, ксантановая камедь, геллановая камедь, гиалуроновая кислота
<i>Вещества, повышающие мукоадгезию</i>	Полоксамеры
<i>Пластификаторы, солюбилизаторы</i>	Пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин
<i>Растворитель</i>	Вода для инъекций

1. **Моксифлоксацина гидрохлорид** (ФС.000715-081118, Номер CAS: 186826-86-8, Neuland Laboratories Limited, Индия)

Гигроскопичный кристаллический порошок или кристаллы от светло-жёлтого до жёлтого цвета, умеренно растворим в воде. Моксифлоксацин представляет собой антибиотик фторхинолонового ряда IV поколения, активно проникающий в ткани глаза и широко применяющийся для лечения бактериального конъюнктивита,

кератита, кератоконъюнктивита и профилактически при рефракционных операциях и операциях по удалению катаракты [76].

2. **Декспантенол** (Европейский стандарт (Евр. Фарм), артикул 53810622, Производитель: BASF, Германия)

Молекулярная масса 205.25г/моль. Плотность 1,20 г/мл.

Прозрачная вязкая жидкость, почти без запаха. Применяется в фармацевтической промышленности в качестве регенерирующего вещества поврежденных тканей после физических и химических повреждений (например, травм, ожогов).

3. **Гиалуроновая кислота** (PrincipHYAL CUBE³, Производитель: ROELMI HPC Srl, Italy)

PrincipHYAL CUBE³ представляет собой запатентованную смесь субстанции гиалуроновой кислоты и её солей с различной молекулярной массой – от 5 до 3000 кДа. Вспомогательное вещество способствует медленному высвобождению антибиотика и придает пролонгированный эффект высокомолекулярному защитному барьеру от воздействий окружающей среды, в связи с чем субстанция способна образовывать матрицу для АФИ, при этом оказывать увлажняющее действие не только на поврежденной или воспаленной поверхности, но и на здоровые клетки эпидермиса.

4. **Гидроксиэтилцеллюлоза** (Natrosol® ННХ 250, Производитель: Ashland, США)

Белый аморфный порошок, легко растворимый в воде. Гидроксиэтилцеллюлоза – это неионогенный водорастворимый полимер, широко используемый в фармацевтических препаратах. Благодаря своей разветвленной структуре связывается с молекулами АФИ, обеспечивая их пролонгированное высвобождение, также обладает свойствами пленкообразователя и загустителя (агента, меняющего реологические свойства растворов).

5. **Альгинат натрия** (Protonal® CR 8133) (C₆H₇O₆Na)_n (Производитель: DuPont, США)

Светло коричневатый аморфный порошок. Применяется в фармации в качестве загустителя лекарственных форм, для целей разработки ГЛП – биodeградируемого пленкообразователя.

6. **Ксантановая камедь** (Xantural® 180) ($C_{35}H_{49}O_{29}$)_n (Производитель: CPKelco, США)
От белого до желтого цвета аморфный порошок, без запаха. Камедь — это природный биodeградируемый полимер, применяющийся в качестве пленкообразователя (для твердых лекарственных форм) или загустителя (для жидких лекарственных форм).
7. **Пропиленгликоль** (ГФ XV, ФС.2.1.0169.18) $C_3H_8O_2$ (Производитель: Dow Europe GmbH, Германия)
Молярная масса 76,09 г/моль. Вязкая, гигроскопичная, прозрачная жидкость без запаха, смешиваемая с водой. В фармацевтической промышленности используется как плёнообразователь, загуститель. Также способен выполнять роль агента, задерживающего влагу на слизистых оболочках.
8. **Полиэтиленгликоль** (Kollisolv® PEG 400 (Производитель: BASF SE, Германия))
Бесцветная и безвкусная жидкость комнатной температуры, без запаха. Вещество легко растворимо в воде, этаноле, ацетоне, гликоле и хлороформе и нерастворим в эфире, парафине, маслах и жирах. Полиэтиленгликоль используется в качестве растворителя и солюбилизатора для активных веществ и вспомогательных веществ в жидких и полутвердых препаратах
9. **Геллановая камедь** (Производитель: Xinjiang Fufeng Biotechnologies Co., Ltd, Китай)
Белый кристаллический порошок без вкуса и запаха, способный повышать вязкость в диапазоне концентраций 0,06–0,60 %. Для полного растворения в воде следует учитывать температуру перемешивания, стабильность pH и температуру охлаждения. Геллановая камедь является природным полисахаридом, получаемым после метаболизма микроорганизмов *Sphingomonas elodea*.
10. **Полоксамер** (Kolliphor® P188, Производитель: BASF, Германия)
От белого до слегка желтоватого цвета крупнозернистый порошок восковой консистенции, без запаха, легко растворимый в воде. Полоксамер в фармацевтической композиции выступает в роли пенетратора, то есть, воздействуя на мембрану эпителиальных клеток глаза АФИ, легче проникает через фосфолипидный барьер, а также увеличивает показатель мукоадгезии, при чем

ГЛП стабильнее держится на слизистой оболочке, вследствие чего возрастает степень приверженности пациентов к терапии этой лекарственной формой.

11.Полоксамер (Эмуксол-268, Производитель: АО «НИОПИК», Россия)

Воскообразное или чешуйчатое вещество от белого до кремового цвета, без запаха.

Средняя молекулярная масса расчетная 13000 Да (по паспорту 10000 ± 3000 Да).

12.Глицерин (ГФ XV, ФС.2.2.0006.15) $C_3H_5(OH)_3$ (Производитель: ООО «Тульская фармфабрика», Россия)

Молярная масса 92,09 г/моль. Прозрачная, бесцветная или почти бесцветная, сиропообразная жидкость без запаха. Гигроскопичен, смешивается с водой.

Вспомогательное вещество повышает вязкость раствора, способствует проникновению молекул АФИ через липидный слой, выступает в качестве увлажняющего компонента, увеличивая показатель мукоадгезии.

13.Вода для инъекций (ГФ XV, ФС 2.2.0020.18) H_2O

Молярная масса 18,02 г/моль. Бесцветная прозрачная жидкость, не имеет запаха, является универсальным растворителем. Получение воды для инъекций проводилось из воды питьевой методом дистилляции.

2.2. Методы исследования

При создании ГЛП использовали различные методы исследований, а именно: технологические, фармацевтические, физические, физико-химические, химические и микробиологические. Методики исследований проводились согласно Государственной фармакопее XV издания и Фармакопее Евразийского экономического союза, а также согласно ранее опубликованным методикам исследователями, занимавшимися разработкой пленок.

Согласно фармакопейной статье ЕАЭС 2.5.1.22. «Пленки» ГЛП должны быть подвержены испытаниям по показателям «Описание», «Размеры пленки», «Однородность массы», «Потеря в массе при высушивании», «рН раствора», «Время растворения». Также ГЛП были испытаны по параметрам, которые необходимы для сохранения качества лекарственного препарата на всем сроке годности и для повышения удобства применения у пациентов - «Мукоадгезия», «Эластичность», «Тест на раздражимость» и «Осмотическая активность».

ГЛП должны соответствовать ОФС 2.5.3.3. «Лекарственные препараты для офтальмологического применения», лекарственные формы следует тестировать по вышеуказанным показателям и отвечать требованиям стерильности.

Раствор, полученный при растворении ГЛП, исследуют по показателям «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «рН», «Видимые механические включения» в соответствии с общими фармакопейными статьями: 2.1.2.1 «Прозрачность и степень опалесценции жидкостей», 2.1.2.2. «Окраска и интенсивность окраски жидкостей», 2.1.2.3. «Потенциометрическое определение рН» [17].

Размеры пленки. Толщину, длину и ширину ГЛП определяли с помощью микрометра HARDEN 580832 (Китай) (диапазоном измерений 0–25 мм, точность 0,01 мм). Для измерения толщины пленок использовали фрагменты пленок, где отсутствовали элементы деформации (например, пузырьки, поры), на которых

проводили измерение в 5 разных точках и высчитывали среднее арифметическое значение.

Однородность массы. Показатель определяется в соответствии с ФС ЕАЭС 2.1.9.5. «Однородность массы единицы дозированного лекарственного препарата» на 20 образцах глазных пленок путем взвешивания на весах Analytical Balance ME204/A, Mettler Toledo, США, с точностью 0,001 г и рассчитывали стандартное отклонение [17].

Потеря в массе при высушивании. Показатель определяется согласно ФС ЕАЭС 2.1.2.31 Потеря в массе при высушивании на приборе анализатор влажности AND MS-70 (AND, Япония), при 105 °С.

рН раствора. Показатель определяли согласно ОФС «Пленки» ГФ XV издания, используя пробоподготовку ГЛП (на пленки из биodeградируемых полимеров), на приборе ST3100, Ohaus, Германия.

Образец пленки на 1 дозу растворяли в 10 мл свежеприготовленного раствора «искусственной слезы» до полного деградирования и измеряли рН. Эксперимент проводили на 10 образцах каждого состава.

Эластичность. Испытание параметра ГЛП для антибактериальной терапии проводили в соответствии с ГОСТ 14236-81 «Пленки полимерные. Испытание на растяжение» по следующей методике: свежеприготовленные пленки вырезали размером 2 x 5 см и один конец прикрепляли к статическому зажиму, на другой конец пленки прикрепляли корзинку, в которую помещали постепенно грузы разных граммов для определения веса, деформирующим пленку. Эксперимент считали окончанным при полной деформации пленки, то есть, когда расстояние между двумя краями утончалось (не более 1 см) или пленка не разрывалась. Далее взвешивали на лабораторных весах корзинку с грузом и определяли силу, способную вызывать деформацию у пленки, которую рассчитывали по следующей формуле:

$$\sigma = \frac{F}{A}$$

где σ – прочность при разрыве, мПа, F - сила, которая деформировала пленку, H , A – начальное поперечное сечения, мм².

Время растворения. Методика определения показателя отсутствует в нормативной документации, однако, она описана в работах Мизиной П.Г., Гайсиной Г.Я., Азнабаева М.Т. [12, 13, 27]. Для определения показателя «Время растворения» вырезали кусок ГЛП размером 1x1 см и помещали в стакан с 5,0 мл свежеприготовленного раствора, имитирующего слезную жидкость (состав: NaCl 0,67 г, NaHCO₃ 0,20 г, CaCl₂×2H₂O 0,008 г, воды очищенной до 100 г) и засекали время до момента, пока пленка не теряла видимые очертания.

Мукоадгезия. Показатель мукоадгезии является одним из важнейших параметров качества для разработки офтальмологического лекарственного препарата. В основе слезной пленки лежит водно-муциновый гель с растворенными мукопротеидами, с которыми непосредственно контактирует ГЛП. Конъюнктура роговицы и эпителия синтезирует трансмембранные муцины, придающие вязкость слезе, снижая поверхностное натяжение, что защищает оболочку от патогенов из окружающей среды. Для имитации муцинового слоя для эксперимента был использован 20,0 % раствор муцина свиного желудка II типа (SIGMA, Sigma-Aldrich, США). Силу контакта ГЛП с муциновым слоем определяли механическим методом, а именно: рассчитывали нагрузку, выдерживающую в моменте отрыва мукоадгезивной системой. Система состояла из эпителия, то есть раствора муцина, нанесенного на стекло, которое заранее покрыли марлевой поверхностью, а образцы пленок размером 2 x 2 см выполняли роль адгезива. Определяли усилия отрыва от ГЛП, взвешивая груз, при котором фиксировали момент отрыва. Показатель вычисляли по формуле:

$$F = m \times g$$

где, F – сила в моменте отрыва, Н, m – масса, при которой произошел отрыв образца от муциновой поверхности, кг, g – постоянная Ньютона, 9,8 Н/кг [12, 13, 27].

Эксперимент был проведен на 5 образцах для каждого состава.

Тест на раздражимость. Для проверки на раздражение слизистой оболочки глаза был проведен НЕТ-САМ тест (тест на хориоаллантаоисной мембране). Сущность метода состоит в следующем: оплодотворенные куриные яйца массой 50,0-60,0 грамм без дефектов инкубируют при температуре $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ в течение 3 суток, периодически переворачивая, после чего, в экваториальном положении на скорлупе делают отверстие 2x2 см таким образом, чтобы была видна хориоаллантаоисная мембрана, на которую помещают ГЛП и оценивают по параметрам, представленным в Таблице 2.2.[46, 81, 108, 113].

Таблица 2.2 – Оценка раздражимости ГЛП на хориоаллантаоисной мембране куриных эмбрионов

Шкала оценки раздражимости	Значение баллов раздражимости
0	Цвет мембраны неизменен, кровоизлияние отсутствует, отсутствует реакция сосудов
1	Частичное изменение цвета мембраны, отсутствует кровоизлияние, видимое изменение сосудов (форма и/или цвет)
2	Частичное изменение цвета мембраны, присутствует кровоизлияние, расширение сосудов или их усиление цвета
3	Полное изменение цвета, кровоизлияние по всей поверхности контакта пленки с мембраной

Критерии контроля для проведения оценки раздражимости также были воспроизведены согласно исследованиям (Таблица 2.3) [16].

Таблица 2.3 – Критерии контроля ранжирования раздражимости ГЛП на хориоаллантаоисной мембране куриных эмбрионов

Внешний вид контроля	Критерии контроля
<i>Положительный контроль</i>	
	18 % раствор натриевой щелочи

Продолжение Таблицы 2.3

Отрицательный контроль	
	0,9 % раствор натрия хлорида (физиологический раствор)

Осмотическая активность. В нормативной документации отсутствует регламентированное описание эксперимента, его методика определялась согласно работе Ануровой М.Н. и др. [20]. В химический стакан наливали 20 мл имитирующей слезной жидкости, с поверхностью которой соприкасался образец ГЛП размером 2 x 2 см через осмотическую мембрану с размерами пор 14 кДа, взвешивали стакан на весах с точностью до 0,001 г. Термостатировали конструкцию температуре 37,5°C в сушильном шкафу BD 56 (Binder, Германия) в течение 24 часов после чего повторно взвешивали и рассчитывали разницу масс конструкций до и после термостатирования, деленную на массу навески. Эксперимент проводили спустя 1 час и спустя 24 часа на 5 образцах каждого состава [26].

На готовой лекарственной форме, то есть содержащей АФИ в составе, эксперимент проводился на 10 образцах ГЛП на 1 дозу, то есть ширина и длина составляли 5 и 8 мм соответственно, масса 1 образца в диапазоне 0,005±0,001 г.

Стерильность. Испытания на стерильность проводились на базе испытательной лаборатории «АЛБА-ТЕСТ» АНО ЮПК «Прогресс».

Закладывая качество на этапе разработки лекарственного препарата, следует провести оценку параметра качества «Стерильность» с помощью метода мембранной фильтрации, в результате которой ГЛП должна быть стерильна в соответствии с ОФС.1.4.1.003 «Лекарственные формы для офтальмологического применения» и ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность» [17, 143]. Также, вся дальнейшая разработка технологии получения ГЛП происходит по выбранному производителем путем – полностью асептическому или со шприцевой

стерилизацией раствора ГЛП и стерилизацией с помощью гамма-облучения конечного продукта.

Эксперимент был проведен в ламинарной установке Thermo Scientific MSC-Advantage 0,9 (США). От каждого из трех составов было отобрано по 10 ГЛП, приготовленных в условиях асептики. Далее лекарственную форму растворяли в 100 мл стерильного раствора искусственной слезы и перемешивали до гомогенного состояния. Затем отбирали 20 мл приготовленного раствора и переносили на фильтр из полиэтиленсульфона Corning (США) с размером пор 0,22 мкм, который перемещали в предварительно приготовленные тиогликолевые питательные среды для определения стерильности [67, 102, 131]. Среда инкубировали в течение 7 суток в температуре 25 ± 2 °С в ламинаре, все образцы продемонстрировали отсутствие роста микроорганизмов, что свидетельствует о стерильности приготовленных ГЛП в асептических условиях.

Качественная реакция на моксифлоксацина гидрохлорид. Химический метод: 50 мг субстанции растворяют в 5,0 мл воды очищенной, прибавляют 1,0 мл 12,5 % разведенной азотной кислоты, оставляют стоять в течение 5 минут и фильтруют, затем фильтрат демонстрировал характерный белый творожистый осадок после реакции с аммиачным раствором нитрата серебра.

Инструментальный метод: 0,4 грамма моксифлоксацина гидрохлорида растворяют в свежеприготовленном растворе искусственной слезы и анализируют на наличие пика методом спектрофотометрии в УФ и видимой области при длине волны 295 ± 5 нм [40, 47].

Качественная реакция на декспантенол. Химический метод: к 1,0 г субстанции 5 % прибавляют 1,0 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % и 0,1 мл 12,5 % раствора сульфата меди (II) и образуется синее окрашивание [17].

Инструментальный метод: 2,0 грамма декспантенола растворяют в свежеприготовленном растворе искусственной слезной жидкости и определяют пик методом ВЭЖХ/УФ при длине волны 205 ± 5 нм соответственно [88, 99, 108].

Количественное определение. Количественное определение ГЛП было проведено по антибактериальному АФИ, моксифлоксацину гидрохлориду,

методом спектрофотометрии в УФ и видимой области при длине волны 295 ± 5 нм [40, 47].

Количественное определение по декспантенолу проводили методом ВЭЖХ/УФ при длине волны 205 ± 5 нм [28, 99] на спектрофотометре Agilent Cary 60 UV-Vis (Agilent, США).

Высвобождение АФИ. Высвобождение АФИ изучали по методу Крувчинского или методом диализа через полупроницаемую мембрану. Химический стакан на 150 мл наполняли 50 мл свежеприготовленного раствора искусственной слезы. В емкость помещали полую стеклянную трубку, где на один конец прикрепляли диализную пленку с размером пор 14 кДа (Диализный мешок M-Cel, ООО «Росмедбио», Россия), на которую помещалась заранее взвешенная ГЛП, предназначенная на 1 дозу, со следующими параметрами: ширина и длина составляли 5 и 8 мм соответственно, масса 1 образца в диапазоне $0,005\pm 0,001$ г. Термостатировали конструкцию в сушильном шкафу BD 56 (Binder, Германия) 8 часов при температуре $37,5$ °С и с промежутками в час проводили отбор проб по 3 мл, восполняя объем жидкости в химическом стакане. Далее проводили спектрофотометрию для определения высвобождения моксифлоксацина гидрохлорида при длине волны 295 ± 5 нм, для декспантенола количественное определение проводили с помощью ВЭЖХ/УФ при длине волны 205 ± 5 нм.

Температура для проведения теста высвобождения $37,5$ °С была выбрана исходя из литературных данных, в которых демонстрируются модели зараженных бактериальными заболеваниями глаз кроликов, где наблюдалось повышение температуры от стандартных условий на 1–2 °С [18, 24, 139-140].

Эксперимент проводили на 10 образцах трех разных составов разработанной ГЛП.

Цветность раствора и прозрачность раствора. Испытания цветности и прозрачности проводятся для биodeградируемых ГЛП после проведения теста «Время биodeградации» согласно ОФС.1.2.1.0006 «Степень окраски жидкости».

Остальные параметры были оценены согласно частным фармакопейным статьям ГФ XV и Фармакопеи ЕАЭС.

2.3. Разработка аналитической методики количественного определения

2.3.1. Спектрофотометрический метод количественного определения

В ряде исследований препаратов группы фторхинолонов, в частности моксифлоксацина, был использован метод спектрофотометрии, как альтернатива другим, более трудоемким анализам, таким как ВЭЖХ или ИК-спектрометрия [15]. Это оправдано тем, что ВЭЖХ определяет не только количественное содержание лекарственных средства в препарате, но и ряд других показателей, которые обычно не включаются как отдельные характеристики в валидацию аналитических методик. Например, данный тип валидации не регламентирует такой параметр, как «родственные примеси». Также метод ВЭЖХ является дорогостоящим и сложным методом определения качественного и количественного состава, требующего специальных навыков персонала.

Метод спектрофотометрии в УФ-области основан на определении оптической плотности, где ключевую роль, объясняющую физико-химические явления, играет закон Бугера-Ламберта-Бера:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot d,$$

где A – оптическая плотность (экстинкция), безразмерная величина; ε – молярный коэффициент поглощения, л/(моль*см); c – молярная концентрация светопоглощающего вещества в исследуемом растворе, моль/л; d – толщина светопоглощающего слоя, см.

Интенсивность падающего монохроматического свет и света, прошедшего сквозь раствор излучения, взаимосвязаны с оптической плотностью (Рисунок 2.1).

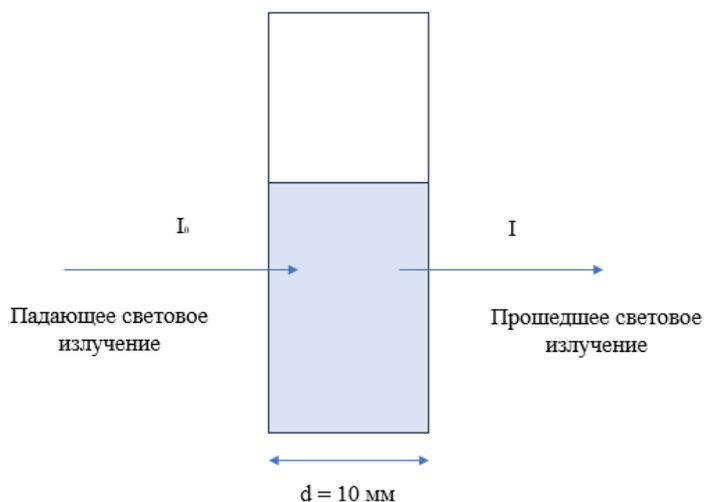


Рисунок 2.1 – Интенсивность прохождения света через кювету

С помощью метода молярных отношений (метод «насыщения») были произведены экспериментальные расчеты соотношения «матрица-пленка», так как он является наиболее распространенным методом исследования комплексных соединений. Метод «насыщения» устанавливает зависимость оптической плотности от концентрации первого компонента при постоянной концентрации второго ($c_2 = \text{const}$) и наоборот выражается функцией:

$$A = f\left[\frac{C(\text{моксифлоксацин})}{C(\text{полимер})}\right].$$

Функция зависимости концентраций антибиотика и пленкообразователя выражается «кривой насыщения», по которой определяется отношение стехиометрических коэффициентов пленкообразователя к числу лигандов (моксифлоксацина гидрохлорида). Абсцисса точки эквивалентности приравнивается количественно к молекулам антибиотика, рассчитанных на одну молекулу комплекса пленкообразователей (гидроксиэтилцеллюлозы и гиалуроновой кислоты). В случае, если полученный график не позволяет четко рассчитать абсциссу точки эквивалентности, то применяется метод аппроксимации прямолинейных участков кривой до взаимного пересечения (кривая АФИ). (Рисунок 2.2).

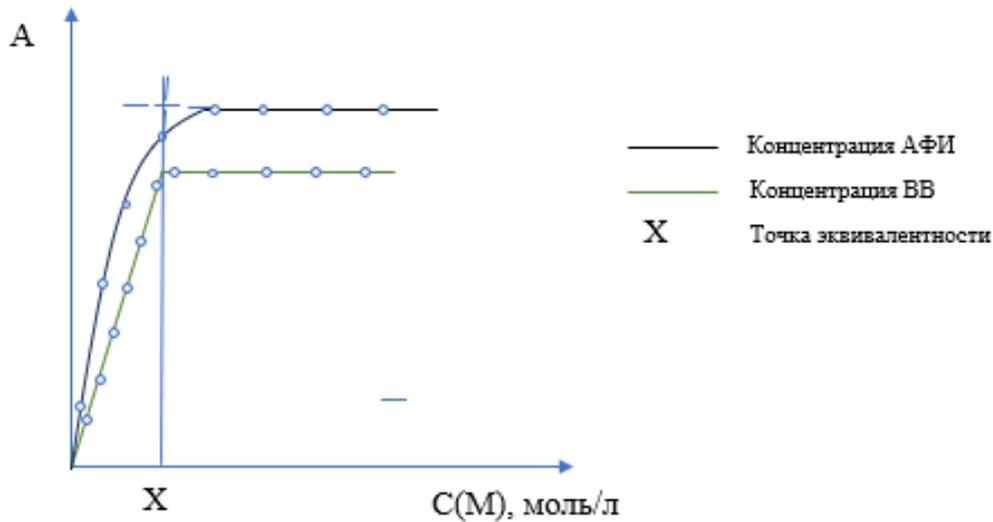


Рисунок 2.2 – График «кривая насыщения», отражающий функцию зависимости концентраций двух компонентов

2.3.2. Метод калибровки как метод количественного определения веществ

Построение калибровочных (или градуировочных) графиков является одним из методов определения концентрации необходимого вещества (аналита) в заданном растворе. Для его построения в рамках спектрофотометрического анализа берут образцы с заведомо известной концентрацией анализируемого вещества, измеряют их оптические плотности, после чего строят график зависимости концентрации от оптической плотности раствора. Так как закон Бугера-Ламберта-Бера свидетельствует о линейности зависимости концентрации от оптической плотности, то графиком калибровки концентрации раствора антибиотика должна быть прямая, выходящая из начала координат. Доказать линейность графика можно с помощью преобразования уравнения, описывающего основной закон фотометрии:

$$A = \varepsilon \cdot c \cdot d,$$

где перемножение толщины светопоглощающего слоя на молярный коэффициент можно выразить неким коэффициентом «k». Тогда получаем уравнение следующего вида:

$$A = k * c \rightarrow y = kx + b - \text{уравнение линейной функции.}$$

Калибровка моксифлоксацина гидрохлорида выполняется для основной экспериментальной части научно-исследовательской работы по количественному определению антибиотика после теста на высвобождение – диализа по Кривчинскому. Для этого необходимо рассчитать концентрации стандартных образцов моксифлоксацина гидрохлорида в соответствующем растворителе, в данном случае был использован свежеприготовленный раствор искусственной слезы.

2.4. Методика определения декспантенола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в ультрафиолетовой области

Для определения декспантенола в ГЛП, а также тесте растворения был выбран метод высоко эффективной жидкостной хроматографии с детектированием в ультрафиолетовой области (ВЭЖХ/УФ), так как АФИ имеет спектр поглощения именно при длине волны 205 ± 5 .

2.4.1. Приготовление модельного образца

Для разделения от вспомогательных компонентов лекарственной формы было решено использовать твердофазную экстракцию на патронах С8, поэтому методика пробоподготовки приобрела следующую конфигурацию: ГЛП растворяли в буферном растворе с рН = 9,5 (10 мл), затем полученный раствор в объеме 10 мл вносили в твердофазный патрон Диапак С8, тип 1 и оставляли на 5 минут. После элюирования пробу промывали буферным раствором с рН = 9,5 в эту же пробирку. Затем готовую пробу высушивали до сухого остатка. Сухой остаток растворяли в подвижной фазе [108].

2.4.2. Препарат плацебо

Для разработки данной методики требуется проведение теста сигнал-шум для этого был приготовлен раствор плацебо на основе искусственной слезы, который

высушивали до сухого остатка и растворяли в буферном растворе с рН = 9,5 (10 мл), затем полученный раствор в объеме 10 мл вносили в твердофазный патрон Диапак С8, тип 1 и оставляли на 5 минут. После элюирования пробу промывали буферным раствором с рН = 9,5 в эту же пробирку. Затем готовую пробу высушивали до сухого остатка. Сухой остаток растворяли в подвижной фазе.

2.4.3. Хроматографические условия и получение подвижной фазы

Анализ проводился в изократических условиях. Прибор ВЭЖХ был оснащен хроматографической колонкой С18 (25,0 см × 4,6 мм, 5 мкм). Подвижная фаза представляла собой смесь 0,037 М одноосновного фосфата калия в воде (с добавлением 0,1% (об./ об.) фосфорной кислоты до рН 3,2) и метанола (90:10), которая фильтровалась мембранным фильтром 0,45 мкм и дегазировалась перед использованием. Скорость потока была установлена на уровне 1,5 мл/мин. Контроль образца осуществляли при длине волны 205±5 нм. Объем введения составлял 50 мкл, время анализа 15 минут. Анализ проводился на хроматографе фирмы Agilent серии 1200 Infinity II, результаты качественного анализа и количественного определения представлены на Рисунке 3.5, Рисунке 3.9, Рисунке 3.10 и Рисунке 3.11.

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПЛЕНОК

3.1. Дизайн исследования

Каждый шаг разработки лекарственной формы закладывает качество дальнейшего лекарственного препарата, как описано в руководствах по фармацевтической разработке (ICH Q8), поэтому подбор компонентов состава, выбор показателей качества, по которым препарат проходит испытание для обеспечения стабильности АФИ на протяжении всего срока годности, важен для обеспечения безопасности и эффективности применения. Системный подход особенно важен для создания препаратов, биодоступность которых зависит от степени проникновения через барьер слизистой оболочки, какими являются офтальмологические средства. Полный цикл разработки ГЛП, от начальных этапов поиска и анализа нормативных документов, изучения степени разработки данной лекарственной формы на мировом рынке, заканчивая определением первичной и вторичной упаковки и написания спецификации на лекарственное средство для дальнейшей его регистрации, состоит из нескольких этапов, отраженных в дизайне исследования диссертационной работы (Рисунок 3.1).

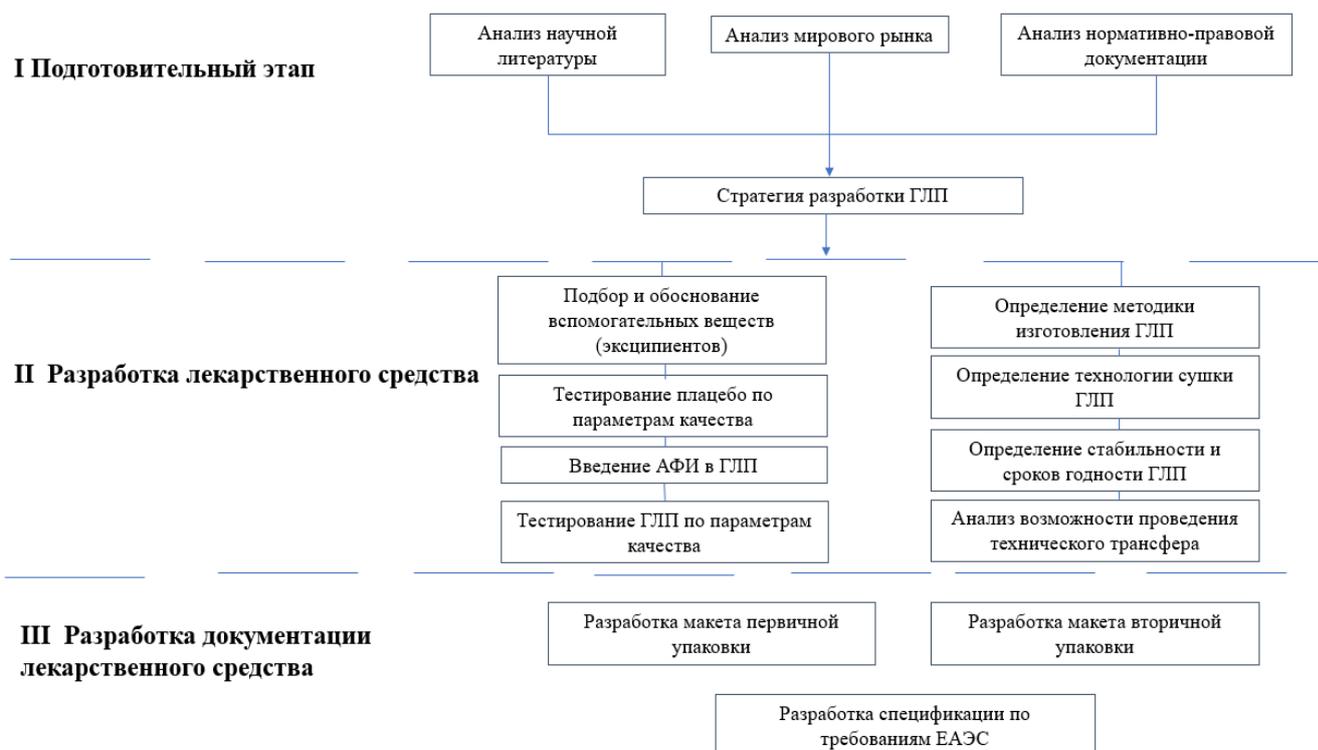


Рисунок 3.1 – Дизайн исследования

3.2. Разработка композиции глазной лекарственной пленки

В начале экспериментального исследования разрабатывались плацебо-пленки для выявления характера влияния различных вспомогательных компонентов как в качественном отношении, так и количественном. Используемые вспомогательные вещества должны обеспечить контролируемое и увеличенное время высвобождения АФИ из полимерной основы, быть безопасными и индифферентными к друг другу и к действующим веществам, наличие самостоятельной фармакологической активности тоже должно быть учтено на этапе выбора состава композиции. Доступность на рынке вспомогательных веществ в настоящее время также является ключевым критерием разработки ГЛП ввиду нарастания объемов импортозамещения в фармацевтической промышленности.

В диссертационной работе экспериментально рассматривалось влияние веществ, придающих влажность пленкам (глицерин), солюбилизаторов (полиэтиленгликолей, пропиленгликолей), полксамеров, способствующие

увеличению адгезии на слизистой оболочке роговицы, пленкообразователей различного происхождения (природные, полусинтетические, синтетические).

3.2.1. Определение оптимальной концентрации пластификатора

Пластификатор глицерин, как было отмечено в вышеупомянутых исследованиях, повышает пластичность пленки, способствует лучшему растворению действующего вещества и пролонгированию контакта ГЛП с клетками роговицы [45, 51].

В экспериментальных образцах при подборе вспомогательных веществ изначально была выбрана концентрация пластификатора 2,0 %, однако разработка лекарственной формы должна быть не только научно-обоснованной, но и доступной к воспроизводству, поэтому, ввиду поддержания экономичности производства, был поставлен эксперимент для проверки плацебо-пленок с меньшей и с большей концентрацией вспомогательного вещества.

Как результат, уменьшив концентрацию глицерина до 0,5 % пленка становилась хрупкой, ломкой, нелипкой, из-за у пациентов снижается уровень комфортного применения и выбор терапии остановился на более «приятной» для глаза лекарственной форме (например, капли, мази). При увеличении концентрации вспомогательного вещества до 5 % ГЛП не была окончательно сформирована за 72 часа, то есть уменьшались химические взаимодействия с молекулами пленкообразователя из-за удержания растворителя в структуре, а, при попытке извлечь её из чашки Петри, раствор геля налипал на пинцет.

3.2.2. Обоснование выбора веществ, влияющих на мукоадгезивные свойства

Создание фармацевтических композиций для офтальмологического применения сопровождается проработкой аспекта взаимодействия АФИ со слизистой оболочкой эпителия роговицы, в том числе длительности контакта и поддержание надлежащей терапевтической концентрации действующего вещества

в слезной жидкости. ГЛП, в отличие от других распространенных глазных лекарственных форм, например капель, мазей, гелей, крепится на слизистую оболочку или закладывается под нижнее веко, обеспечивая более длительное высвобождение, не требующее повторный прием препарата в течение дня.

Мукоадгезивы – высокомолекулярные субстанции с разветвленной химической структурой, благодаря которой происходит контакт с фосфолипидами мембран конъюнктивы [118]. В современной практике используются в качестве таких веществ Kolliphor® P188 (BASF SE), Kolliphor® 407 (BASF SE), Kollisolv® PEG 400 (BASF SE), пропиленгликоль (Dow Europe GmbH), поэтому было предположено, что они повышают параметр «Мукоадгезия» ГЛП [89, 109, 118]. Эксперимент по определению этого параметра проводился с пленкообразователем гидроксипропилцеллюлозой, составы приведены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Составы плацебо-пленок и результаты теста параметра «Мукоадгезия» (n=5)

Номер состава	1	2	3	4
Компоненты, г				
Гидроксипропилцеллюлоза	0,2	0,2	0,2	0,2
Kolliphor® P188	0,2	-	-	-
Kolliphor® 407	-	0,2	-	-
Kollisolv® PEG 400	-	-	0,2	-
Пропиленгликоль	-	-	-	0,2
Глицерин	0,8			
Вода для инъекций	до 40,0			
Мукоадгезия, Н	6,31±0,02	5,64±0,06	4,57±0,08	3,45±0,01

Для соответствия принципам современной фармацевтической разработки этап введения дополнительного вспомогательного вещества также опирается на основу качества лекарственного препарата, что доказывается путем проверки композиции по другим параметрам как «Описание» и «Толщина» (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Параметры плацебо-пленок на этапе введение веществ, повышающих адгезию

Состав	Описание	Толщина, мм	Время растворения, мин
1	Прозрачная бесцветная, эластичная, пластичная	0,16±0,07	24±1
2	Прозрачная, бесцветная, эластичная, непластичная	0,23±0,02	23±1
3	Мутная, бесцветная, неэластичная, непластичная	0,28±0,09	74±1
4	Прозрачная, бесцветная, неэластичная, непластичная	0,31±0,01	57±2

По результатам эксперимента оказалось, что Kollisolv® PEG 400 и пропиленгликоль образовывали, вероятно, за счет более разветвленной молекулярной структуры и молекулярной массы, прочные водородные связи с молекулярной решеткой пленкообразователя, что увеличивало показатели качества «Толщина», «Время растворения», однако уменьшали параметр «Мукоадгезия» ввиду вытеснения атомарной воды из-за плотных образовавшихся Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий между вспомогательными компонентами. Помимо перечисленного, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль придавали пленкам мутность, плотную текстуру, снижали визуальную пластичность. Полоксамеры смогли не только положительно повлиять на показатель мукоадгезии, а также увеличить время деградации в слезной жидкости. Из всех предложенных вспомогательных веществ Kolliphor® P188 продемонстрировал наиболее оптимальные результаты параметров качества, поэтому его стали добавлять к каждому выбранному в предыдущей подглаве пленкообразователю в количестве 0,2 г. Помимо указанного факта, включение полксамера в состав ГЛП по

литературным данным обосновывается тем, что его молекулы способны к мицеллообразованию с мукопротеидами слизистой глазного яблока, обеспечивая пролонгированный эффект лекарственного средства [54].

3.2.3. Обоснование выбора концентраций пленкообразователей

Наиболее применяемые биodeградируемые пленкообразователи в разработке ГЛП по данным на 2024 год являются поливиниловый спирт, альгинат натрия и гидроксиэтилцеллюлоза [48, 50, 70, 107]. Несмотря на широкое распространение поливинилового спирта, вещества химического происхождения, и его применение в создании пленок для офтальмологического, стоматологического, наружного применения [48, 70, 142], экспериментально при использовании 1,0 %, 3,0 % и 5,0 % растворов субстанции визуально плацебо образцы получались ломкими, жесткими, непластичными.

Ввиду вышеизложенных результатов экспериментов подобные пленки не применимы в аспекте офтальмологии, так как при терапии ГЛП с поливиниловым спиртом высокий риск травматичности внесении препарата на эпителиальную оболочку, которая при некоторых заболеваниях (гнойные инфекции глаза, блефариты, эндофтальмиты) может быть раздражена или повреждена, если лечение проводится после травмы глаза. В качестве пленкообразователей, образующих менее ломкие и более эластичные пленки, были рассмотрены следующие пленкообразователи в различных концентрациях (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Применяемые пленкообразователи в разработке ГЛП

№	Пленкообразователь	Концентрация	Описание*
1	Гидроксиэтилцеллюлоза	0,5 %	Прозрачная, бесцветная, эластичная, пластичная
2		1,0 %	Прозрачная, беловатая, эластичная, пластичная

Продолжение Таблицы 3.3

3	Альгинат натрия	2,5 %	Прозрачная, бесцветная, слабоэластичная, пластичная
4		5 %	Слегка мутная, беловатая, неэластичная, пластичная
5	Ксантановая камедь	0,75 %	Прозрачная, бесцветная, эластичная, пластичная
6	Геллановая камедь	0,5 %	Прозрачная, беловатая, эластичная, пластичная
7		1,0 %	Прозрачная, беловатая, слабоэластичная, пластичная

*показатель «Описание» проводился визуально на черном и белом фоне, эластичность и пластичность определялись наощупь.

Все плацебо-пленки в составе содержали глицерин 0,8 г и воду для инъекций до 40,0 мл для растворения формообразующего вспомогательного вещества и придания влажности офтальмологическому препарату. После тестирования по параметру «Описание», экспериментальный подбор концентраций пленкообразователей пленки были оценены по параметрам, влияющим на восприятие пациента лекарственного средства и силы его контакта с клетками эпителия слизистой оболочки глаза («Толщина», «Мукоадгезия»), а также по параметру, в зависимости от которого возможен прогноз высвобождения АФИ из матрицы пленки («Время растворения») (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Результаты параметров качества при исследовании концентрации пленкообразователя (n=5)

№	Толщина, мм	Время растворения, мин	Мукоадгезия, Н
1	0,17±0,06	19±1	6,01±0,03
2	0,23±0,02	32±1	5,48±0,07
3	0,18±0,09	17±1	6,08±0,02
4	0,27±0,01	68±3	3,17±0,04
5	0,16±0,07	23±1	5,89±0,06
6	0,14±0,03	18±1	4,87±0,05
7	0,26±0,08	34±2	3,98±0,01

Различная природа пленкообразователей, полученных из натуральных компонентов и полусинтетические субстанции, и строение молекул введет различную пропускную способность через образованную ими матрицу, что доказывает эксперимент на параметр качества «Осмотическая активность», которые демонстрирует способность ГЛП поглощать влагу и равномерно деградировать по истечении времени (Таблица 3.5) [17].

Таблица 3.5 – Тестирование параметра качества «Осмотическая активность» при выборе пленкообразователя (n=5)

Состав	Осмотическая активность, %	
	1 час	24 часа
Эталон (раствор натрия хлорида 0,9 %)	61,79±3,0	465,21±5,0
1	17,41±3,0	212,31±5,0
2	20,53±3,0	234,96±5,0
3	15,28±3,0	159,78±5,0
4	38,32±3,0	162,43±5,0
5	19,54±3,0	221,12±5,0
6	75,77±3,0	301,51±5,0
7	69,82±3,0	132,23±5,0

При контакте ГЛП с высокой осмотической активностью приводит к дегидратации эпителия роговицы. Близкие значения параметра к осмолярности слезной жидкости (эталонном является раствор хлорида натрия 0,9%) обеспечивают безопасное и эффективное применения лекарственного средства, а гипотонические лекарственные препараты обеспечивают более продолжительный контакт АФИ лекарственной формы с конъюнктивой ввиду влияния низкой кислотности на фосфолипиды мембраны [60, 100, 143].

Для приверженности пациентов при применении ГЛП важно отметить показатель влажности, трактующийся в Фармакопее ЕАЭС как «Потеря в массе при высушивании». При избыточно «сухом» препарате потребуется дополнительное увлажнение, чтобы избежать повреждение раздраженной слизистой оболочке, при «увлаженной» ГЛП мукоадгезивные свойства снижаются, так как

пленкообразующие вещества не вступают в контакт с фосфолипидами мембран роговицы из-за излишка гидратации (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Параметр «Потеря в массе при высушивании» для плацебо-пленок на этапе выбора пленкообразователя

Состав	1	2	3	4	5	6	7
Влажность, %	8±0,1	5±0,4	10±0,2	4±0,3	9±0,2	13±0,4	15±0,3

По результатам исследования оптимальными оказались составы 1, 3 и 5 (Таблица 3.3), однако, параметр «Время биodeградации» требовал дополнительного включения со-пленкообразователя для пролонгации времени, за которое разрушается матрица глазной пленки. Согласно проанализированным литературным источникам, было принято решение ввести в состав в размере 0,5 % гиалурановую кислоту, как биodeградируемый со-пленкообразователь, ввиду распространенности в офтальмологической практике, как хорошо изученное и доступное, а также способствующее пролонгированное действия АФИ вещество [121, 138]. После добавления в вещества в композицию плацебо-пленок образцы были проанализированы по показателю «Время растворения» (Таблица 3.7), по результатам которого добавление со-пленкообразователя повышает время растворения, чем демонстрирует более пролонгированный распад матрицы ГЛП.

Таблица 3.7 – Анализ параметра «Время растворения» после включения гиалурановой кислоты

Параметры качества плацебо ГЛП		
№	Состав	Время растворения, мин
1	Гидроксиэтилцеллюлоза 0,5 %	19±1
1.1	Гидроксиэтилцеллюлоза 0,5 % + Гиалурановая кислота 0,5%	25±1
3	Альгинат натрия 2,5 %	17±1
3.1	Альгинат натрия 2,5 % + Гиалурановая кислота 0,5%	24±3
5	Ксантановая камедь 0,75 %	23±1

Продолжение Таблицы 3.7

5.1	Ксантановая камедь 0,75 % + Гиалуроновая кислота 0,5%	29±1
-----	--	------

3.2.4. Получение первичных составов: сушка на открытом воздухе

По данным проведенного литературного обзора, самым распространенным методом сушки ГЛП является сушка на открытом воздухе при комнатной температуре 25 ± 2 °С и влажности 60,0 % после изготовления лекарственной формы методом литья раствора. Основной проблемой является тот факт, что термин «комнатная температура» не регламентируется исследователями, в статьях не отражены приборы, измеряющие температуру и влажность помещения, отведенного под удаление влаги из пленки. В экспериментах также не проводится анализ равномерности сушки ГЛП, что создает трудности для подтверждения воспроизводимости процесса и требует проведения анализа рисков. Сушка на открытом воздухе тяжело валидируется в лабораторных условиях, тем более не приемлем на крупномасштабных производствах, поэтому его применение теоретически возможно лишь при выпуске малых серий. Также метод не подходит для АФИ, требующих максимально стерильных условий, например, биологических (бактериофаги) и химических субстанций, которые легко изменяют установленную модификацию, например соли, кристаллогидраты, из-за окислительно-восстановительных процессов.

Конечная точка в процессе сушки у большинства работ определяется термином «остаточная влажность» [64, 76, 133], параметр измеряется на готовом продукте в анализаторе влажности, и, в редких случаях, параметром «толщина» [71, 84], определяемым с помощью микрометра. При этом в статьях не была отмечена продолжительность сушки, что затрудняет делать выводы о рентабельности выбранного метода. Помимо самого процесса потери влаги метод литья раствора подразумевает применения метода удаления пузырьков воздуха,

создавая определенные параметры (температура, время, вакуум), которые также отсутствуют в работах.

Был разработан метод, позволяющий оценить равномерность потери влаги при сушки комнатной температуре для более достоверного определения параметров качества ГЛП после потери влаги [54]. Формирующуюся пленку в чашке Петри измеряли в 3 критических точках: центр окружности, точка на окружности непосредственно и в середине радиуса для охвата большей площади поверхности лекарственной формы (Рисунок 3.2).



Рисунок 3.2 – Точки измерения влаги глазных пленок

Процесс сушки на открытом воздухе подвергается нескольким факторам воздействия из окружающей среды: потоки воздуха (скорость, равномерность, интенсивность, длительность их влияния, направления, их количество), температура (значения, частота колебаний, разница колебаний), влажность (значение, постоянство, разница значений), и, если применимо, наличие агентов рядом, поглощающих влагу (сорбенты, химические реактивы, аморфные порошки). В связи с многофакторным влиянием были выбраны три точки. Центр пленки был выбран как наиболее часто подверженное потокам воздуха место за счет самого открытого положения, поэтому потеря влаги в этой точке происходит быстрее, чем в остальных. Точки, расположенные на самой окружности пленки, будут высыхать гораздо медленнее ввиду отгороженности от воздушных потоков бортиком чашки

Петри. Центр радиуса окружности пленки является переходным состоянием между самой окружностью и её центром, потоки воздуха, доходящие до точки, могут преломляться чашкой Петри, тем самым изменяя траекторию вентиляции и воздействия температур, что влечет неравномерность высыхания поверхности. Выбранные составы были протестированы по этой методике при использовании сушки на открытом воздухе на начальных этапах разработки. В начале разработки лекарственного препарата плацебо-образцы, на этапе выбора пленкообразователя, был проведен эксперимент по определению равномерности потери влаги составов из Таблицы 3.3. Применяемые пленкообразователи в разработке ГЛП для антибактериальной терапии (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Результаты сушки плацебо пленок на этапе подбора пленкообразователя (n=5)

Время, час	24			48			72			96		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Состав 1.1	99	99	99	44	45	52	16	16	16	7	7	8
Состав 3.1	99	99	99	54	55	62	27	27	25	9	8	9
Состав 5.1	90	91	95	42	45	50	13	14	14	7	7	8

Исходя из полученных результатов эксперимента, пленкообразователь, в том числе и его природа, напрямую влияет на продолжительность потери влаги из-за различных сил химических связей, образованных с другими вспомогательными веществами, АФИ и между молекулами пленкообразователя.

Наблюдается тенденция равномерности высыхания гидроксиэтилцеллюлозы (состав 1.1) ввиду разветвленности молекулы, которая образует между молекулами полимера водородные мостики, способствующие одинаковому распределению основы по всей площади поверхности основания чашки Петри. Составы с альгинатом натрия в (состав 3.1) и ксантановая камедь (состав 5.1) теряют влагу постепенно и, в результате, остается оптимальная остаточная влажность, которая придает лекарственной форме небольшую липкость для комфорта применения у пациентов.

3.2.5. Замена Kolliphor® P188 на Эмукол-268

Во время разработки оптимального состава ГЛП возникла проблема прекращения поставок полоксамера Kolliphor® P188 от компании BASF, который использовался учеными в композициях офтальмологических лекарственных форм, что было доказано экспериментально выше [44, 69]. На отечественном рынке была найдена единственная компания, которая синтезирует вещества с наиболее похожими физико-химическими свойствами на полоксамеры. Эмукол-268 от компании АО «НИОПИК» представляет собой блок-сополимер окиси этилена и окиси пропилена, поэтому, исходя из химического строения, является аналогичным веществам, описанным под международным непатентованным названием «полоксамеры» (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Сравнение физико-химических характеристик Kolliphor® P188 и Эмукол-268

Параметр сравнения	Kolliphor® P188	Эмукол-268
Внешний вид	Крупнозернистый порошок от белого до слегка желтоватого цвета восковой консистенции 	Воскообразное или чешуйчатое вещество от белого до кремового цвета 
Молекулярная масса звена блока расчетное, Да	1800	2600
Содержание ПОЭ блока, %	80	80
Молекулярная масса расчетная, Да	9000	13000
Средняя молекулярная масса по паспорту, Да	8595±915	10000±3000
Внешний вид водного раствора	Бесцветная прозрачная жидкость	Бесцветная прозрачная жидкость

Продолжение Таблицы 3.9

Цветность водного раствора по платинокобальтовой шкале, не более	100	125
pH	6,0 -7,5 (10% водный раствор)	6,0 - 8,5

При сравнении физико-химических свойств двух полимеров было выявлено, что отечественный аналог по молекулярной массе, внешнему виду, pH раствора и цветности раствора отличается от Kolliphor®188 и не является идентичным ему [6, 67].

Ранее, в работе Аршинцевой и др. [4] изучалось влияние Эмукола-268 на биологические функции мембран – в сравнении с Kolliphor®P188. Значимых различий обнаружено не было, кроме того, при сравнительном изучении доклинической острой токсичности, авторами также не было установлено значимых различий между полимерами. Для рассмотрения Эмукола-268 в качестве равнозначной или улучшенной замены зарубежного вспомогательного компонента, необходимо проведение скрининга полученных в ходе разработки плацебо-пленок по показателям качества «Толщина», «Мукоадгезия», «Эластичность», «Время растворения». (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Сравнение показателей качества плацебо-пленок с Kolliphor®P188 и Эмукол-268 (n=5)

Показатели качества	Состав 1	Состав 2
	Гидроксиэтилцеллюлоза 0,2 г	
	Kolliphor®P188 0,2 г	Эмукол-268 0,2 г
	Глицерин 0,8 г	
	Вода для инъекций до 40,0 г	
Толщина, мм	0,216 ± 0,02	0,215 ± 0,01
Эластичность, мПа	0,316 ± 0,029	0,406 ± 0,037
Мукоадгезия, Н	5,96 ± 0,08	6,35 ± 0,14
Время растворения, мин	17 ± 1	28 ± 3
pH	7,1 ± 0,14	7,8 ± 0,16

Исходя из полученных результатов эксперимента, Эмукол-268 по фармацевтическим свойствам, придающим плацебо-пленкам, может являться отечественным аналогом в аспекте разработки ГЛП как вещество, повышающее образование химических связей между мукопротеидами муцинового слоя и лекарственного препарата. Также вспомогательный компонент увеличивал время растворения, что гипотетически пролонгирует оптимальную концентрацию АФИ в слезной жидкости глазной камеры, и придавал эластичность композиции, что способствует удобству расположения пленки на поверхности роговицы, создавая более комфортные условия терапии у пациентов.

Использование в качестве вспомогательного вещества полоксамера ускоряет процесс сушки офтальмологической пленки. Опциональное вспомогательное вещество так же можно использовать для вариабельность времени биodeградации для лекарственной формы «глазная пленка».

После сравнения показателей качества ГЛП с Kolliphor®188 и Эмукол-268 (n=5), возможность замены требуется проверить на стадии сушки, какое влияние окажет на продолжительность процесса (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Результаты сушки пленок с АФИ (n=5)

Время, час	24			48			72			96		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Состав 1	96	98	98	41	49	52	17	16	18	8	8	9
Состав 2	96	96	97	43	47	51	17	17	19	7	7	8

С точки зрения процесса сушки, при замене вспомогательного вещества, технология получения лекарственной формы отличается мало, а именно делать заключение лишь на экспериментах этапа изготовления не является корректным, поэтому окончательное решение за выбором вспомогательного вещества принимается после сопоставления результатов тестирования параметров качества ГЛП. Добавление веществ, повышающих показатель мукоадгезии, укорачивает время процесса потери влаги из-за того, что вещества также имеют

разветвленную структуру, образующую координационные и водородные связи между своими молекулами и пленкообразователем, и придания пленки более липофильную систему, которая активно удаляет избыточную влагу.

Несмотря на преимущества в вышеуказанных результатах тестирования параметров качества ГЛП замену полуксамера на отечественный аналог, следует проверить на способность вызывать раздражение в локализации применения. Для этого был проведен НЕТ-САМ тест, демонстрирующий отсутствие или наличие раздражения и его степень. При отсутствии возможности проводить подобный эксперимент на животных с соблюдением правил GLP был изобретен альтернативный метод на стадии разработки как лекарственных форм, применение которых предусматривает контакт со слизистыми оболочками глаза, рта, так и парафармацевтической продукции, например шампуней [62, 69, 92]. Результат эксперимента показал, что оба вещества равнозначно не обладают способностью раздражать хориоаллантоисная мембрану куриного эмбриона, что подтверждает безопасность замены вспомогательного вещества по биофармацевтическим свойствам (Рисунок 3.3).



Рисунок 3.3 – Результаты НЕТ-САМ теста как обоснование замены вспомогательного вещества

Любая замена в композиции ГЛП действующего и/или вспомогательного вещества на стадии фармацевтической разработки должна сопровождаться не

только подтверждением фармацевтических свойств будущего препарата с помощью тестирования по показателям качества, а также сопровождаться анализом дальнейших рисков, влияющих на производство. При замене полоксамера на аналогичное вещество, помимо сравнения параметров качества композиции ГЛП, следует учитывать следующие факторы:

1. Доступность приобретения на рынке вспомогательных веществ Российской Федерации;
2. Стоимость вспомогательного вещества;
3. Оптимизированная логистика в непредвиденных ситуациях;
4. Безопасность применения;
5. Чистота субстанции для возможности её применения в фармации;
6. Химическая и физическая индифферентность по отношению к другим веществам.

При анализе и ранжировании вышеперечисленных факторов от 1 до 5 по степени критичности использование отечественного аналога будет более оптимальным, менее рискованным решением, чем продолжение использование зарубежного полоксамера в условиях недоступности его приобретения (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Анализ рисков путем ранжирования факторов при выборе вспомогательного вещества

Факторы	Kolliphor®P188		Эмукол-268	
	Оценка	Обоснование	Оценка	Обоснование
Фактор 1	1	В настоящий момент вещество недоступно на рынке в РФ	5	В настоящий момент вещество доступно на рынке в РФ
Фактор 2	3	Вещество стоило более 3000 рублей за кг	5	Вещество стоит менее 3000 рублей за кг

Продолжение Таблицы 3.12

Фактор 3	1	Недоступно для получения	3	Производство локализуется в Подмосковье
Фактор 4	5	Вещество безопасно	5	Вещество безопасно
Фактор 5	5	Субстанция фармацевтического качества	5	Субстанция фармацевтического качества
Фактор 6	5	Вещество химически и физически индифферентно	5	Вещество химически и физически индифферентно
Выводы	3,3	Преимущество использования вспомогательного вещества ниже	4,7	Преимущество использования вспомогательного вещества выше

3.2.6. Введение действующих веществ

Идентификация моксифлоксацина гидрохлорида. Химический метод: Навеску субстанции моксифлоксацина 0,05 г растворяют в 5,0 мл воды, прибавляют 1,0 мл 12,5 % разведенной азотной кислоты, отстаивают в течение 5 минут, фильтруют. Далее фильтрат подвергается реакции на хлорид-ион - появление белого творожистого осадка после реакции с аммиачным раствором нитрата серебра.

Спектр моксифлоксацина гидрохлорида представлен на Рисунке 3.4.

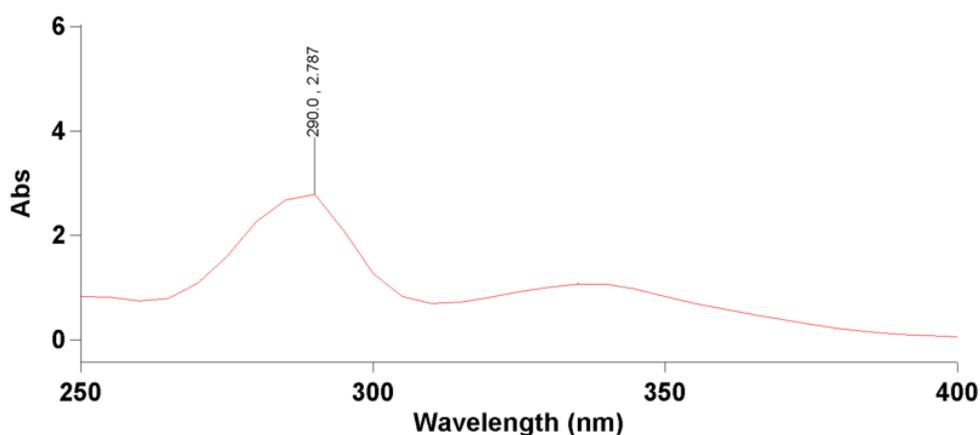


Рисунок 3.4 – Спектр моксифлоксацина гидрохлорида при длине волны 290 нм

Идентификация декспантенола. Химический метод: 1 мл раствора субстанции 5 % прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % и 0,1 мл меди (II) сульфата раствора 12,5 % и образуется синее окрашивание [15].

Спектр декспантенола представлен на Рисунке 3.5.

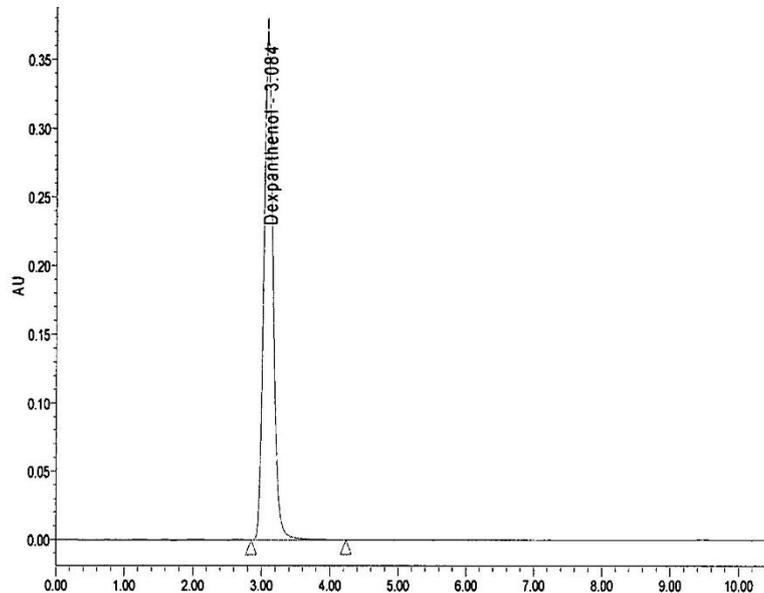


Рисунок 3.5 – Спектр декспантенола при длине волны 205 нм

АФИ должен быть введен в основу пленки в виде эмульсии (при условии различной природы жидкой субстанции и растворителя), суспензии (в случае нерастворимости или малой растворимости в основном растворителе) или в виде раствора (самостоятельного или в смеси с основным растворителем). При введении субстанций в раствор вспомогательных веществ оценивают визуальную реакцию – выпадает ли осадок, происходит ли изменение цвета раствора, кремаж вспомогательных веществ, расслоение эмульсии и другие возможные взаимодействия.

В выбранной композиции присутствуют АФИ, которые находятся в разных агрегатных состояниях. Декспантенол — это вязко-пластичная субстанция, которая отweighивается непосредственно в химический стакан на 150 мл, в котором изготавливается полимерная основа ГЛП, и растворяется в воде для инъекций при нагревании до 25 – 30 °С на магнитной мешалке (ИКА С-MAG HS7, Германия).

Моксифлоксацина гидрохлорид — это твердая субстанция в виде порошка желтого цвета, которая вводится перед введением вспомогательных веществ в раствор глицерина, декспантенола в воде для инъекций.

Для офтальмологических лекарственных форм регламентируется показатель рН раствора, оптимальное значение которого должно находиться от 3,5 до 8,5 в то время, как рН слезной жидкости 7,4. По причине того, что АФИ обладает определенной химической структурой и может являться кислотным или щелочным соединением, то при введении их в композицию лекарственной формы раствор способен изменить свой показатель кислотности.

Как результат получения целостной композиции лекарственного препарата, на этапе разработки происходит тестирование готового предполагаемого продукта по параметрам для скрининга оптимального качества, которое обеспечивается всеми составляющими веществами. На прошлом этапе были выбраны вспомогательные вещества, являющиеся частью композиции и лидирующие по результатам экспериментов. На этом этапе рассматривались следующие составы ГЛП как претенденты на готовое лекарственное средство (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Составы готовых ГЛП

Номер состава	1	2	3
Компоненты, г			
Моксифлоксацин	0,4	0,4	0,4
Декспантенол	2,0	2,0	2,0
Гиалуроновая кислота	0,2	0,2	0,2
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,2	-	-
Альгинат натрия	-	1,0	-
Ксантановая камедь	-	-	0,3
Эмукол-268	0,2	0,2	0,2
Глицерин	0,8	0,8	0,8
Вода для инъекций	40,0	40,0	40,0

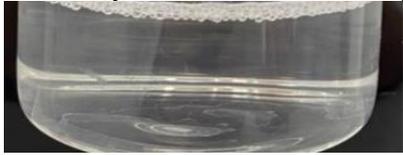
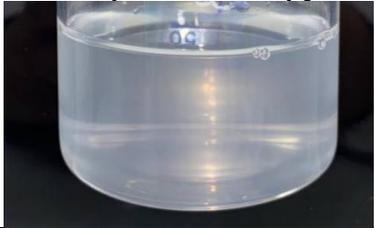
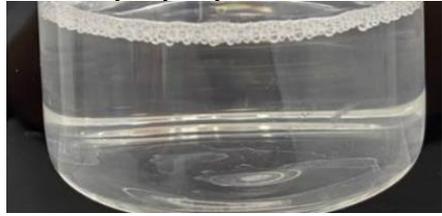
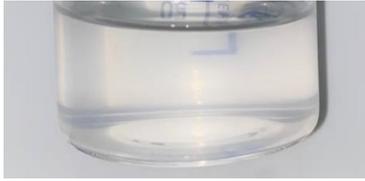
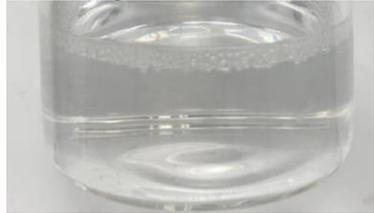
Далее эти составы были протестированы по показателям качества «Описание», «Размеры пленки», «Однородность массы», «Потеря в массе при высушивании», «рН раствора», «Время растворения», «Мукоадгезия»,

«Эластичность», «Тест на раздражимость» и «Осмотическая активность». Раствор, полученный при растворении пленок глазных и биорастворимых полимеров, исследуют по показателям «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Видимые механические включения» и пр. (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Результаты исследования параметров качества лидирующих составов ГЛП

Составы	Состав 1.1			Состав 3.1			Состав 5.1		
Параметры качества									
Описание	Слегка мутная, желтовато-белая пленка, липкая, эластичная, пластичная, мягкая			Мутная, желтая пленка, нелипкая, менее эластичная, пластичная, мягкая			Слегка мутная, желтовато-белая пленка, липкая, эластичная, пластичная, твердая		
Внешний вид									
Статистические величины*	μ	d	σ	μ	d	σ	μ	d	σ
Размеры пленки, мм									
Толщина, мм	0,23	$1,27 \times 10^{-3}$	0,04	0,31	$2,5 \times 10^{-3}$	0,05	0,25	$1,93 \times 10^{-3}$	0,04
Длина, мм	7,78	0,54	0,10	8,04	0,06	0,28	7,89	0,04	0,20
Ширина, мм	5,01	0,23	0,08	5,11	0,17	0,02	4,97	0,02	0,01
Однородность массы, г	0,005	0	$0,08 \times 10^{-3}$	0,006	0	$0,05 \times 10^{-3}$	0,005	0	$0,08 \times 10^{-3}$
pH раствора	7,6	0,03	0,15	8,0	0,01	0,08	7,8	0,02	0,13
Потеря в массе при высушивании, %	9,19	0,01	$8,50 \times 10^{-2}$	5,36	0,02	$3,73 \times 10^{-2}$	8,87	0,02	$4,51 \times 10^{-2}$
Время растворения, мин	20,2	0,02	0,42	39,8	0,01	0,78	33,2	0,01	0,84
Мукоадгезия, Н	5,16	0,01	$4,38 \times 10^{-2}$	4,95	0,01	$2,17 \times 10^{-2}$	5,03	0,02	0,56
Эластичность, мПа	0,44	$1,34 \times 10^{-2}$	0,01	0,50	$2,46 \times 10^{-2}$	0,03	0,36	$1,02 \times 10^{-2}$	0,01

Продолжение Таблицы 3.14

Тест	на	0	-	-	0	-	-	0	-	-
раздражающее действие, балл		Раздражающее действие отсутствует			Раздражающее действие отсутствует			Раздражающее действие отсутствует		
Осмотическая активность, %										
1 час		20,13	0,01	0,12	19,74	0,01	0,21	21,44	0,01	0,11
24 часа		247,62	0,01	0,43	213,48	0,02	0,32	228,53	0,01	0,30
После растворения 1 дозы ГЛП в слезной жидкости										
Прозрачность раствора		Раствор прозрачен 			Раствор опалесцирует 			Раствор прозрачен 		
Цветность раствора		Раствор бесцветен 			Раствор имеет перламутровый оттенок 			Раствор бесцветен 		
Видимые механические включения		Отсутствуют			Отсутствуют			Отсутствуют		

* μ - среднее арифметическое, d – дисперсия, σ – стандартное отклонение,

Таким образом, состав 3.1 был исключен ввиду результатов «Толщина», «Мукоадгезия», «Потеря в массе при высушивании», «Прозрачность раствора». Состав 5.1 не является оптимальным ввиду результатов по параметрам «Потеря в массе при высушивании», «Осмотическая активность». Поэтому в результате исследования параметров качества трех лидирующих составов была выбрана композиция (Состав 1), обладающая наиболее приемлемыми биофармацевтическими свойствами (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Финальный состав биodeградируемой ГЛП

Вещество	Содержание, г	Содержание, %
Моксифлоксацин	0,4	1,0
Декспантенол	2,0	5,0
Гиалуроновая кислота	0,2	0,5
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,2	0,5
Эмуксол-268	0,2	0,5
Глицерин	0,8	2,0
Вода для инъекций	До 40,0	90,5

3.3. Особенности технологии глазной лекарственной пленки

3.3.1. Изготовление пленок

Для изготовления ГЛП был использован метод литья раствора, так как именно этот метод доступен для воспроизведения и планирования стратегии для переноса на крупномасштабное производство.

Предварительно готовый раствор ГЛП пропускали через вакуумный фильтр из полиэтиленсульфона Corning (США) с размером пор 0,22 мкм. Был проведен эксперимент на 5 образцах ГЛП, которые растворяли в 10 мл свежеприготовленного раствора «искусственной слезы» в мерных колбах. Далее растворы фильтровали через шприцевой фильтр и анализировали пробы по 2 мл спектрофотометрически и ВЭЖХ/УФ соответственно (длина волны 290 нм и 205 нм). Результаты эксперимента продемонстрировали отсутствие адсорбции молекул моксифлоксацина гидрохлорида и декспантенола на фильтрах.

После приготовления раствора с действующим веществом его разливали в стерильные чашки Петри, смазанные глицерином, и помещали в холодильник при температуре 8 °С на 24 часа для удаления остаточного воздуха.

3.3.2. Разработка технологии сушки глазной лекарственной пленки

При выборе метода изготовления ГЛП с помощью литья растворителем отдельное внимание уделяется комплексному процессу сушки, то есть условиям, при которых происходит удаление растворителя. Наилучшей моделью для описания многофакторности процесса является диаграмма Исикавы, где демонстрируются причинно-следственные связи влияния факторов на качество готовой пленки (Рисунок 3.6).



Рисунок 3.6 – Диаграмма Исикавы для процесса сушки ГЛП

В лабораторных условиях при разработке ГЛП стадия сушки может проводиться на открытом воздухе без использования специализированного оборудования и в приборах, способствующих потере влаги через физические параметры как температура (повышенная или пониженная), вакуум.

Несмотря на распространенность и простоту метода сушки ГЛП на открытом воздухе, сложность подтверждения воспроизводимости процесса и трудной доказуемости соблюдения правил GMP, в частности сохранения стерильности процесса, не требующего специализированного оборудования, было принято решение поиска альтернативного варианта сушки с помощью приборов с возможностью дальнейшего масштабирования процесса.

Анализ лабораторного оборудования, доступного для стадии сушки ГЛП и экспериментальных данных, обнаруженных в процессе литературного обзора, показал, что есть разные принципы воздействия факторов на удаление влаги, а именно: температура (постоянство и способность регулирования), вакуум (давление, оказываемое на полимерную основу и/или промежуточный этап технологии лекарственной формы) или комбинация двух методов (лиофильная сушка). Для проведения эксперимента были выбраны дегидратор (Kitfort КТ-1908, Китай), сушильный шкаф (BINDER BD 56 Avantgarde.Line, Германия), вакуумная сушилка (СТ/DW 60E, Дания), лиофильная сушилка (Pharmaceutical Freeze Dryer Medium, Harvest right, США)¹ (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Сравнительная характеристика приборов по ключевым параметрам

Прибор	Дегидратор	Сушильный шкаф	Вакуумная сушилка	Лиофильная сушилка
Факторы сушки				
Температура, °С	35	35	20	0
Постоянство температуры	+	+	+	+
Вакуум	-	-	+	+
Стерильность	+	+	+	+
Продолжительность, ч	8	10	24	8

¹ Выражаем благодарность за использование лиофильной сушилки (Pharmaceutical Freeze Dryer Medium, Harvest right, США) кафедре биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА — Российский технологический университет».

Сублимационная сушка проводилась в монорежиме согласно опубликованным данным, полученным экспериментально Alfadhel M. и соавт. [52], в результате воспроизведения методики, полученная основа на ощупь была мягкой, не липкой, хрупкой и пористой (рисунок 3А). Таким образом, полученные образцы по внешнему виду и на ощупь соответствовали лекарственной форме «Губки лекарственные». Иных исследований с применением лиофильной сушки для создания глазной пленки, не проводилось. Показатели качества полученной ГЛП невозможно было проанализировать по причине пористой и хрупкой структуры.

При сушке на вакуумной сушилке (СТ/DW 60E, Jouan Nordic, Дания), выбранный режим удаления влаги был выбран ввиду отсутствия вариабельности параметров, при температуре 20 °С и величине разряжения 0,0004 мбар, за 24 часа происходила равномерная потеря влаги полимерной основой и, в результате, пленка получалась прозрачной, липкой, без пор, что свидетельствует о прочном взаимодействии молекул полимера между собой (Рисунок 3.7).

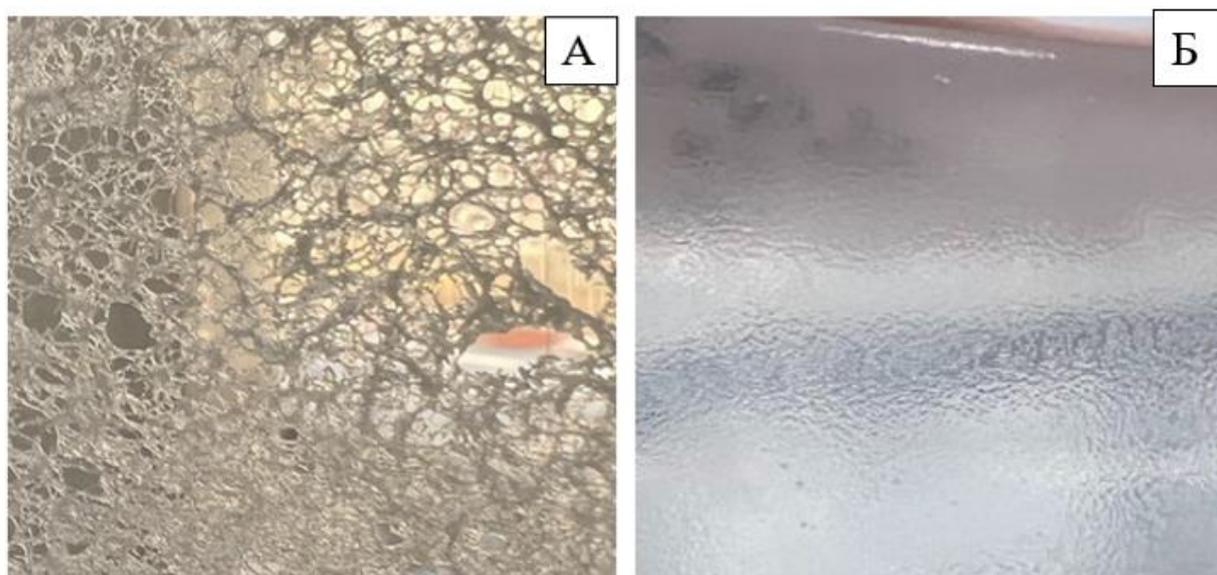


Рисунок 3.7 – Пленки, полученные путем сублимационной сушки (А) и методом вакуумной сушки (Б)

Для подтверждения воспроизводимости процесса был проведен эксперимент по определению показателя влажности формирующейся пленки за 24 часа в вакуумной сушилке (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Кинетика потери влаги пленки при вакуумной сушке

Местонахождение точки измерения влаги (n=5)	Время, час			
	3	6	12	24
	Содержание влаги, %			
Центр окружности	98	92	71	6
Центр радиуса окружности	100	96	74	6
На окружности	100	98	76	7

Постоянство поддерживаемой температуры, возможность её регулирования и наличие естественной конвекции обеспечивают в сушильном шкафу равномерность физических и термических воздействий воздушных потоков на полимерную основу плацебо образца, однако, оборудование обладает существенным недостатком, а именно продолжительностью процесса при 35°C в сравнении с дегидратором.

Несмотря на воздействие лишь термического фактора и отсутствие физического (вакуума) в дегидраторе, стадия сушки пленок в этом оборудовании происходит при постоянной температуре, измеряемой внутренним электронным датчиком, что позволяет использовать этот тип оборудования в процессе разработки технологии лекарственной формы и дальнейшей наработки образцов на мелкосерийном и промышленном производстве лекарственного препарата, в том числе содержащего термолабильные субстанции.

Финальный состав ГЛП (Таблица 3.15), этапы сушки которого проходили на четырех типах оборудования, оценивался по следующим параметрам: мукоадгезия, влажность, время растворения, толщина и эластичность (Таблица 3.18).

Таблица 3.18 – Показатели качества полимерной основы, полученной разными методами сушки

Показатель качества (n=5)	Открытый воздух	Дегидратор (Kitfort КТ-1908)	Сушильный шкаф (BINDER BD 56 Avantgarde.Line)	Вакуумная сушилка (СТ/DW 60E)
Мукоадгезия, Н	5,92 ±0,05	5,96 ±0,01	5,89 ±0,03	5,93 ±0,01
Влажность, %	4,90 ±0,04	5,10 ±0,02	5,40 ±0,06	6,80 ±0,02
Время растворения, мин	15 ±1	18 ±2	22 ±1	26 ±1
Толщина, мм	0,23 ±0,08	0,21 ±0,01	0,19 ±0,07	0,20 ±0,02
Эластичность, мПа	0,43 ±0,01	0,46 ±0,03	0,42 ±0,01	0,45 ±0,06

При сушке на воздухе, где невозможно контролировать физическое и тепловое воздушных масс, плацебо образец теряет больше влаги, чем при других видах сушки. ГЛП не структурируется в течение 24 часов при комнатной температуре, полностью формируется только спустя 72 часа и соответствует оптимальным параметрам качества. В режиме моновакуумной сушки может быть сформирована увлажненная основа ГЛП, что повысит приверженность выбора терапии в сторону твердой лекарственной формы у пациентов, страдающих заболеваниями, терапия которых требует частое применение лекарственного препарата.

Согласно полученным экспериментальным данным, технология сушки не влияет на показатели параметров качества «Эластичность», «Толщина» и «Мукоадгезия» (Таблица 3.18). Качественный параметр «Время растворения» зависит от содержания свободной влаги в основе - сольватация молекул полимера происходит быстрее в образцах с более низкой влажностью. Из-за обилия выделений физиологической жидкости при бактериальных заболеваниях применение ГЛП с низким процентом остаточной влажности будет способствовать наиболее быстрому наступлению фармакологического эффекта.

Каждое оборудование требует прохождения квалификации. Необходимость таких действий объясняется тем, что данное оборудование находится в непосредственном контакте с лекарственными препаратами и любое отклонение в его работе может привести к изменению или потере качества медикамента, а также повлиять на его фармацевтическую безопасность и эффективность.

Квалификация оборудования для сушки ГЛП состоит из нескольких этапов: правильность монтажа, его оценка, работоспособности установки, анализ условий работы, анализ рисков и возможностей отклонения от нормальных параметров и прочее. Окончание валидации подтверждается квалификационным отчетом о том, что оборудование пригодно для использования на производстве и разработки лекарственных препаратов фармацевтической промышленности.

3.4. Разработка методики количественного определения действующих веществ

Для ГЛП оптимального состава (Таблица 3.15) были проведены специфические опыты для определения эффективности моксифлоксацина гидрохорида в условиях *in vitro* и высвобождения антибактериального и регенерирующего компонентов на составах Таблицы 3.14.

3.4.1. Исследование ингибирования микробиологических культур антибактериальным компонентом

После выбора технологии создания ГЛП следует убедиться в сохранении фармакологической активности антибактериального АФИ, не влияет ли на эффективность лекарственного препарата факторы, влияющие на каждом этапе производства.

Активность антибактериального АФИ, фторхинолона VI поколения, определяли с помощью микробиологических питательных сред *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*¹. Лидирующий состав с гидроксипропилцеллюлозой оценивали

на предмет контролируемого высвобождения моксифлоксацина в течение 5 дней. Тест-микроорганизмами служили *E. coli* (460×10^7 КОЕ) и *S. aureus* (450×10^7 КОЕ), каждый раствор брали в объеме 10 мл. На агаровый слой наносили свежеприготовленную ГЛП и ГЛП после года хранения при температуре 8 °С, сверху наносили агаровый раствор тест-организмов, после застывания которого чашку Петри инкубировали в климатической камере в перевернутом положении в течение 24 часов при 37,5 °С [102, 105]. После инкубации измеряли длину, ширину и площадь зоны ингибирования вокруг ГЛП. Аналогичную процедуру повторяли в течение 5 дней, т. е. перенося ту же ГЛП в свежую чашку Петри с интервалом 24 часа. Обычный физиологический раствор служил отрицательным контролем. Контролируемое высвобождение моксифлоксацина из ГЛП наблюдалось в течение 5 дней (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – *In vitro* ингибирование роста микроорганизмов ГЛП

День	Зона ингибирования (мм ²)			
	Свежеприготовленная ГЛП		ГЛП после года хранения при температуре 8 °С	
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
1	450	430	445	440
2	440	437	435	436
3	435	435	430	430
4	430	290	420	310
5	110	285	120	297

¹Выражаем благодарность за исследование активности моксифлоксацина гидрохлорида на микробиологических питательных средах *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* испытательную лабораторию «АЛБА-ТЕСТ» АНО ЮПК «Прогресс».

3.4.2. Высвобождение моксифлоксацина гидрохлорида

Высвобождение АФИ зависит от множества физико-химических факторов, как температура, состав ГЛП, параметры качества лекарственного средства.

Высвобождение определяет пролонгированность действия препарата, соответственно и кратность введения ГЛП пациентом в офтальмотерапии [14, 37].

Изучение контролируемости высвобождения антибиотика позволяет выбрать оптимальный состав для регистрации ГЛП на территории ЕАЭС и дальнейшего вывода на рынок.

Полимерная матрица пленки, состоящая из молекул пленкообразователя и других вспомогательных веществ, образует крепкие межмолекулярные связи с молекулами антибиотика, которые высвобождаются не только самостоятельно, но и в процессе деградации пленки в комплексе моксифлоксацина гидрохлорида и пленкообразователя.

Идентификация комплекса ассоциата (гидроксиэтилцеллюлоза + гиалуроновая кислота + моксифлоксацина гидрохлорид) происходит при диализе через полупроницаемую мембрану (диализ по Кривчинскому) с последующим изучением образцов методом спектрофотометрии. В научных статьях приведены методики по определению различного рода лекарственных препаратов, обладающих пролонгирующим действием благодаря содержанию в составе полимеров различной природы, которые образуют ассоциаты с АФИ [22].

В исследованиях Коцур Ю. и соавт. было отмечено, что низкомолекулярные соединения способны реагировать с полимерами посредством образования водородных связей между молекулами [22, 134]. Проведенное исследование по методу «насыщения» доказывает, что такие комплексы действительно образуются при высвобождении моксифлоксацина из ГЛП, в том числе с определенной долей пленкообразователя. Эмпирически было найдено соотношение количества молекул моксифлоксацина гидрохлорида к одной молекуле полимера, что подтверждается и аналитическими расчётами. Экспериментальные данные приведены в приложении Г.

3.4.3. Основы метода калибровки как количественного метода определения веществ

Расчеты разведения для 100%-ого раствора моксифлоксацина гидрохлорида (1,6 мг/мл) проводились с учетом потерь в массе ГЛП при высушивании, а также дополнительного разведения исследуемых образцов после диализа через полупроницаемую мембрану в 10 раз для того, чтобы значения оптической плотности растворов укладывались в диапазон, рекомендуемый ГФ РФ XV издания ОФС.1.2.1.1.0003 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». Для учета процента потерь были исследованы массы готовых ГЛП и отношение их массы к массе исходного раствора для образования непосредственно ГЛП. Расчетные данные по этой части приведены в Таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Аналитические расчеты процента потерь при высушивании пленки

Пленкообразователь	Масса раствора для приготовления пленки	Масса сухой пленки	Массовая доля сухой пленки (процент «высыхания»)	Средняя массовая доля сухой пленки
Natrosol® ННХ 250	40,0 г	4,1753 г	10,44 %	10,40 %
Vanzan® NF-C		4,2076 г	10,52 %	
Protanal® CR 8133		4,0973 г	10,24 %	

Таким образом, по расчетам масс исходного раствора и ГЛП получается коэффициент разведения, который учитывается при приготовлении эталонов для построения калибровочного графика – 0,104.

Разведение 100%-ого раствора моксифлоксацина гидрохлорид равно $0,1 * 0,104 = 0,0104 \approx 0,01$ (в 100 раз).

При построении графика калибровки были использованы данные, полученные при спектрофотометрии эталонных образцов, представленные в Таблице 3.21.

Таблица 3.21 – Результаты спектрофотометрии для эталонов

Длина волны, нм	Концентрация эталона, %	Оптическая плотность
290	0,0	0,000
290	0,1	0,200
290	0,2	0,393
290	0,3	0,596
290	0,4	0,769
290	0,5	0,992
290	0,6	1,160
290	0,7	1,371
285	0,8	1,555
290	0,9	1,642
290	1,0	1,771
290	1,1	1,889
290	1,2	2,033

На основании экспериментальных данных был построен калибровочный график моксифлоксацина гидрохлорид, необходимый при обработке результатов образцов после теста на высвобождение. Полученный график калибровки представлен на Рисунке 3.8.

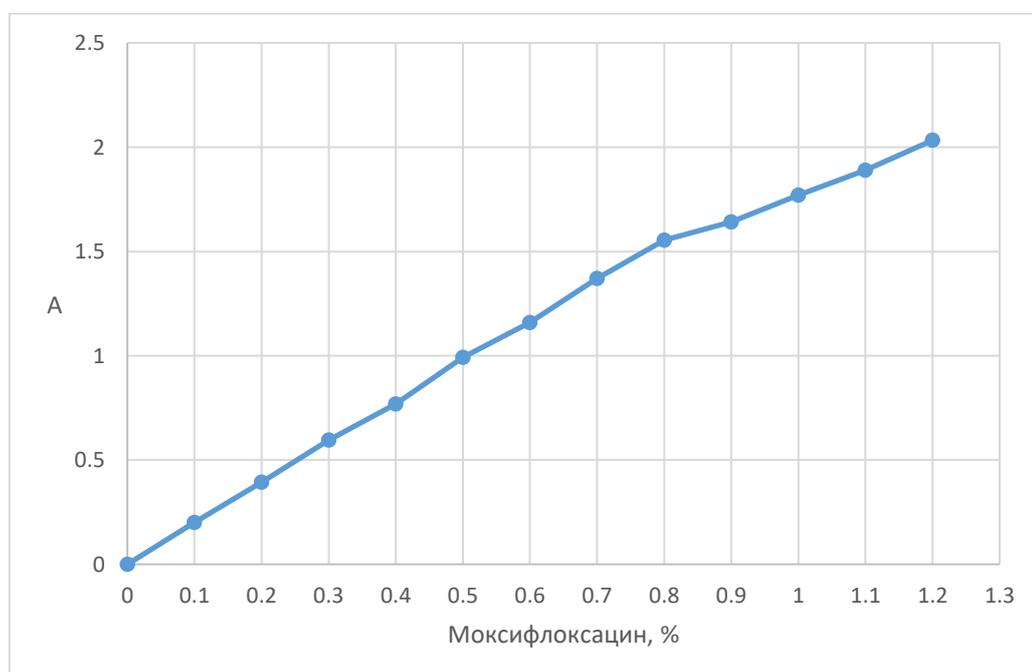


Рисунок 3.8 – График калибровки моксифлоксацина гидрохлорида

3.4.4. Количественное определение действующих веществ после теста на высвобождение

Для проведения диализа по Кривчинскому были взяты 3 вида глазных лекарственных пленок с пленкообразователями, представленными ранее в Таблице 3.14. Каждый из видов ГЛП был изучен в трех повторностях для оценки такой валидационной характеристики как прецизионность. Определяется сходимость (повторяемость) результатов как один из видов прецизионности. Общепринято, что при разработке нового лекарственного препарата создаются новые методики количественного определения.

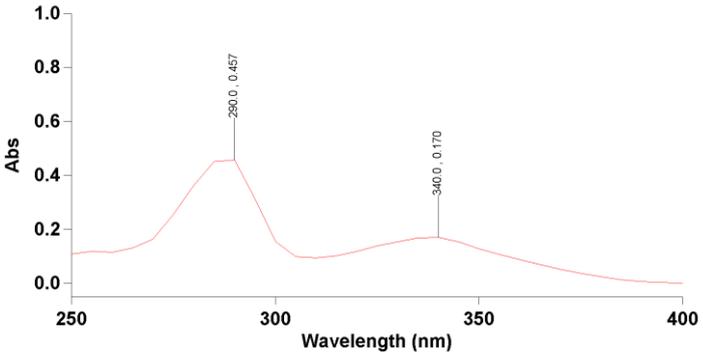
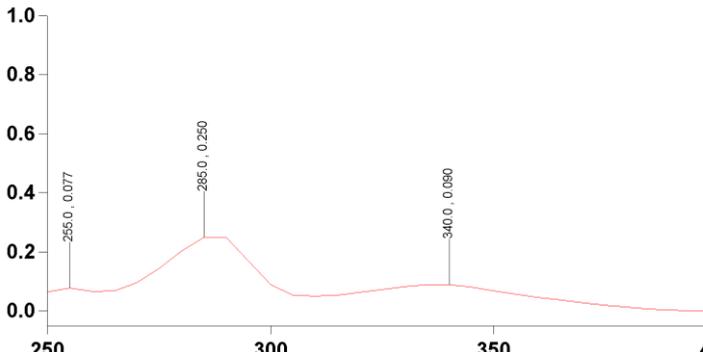
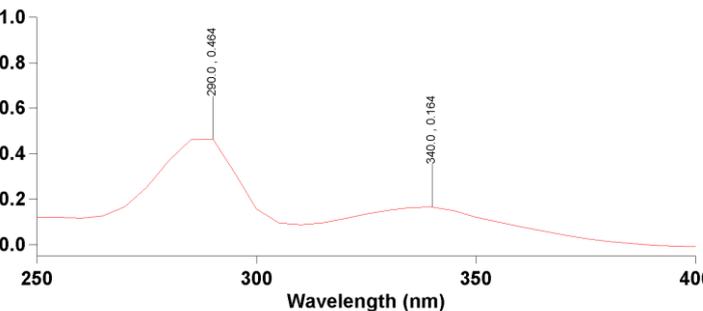
При проведении эксперимента отбираются образцы объемом 4,0 мл в пенициллиновые флаконы объемом 10,0 мл. Отбор проб происходил в фиксированные интервалы - 30 минут, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 часов.

После окончания эксперимента по высвобождению проводится разведение проб в 10 раз. Для того чтобы сохранить и первичные пробы, и вторичные (разведенные), последние готовят в отдельных флаконах на 10,0 мл, где 1,0 мл – это первичная проба, а оставшиеся 9,0 мл – раствор искусственной слезы.

Снятие спектров проводят на описанном выше спектрофотометре Agilent Cary 60 UV-Vis (Agilent, США) в диапазоне 250–400 нм, так как именно в этой области находятся пики моксифлоксацина гидрохлорида и его комплексов с полимерами.

В результатах эксперимента наблюдаются колебания длины волны в пределах 285–290 нм, что может быть связано с комплексами моксифлоксацина гидрохлорида с матрицей, которые и обеспечивают растяжение пика, а также наличие допустимых родственных примесей у субстанции АФИ, например, это отчетливо демонстрируется в спектрах проб, отобранных на 8 часу высвобождения (Таблица 3.22)

Таблица 3.22 – Спектры подтверждающие комплексы АФИ и матрицы ГЛП при 8 часах высвобождения

Основной пленкообразователь ГЛП	Спектр
Гидроксиэтилцеллюлоза (Natrosol® ННХ 250)	 <p>The graph shows absorbance (Abs) on the y-axis (0.0 to 1.0) versus wavelength (nm) on the x-axis (250 to 400). Two peaks are labeled: 280.0 nm (0.457) and 340.0 nm (0.170).</p>
Ксантановая камедь (Vanzan® NFC)	 <p>The graph shows absorbance (Abs) on the y-axis (0.0 to 1.0) versus wavelength (nm) on the x-axis (250 to 400). Three peaks are labeled: 255.0 nm (0.077), 285.0 nm (0.250), and 340.0 nm (0.090).</p>
Альгинат натрия (Protanal® CR 8133)	 <p>The graph shows absorbance (Abs) on the y-axis (0.0 to 1.0) versus wavelength (nm) on the x-axis (250 to 400). Two peaks are labeled: 280.0 nm (0.464) and 340.0 nm (0.164).</p>

В последующем пересчете с оптической плотности при высвобождении моксифлоксацина гидрохлорида на спектрофотометре, а также результаты количественного определения декспантенола методом ВЭЖХ/УФ приведены на графиках (Рисунок 3.9, Рисунок 3.10, Рисунок 3.11).

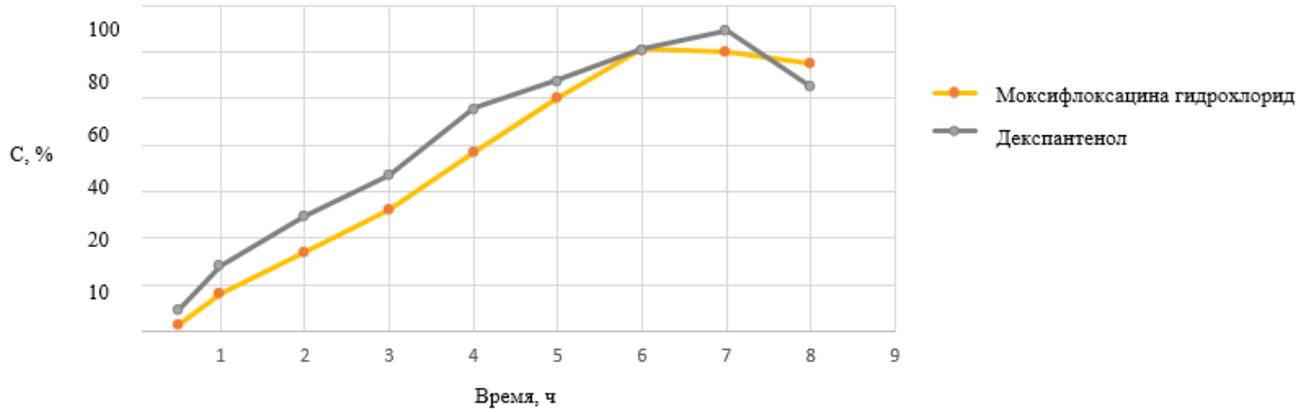


Рисунок 3.9 – Кривые высвобождения АФИ из ГЛП состава 1.1 (гидроксиэтилцеллюлоза (Natrosol® ННХ 250))

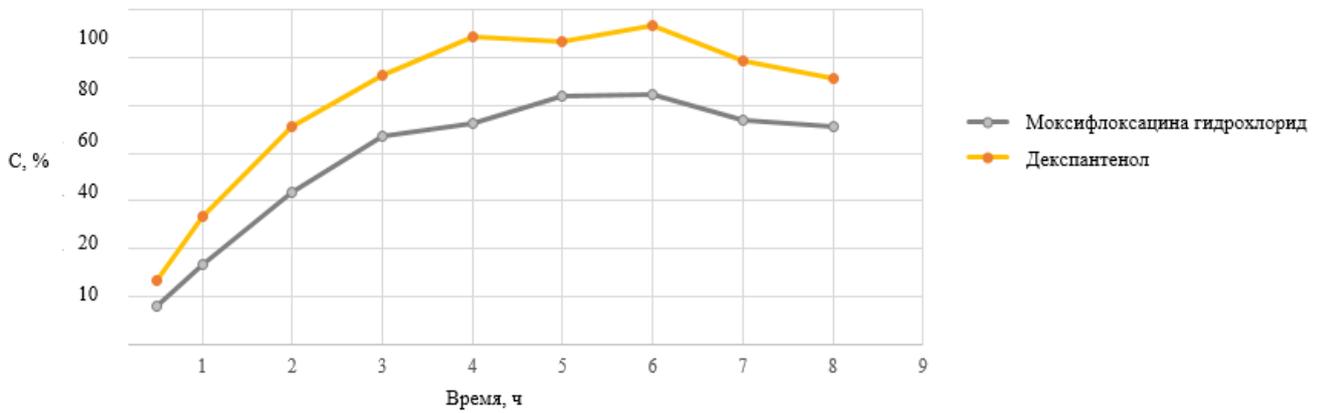


Рисунок 3.10 – Кривые высвобождения АФИ из ГЛП состава 3.1 (альгинат натрия (Protanal® CR 8133))

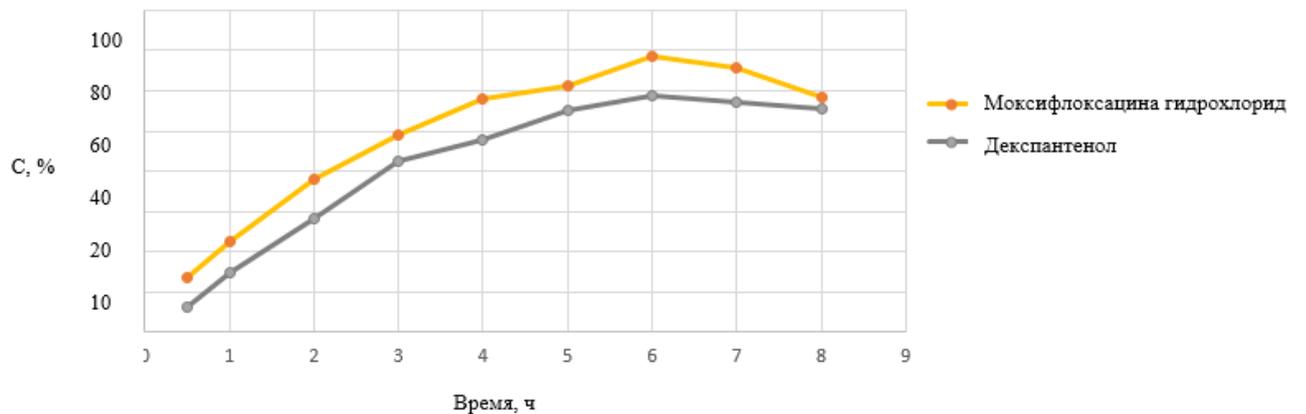


Рисунок 3.11 – Кривые высвобождения АФИ из ГЛП состава 5.1 (ксантановая камедь (Vanzan® NFC))

Высвобождение проходит равномерно, без значительных скачков концентрации благодаря тому, что полимерная мембрана ГЛП постепенно гидратируется, образуя водородные связи с молекулами раствора искусственной слезы. В первые 4-5 часов происходит разрыв связей между молекулами матрицами ГЛП и, по мере её растворения, в особенности в промежутке от 3 до 5 часов происходит разрушение связей полимеров с АФИ и высвобождение самого вещества (от 47,8 % до 101,2 %) из ГЛП, затем наступает зона плато, после достижения максимальной концентрации на которой достигается равновесное состояние системы по двум сторонам мембраны. Высвобождение АФИ и его ассоциата с полимерами основы матрицы замедляется и в течение оставшегося времени (до конечной временной точки исследования – 8 часов) идет равномерно с небольшим снижением концентрации до 84,0 % в конце. Данная временная точка была выбрана как оптимальное время фармакологического действия ГЛП во время физиологического ночного сна. Для комфортного применения ГЛП перед сном закладывали под нижнее веко, что ввиду биodeградации лекарственного препарата на период окончания сна демонстрирует вероятный положительный терапевтический эффект, так и повышает приверженность пациента в контексте продолжения лечения, обосновывая фактором отсутствия надобности применения лекарственного препарата в дневное время.

Несмотря на то, что время растворения антибактериальной ГЛП составляет ориентировочно 20 минут, подразумевая видимый распад матрицы и переход действующих веществ и ассоциата в раствор, связанные молекулы продолжают высвобождать АФИ, концентрация которых постепенно повышается и, при применении на практике, сохраняется на слизистой оболочке глаза, поступая в кровотоки.

Исходя из результатов эксперимента лидирующий состав, у которого в качестве пленкообразователя содержится гидрокиэтилцеллюлоза (Natrosol® ННХ 250), демонстрирует наиболее равномерное высвобождение, из чего можно предположить пролонгированное действие лекарственного средства. Для выбранного состава была проведена валидация методики количественного

определения моксифлоксацина гидрохлорида согласно требованиям Государственной Фармакопеи XV издания и иным нормативным документам, регламентирующим параметры валидации методик для разрабатываемого лекарственного препарата (Приложение В).

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 3

Был подобран оптимальный многокомпонентный состав лекарственного средства в виде ГЛП, в котором подбор вспомогательных компонентов был экспериментально обоснован как на стадии разработки, так и на стадии сушки, то есть технологического процесса. Определили влияние состава на фармацевтико-технологические и биофармацевтические свойства ГЛП.

Исследованы разные методы сушки ГЛП и подобран наиболее рентабельный, быстрый, простой метод с учетом будущего переноса технологии изготовления на промышленные масштабы.

Проведен эксперимент по высвобождению АФИ методом Кривчинского через полунепроницаемую мембрану, в котором демонстрируется пик концентрации спустя 8 часов, что доказывает пролонгированность действия ГЛП.

Проведен анализ специфической активности моксифлоксацина гидрохлорида.

Проведена валидация аналитической методики количественного определения моксифлоксацина гидрохлорида методом СФМ в УФ-области и декспантенола методом ВЭЖХ/УФ по параметрам специфичности, нахождению аналитической области методики, линейности и сходимости (Приложение Г).

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СПЕЦИФИКАЦИИ ПЛЕНОК ДЛЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

4.1. Разработка упаковки глазной лекарственной пленки

Специфичность лекарственной формы заключается в твердом агрегатном состоянии и соблюдении асептического производства или пути изготовления с последующей стерилизацией, что также следует учитывать при выборе материала упаковки. Разрабатываемый лекарственный препарат под требованием «Упаковка» будет включать в себя понятия «Первичная упаковка», «Вторичная упаковка», которые представлены в актуальной редакции Федерального закона № 61 от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств», а также «Вспомогательные приспособления» для облегчения применения препарата среди медицинского персонала и пациентов (Рисунок 4.1).



Рисунок 4.1 – Составляющие части упаковки ГЛП

4.1.1. Первичная упаковка глазной лекарственной пленки

Первичная упаковка лекарственного препарата является одним из гарантов сохранения качества на жизненном этапе между его производством и конечным

применением у пациента, которая регламентируется требованиями FDA, рекомендациями ICH и Решением ЕАЭК №78 «О Правилах экспертизы и регистрации лекарственных средств для медицинского применения» [19, 34, 79].

Выбор системы упаковки отвечает строгим требованиям, отвечающих за безопасность и дальнейшую эффективность терапии, опираясь на индифферентность и нетоксичность, отсутствие химического взаимодействия между внутренней частью и содержимым упаковки. Помимо надежности контакта лекарственной формы с упаковкой, внешняя часть защитной конструкции также должна соответствовать определенным стандартам – прочность для сохранения целостности упаковки, защита от влияния окружающей среды (светозащита, влагонепроницаемость), доступность материала для хорошего отображения наименования ГЛП, его МНН, номера серии, дозировки и срока годности [43]. Помимо физико-химических и технологических характеристик, упаковочные материалы должны быть экологичными, пригодными для дальнейшей переработки.

Наиболее экологичным и менее ресурсозатратным решением первичной упаковки является пленочная контурная упаковка, получаемая на основе комбинированных материалов методом термосваривания, к которым относятся безъячейковая (ленточная) и ячейковая (блистерная) виды упаковки. Перспективной разработкой в области упаковки считается идея компаний Amcor и Rohrer серийный блистер из композитного материала двух видов с алюминиевой основой Frangible Formpack® Blister (DosePan) (Рисунок 4.2).

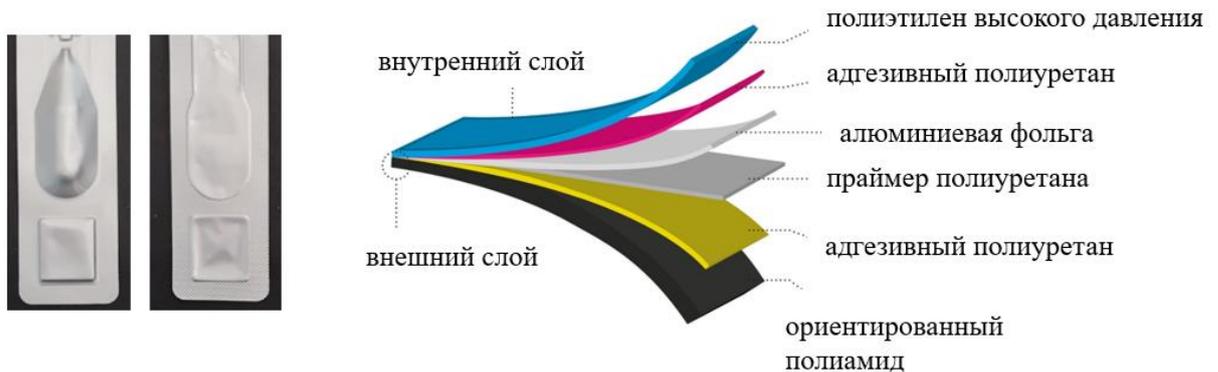


Рисунок 4.2 – Frangible Formpack® Blister (DosePan) [65]

Формирование многослойной структуры с включением в неё алюминиевой фольги позволяет улучшить эксплуатационные качества материала, связанные со свето-, водо- и газопроницаемостью. Доказано, что ламинирование фольги придаёт конструкции жёсткость, позволяя уменьшить не только размер изделия, что позволит пациентом брать ГЛП с собой, но и сырьевые расходы на его производство. Полиэтилен высокого давления также препятствует диффузии загрязняющих веществ внутрь упаковки, обеспечивает герметичность и имеет более низкую стоимость по сравнению с полиэтилентерефталатом [114, 145]. Внешний слой состоит из ориентированного полиамида, придающего дополнительные барьерные, механические и оптические свойства первичной упаковке. Между основными слоями используются праймеры и адгезивы, например, полиуретан, задача которых улучшать адгезию и сцепление всей конструкции изделия [97, 124].

Производство вышеописанных первичных упаковок происходит в оборудовании Rohrer R560 Blister Machine Rohrer, Австрия), в ТП 5 подготовка и резка материала, холодное формование, наполнение и хрупкая запайка, окончательная запайка и итоговая резка упаковки по дозам.

Материал многослойной упаковки, кроме внешнего слоя из ориентированного полиамида, нарезается, далее формируются отверстия в определенных местах. Затем на стадии холодного формования создается ячейка для ГЛП с помощью штамповки пуансонами, закрепленными на штамп-пластинках с опорными винтами и пружинами, удерживателя и матрицы, после чего алюминиевая фольга вытягивается для придания определенных размеров упаковки. Помещают высохшую нарезанную ГЛП на 1 дозу внутрь и запаивается при температуре 140 °С, после чего происходит перманентная запайка, включая скрепление полиамидного слоя, при 190 °С. Наличие отдельно охлаждаемого до 10 °С стержня способствует образованию разницы температур рабочих зон, за счёт чего и формируется клапан между откуповариваемым краем и ячейкой с лекарственным средством. Важно отметить, что отсутствие нагрева в области ячейки с препаратом выгодно отличает данную концепцию при производстве ГЛП

с термолабильными АФИ и вспомогательными веществами, что расширяет использование данной технологии для стадии упаковки офтальмологического средства.

Помимо перечисленных плюсов, лекарственный препарат не будет прилипать к внутренней части многослойной упаковки к слою полиэтилена ввиду вакуумной герметичности, создающейся внутри на стадии холодной запайки и нарушающейся только в случае вскрытия упаковки, а также индифферентности к статическому взаимодействию материала с ГЛП.

Минусом этой упаковки является наличие специализированного оборудования на производстве, однако оно вполне доступно на фармацевтическом рынке и достаточно простое в обслуживании. Также все преимущества, описанные выше, приведут к рентабельности производства и оптимальной себестоимости ГЛП, что повлечет за собой доступную для потребителей цену на конечном розничном рынке.

Упаковка Frangible Formpack® Blister (DosePan) была выбрана в качестве первичной упаковки для биodeградируемой антибактериальной ГЛП, в связи с чем требовалось доказать её устойчивость к повышенным температуре и показателю влажности. Для этого 20 образцов размещали в климатическую камеру Memmert HPP110 (Memmert, Германия) при следующих условиях - температура 40 °C и 80 % влажности. После 7 дней стресс-теста ГЛП были оценены по параметрам, отраженным в спецификации и результаты оказались в оптимальных регламентированных диапазонах (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Результаты стресс-теста ГЛП (n=20)

Показатель качества	Результат		
	Среднее арифметическое значение	Дисперсия	Среднее отклонение
Описание	соответствует	соответствует	соответствует
Подлинность			
Моксифлоксацина гидрохлорид			
Химический метод	соответствует	соответствует	соответствует
Инструментальный метод	соответствует	соответствует	соответствует
Декспантенол			
Химический метод	соответствует	соответствует	соответствует
Инструментальный метод	соответствует	соответствует	соответствует
рН раствора	7,8	0,01	0,08
Время растворения, мин	5,36	0,02	$3,73 \times 10^{-2}$
Потеря в массе при высушивании, %	9,80	0,04	0,14
Однородность массы	0,0055	0,01	$2,14 \times 10^{-2}$
Количественное определение			
Моксифлоксацина гидрохлорид	102,10	0,02	0,60
Декспантенол	99,81	0,01	0,83
Стерильность	стерильно		

4.1.2. Обоснование выбора вторичной упаковки и вспомогательных материалов

Офтальмологическое лекарственное средство в виде твердой дозируемой ГЛП следует хранить во вторичной упаковке по нескольким причинам, касающихся не только влияния человеческого фактора, а также сохранения качества, которое было заложено на этапах разработки композиции и параметров тестирования и непосредственно самой технологии изготовления лекарственной формы.

Моксифлоксацина гидрохлорид является светочувствительным АФИ, сохранность действия компонента обеспечивает первичная упаковка, защитный

слой от УФ-излучения, нанесенный на пластиковую подложку дополнительно, и вторичная упаковка. Несмотря на температурный режим хранения до 25 °С забывчивость о его соблюдении пациентом может привести к потере качества лекарственного препарата, вторичная упаковка способна ненадолго обеспечить защиту от солнечных лучей. Также на вторичную упаковку согласно решению ЕАЭК №78 разрешено наносить предупредительные надписи в случае, если несущая информация способна обеспечить эффективную терапию.

Вторичная упаковка (в том числе её дизайн) служит опознавательным знаком для идентификации ГЛП, среди остальных препаратов, если у пациента присутствуют сопутствующие заболевания, требующие медикаментозного лечения (Рисунок 4.3).



Рисунок 4.3 – Макет вторичной упаковки ГЛП

Для лекарственной формы, требующей специальных условий хранения, вторичная упаковка необходима для реализации, поэтому, в связи с глобальной проблемой экологичности отходов фармацевтического производства, для её создания следует использовать картонную бумагу без ламинирования для минимизации использования пластикового напыления [7, 46].

4.1.3. Вспомогательные приспособления

Некоторые лекарственные препараты, помимо листка-вкладыша или инструкции по медицинскому применению, во вторичной упаковке содержат вспомогательные приспособления для повышения удобства применения, например, дозирующая ложка у детского сиропа от кашля, шприц без иглы для точности дозирования раствора, светозащитный футляр у раствора светочувствительных веществ.

На российском фармацевтическом рынке ГЛП с таурином не имеет дополнительной вспомогательной конструкции для облегчения применения препарата. ГЛП, зарегистрированная в мире, Lacrisert® в составе упаковки имеет стерильный пинцет для минимизации риска микробной контаминации глаза, который перед применением смачивается водой для лучшего сцепления с лекарственной формой. Поэтому в разработке вспомогательных приспособлений для ГЛП с антибактериальным компонентом лекарственный препарат также будет оснащен стерильным пинцетом в одноразовой упаковке, у которого края оборудованы полимерным материалом для снижения риска повреждения роговицы (Рисунок 4.4).

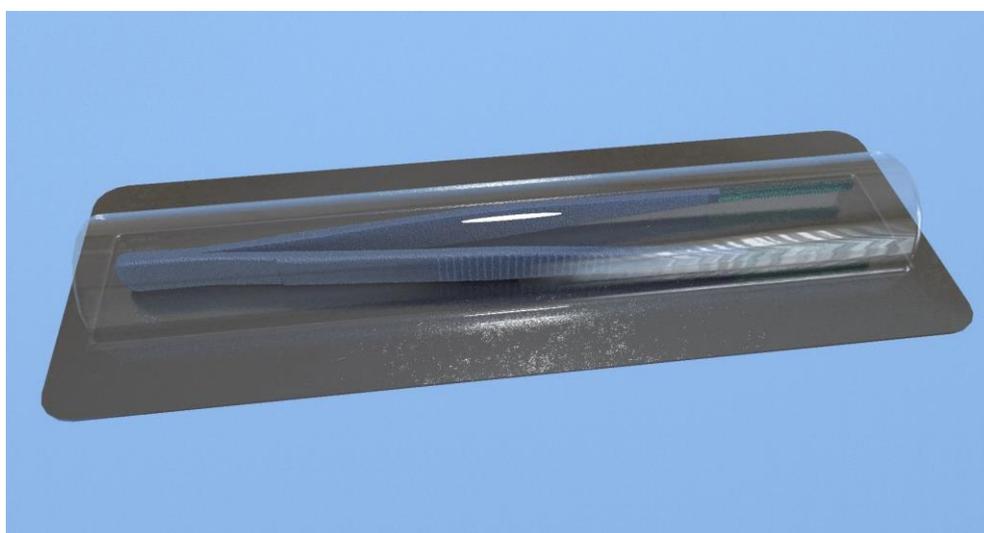


Рисунок 4.4 – Вспомогательное приспособление: пинцет для применения ГЛП

4.2. Технологическая и аппаратурная схемы получения биodeградируемой глазной лекарственной пленки для антибактериальной терапии

Технология получения биodeградируемой ГЛП для антибактериальной терапии подразделяется на этапы (Рисунок 4.5):

- Подготовка исходных материалов
- Приготовление раствора
- Получение ГЛП
- Фасовка и упаковка.

На стадии ВР 1.1. подготавливают помещения класса А (для ТПЗ и ТП 4, резка ГЛП) с переходом в класс С (УМО 5) для изготовления офтальмологической лекарственной формы без финишной стерилизации, то есть производство происходит в асептических условиях.

На стадии ВР 1.2. оборудование моют и дезинфицируют 3% раствором перекиси водорода с последующей промывкой водой очищенной. Для обеззараживания полов используется хлорамин Б 1%. Каждый процесс мойки происходит уборочным материалом, которые предназначены для каждого оборудования отдельно. Проверяется исправность оборудования, наличие документов по его квалификации.

На стадии ВР 1.3. персонал проходит инструктаж по технике безопасности и требуемых действий при пожаре, правилам по охране труда, обучение рабочим инструкциям и стандартным операционным процедурам, релевантным для каждой должности.

Одежда персонала на стадии ВР 1.4. подбирается в соответствии с классом, в котором осуществляется деятельность сотрудника.

Подготовка воды для инъекций (ВР 1.5.) происходит с помощью системы дистилляции, где конечный продукт хранится в резервуарах при температуре + 10,0 °С не более 24 часов при постоянном перемешивании.

Для подготовки воздуха (ВР 1.6.) используют НЕРА-фильтры с максимальной степенью защиты от проникновения микроорганизмов, пирогенов.

Системы вентиляции обеспечивают ламинарные потоки воздуха по всем производственным помещениям.

Стадия ВР 2 сопровождается взвешиванием АФИ и вспомогательных веществ для дальнейшей загрузки в мерный стакан, в котором осуществляется перемешивание веществ на магнитной мешалке.

ТП 3 В определенное количество воды инъекций и пластификатора, по методике, описанной в главе 3, вводят постепенно отвешенные ранее вспомогательные вещества, после которых добавляют АФИ.

Отстаивание смеси происходит в чашках Петри, смазанных глицерином, в холодильных камерах при температуре +8 °С в течение 4 часов для минимизации количества пузырьков воздуха в полимерной основе на стадии сушки.

Далее происходит стерилизующая фильтрация свежеприготовленного раствора через систему вакуумной фильтрации Corning с мембраной из полиэфирсульфона (США) с размером пор 0,22 мкм.

Для удобства технического транспорта и как самый менее затратный по времени способ ТП 4 происходит в вакуумной сушилке (СТ/DW 60E, Дания) в течение 8 часов при температуре + 20 °С.

На стадии УМО 5 происходит резка пленок овальной формы размерами 5 x 8 мм и их размещение в первичные алюминиевые упаковки Frangible Formpack® Blister (DosePan), которые запаиваются и помещаются во вторичные упаковки из картона с листком-вкладышем на оборудовании Rohrer R560 Blister Machine (Rohrer, Австрия) на кафедре биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова (РТУ МИРЭА). Дальнее третичные упаковки (агрегированные короба) размещаются на склад для дальнейшей отгрузки дистрибьюторам.

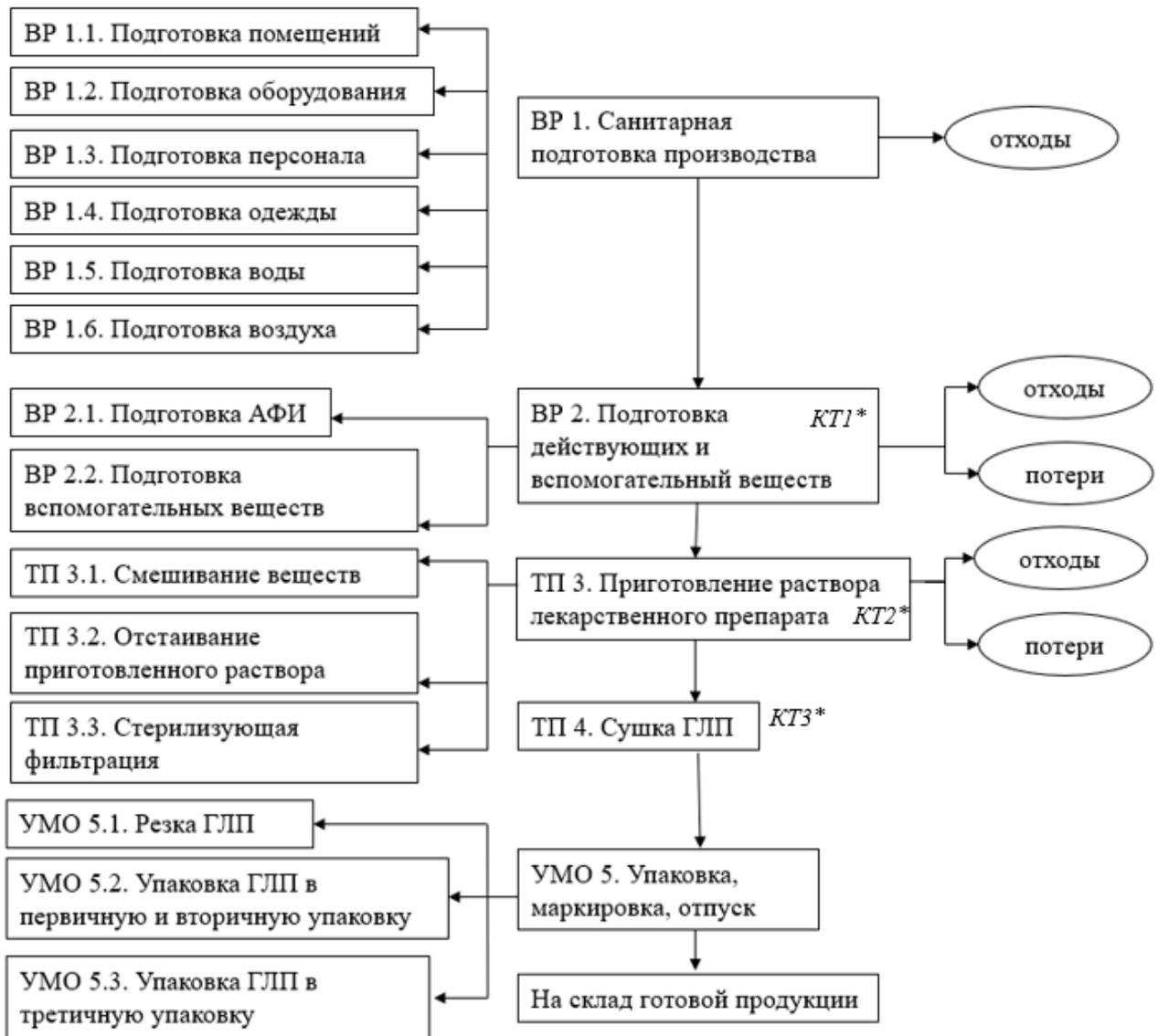


Рисунок 4.5 – Технологическая схема производства биodeградируемой ГЛП для антибактериальной терапии

При осуществлении технологического транспорта на крупномасштабное производство для стадии смешивания (ТПЗ) предполагается внедрить реактор на 1000 л с якорной мешалкой и охлаждающей рубашкой, в котором можно проводить как смешивание веществ, так и отстаивание до удаления пузырьков воздуха при пониженной температуре. Далее для этапа сушки ГЛП предполагается использовать ленту, которая с промежуточным продуктом будет перемещаться в вакуумную камеру или горизонтальный вакуумный шкаф. Эргономичная передача ГЛП с помощью ленты будет происходить валами, которые доставят

промежуточный продукт к месту осуществления резки ножами или заранее подготовленным пулом пуансонов, после чего множество однодозовых ГЛП помещаются на алюминиевую фольгу и создаются монодозовые упаковки, после чего осуществляется гамма-облучение для стерилизации лекарственного средства с целью обеспечения его стерильности.

Разработка технологии, как и разработка композиции лекарственного средства, закладывает и поддерживает его качество через контроль условий, которые необходимо соблюдать на каждой стадии производства. В связи с этим каждая стадия производства подразумевает контрольные критерии, специфичные исходя из аспектов пути промышленного создания лекарственного средства, а именно: процессов взвешивания, смешивания АФИ и вспомогательных веществ, отстаивания, сушки и упаковки ГЛП (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Обоснование уровня риска этапов технологического процесса при масштабировании производства

Производственная стадия	Контрольные точки и критерии приемлемости	Оценка риска	Обоснование
ТП 3. Приготовление раствора лекарственного препарата	Параметры оборудования и описание промежуточного продукта <ul style="list-style-type: none"> • Скорость вращения магнитной мешалки • Температура перемешивания • Время перемешивания • Гомогенность раствора • Материал и размер пор стерилизующего фильтра 	Высокий	Риск высокий, так как ненадлежащее перемешивание и стерилизация не обеспечит качество в процессе сушки ГЛП и повлияет на параметр качества «Стерильность»
ТП 4. Сушка ГЛП	Параметры оборудования и качества готового продукта <ul style="list-style-type: none"> • Влажность ГЛП • Температура • Продолжительность сушки Глубина разряжения	Высокий	Риск высокий, так как ненадлежащая сушка приведет к несоответствию параметрам спецификации на готовое лекарственное средство
	Качественный и количественный анализ АФИ Соответствие параметрам спецификации АФИ	Высокий	Риск высокий, так как влияет на фармакологическую эффективность ГЛП и вероятности возникновения побочных эффектов
	Стерильность полупродукта	Высокий	Риск высокий, так как ГЛП должна быть стерильна

Продолжение Таблицы 4.2

Производственная стадия	Контрольные точки и критерии приемлемости	Оценка риска	Обоснование
УМО 5. Упаковка, маркировка, отпуск	Контроль упаковки <ul style="list-style-type: none"> • Контроль содержимого упаковки (листок-вкладыш, пинцет одноразовый) • Контроль маркировки первичной и вторичной упаковки Контроль листка-вкладыша	Средний	Риск высокий, так как влияет на надлежащее обращение на фармацевтическом рынке
	Контроль содержимого упаковки Соответствие ГЛП параметрам спецификации	Высокий	Риск высокий, так как влияет на фармакологическую эффективность ГЛП и вероятности возникновения побочных эффектов

4.3. Стабильность и сроки хранения глазной лекарственной пленки

ГФ РФ XV OFC.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» и требования Решения Коллегии ЕЭК от 10.05.2018 № 69 «Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций» регулируют исследования стабильности ГЛП на этапе её разработки. Согласно нормативным документам ЛС для наружного применения стабильность изучается двумя методами – методом ускоренных и долгосрочных испытаний, которые прогнозируют возможные физико-химические изменения ГЛП [11, 12, 19, 25].

В спецификациях, документе, предоставленном производителем субстанции АФИ, условия хранения моксифлоксацина гидрохлорида и декспантенола одинаковы - не выше 25 °С, срок годности 3 года, в сухом, недоступном для лучей света месте.

При установленных условиях хранения действующих веществ для ГЛП проводят испытания по «общим правилам», то есть при хранении лекарственного препарата до 25 °С, долгосрочная стабильность также определяется при естественных условиях (температуре 25±2 °С и относительной влажности 60±5 %). Соответственно эксперимент был поставлен при температуре, которая максимально допустима для хранения согласно нормативной документации, а именно 27 °С.

Также было изучено ускоренное хранение ГЛП при температуре 40 °С и относительной влажности 60±5 %, в котором отбирали пробы в точках 0, 3 и 6 месяцев соответственно.

Определение стабильности и анализ воздействия температуры и влажности проводилось на трех сериях по 25 образцов лидирующего состава ГЛП в многослойной первичной упаковке Frangible Formpack® Blister (DosePan) в течение 12 месяцев, оценка которых проводилась по следующим параметрам качества, представленных в Таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Параметры качества при исследовании стабильности ГЛП

Параметры качества	Характеристика
Описание	Слегка мутная, желтовато-белая пленка, липкая, эластичная, пластичная, мягкая
Подлинность	
- Моксифлоксацина гидрохлорид	Глазную пленку растворяют 5 мл воды, прибавляют 1 мл 12,5 % разведенной азотной кислоты, оставляют стоять в течение 5 минут и фильтруют, затем фильтрат продемонстрировал характерный белый творожистый осадок после реакции с аммиачным раствором нитрата серебра. определяют методом СФМ с УФ-детектированием при длине волны 290 ± 5 нм
- Декспантенол	Глазную пленку растворяют 5 мл воды, прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % и 0,1 мл меди (II) сульфата раствора 12,5 % и образуется синее окрашивание определяют методом ВЭЖХ с УФ-детектированием при длине волны 205 ± 5 нм
рН раствора	$7,6\pm 0,15$
Время растворения	20 ± 5 минут
Потеря в массе при высушивании	$9,2\pm 2,0$ %
Однородность массы	Определение проводят на 10 упаковках по разности масс заполненной и пустой упаковки. Среднее значение массы содержимого упаковки $0,005\pm 0,001$ г
Количественное определение	Высвобождение моксифлоксацина гидрохлорида и декспантенола 95,00–105,00 % от дозы в лекарственном средстве
Стерильность	ОФС 1.2.3.0003.15 «Стерильность» Категория 1. Лекарственное средство «Глазная пленка биodeградируемая» должно быть стерильным.

Результаты исследований, проведенных в климатической камере Memmert HPP110 (Mettler, Германия), серий 011023, 021023 и 031023 по долгосрочному и ускоренному хранению представлены в Таблице 4.4, Таблице 4.5 и Таблице 4.6 соответственно.

Таблица 4.4 – Результаты исследования ГЛП стабильности серии 01102023

Ускоренное хранение										
Параметры качества	Начало эксперимента			Серия 01102023						
				3 месяца			6 месяцев			
Описание	соответствует			соответствует			соответствует			
Статистические величины	μ	d	σ	μ	d	σ	μ	d	σ	
Подлинность										
Моксифлоксацина гидрохлорид										
Химический метод	соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод	соответствует			соответствует			соответствует			
Декспантенол										
Химический метод	соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод	соответствует			соответствует			соответствует			
рН раствора	7,6	0,03	0,15	7,6	0,02	0,18	7,8	0,01	0,08	
Время растворения	20,2	0,02	0,42	20,5	0,01	0,23	5,36	0,02	$3,73 \times 10^{-2}$	
Потеря в массе при высушивании	9,19	0,01	$8,50 \times 10^{-2}$	9,10	0,01	$2,01 \times 10^{-2}$	9,80	0,04	0,14	
Однородность массы	0,103	$1,14 \times 10^{-2}$	0,01	0,103	0,0004	0,70	0,50	$2,46 \times 10^{-2}$	0,03	
Количественное определение	М	102,20	0,01	0,13	102,17	0,04	0,11	102,10	0,02	0,60
	Д	100,01	0,01	0,40	100,01	0,03	0,52	99,81	0,01	0,83
Стерильность	стерильно			стерильно			стерильно			

Продолжение Таблицы 4.4

Долгосрочное хранение											
Параметры качества		Серия 01102023									
		3 месяца			6 месяцев			9 месяцев			
Описание		соответствует			соответствует			соответствует			
Статистические величины		μ	d	σ	μ	d	σ	μ	d	σ	
Подлинность											
Моксифлоксацин гидрохлорид											
Химический метод		соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод		соответствует			соответствует			соответствует			
Декспантенол											
Химический метод		соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод		соответствует			соответствует			соответствует			
рН раствора		7,6	0,03	0,15	7,6	0,04	0,15	7,6	0,01	0,04	
Время растворения		20,2	0,02	0,42	9,19	0,02	$2,55 \times 10^{-2}$	20,2	0,02	$1,08 \times 10^{-2}$	
Потеря в массе при высушивании		9,19	0,01	0,07	10,2	0,02	0,42	9,01	0,01	0,13	
Однородность массы		0,103	$1,14 \times 10^{-2}$	0,01	0,104	$1,34 \times 10^{-2}$	0,01	0,100	0,07	0,02	
Количественное определение		М	100,04	0,05	0,13	99,17	0,12	0,13	97,89	0,10	0,04
		Д	100,01	0,03	0,40	98,01	0,07	0,40	97,74	0,04	0,32
Стерильность		стерильно			стерильно			стерильно			

Примечания: μ – среднее арифметическое, d – дисперсия, σ – стандартное отклонение, М – моксифлоксацин, Д – декспантенол

Таблица 4.5 – Результаты исследования ГЛП стабильности серии 02102023

Ускоренное хранение										
Параметры качества	Начало эксперимента			Серия 02102023						
				3 месяца			6 месяцев			
Описание	соответствует			соответствует			соответствует			
Статистические величины	μ	d	σ	μ	d	σ	μ	d	σ	
Подлинность										
Моксифлоксацина гидрохлорид										
Химический метод	соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод	соответствует			соответствует			соответствует			
Декспантенол										
Химический метод	соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод	соответствует			соответствует			соответствует			
рН раствора	7,6	0,03	0,15	7,6	0,02	0,18	7,8	0,01	0,08	
Время растворения	20,2	0,02	0,42	20,5	0,01	0,23	5,36	0,02	$3,73 \times 10^{-2}$	
Потеря в массе при высушивании	9,19	0,01	$8,50 \times 10^{-2}$	9,10	0,01	$2,01 \times 10^{-2}$	9,80	0,04	0,14	
Однородность массы	0,103	$1,14 \times 10^{-2}$	0,01	0,103	0,0004	0,70	0,50	$2,46 \times 10^{-2}$	0,03	
Количественное определение	М	102,20	0,01	0,13	102,17	0,04	0,11	102,10	0,02	0,60
	Д	100,01	0,01	0,40	100,01	0,03	0,52	99,81	0,01	0,83
Стерильность	стерильно			стерильно			стерильно			

Продолжение Таблицы 4.5

Долгосрочное хранение											
Параметры качества		Серия 02102023									
		3 месяца			6 месяцев			9 месяцев			
Описание		соответствует			соответствует			соответствует			
Статистические величины		μ	d	σ	μ	d	σ	μ	d	σ	
Подлинность											
Моксифлоксацина гидрохлорид											
Химический метод		соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод		соответствует			соответствует			соответствует			
Декспантенол											
Химический метод		соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод		соответствует			соответствует			соответствует			
рН раствора		7,6	0,03	0,15	7,5	0,04	0,15	7,7	0,01	0,04	
Время растворения		20,2	0,02	0,42	9,19	0,02	$2,55 \times 10^{-2}$	20,2	0,02	$1,08 \times 10^{-2}$	
Потеря в массе при высушивании		9,19	0,01	0,07	10,2	0,02	0,42	9,01	0,01	0,13	
Однородность массы		0,103	$1,54 \times 10^{-2}$	0,01	0,104	$1,34 \times 10^{-2}$	0,01	0,100	0,07	0,02	
Количественное определение		М	100,04	0,05	0,13	99,17	0,12	0,13	97,89	0,10	0,04
		Д	100,01	0,03	0,40	98,01	0,07	0,40	97,74	0,04	0,32
Стерильность		стерильно			стерильно			стерильно			

Примечания: μ – среднее арифметическое, d – дисперсия, σ – стандартное отклонение, М – моксифлоксацин, Д - декспантенол

Таблица 4.6 – Результаты исследования ГЛП стабильности серии 03102023

Ускоренное хранение										
Параметры качества	Начало эксперимента			Серия 03102023						
				3 месяца			6 месяцев			
Описание	соответствует			соответствует			соответствует			
Статистические величины	μ	d	σ	μ	d	σ	μ	d	σ	
Подлинность										
Моксифлоксацина гидрохлорид										
Химический метод	соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод	соответствует			соответствует			соответствует			
Декспантенол										
Химический метод	соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод	соответствует			соответствует			соответствует			
pH раствора	7,8	0,07	0,21	7,6	0,02	0,18	7,8	0,01	0,08	
Время растворения	20,2	0,02	0,27	20,5	0,01	0,23	5,36	0,02	$3,73 \times 10^{-2}$	
Потеря в массе при высушивании	9,19	0,01	0,11	9,10	0,01	$2,01 \times 10^{-2}$	9,80	0,04	0,14	
Однородность массы	0,100	$0,91 \times 10^{-2}$	0,07	0,101	$1,13 \times 10^{-2}$	0,03	0,099	$2,46 \times 10^{-2}$	0,02	
Количественное определение	М	104,73	0,01	0,13	102,17	0,04	0,11	102,10	0,02	0,60
	Д	101,84	0,01	0,40	101,71	0,03	0,52	101,09	0,01	0,83
Стерильность	стерильно			стерильно			стерильно			

Продолжение Таблицы 4.6

Долгосрочное хранение											
Параметры качества		Серия 03102023									
		3 месяца			6 месяцев			9 месяцев			
Описание		соответствует			соответствует			соответствует			
Статистические величины		μ	d	σ	μ	d	σ	μ	d	σ	
Подлинность											
Моксифлоксацина гидрохлорид											
Химический метод		соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод		соответствует			соответствует			соответствует			
Декспантенол											
Химический метод		соответствует			соответствует			соответствует			
Инструментальный метод		соответствует			соответствует			соответствует			
рН раствора		8,1	0,03	0,15	7,4	0,04	0,15	7,5	0,02	0,04	
Время растворения		20,2	0,02	0,03	9,19	0,02	$1,34 \times 10^{-2}$	20,2	0,03	$2,05 \times 10^{-2}$	
Потеря в массе при высушивании		9,19	0,01	0,07	10,2	0,02	0,42	9,01	0,01	0,13	
Однородность массы		0,102	$1,14 \times 10^{-2}$	0,01	0,102	$1,34 \times 10^{-2}$	0,01	0,104	0,07	0,02	
Количественное определение		М	99,02	0,05	0,13	99,17	0,12	0,13	101,46	0,10	0,04
		Д	99,93	0,03	0,40	100,31	0,07	0,40	99,94	0,04	0,32
Стерильность		стерильно			стерильно			стерильно			

Примечания: μ – среднее арифметическое, d – дисперсия, σ – стандартное отклонение, М – моксифлоксацин, Д – декспантенол

4.4. Спецификация на глазную лекарственную пленку

Спецификация на офтальмологическую лекарственную форму ГЛП разрабатывалась на основе регламентирующих законодательных актов - Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Решения Совета ЕАЭК от 03.11.2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения», Фармакопеи ЕАЭС и Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания и Фармакопеи ЕАЭС. Проект спецификации на лекарственное средство «Глазная пленка биodeградируемая» представлен в Таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Спецификация для лекарственного средства «Глазная пленка биodeградируемая» (проект)

Показатель качества	Метод определения	Нормы
Описание	Органолептически	Слегка мутная, желтовато-белая пленка, липкая, эластичная, пластичная, мягкая
Размеры		
Длина	С помощью микрометра	$8 \pm 0,20$ мм
Ширина		$5 \pm 0,15$ мм
Толщина		$0,23 \pm 0,04$ мм
Подлинность		
- Моксифлоксацина гидрохлорид	Химический метод	Глазную пленку растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл 12,5 % разведенной азотной кислоты, оставляют стоять в течение 5 минут и фильтруют, затем фильтрат демонстрировал характерный белый творожистый осадок после реакции с аммиачным раствором нитрата серебра.
	СФМ	определяют методом СФМ с УФ-детектированием при длине волны 290 ± 5 нм

Продолжение Таблицы 4.7

Показатель качества	Метод определения	Нормы
Подлинность		
- Декспантенол	Химический метод	Глазную пленку растворяют 5 мл воды, прибавляют 1 мл натрия гидроксида раствора 8,5 % и 0,1 мл меди (II) сульфата раствора 12,5 % и образуется синее окрашивание
	ВЭЖХ/УФ	определяют методом ВЭЖХ с УФ-детектированием, длина волны 205±5 нм
pH раствора	ГФ XV ОФС.1.4.1.0035 «Пленки» ГФ XV ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия»	7,6±0,15
Время растворения	ГФ XV ОФС.1.4.1.0035 «Пленки»	20±5 минут
Потеря в массе при высушивании	ОФС ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании»	9,2±2,0 %
Однородность массы	ГФ XV ОФС.1.4.2.0009 «Однородность массы дозированных лекарственных форм»	Допустимое отклонение массы однократного применения – 10 % от средней массы. Масса одной дозы 0,100±0,050 г
Количественное определение	ГФ XV ОФС.1.2.1.1.0003 «Спектрофотометрия в УФ и видимой областях» ГФ XV ОФС.1.2.1.2.0005 «Высокоэффективная жидкостная хроматография»	Высвобождение моксифлоксацина гидрохлорида и декспантенола 95,00–105,00 % от дозы в лекарственном средстве
Стерильность	ОФС 1.2.3.0003.15 «Стерильность»	Стерильно
Упаковка	Многослойная полимерная упаковка с 1 глазной пленкой, размещенная во вторичную упаковку, пачку картонную в количестве 1/3/5 пленок.	

Продолжение Таблицы 4.7

Показатель качества	Метод определения	Нормы
Маркировка	<p>Данные на первичной упаковке (на русском языке):</p> <ul style="list-style-type: none"> • торговое наименование лекарственного средства; • международное непатентованное наименование; • лекарственная форма; • дозировка; • владелец регистрационного удостоверения; • товарный знак владельца; • номер серии; • срок годности. <p>Данные на вторичной упаковке (на русском языке):</p> <ul style="list-style-type: none"> • наименование, адрес и товарный знак производителя; • торговое наименование лекарственного средства; наименование лекарственной формы; • дозировка; • количество лекарственного средства в упаковке; • состав; • способ применения; • дата выпуска; • срок годности; • условия хранения; • штрих-код, • дата-матрикс код; <p>номер регистрационного удостоверения.</p>	
Хранение	При температуре не выше 25 °С в сухом защищенном от солнечных лучей месте	
Срок годности	2 года	

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ 4

1. Предложены и обоснованы технологические и аппаратные схемы лабораторного и промышленного производства лекарственного средства «Глазная пленка биodeградируемая».
2. Предложены и обоснованы варианты первичной Frangible Formpack® Blister (DosePan) и вторичной упаковки для лекарственного средства «Глазная плёнка биodeградируемая», в которых проводились исследования стресс-теста на стабильность Frangible Formpack® Blister (DosePan) при температуре 40 °C и 80 % влажности, по результатам 7 дней анализ параметров качества ГЛП для антибактериальной терапии продемонстрировал результаты, находящиеся в оптимуме значений.
3. Проведен эксперимент по изучению ускоренной стабильности (при температуре 40 °C и относительной влажности 60±5 %, в котором отбирали пробы в точках 0, 3 и 6 месяцев соответственно) и начат эксперимент по определению долгосрочной стабильности (при комнатной температуре 25±2 °C и относительной влажности 60±5 %) лекарственного средства «Глазная пленка биodeградируемая», в результате которых ГЛП спустя 6 месяцев демонстрирует хорошую стабильность по полученным данным параметров качества.
4. Разработан проект спецификации на лекарственное средство «Глазная пленка биodeградируемая», включающей в себя такие параметры, как «Описание», «Размеры», «Подлинность», «рН раствора», «Время растворения», «Потеря в массе при высушивании», «Однородность массы», «Количественное определение», «Стерильность», «Упаковка», «Маркировка».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка ГЛП антибактериального комбинированного действия является многостадийным процессом, который должен соответствовать актуальным требованиям нормативной документации. ГЛП – это актуальная и современная лекарственная форма, обладающая преимуществами над зарегистрированными на фармацевтических рынках жидких и мягких лекарственных форм. Подбор вспомогательных и действующих веществ должен ориентироваться на исследования по безопасности, токсичности, а также проверенном взаимодействии всех компонентов в составе ГЛП. Все вещества должны быть безопасны и химически индифферентны между собой, а также быть доступными для закупок на производства или в лаборатории.

Показатели качества полупродукта и готового лекарственного средства должны отвечать Государственной Фармакопее XV издания и Фармакопее ЕАЭС, однако недостаточность описания параметра времени растворения затрудняет использование вышеупомянутых руководств, а также лекарственная форма требует дополнительных параметров, разработанных исследователями, для обеспечения гарантии качества на каждом жизненном этапе ГЛП, которое закладывается на этапе разработки, до осуществления технологического трансфера на производство или переноса технологии в аптеки для экстемпорального изготовления.

Подбор упаковки лекарственного средства обеспечивает сохранность фармакологического эффекта и качества лекарственного препарата, поэтому проведение стресс-тестов и определение срока годности с помощью ускоренного старения ГЛП необходимо для подтверждения безопасности. На этапе регистрации ГЛП необходимо составление спецификации на лекарственное средство, которое, согласно правилам регистрации ЕАЭС, должно содержать в себе параметры актуальной Государственной Фармакопее и воспроизводимые методики их определения.

Все поставленные цели и задачи выполнены в полной мере и отражены в тексте диссертационного исследования по теме разработки состава и технологии биodeградируемой ГЛП для офтальмологической инфекционной терапии.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основании изучения научных публикаций и номенклатуры зарегистрированных ЛП установлено преимущество ГЛП перед другими формами для применения в офтальмологии, а именно: пролонгация действия, что является важной характеристикой для ГЛП с антибактериальными АФИ, и отсутствие феномена потери дозы АФИ. Небольшое количество зарегистрированных ГЛП обусловлено производством лекарственных средств во всем мире из-за простоты технологии. В настоящее время в США и Европе активно проводятся клинические исследования ГЛП, что свидетельствует об перспективности разработки данной лекарственной формы.
2. Научно обоснован и разработан состав ГЛП для антибактериальной терапии, который включает моксифлоксацина гидрохлорид (0,4 г), декспантенол (2,0 г), гидроксипропилцеллюлозу (пленкообразователь, 0,2 г), гиалуроновую кислоту (со-пленкообразователь, 0,2 г), эмуксол-268 (мукоадгезив, 0,2 г), глицерин (пластификатор, 0,2 г), воду для инъекций (растворитель, до 40,0 г). Произведена и обоснована замена импортного полоксамера на отечественный аналог Эмуксол-268.
3. Разработана технология получения ГЛП методом выливания в подготовленные формы раствора полимеров, содержащего АФИ, прошедшего через стерилизующий мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм, с последующей вакуумной сушкой и упаковкой в Frangible Formpack® Blister (DosePan). Разработаны технологическая и аппаратурная схемы производства ГЛП.
4. Разработаны и обоснованы методики контроля качества биodeградируемой ГЛП и методики количественного определения моксифлоксацина гидрохлорида и декспантенола в пробах теста «Растворение» методами спектрофотометрии с УФ-детектированием при длине волны 290 ± 5 нм и ВЭЖХ/УФ при длине волны 205 ± 5 нм. Экспериментальные образцы ГЛП

подвергались оценке по регламентируемым Государственной Фармакопеей XV издания показателям качества: описание, толщина, время растворения, рН раствора. Для полной оценки разработанной ГЛП определены не фармакопейные показатели: эластичность, мукоадгезия, для оценки местно-раздражающего действия НЕТ-САМ тест.

5. Исследование долгосрочной стабильности и хранения в естественных условиях в защищенной от воздействия солнечных лучей месте, которое проводится по «общим правилам», то есть при температуре комнаты 27 °С (максимально допустимая температура) и относительной влажности 60±5 % на 3 сериях ГЛП по 25 образцов в каждой. Проведен эксперимент ускоренного старения ГЛП в климатической камере при температуре 40 °С и относительной влажности 60±5 %. По результатам эксперимента был определён оптимальный срок годности ГЛП, 2 года. Все эксперименты проводились для ГЛП в первичной упаковке Frangible Formpack® Blister (DosePan).
6. Проект спецификации на биodeградируемую ГЛП разработан согласно актуальным требованиям законодательства РФ и ЕАЭС и включает в себя такие параметры, как «Описание», «Размеры» (длина, ширина, толщина), «Подлинность», «рН раствора», «Время растворения», «Потеря в массе при высушивании», «Однородность массы», «Стерильность», «Количественное определение», «Упаковка», «Маркировка», «Хранение», «Срок годности».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФИ – Активный фармацевтический ингредиент

ВЭЖХ – Высокоэффективная жидкостная хроматография

ЕАЭК – Евразийская экономическая комиссия

ЕАЭС – Евразийский экономический союз

ГЛП – Глазная лекарственная пленка

СФМ – Спектрофотометрия

FDA – (англ. Food and Drug Administration) Агентство по пищевым продуктам и лекарственным средствам США

GMP – (англ. Good Manufacturing Practice) Надлежащие производственные практики

ICH – (англ. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) Международный совет по гармонизации технических требований лекарственных средств по медицинскому применению

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азаматова, Г.А. Экспериментальное обоснование способа профилактики инфекционных осложнений хирургии катаракты: специальность 14.01.08: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Азаматова Гульнара Азаматовна ; ГУ «Уфимский НИИ глазных болезней А.Н. Республики Башкортостан» и ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – Красноярск, 2011. – 124 с.
2. Азнабаев, М. Т. Глазные лекарственные пленки в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений / М. Т. Азнабаев, Г. А. Азаматова, Г. Я. Гайсина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 933-938.
3. Антибактериальная активность фторхинолонов II–III поколений, применяемых в офтальмологии / Л. В. Дравица, Д. В. Тапальский, Н. Ю. Бойцова [и др.] // Офтальмология. Восточная Европа. – 2014. – Т. 1. – № 20. – С. 39-47.
4. Аршинцева, Е. В. Сравнительное изучение острой токсичности полоскамеров при внутривенном введении на аутбредных крысах / Е. В. Аршинцева, С. Ю. Пушкин // Интернаука. – 2022. – Т. 13-1 – № 236. – С. 50-55.
5. Бабушкин, А. Э. Местная антибиотикотерапия бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза / А. Э. Бабушкин // Точка зрения. Восток - Запад. – 2021. – № 2. – С. 89-93.
6. Беланова, А. И. Сравнение подходов к изучению стабильности лекарственных средств в рамках национальной процедуры в России и Евразийском экономическом союзе / А. И. Беланова, Е. Л. Ковалева, Л. И. Митькина. – Текст : электронный // Ведомости Научного центра 187 экспертизы средств медицинского применения. – 2021. – Т. 11. – № 1. – С. 16-23.
7. Биодegradация природных полимеров / Е. В. Волосова, Ю. А. Безгина, О. В. Воробьева, С. С. Аванесян // Эволюция и деградация почвенного покрова : Сборник научных статей по материалам IV Международной научной конференции,

Ставрополь, 13–15 октября 2015 года. – Ставрополь: Издательство "АГРУС", 2015. – С. 91-93.

8. Булатов, М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / М.И. Булатов, И.П. Калинин. –6-е изд.. – Ленинград: Химия. Ленингр. отделение, 1986 –424 с.

9. Вохобов, Р.А. Экология при производстве полимерных материалов проблемы и решения / Р. А. Вохобов, А. Аминбоев // The Scientific Heritage. – 2021. – Т. 1. – № 68. – С. 31-34.

10. Выбор и обоснование технологии сушки в аспекте разработки глазной пленки / А. Р. Тураева, Е. О. Бахрушина, Н. Б. Демина, И. И. Краснюк // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т. 26. – № 6. – С. 10-16.

11. Гайсина, Г. Я. Глазные лекарственные пленки с моксифлоксацином в терапии бактериальных конъюнктивитов (экспериментальное исследование) / Г. Я. Гайсина, М. Т. Азнабаев, Г. А. Азаматова // Современные технологии в офтальмологии. – 2020. – Т. 3. – № 34. – С. 52-53.

12. Глазные лекарственные пленки с моксифлоксацином / М. Т. Азнабаев, Г. Я. Гайсина, Г. А. Азаматова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 4(88). – С. 52-54.

13. ГОСТ Р 57129-2016. Лекарственные средства для медицинского применения. Часть 1. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : внесен Техническим комитетом по стандартизации ТК 458 «Разработка, производство и контроль качества лекарственных средств» : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 10 октября 2016 г. № 1344-ст : введен впервые : дата введения 2017-05-01 / подготовлен Государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования Первым московским государственным медицинским университетом имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации. – Москва : Стандартинформ, 2019. – 15 с. – Текст : непосредственный.

14. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XV издание. – утверждена приказом Министерства здравоохранения 20 июля 2023 г. № 377 . – Текст : электронный // Консультант : справочно-правовая система : сайт. – URL: <http://www.consultant.ru> (дата обращения: 10.08.2023). – Режим доступа: свободный.

15. Государственный Реестр лекарственных средств РФ : официальное издание : по состоянию на 29 июля 2023 года. – Текст : электронный / Министерство здравоохранения Российской Федерации : официальный сайт. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 29.07.2023)

16. Долманжи, И. Полимеры, применяемые для модифицированного высвобождения лекарственных веществ / И. Долманжи, Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк // Инновации в здоровье нации : Сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 07–08 ноября 2019 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. – С. 166-169.

17. Дорофеев, В.Л. Использование метода УФ-спектрофотометрии для количественного определения лекарственных средств группы фторхинолонов / В.Л. Дорофеев, И.В. Титов, А.П. Арзамасцев // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2004. – № 2. – С. 205-209.

18. Изучение безопасности экстракта торилиса полевого в эксперименте / А. С. Грибко, И. А. Савенко, А. В. Сергиенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – С. 725.

19. Изучение осмотической активности офтальмологических гелей / М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина, И. В. Лапик [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – Т. 3. – № 24. – С. 30-34.

20. Использование термографии при заднем склерите / А. Кавали, С. Санджай, П. Махендрадас, Р. Шетти // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2020. – Т. 20. – № 4. – С. 204-208.

21. Испытание новых лекарственных веществ и препаратов на стабильность ICH (Q1A R2) : гармонизированное трехстороннее руководство ICH : от 6 февраля 2003 г. – Текст : электронный // Международный совет по гармонизации технических требований к лекарствам для медицинского применения (ICH). – 20 с. – URL: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3520/> (дата обращения: 03.03.2022).

22. Коцур, Ю.М. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением / Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк // Формулы фармации. – 2020. – Т. 2. – № 1. – С. 36-43.

23. Красильникова, В. Л. Применение препарата 5% гель декспантенола (Corneregel) в офтальмохирургии / В.Л. Красильникова, О.Н. Дудич // Офтальмология. Восточная Европа. – 2011. – Т. 4. – № 11. – С. 117-121.

24. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономическое исследование лечения бактериального конъюнктивита антибактериальными лекарственными средствами фторхинолонов / А.Ю. Куликов, В.Г. Серпик // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4. – № 4. – С. 69-74.

25. Лозбина, Н. В. Свойства хитозана и его применение в офтальмологии / Н. В. Лозбина, И. Н. Большаков, В. И. Лазаренко // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 5(95). – С. 5-13. – EDN UMTYAT.

26. Мизина, П.Г. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания аппликационных лекарственных форм на основе растительных фенлпропаноидов : специальность 14.04.02 "Фармацевтическая химия, фармакогнозия" : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук / Мизина Прасковья Георгиевна ; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений" – Москва, 2001. – 47 с.

27. Моделирование травматических повреждений роговицы глаза / А. С. Ивкина, Д. Ю. Ивкин, Е. Д. Семивеличенко [и др.] // Лабораторные животные для научных исследований. – 2018. – № 2. – С. 30-37.

28. Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций : решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69 (ред. от 30.06.2020). – Текст : электронный // Евразийский экономический союз : официальный сайт. – URL:<https://login.consultant.ru/link/?req=doc&demo=2&base=LAW&n=359911&dst=100007&field=134&date=18.06.2022><http://www.eaeunion.org> (дата обращения: 10.09.2023). – Режим доступа: свободный.

29. Патент № 2401625 С2 Российская Федерация, МПК А45С 11/00. Упаковка для глазной линзы с разрывным мешочком и способ ее использования: № 2008116619/12 : заявл. 25.09.2006 : опубл. 20.10.2010 / Токарски М., Пек Д., Дзвилл Э., Брок Д.; патентообладатель Джонсон энд джонсон вижн кэа, инк. – Текст: непосредственный // Бюллетень. – № 29. – 14 с.

30. Патент № 2419366 С2 Российская Федерация, МПК А45С 11/04, В65D 85/38, В65D 75/32. Упаковка для одноразовых мягких контактных линз : № 2006133304/05 : заявл. 16.02.2005 : опубл. 27.05.2011 / С. Д. Ньюман ; заявитель Меникон Ко. Лтд. – Текст: непосредственный // Бюллетень. – № 15. – 99 с.

31. Патент № 2475733 С1 Российская Федерация, МПК G01N 30/22. Способ определения содержания троксерутина, декспантенола, бензокаина и метилпарагидроксибензоата в лекарственном препарате методом ВЭЖХ : № 2011135093/28 : заявл. 22.08.2011 : опубл. 20.02.2013 / Л. В. Моругина, Е. А. Чумачева ; заявитель Открытое акционерное общество "Нижегородский химико-фармацевтический завод". – Текст: непосредственный // Бюллетень. – № 5. – 9 с.

32. Патент № 2561048 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/06, А61К 9/08, А61К 9/10. офтальмологическая композиция в виде капель для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глаз, устойчивых к антибиотикам : № 2014129428/15 : заявл. 18.07.2014 : опубл. 20.08.2015 / И. А. Марков, Ю. Ф. Майчук, Д. Ю. Майчук [и др.]. – Текст: непосредственный // Бюллетень. – № 23. – 7 с.

33. Патент № 2773200 С2 Российская Федерация, МПК В65D 81/30, В65D 75/36, А45С 11/00. Упаковка и защитное покрытие для контроля УФ-излучения : № 2020123085 : заявл. 13.07.2020 : опубл. 31.05.2022 / Д. Суоми, Г. М. Дефрейтес, С. Энселл [и др.] патентообладатель Джонсон энд джонсон вижн кэа, инк. – Текст: непосредственный // Бюллетень. – № 2. – 11 с.
34. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, Н. В. Тихонова [и др.] // Российский химический журнал. – 2010. – Т. 54. – № 6. – С. 87-93.
35. Получение и исследование наносомальной формы моксифлоксацина на основе полибутилцианоакрилата / Е. В. Шипуло, И. И. Любимов, О. О. Максименко, Л. В. Ванчугова, Е. А. Оганесян, П. Г. Свешников, С. Ф. Бикетов, Е. С. Северин, Л. Б. Хейфец, С. Э. Гельперина // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42. – № 3. – С. 43-47.
36. Промышленная фармация. Путь создания продукта / Ж. И. Аладышева, В. В. Беляев, В. В. Береговых [и др.]. – Москва : Российская академия наук, 2019. – 394 с.
37. Разработка глазных пленок на основе импортозамещенного полуксамера эмуксол-268 / Е.О. Бахрушина, А.Р. Тураева, Д.Р. Жалялова, Д.А. Климов [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т.13. – №1. – С. 69-73
38. Разработка состава, технология и стандартизация офтальмологических лекарственных форм с ортофеном / Э.Ф. Степанова, С.Н. Степанюк, С.В. Тараненко // Успехи современного естествознания. – 2002. – № 3. – С. 21-27.
39. Результаты применения гепарин-содержащего смазывающего средства в лечении синдрома "сухого глаза" / Е. А. Егоров, Т. Б. Романова, Ж. Г. Оганезова [и др.] // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2017. – Т. 17. – № 3. – С. 135-140.
40. Решение № 78 Евразийского экономического союза «О Правилах экспертизы и регистрации лекарственных средств для медицинского применения».

2016, часть 1. Приложение 1. Официальный сайт Евразийского экономического союза. [Электронное издание]. Режим доступа: <http://www.eaeunion.org/>

41. Российская Федерация. Законы. О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон № 271-ФЗ: [принят Государственной думой 24 сентября 2010 года: одобрен Советом Федерации 29 сентября 2010 года] // Российская газета. – 2010. 11 октября. – Текст: непосредственный.

42. Российская Федерация. Законы. О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон № 429-ФЗ: [принят Государственной думой 9 декабря 2014 года: одобрен Советом Федерации 17 декабря 2014 года] // Российская газета. – 2014. 26 декабря. – Текст: непосредственный.

43. Савельева, Е. И. Современные технологии модифицированного высвобождения биологически активных веществ в фармацевтической разработке (обзор) / Е. И. Савельева // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 56-66.

44. Системы доставки бактериофагов для лечения глазных инфекций / А. Р. Тураева, Е. О. Бахрушина, М. Н. Анурова, А. В. Алешкин // Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы : Сборник материалов, Самара, 26–27 октября 2021 года / Самарский государственный медицинский университет. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2021. – С. 179-184.

45. Системы доставки офтальмологических препаратов / Е.О. Бахрушина, М.Н. Анурова, Н.Б. Демина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10. – № 1. – С. 57-66.

46. Сравнительная фармакокинетика препаратов моксифлоксацина / И. В. Золкина, С. Н. Кондратенко, И. А. Кабанова, и др. // Фармация. – 2007. – № 8. – С. 30-33.

47. Султанов, М.М. Обзор статистических методов контроля технологического процесса / М. М. Султанов, И. А. Болдырев, М. Е. Шевченко // Надежность и безопасность энергетики. – 2022. – Т. 15. – № 2. – С. 126-135.
48. Сушинская, О.А. Методы исследования высвобождения лекарственных веществ из наружных лекарственных форм / О. А. Сушинская, Н. С. Голяк, В. М. Царенков // Вестник фармации. – 2019. – Т. 4. – № 86. – С. 86-96.
49. Терехина, И.А. Влияние вирусной инфекции на белковый и минеральный состав слезной жидкости / И. А. Терехина, С. Э. Реук, Ю. А. Петрович // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 9. – С. 75.
50. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов / И.Е. Смехова, Ю.М. Перова, И.А. Кондратьева [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – Т. 1. – №. 2. – С. 50-61.
51. Тестер для исследования вертикальной диффузии - модель HDT1000 (Вертикальная диффузионная ячейка Франца). – Текст : электронный. – URL: <https://tirit.org/pharmtest/vert.php> (дата обращения: 03.10.2023).
52. Технология лекарственных форм: учебная литература для студентов фармацевтических институтов / Р. В. Бобылев, Г. П. Грядунова, Л. А. Иванова Бобылев Р. В. [и др.] ; под редакцией Л.А. Ивановой. – Москва : Медицина, 1991.
53. Требования к вспомогательным веществам и упаковке как гарантия качества производства лекарственных препаратов / А. Е. Дурновцева, А. В. Фотеева, Т. В. Бомбела, Н. Б. Ростова // Фармация. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 11-17.
54. Трофимов, С.В. Высокомолекулярные эфиры целлюлозы. Механизмы действия в матричных таблетках пролонгирующего действия. Зависимость профиля высвобождения активной субстанции от молекулярной массы и гидрофильных свойств полимера / С. В. Трофимов // Фармация и фармакология. – 2015. – Т. 5.– №12. – С. 18-25.
55. Тураева, А.Р. Изучение влияния вспомогательных веществ на биофармацевтические показатели лекарственной формы "глазные плёнки" / А.Р.

Тураева, Е.О. Бахрушина, И.И. Краснюк // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – Т. 24. – № 7. – С. 33-39.

56. Тураева, А.Р. Перспективы замены зарубежного эксципиента на отечественный аналог в разработке биodeградируемых глазных пленок / А.Р. Тураева, Д.Р. Жалылова, Е.О. Бахрушина // Innovations in life sciences: Сборник материалов V Международного симпозиума, Белгород, 24–26 мая 2023 года. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2023. – С. 401-403.

57. Тураева, А.Р. Современные тенденции разработки офтальмологических лекарственных препаратов с моксифлоксацином / А.Р. Тураева, Е.О. Бахрушина // Innovations in life sciences: Сборник материалов IV международного симпозиума, Белгород, 25–27 мая 2022 года / Отв. редактор А.А. Присный. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2022. – С. 300-301

58. Чайка, А. А. Экологические аспекты утилизации ламинированного картона как упаковки лекарственных препаратов и медицинских изделий / А. А. Чайка // Медицина и фармация. Прошлое, настоящее, будущее: сборник научных материалов IV всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной году педагога и наставника, Орехово-Зуево, 21 апреля 2023 года. – Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет, 2023. – С. 235-236.

59. A hybrid ocular delivery system of cyclosporine-A comprising nanomicelle-laden polymeric inserts with improved efficacy and tolerability / E. Terreni, P. Chetoni, S. Buralassi, [et al.] // Biomaterials Science. – 2021. – Vol. 9. – № 24. – P. 8235-8248.

60. A national validation project of alternative methods to the Draize rabbit eye test / S. Kalweit, R. Besoke, I. Gerner, [et al.] // Toxicology In Vitro. – 1990. – Vol. 4. – № 4-5. – P. 702-706.

61. Ahirwar, S. Ocular inserts: A Changing Trend in Targeted Drug Delivery / S. Ahirwar, P. Ray // NeuroQuantology. – 2022. – Vol. 20. – № 10. – P. 7849-7854.

62. Amphiphilic Acrylic Nanoparticles Containing the Poloxamer Star Bayfit® 10WF15 as Ophthalmic Drug Carriers / M. Gómez-Ballesteros, V. Andrés-Guerrero, F.J. Parra, [et al.] // *Polymers*. – 2019. – Vol. 11. – P. 1213.
63. An ocular insert with zero-order extended delivery: Release kinetics and mathematical models / M. Mariz, J. Murta, M.H. Gil, [et al.] // *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*. – 2022. – Vol. 181. – P.79-87.
64. ANSM-National Agency for the Safety of Medicines and Health Products of France: official site: as of the 29th of July 2023. – Text: electronical / ANSM-National Agency for the Safety of Medicines and Health Products of France: – URL: <http://agence-prd.ansm.sante.fr>. (дата обращения: 29.07.2023)
65. Approaches to the search of the optimum packaging of eye drops / I.S. Ivanov, E.O. Bakhrushina, A.R. Turaeva, [et al.] // *International journal of applied pharmaceutical*. – 2022. – Vol. 14. – № 5. – P. 1–7.
66. Aulton, M. E. *Aulton's pharmaceutics: the design and manufacture of medicines* / M. E. Aulton, K. Taylor. – 6th edition. – London: Elsevier Health Sciences, 2022. – P. 894.
67. Chick chorioallantoic membrane model for in ovo evaluation of timolol maleate-brimonidine tartrate ocular inserts / V.K. Ravindran, S. Repala, S. Subadhra, [et al.] // *Drug Delivery*. – 2014. – Vol. 21. – № 4. – P. 307-314.
68. Chourasia, A. Development and evaluation of ciprofloxacin hydrochloride loaded ocular insert by using “plantago ovata” as natural polymer / A. Chourasia, S. Agrawal // *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. – 2018. – Vol. 10. – № 4. – P. 79-88.
69. CIM. A-Spanish agency for medicines and medical devices: official site: as of the 29th of July 2023. – Text: electronical / CIM. A-Spanish agency for medicines and medical devices. – URL: <https://www.aemps.gob.es/> (дата обращения 29.07.2023)
70. Comparative study of the mucoadhesive properties of polymers for pharmaceutical use / E. Bakhrushina, M. Anurova, N. Demina [et al.] // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 8. – № A. – P. 639-645.

71. Controlled ocular delivery of acyclovir through rate controlling ocular insert of eudragit: a technical note / S. Khan, A. Ali, D. Singhavi, [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2008. – Vol. 9. – № 1. – P. 169-173.

72. Dayoub, R. A. Preparation and In-vitro Evaluation of Timolol Maleate Loaded Ocular inserts by using various polymers / R. A. Dayoub, A. Laham // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2023. – Vol. 16. – № 3. – P. 1259-1266.

73. Derouiche, M. T. T. HET-CAM test. Application to shampoos in developing countries / M. T. T. Derouiche, S. Abdennour // Toxicology in Vitro. – 2017. – Vol. 45. – P. 393-396.

74. Design Formulation and Evaluation of Soluble Soft Gel Ocular Insert of Ketorolac Tromethamine using Modified Locust Bean Gum / V. Banerjee, P. Joshi, A. Upadhyay, [et al.] // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2019. – Vol. 9. – № 4-s. – P. 232-239.

75. Design, fabrication, and characterization of graft co-polymer assisted ocular insert: a state of art in reducing post-operative pain / P. N. Kendre, P. D. Kadam, S. P. Jain, [et al.] // Drug development and industrial pharmacy. – 2020. – Vol. 46. – № 12. – P. 1988-1999.

76. Development, characterization, and ex vivo evaluation of an insert for the ocular administration of progesterone / A. M. Alambiaga-Caravaca, I. M. Domenech-Monsell, M. Sebastián-Morelló, [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2021. – № 606. – P. 120921.

77. Development and validation of a fast, simple and specific stability indicating RP-HPLC method for determination of dexpanthenol in Eye Gel Formulation / A. Mahboubi, M. Gholamreza Alviri, M. Afshar, [et al.] // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2019. – Vol. 18. – № 2. – P. 670-676.

78. Dextenza® // Dextenza. – URL: <https://www.dextenza.com> (дата обращения: 29.07.2023).

79. Dhaka, M. Preparation and assessment of ocular inserts containing sulbactam for controlled drug delivery / M. Dhaka, R. Mazumdar, H. Md Rafiul. // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2020. – Vol. 10. – №10 (1-s). – P. 66-71.

80. Effect of single instillation of two hyaluronic acid-based topical lubricants on tear film thickness in patients with dry eye syndrome / S. Szegedi, U. Scheschy, D. Schmidl, [et al.] / *Journal of ocular pharmacology and therapeutics* // – 2018. – Vol. 34. – № 9. – P. 605-611.
81. Ex vivo rabbit cornea diffusion studies with a soluble insert of moxifloxacin / M. Sebastián-Morelló, M.A. Calatayud-Pascual, V. Rodilla, [et al.] // *Drug Delivery and Translational Research*. – 2018. – Vol. 8. – P. 132-139.
82. Fadel, M. An efficient method to determine membrane molecular weight cut-off using fluorescent silica nanoparticles / M. Fadel, Y. Wyart, P. Moulin // *Membranes*. – 2020. – Vol. 10. – № 10. – P. 271.
83. Farkouh, A. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective / A. Farkouh, P. Frigo, M. Czejka. // *Clinical Ophthalmology*. – 2016 – Vol. 10. – P. 2433-2441.
84. FDA Guidance for Industry - Container Closure Systems for Packaging; Human Drugs and Biologics "FDA Guidance for Industry - Container Closure Systems for Packaging. Human Drugs and Biologics. Chemicals, manufacturing and controls documentation" dated 01.05.1999. – 1999.
85. FDA–US. Food and Drug Administration. // FDA–US. – URL: <https://www.accessdata.fda.gov> (дата обращения: 29.07.2023).
86. FIMEA-Finnish Medicines Agency // FIMEA. – URL: <https://www.suomi.fi/organization/fimea/79080517-183a-4bc1-98af-2a96e6d9c890> (дата обращения: 29.07.2023).
87. Formulation Optimization and Evaluation of Ocular Inserts Prepared with Sulfoxyamine Modified Chitosan. / R.L. Jadhav, S.G. Sonwalkar, Y.A. Gurav, [et al.] // *Asian J. Pharm.* – 2020. – Vol. 14. – № 2. – P.195-205.
88. Fu, R. C. C. In vitro rabbit corneal permeability study of ketorolac, tromethamine, a non-steroidal anti-inflammatory agent / R. C. C. Fu, D. M. Lidgate // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. – 1986. – Vol. 12. – № 14. – P. 2403-2430.

89. Gupta, S. Enhancement of anti-glaucoma potential by novel ocular drug delivery system / S. Gupta, R.M. Gilhotra // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2011. – Vol. 3. – № 2. – P. 55-58.
90. Hydroxypropyl methylcellulose: Physicochemical properties and ocular drug delivery formulations / L. L. Tundisi, G. B. Mostaço, P. C. Carricondo, [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2021. – Vol. 159. – P. 105736.
91. Improved Ocular Bioavailability of Moxifloxacin HCl using PLGA Nanoparticles: Fabrication, Characterization, In-vitro and In-vivo Evaluation. / F.U. Khan, F. Nasir, Z. Iqbal, S. Neau [et. al] // *Iranian journal of pharmaceutical research*. – 2021. – Vol. 20. – № 3. – P. 592-608.
92. In clinic optometrist insertion of Dextenza (dexamethasone ophthalmic insert 0.4mg) prior to cataract surgery: The prepare study / M.J. Ibach, L. Zimprich, D.D. Wallin, [et al.] // *Clinical Ophthalmology*. – 2022. – Vol. 13. – № 16. – P.2609–2615.
93. In vitro characterization of physically reinforced ocular inserts of Indomethacin / S. L. Harikumar, J. Balasubramaniam, M. Thilek Kumar, [et al.] // *ACTA Pharmaceutica Scientia*. – 2004. – Vol. 46. – № 1. – P. 17-24.
94. Lacrisert® // Lacrisert – URL: <https://www.lacrisert.com/> (дата обращения: 29.07.2023).
95. Lamberti, M. Aluminium foil as a food packaging material in comparison with other / M. Lamberti, F. Escher // *Materials. Food Reviews International*. – 2007. – Vol. 23. – № 4. – P.407–433.
96. Luepke, N.P., The HET-CAM test: an alternative to the Draize eye test / N. P. Luepke, F. H. Kemper // *Food and Chemical Toxicology*. – 1986. – Vol. 24. – №. 6-7. – P. 495-496.
97. Lyophilized inserts for nasal administration harboring bacteriophage selective for *Staphylococcus aureus*: in vitro evaluation / M. Alfadhel, U. Puapermpoonsir, S. J. Ford, [et al.] // *International journal of pharmaceutics*. – 2011. – Vol. 416. – № 1. – P. 280-287.

98. Majumdar, S. Evaluation of active and passive transport processes in corneas extracted from preserved rabbit eyes / S. Majumdar, T. Hingorani, R. Srirangam // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 2010. – Vol. 99. – № 4. – P. 1921-1930.

99. Manual of policies and procedures center for drug evaluation and research. CMC Reviews of Type III DMFs for Packaging Materials. – Text: electronical. – 2011.

100. Manufacturing of Soft Contact Lenses Using Reusable and Reliable Cyclic Olefin Copolymer Moulds / C. Musgrave, L. O'Toole, T. Mao, [et al.] // *Polymers*. – 2022. – Vol. 14. – №21. – P. 4681.

101. Matejtschuk, P. Freeze-drying of biological standards in lyophilization of pharmaceutical and biological products / P. Matejtschuk, P. Phillips, M. Andersen. – 2nd ed. – Boca Raton: CRC Press, 2004. – P. 600.

102. Melt-cast noninvasive ocular inserts for posterior segment drug delivery / S. P. Balguri, G. R. Adelli, A. Tatke, [et al.] // *Journal of pharmaceutical sciences*. – 2017. – Vol. 106. – № 12. – P. 3515-3523.

103. MOF-based polymeric nanocomposite films as potential materials for drug delivery devices in ocular therapeutics / J. Gandara-Loe, B.E. Souza, A. Missyul, [et al.] // *ACS applied materials & interfaces*. – 2020. – Vol. 12. – № 27. – P. 30189-30197.

104. Muppalaneni, S. Polyvinyl alcohol in medicine and pharmacy: A Perspective / S. Muppalaneni, H. Omidian // *Journal of developing drugs*. – 2013. – Vol. 2. – № 3. – P. 1-5.

105. Mydriaserit ® // Mydriaserit – URL: <https://www.theapharmaceuticals.co.uk/products/mydriaserit>. (дата обращения: 29.07.2023).

106. Nanoemulsion-based hydrogels and organogels containing propolis and dexpanthenol: Preparation, characterization, and comparative evaluation of stability, antimicrobial, and cytotoxic properties / R. Sevinç-Özakar, E. Seyret, E. Özakar [et al.] // *Gels*. – 2022. – Vol. 8. – № 9. – P. 578.

107. New mucoadhesive chitosan film for ophthalmic drug delivery of timolol maleate: in vivo evaluation / G.deO. Fulgêncio, F. A. Viana, R. R. Ribeiro, [et al.] // *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. – 2012. – Vol. 28. – № 4. – P. 350–358.

108. Noori, M.M. Fabrication and characterization of new combination ocular insert for the combined delivery of tinidazole and levofloxacin / M.M. Noori, A.D.H. Athmar, N.Z. Yousif // *Materials Today Proceedings*. –2023. – Vol. 8. – № 3. – P. 2652-2659.
109. Novel application of hot melt extrusion technology for preparation and evaluation of valacyclovir hydrochloride ocular inserts / G. Shadambikar, S. Marathe, A. Patil, [et al.] // *AAPS PharmSciTech*. – 2021. – Vol. 22. – P. 1-7.
110. Novel strategies for anterior segment ocular drug delivery. / K. Cholkar, S. P. Patel, A. D. Vadlapudi, [et al.] // *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. – 2013. – Vol. 29. – № 2. – P. 106-123.
111. Ocular inserts - Advancement in therapy of eye diseases / A. Kumari, P. K. Sharma, V. K. Garg, [et al.] // *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. – 2010. – Vol. 1. – № 3. – P.291-296.
112. Ocular inserts as a modern therapy trend in ophthalmology / A. Turaeva, E. Bakhrushina, D. Zhalyalova [et. al] // *International journal of applied pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15. – № 6. – P. 45-52.
113. Ocular inserts for controlled delivery of pefloxacin mesylate: Preparation and evaluation / Y. Sultana, M. Aqil, A. Ali, [et al.] // *Acta pharmaceutica*. – 2005. – Vol. 55. – №. 3. – P. 305-314.
114. Ocular pharmacokinetics of moxifloxacin after topical treatment of animals and humans / S.M. Robertson, M.A. Curtis, B.A. Schlech [et al.] // *Survey of ophthalmology*. – 2005. – Vol. 50. – № 6. – P. S32-S45.
115. Ocuserts: A novel ocular-drug delivery method: An update / N. Nagpal, S. Singh, P. Ahad Mir [et al.] // *World journal of biology pharmacy and health sciences*. – 2023. – Vol. 13. – №. 1. – P. 470-477.
116. Ophthalmic drug dosage forms: characterisation and research methods / P. Baranowski, B. Karolewicz, M. Gajda, [et al.] // *The Scientific World Journal*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 14.

117. Ophthalmic insert versus eye drops for mydriasis in neonates: a randomized clinical trial / D. Bremond-Gignac, E. Jacqz-Aigrain, H. Abdoul, [et al.] // *Neonatology*. – 2019. – Vol. 115. – № 2. – P. 142-148.

118. Optimization and evaluation of a soluble ocular insert for sustained release of levofloxacin / A. Desiato, A. Lyire, P. Bhogal-Bhamra, [et al.] // *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. – 2022. – Vol. 63. – № 7. – P. 3959–3959.

119. Pahuja, P. Ocular drug delivery system: a reference to natural polymers / P. Pahuja, S. Arora, P. Pawar // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2012. – Vol. 9. – № 7. – P. 837-861.

120. Parmar, R.B. Design formulation and evaluation of reservoir type controlled released moxifloxacin hydrochloride ocular insert / R. B. Parmar, H. M. Tank // *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*. – 2013. – Vol. 3. – № 1. – P. 19-24.

121. Preparation and evaluation of Eudragit® L100 nanoparticles loaded impregnated with KT tromethamine loaded PVA-HEC insertions for ophthalmic drug delivery / G. Mohammadi, S. Mohammadi, S. Mirzaeei, [et al.] // *Advanced pharmaceutical bulletin*. – 2019. – Vol. 9. – № 4. – P. 593-600.

122. Preparation and evaluation of ophthalmic inserts of brimonidine tartrate / P. Rameshbabu, S. Bhattacharyya, K. R. Nagapriya, [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences*. – 2015. – Vol. 5. – № 1. – P. 177-183

123. Rathod, L.V. A novel nanoparticles impregnated ocular insert for enhanced bioavailability to posterior segment of eye: In vitro, in vivo and stability studies / L.V. Rathod, R. Kapadia, K.K. Sawant // *Materials science & engineering. Materials for biological applications*. – 2017. – Vol. 71. – P. 529-540.

124. Recent progress in alginate-based carriers for ocular targeting of therapeutics. / S. Karmakar, S. Manna, S. Kabiraj, [et al.] // *Food Hydrocolloids Health*. – 2022. – Vol. 2. – P. 100071.

125. Rohani, R. A refined one-filtration method for aqueous based nanofiltration and ultrafiltration membrane molecular weight cut-off determination using polyethylene glycols / R. Rohani, M. Hyland, D. Patterson // *Journal of Membrane Science*. – 2011. – Vol. 382. – № 1-2. – P. 278-290.

126. Saettone, M.F. *Biopharmaceutics of Ocular Drug Delivery* / M.F. Saettone. – 1st edition. – Boca Raton: CRC Press. – 1993 – P. 224.
127. See-Toh, Y.H. Controlling molecular weight cut-off curves for highly solvent stable organic solvent nanofiltration (OSN) membranes / Y. H. See-Toh, M. Silva, A. Livingston // *Journal of Membrane Science*. – 2008. – Vol. 324. – № 1-2. – P. 220-232.
128. Shadambikar, G. Preparation and evaluation of valacyclovir hydrochloride ocular inserts by hot melt extrusion technique: M.S. / *Pharmaceutical Science*. – Mississippi, 2018. – P. 43.
129. Siracusa, V. Bio-polyethylene (Bio-PE), Bio-polypropylene (Bio-PP) and Bio-poly (ethylene terephthalate)(Bio-PET): Recent developments in bio-based polymers analogous to petroleum-derived ones for packaging and engineering applications / V. Siracusa, I. Blanco // *Polymers*. – 2020. – Vol. 12. – №. 8. – P. 1641.
130. Sogias, I.A. Why is chitosan mucoadhesive? / I.A. Sogias, A.C. Williams, V.V. Khutoryanskiy // *Biomolecules*. – 2008. – Vol. 9. – № 7. – P. 1837-1842.
131. Species differences in ocular pharmacokinetics and pharmacological activities of regorafenib and pazopanib eye-drops among rats, rabbits and monkeys / S. Horita, M. Watanabe, M. Katagiri, [et al.] // *Pharmacology research & perspectives*. – 2019. – Vol.7. – №6. – P. e00545.
132. Spielmann, H. Validation study of alternatives to the Draize eye irritation test in Germany: cytotoxicity testing and HET-CAM test with 136 industrial chemicals / H. Spielmann // *Toxicology in vitro*. – 1993. – Vol. 7. – №. 4. – P. 505-510.
133. Sreenivas, S.A. Ofloxacin Ocular Inserts: Design, Formulation and Evaluation / S.A. Sreenivas, S.P. Hiremath, A.M. Godbole // *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*. – 2006. – Vol. 5. – № 2. – P. 159-160.
134. Sudoł, E. Mechanical properties of polyurethane adhesive bonds in a mineral wool-based external thermal insulation composite system for timber frame buildings / E. Sudoł, E. Kozikowska // *Materials*. – 2021. – Vol. 14. – №. 10. – P. 2527.
135. Sustained release biocompatible ocular insert using hot melt extrusion technology: fabrication and in-vivo evaluation / S.A. Khan, X. Ma, S.V. Jermain, [et al.]

// Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2022. – Vol.71. – № 3. – P.103333.

136. Sustained release of linezolid in ocular insert based on lipophilic modified structure of sodium alginate / A. Mohammad Sadeghi, F. Farjadian, S. Alipour, [et al.] // Iranian journal of basic medical science. – 2021. – Vol. 24. – № 3. – P. 331-340.

137. Swedish Medical LT, Products Agency. Lakemedelsverket. FDA–US. Food and Drug Administration. // Swedish Medical LT, Products Agency. – URL: <https://www.lakemedelsverket.se/en> (дата обращения: 29.07.2023).

138. Szumny, D. Dexpanthenol in the treatment of corneal disorders and injuries / D. Szumny, M. Misiuk-Hojło // OphthaTherapy. – 2022. – Vol. 9. – №. 3. – P. 195-199.

139. Taghe, S. Preparation and Evaluation of Nanofibrous and Film-Structured Ciprofloxacin Hydrochloride Inserts for Sustained Ocular Delivery: Pharmacokinetic Study in Rabbit's Eye. / S. Taghe, S. Mirzaeei, A. Ahmadi // Life. – 2023. – Vol. 13. – № 4. – P. 913.

140. Tanwar, Y.S. In vitro and in vivo evaluation of ocular inserts of ofloxacin / Y. S. Tanwar, D. Patel, S.S. Sisodia // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2007. – Vol. 15. – № 3. – P. 139-145.

141. The DEPOT study (dry eye prescription options for therapy): assessing the efficacy and safety of OTX-DED (dexamethasone ophthalmic insert 0.3 mg) for intracanalicular use compared with loteprednol suspension for the treatment of episodic dry eye / J.A. Hovanesian, A. Keyser, G. Berdy, [et al.] // Clinical Ophthalmology. – 2022. – Vol. 21. – № 16. – P. 3841-3949.

142. The Mydriasset insert: an alternative to eye drops for preangiographic mydriasis / J.F. Korobelnik, C. Tavera, M.B. Renaud-Rougier, [et al.] // Journal francais d'ophtalmologie. – 2004. – Vol. 27. – № 8. – P. 897–902.

143. The Ocusert pilocarpine system: advantages and disadvantages / I.P. Pollack, H.A. Quigley, T.S Harbin, [et al.] // South Medicine Journal. 1976. – Vol. 69. – № 10. – P. 1296-1298.

144. Wagner, Jr. Multilayer flexible packaging / Jr. Wagner, R. John. – 2nd. ed.. – London: William Andrew. – 2016. – P. 410.

145. Wasilewska, K. Ethylcellulose-A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development. / K. Wasilewska, K. Winnicka. // Materials. – 2019. – Vol. 12. – № 20. – P. 3386.

146. Wróblewska, K. B. Progress in drug formulation design and delivery of medicinal substances used in ophthalmology / K. B. Wróblewska, B. Jadach, I. Muszalska-Kolos // International Journal of Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 607. – P. 121012.

Приложение А. Заявка на патент глазной лекарственной пленки

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2023 117 757** (13) **A**

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Состояние делопроизводства: Экспертиза по существу (последнее изменение статуса: 11.11.2023)

(21)(22) Заявка: **2023117757**, 05.07.2023

Делопроизводство

Исходящая корреспонденция		Входящая корреспонденция	
Уведомление об удовлетворении ходатайства	14.09.2023	Ходатайство о проведении экспертизы заявки по существу	06.09.2023
Уведомление о положительном результате формальной экспертизы	11.09.2023		
Уведомление об удовлетворении ходатайства	11.09.2023	Ходатайство об освобождении от уплаты пошлин или уменьшении размера	06.09.2023
Уведомление о зачете пошлины	11.09.2023	Платежный документ	06.09.2023
Запрос формальной экспертизы о необходимости уплаты патентной пошлины	14.07.2023		
Уведомление о поступлении документов заявки	05.07.2023		

Приложение Б. Акты внедрения в учебный процесс

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебно-воспитательной работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)



Т.М. Литвинова

20__ г.

9 ЯНВ 2024

АКТ
339

о внедрении результатов диссертации Тураевой Анастасии Романовны
(фамилия, имя, отчество)

в учебный процесс кафедры Фармацевтической технологии ИФ
(название кафедры)

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации
кандидатской (докторской) диссертации Тураевой Анастасии Романовны
(фамилия, имя, отчество)

на тему «Разработка состава и технологии биodeградируемой пленки для лечения
офтальмологических инфекционных заболеваний»
(название диссертации)

внедрены в учебный процесс кафедры Фармацевтической технологии ИФ
(название кафедры)

при изучении дисциплин «Биофармация», «Частная фармацевтическая технология»,
(название дисциплин)

читаемых студентам (аспирантам) по направлению подготовки (специальности)
Фармация (33.05.01)

(шифр и наименование направления подготовки (специальности))

Директор Института
Института Фармации
(наименование Института)

Г.В. Раменская

(подпись)

(ФИО)

Заведующий кафедрой
Фармацевтической технологии ИФ
(название кафедры)

И.И. Краснюк

(подпись)

(ФИО)

Начальник Учебного управления

(подпись)

Л.Ю. Юдина

УТВЕРЖДАЮ



Проректор по учебно-воспитательной работе
 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
 И.М. Сеченова Минздрава России
 (Сеченовский Университет)

Т.М. Литвинова

20²⁴ г.

24 АПР 2024

АКТ 419

о внедрении результатов диссертации Турасвой Анастасии Романовны
 в учебный процесс кафедры аналитической, физической и коллоидной химии

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской (докторской) диссертации Турасвой Анастасии Романовны

на тему «Разработка состава и технологии биodeградируемой пленки для лечения офтальмологических инфекционных заболеваний»

внедрены в учебный процесс кафедры аналитической, физической и коллоидной химии

при изучении дисциплин «Биофизическая химия», «Физическая и коллоидная химия»,

читаемых студентам по направлению подготовки
Фармация (33.05.01)

Директор Института
 Института Фармации

Г.В. Раменская

Заведующий кафедрой
 аналитической, физической и коллоидной химии

И.И. Краснюк

Начальник Учебного управления

Л.Ю. Юдина

Приложение В. Количественное определение моксифлоксацина гидрохлорида

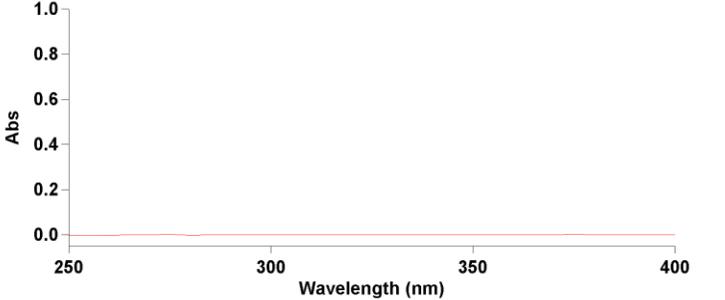
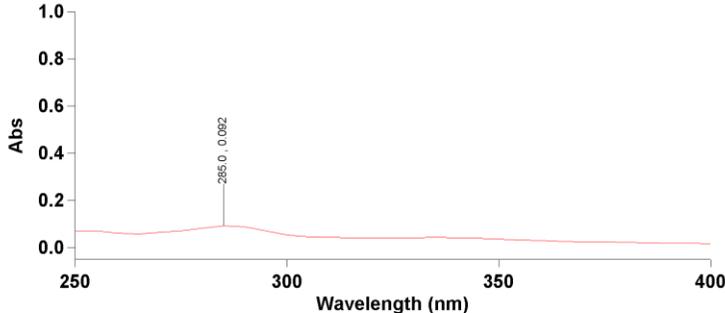
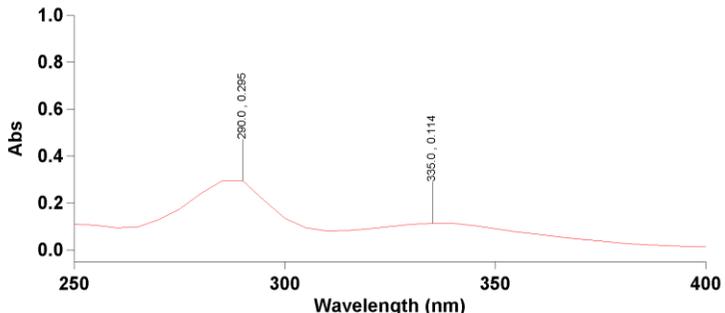
Изучение взаимодействия моксифлоксацина с матрицей ГЛП проводилось на лидирующем составе с гидроксипропилцеллюлозой (Natrosol® ННХ 250, Ashland, США) в связи с тем, что значение молекулярной массы полимера лежит в более узком диапазоне значений, что обеспечивает наибольшую достоверность предварительных аналитических расчетов.

При подготовке образцов для исследования методом «насыщения» соотношения молекул АФИ и пленкообразователей была выбрана фиксированная концентрация матрицы, то есть та концентрация, которая присутствует в готовой ГЛП, в растворы которой вводили разведенный в 1000 раз раствор моксифлоксацина гидрохлорида с молярной концентрацией 0,004 М. Такое разведение проводили по причине большого значения молекулярной массы пленкообразователей (Таблица В.1). Для образующегося комплексного соединения остается неизвестной длина волны, достигающей максимальной оптической плотности системы и соответствующей максимуму поглощения в диапазоне от 200 до 800 нм на спектрофотометре Agilent Cary 60 UV-Vis (Agilent, США). Экспериментально был обнаружен наиболее значимый диапазон длин волн с прослеживаемостью пиков от 250 до 400 нм (Таблица В.2). В других областях спектрального графика пики, связанные с исследуемыми образцами, не были обнаружены.

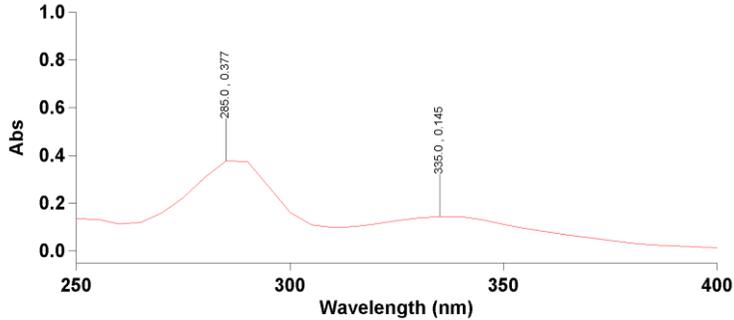
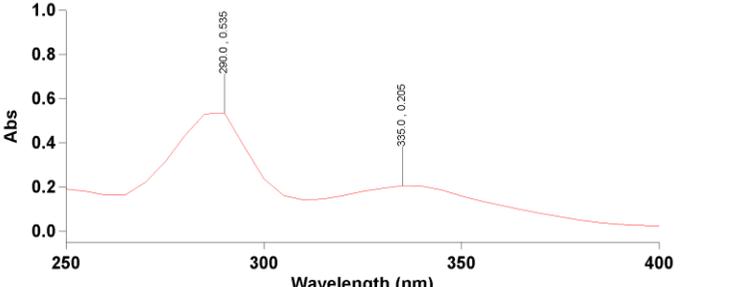
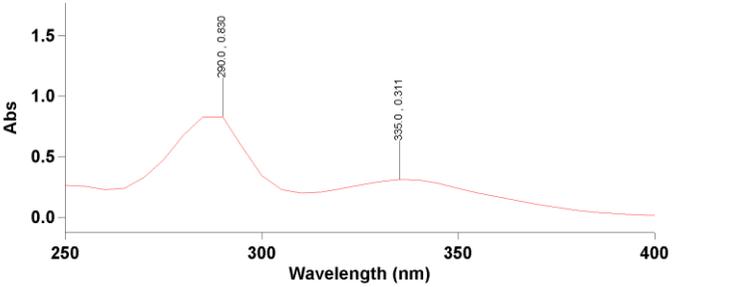
Таблица В.1 – Данные исходных растворов для исследования методом «насыщения»

Исходный раствор матрицы						
Пленкообразователь		Навеска, г	Объем раствора, мл	Концентрация, моль/л	Кратность разведения раствора моксифлоксацина	
Гидроксиэтилцеллюлоза		0,1819	70	$2 \cdot 10^{-6}$	1 : 2000	
Гиалуроновая кислота		0,2136				
Данные по приготовлению образцов						
№	Концентрация пленкообразователя	Концентрация моксифлоксацина	Соотношение концентраций	Разведение исходного моксифлоксацина	Общий объем	
1	$2 \cdot 10^{-6}$ М	$4 \cdot 10^{-6}$ М	1 : 2	В 1000 раз	10 мл	
2		$8 \cdot 10^{-6}$ М	1 : 4	В 250 раз	10 мл	
3		$16 \cdot 10^{-6}$ М	1 : 8	В 125 раз	10 мл	
4		$2 \cdot 10^{-5}$ М	1 : 10	В 100 раз	10 мл	
5		$3,2 \cdot 10^{-5}$ М	1 : 16	В 62,5 раза	10 мл	
6		$4 \cdot 10^{-5}$ М	1 : 20	В 50 раз	10 мл	
7		$6 \cdot 10^{-5}$ М	1 : 30	В 33,3 раза	10 мл	
8		$8 \cdot 10^{-5}$ М	1 : 40	В 25 раз	10 мл	
9		10^{-4} М	1 : 50	В 20 раз	10 мл	
10		$1,2 \cdot 10^{-4}$ М	1 : 60	В 16,7 раза	10 мл	
11		$1,4 \cdot 10^{-4}$ М	1 : 70	В 14,3 раза	10 мл	
12		$1,6 \cdot 10^{-4}$ М	1 : 80	В 12,5 раз	10 мл	

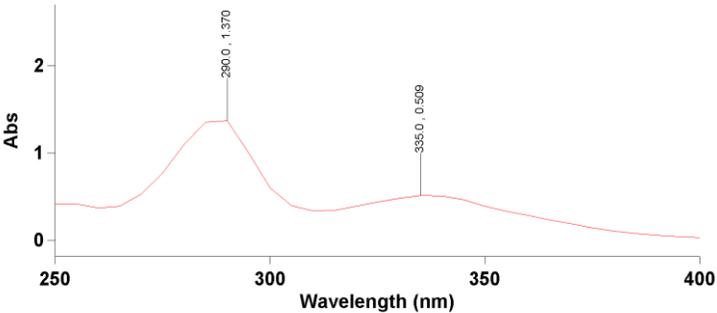
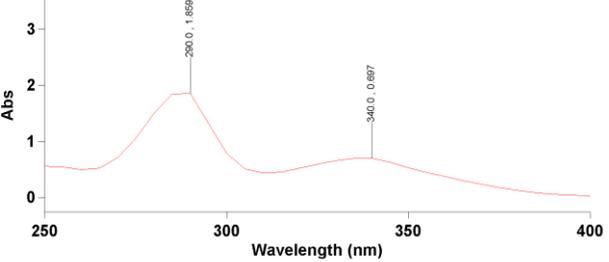
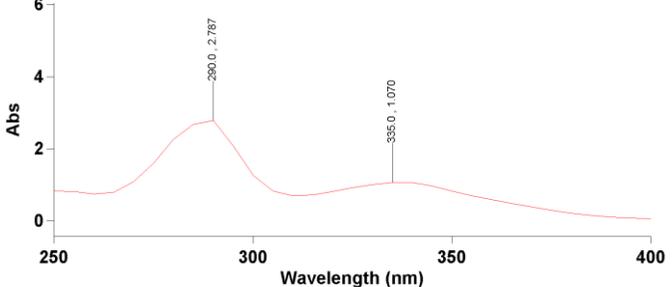
Таблица В.2 – Показатели спектрофотометрического анализа образцов

№ образца	Соотношение концентраций	Длина волны пика	Оптическая плотность	Спектры
1	1 : 2	285 нм	0,090	 <p>Absorbance spectrum for sample 1. The y-axis is labeled 'Abs' and ranges from 0.0 to 1.0. The x-axis is labeled 'Wavelength (nm)' and ranges from 250 to 400. The plot shows a nearly flat red line at an absorbance of approximately 0.0 across the entire wavelength range.</p>
2	1 : 4	290 нм	0,571	 <p>Absorbance spectrum for sample 2. The y-axis is labeled 'Abs' and ranges from 0.0 to 1.0. The x-axis is labeled 'Wavelength (nm)' and ranges from 250 to 400. A small peak is observed at 285.0 nm with an absorbance of 0.062. The rest of the spectrum is relatively flat and low.</p>
3	1 : 8	290 нм	0,870	 <p>Absorbance spectrum for sample 3. The y-axis is labeled 'Abs' and ranges from 0.0 to 1.0. The x-axis is labeled 'Wavelength (nm)' and ranges from 250 to 400. Two peaks are visible: a larger peak at 290.0 nm with an absorbance of 0.295, and a smaller peak at 335.0 nm with an absorbance of 0.114.</p>

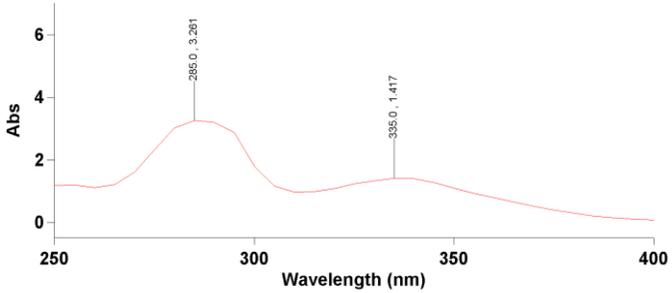
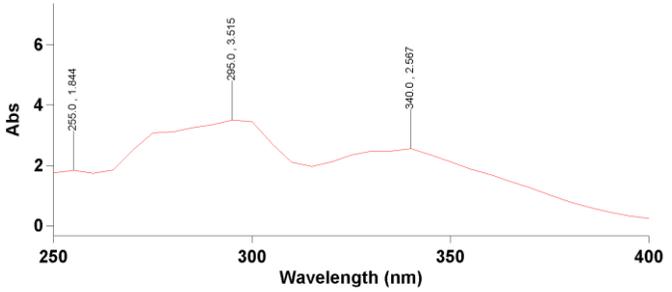
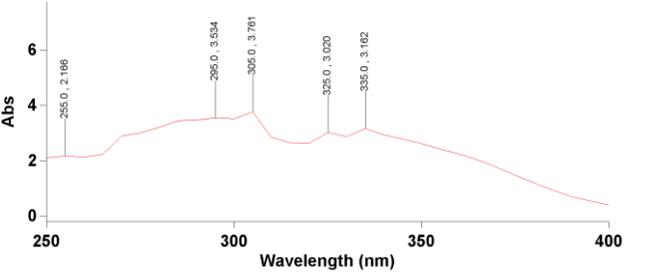
Продолжение Таблицы В.2

№ образца	Соотношение концентраций	Длина волны пика	Оптическая плотность	Спектры
4	1 : 10	290 нм	1,179	 <p>Absorbance spectrum for sample 4. The x-axis is Wavelength (nm) from 250 to 400. The y-axis is Absorbance (Abs) from 0.0 to 1.0. Two peaks are labeled: 285.0, 0.377 and 335.0, 0.145.</p>
5	1 : 16	290 нм	1,769	 <p>Absorbance spectrum for sample 5. The x-axis is Wavelength (nm) from 250 to 400. The y-axis is Absorbance (Abs) from 0.0 to 1.0. Two peaks are labeled: 290.0, 0.535 and 335.0, 0.205.</p>
6	1 : 20	290 нм	2,231	 <p>Absorbance spectrum for sample 6. The x-axis is Wavelength (nm) from 250 to 400. The y-axis is Absorbance (Abs) from 0.0 to 1.5. Two peaks are labeled: 290.0, 0.830 and 335.0, 0.311.</p>

Продолжение Таблицы В.2

№ образца	Соотношение концентраций	Длина волны пика	Оптическая плотность	Спектры
7	1 : 30	290 нм	2,950	 <p>Absorbance spectrum for sample 7. The x-axis is Wavelength (nm) from 250 to 400. The y-axis is Absorbance (Abs) from 0 to 2. Two peaks are labeled: 280.0, 1.370 and 335.0, 0.5309.</p>
8	1 : 40	290 нм	3,203	 <p>Absorbance spectrum for sample 8. The x-axis is Wavelength (nm) from 250 to 400. The y-axis is Absorbance (Abs) from 0 to 3. Two peaks are labeled: 280.0, 1.859 and 340.0, 0.697.</p>
9	1 : 50	295 нм	3,414	 <p>Absorbance spectrum for sample 9. The x-axis is Wavelength (nm) from 250 to 400. The y-axis is Absorbance (Abs) from 0 to 6. Two peaks are labeled: 290.0, 2.767 and 335.0, 1.070.</p>

Продолжение Таблицы В.2

№ образца	Соотношение концентраций	Длина волны пика	Оптическая плотность	Спектры
10	1 : 60	295 нм	3,456	 <p>Absorbance spectrum for sample 10. The x-axis is Wavelength (nm) from 250 to 400. The y-axis is Absorbance (Abs) from 0 to 6. A single peak is observed at 285.0 nm with an absorbance of 3.261.</p>
11	1 : 70	300 нм	3,440	 <p>Absorbance spectrum for sample 11. The x-axis is Wavelength (nm) from 250 to 400. The y-axis is Absorbance (Abs) from 0 to 6. Three peaks are observed at 256.0 nm (1.844), 295.0 nm (3.515), and 340.0 nm (2.567).</p>
12	1 : 80	300 нм	3,534	 <p>Absorbance spectrum for sample 12. The x-axis is Wavelength (nm) from 250 to 400. The y-axis is Absorbance (Abs) from 0 to 6. Five peaks are observed at 256.0 nm (2.186), 295.0 nm (3.534), 305.0 nm (3.781), 325.0 nm (3.020), and 335.0 nm (3.182).</p>

По результатам экспериментальных данных была построена кривая «насыщения», представленная на Рисунке В.1, в координатах $s(M)$ - A , где $s(M) \propto (1 : n)$, где n – количество частей антибиотика на 1 часть плёнкообразователя.

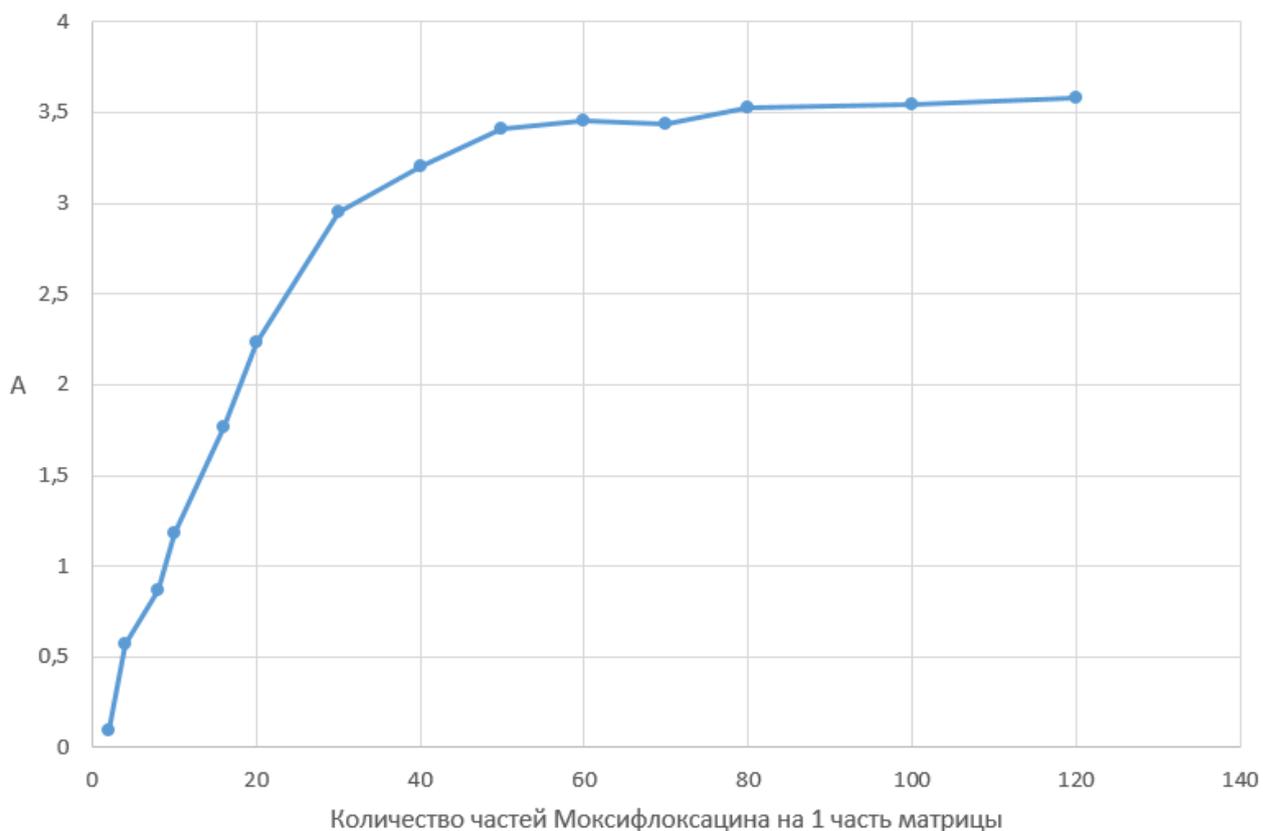


Рисунок В.1 – Кривая насыщения, построенная по результатам эксперимента

В результате экспериментальных данных на построенной кривой точка эквивалентности не может быть четко определена, выходом из ситуации является аппроксимация двух участков полученной кривой:

- 1 участок лежит в рамках отрезка [2;30];
- 2 участок лежит в рамках отрезка [50;120].

Кривые с аппроксимацией в линейную зависимость были построены с помощью программы Excel 2016, описывающие прямые на Рисунках В.2 и В.3.

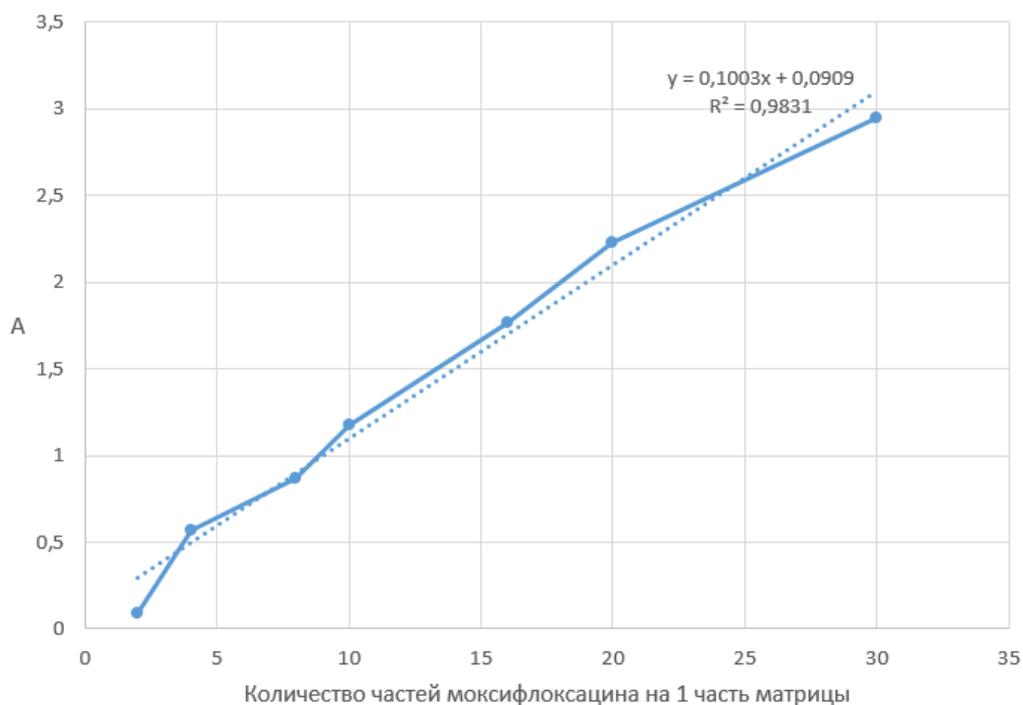


Рисунок В.2 – Аппроксимированная кривая в рамках отрезка [2;30]

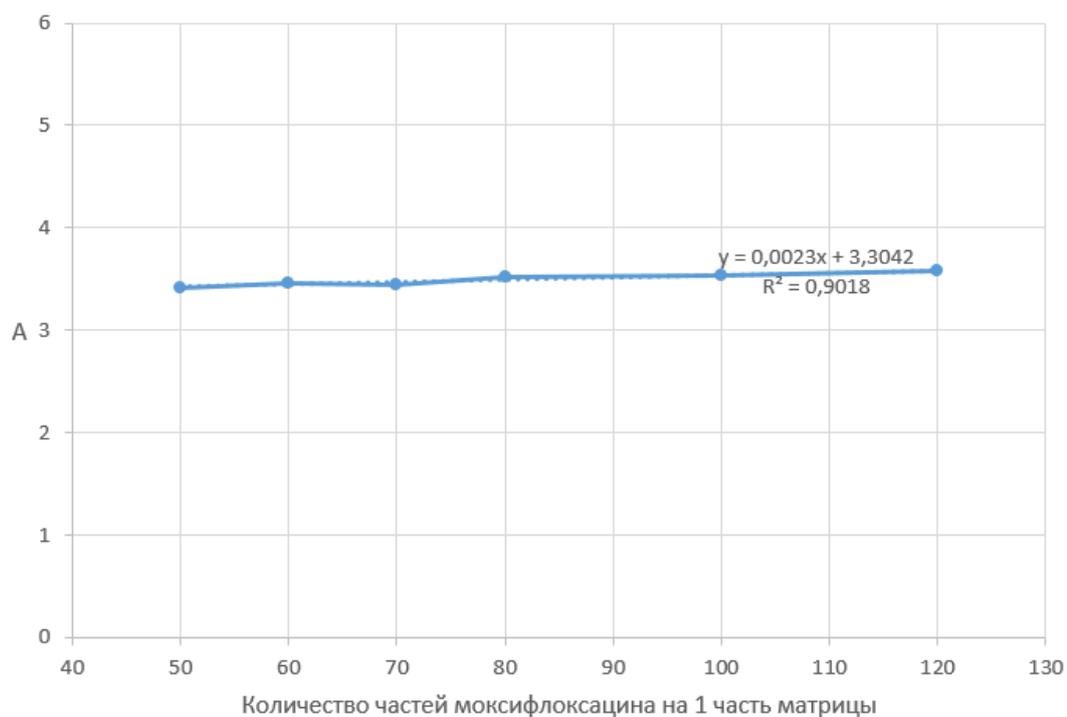


Рисунок В.3 – Аппроксимированная кривая в рамках отрезка [50;120]

После получения формул линейных уравнений после аппроксимации, были сделаны аналитические расчеты для выявления абсциссы той самой точки

эквивалентности, которая и будет искомым соотношением между 1 частью матрицы к «n» частей моксифлоксацина гидрохлорида:

$$\text{Уравнение прямой №1: } y_1 = 0,1003x_1 + 0,0909$$

$$\text{Уравнение прямой №2: } y_2 = 0,0023x_2 + 3,3042$$

Ввиду того, что обе прямые являются упрощенной моделью единого графика кривой «насыщения», то $x_1 = x_2$ и $y_1 = y_2$. Получаем систему уравнений:

$$\begin{cases} y = 0,1003x + 0,0909; \\ y = 0,0023x + 3,3042. \end{cases}$$

$$0,1003x + 0,0909 = 0,0023x + 3,3042$$

$$0,098x = 3,2133$$

$$x \approx 32,7888$$

Таким образом, соотношение 1 части пленкообразователей композиции ГЛП на x (n) частей моксифлоксацина гидрохлорида – 1 : 32,7888.

Исходя из полученных аналитических и экспериментальных результатов можно резюмировать следующее:

1. Метод УФ-спектрофотометрии достоверно, просто и четко позволяет провести исследование по изучению процессов комплексообразования
2. Эмпирически доказано образование комплекса между матрицей «Natrosol®-гиалуроновая кислота» и моксифлоксацина гидрохлоридом. Аналитические расчеты подтверждают данные эксперимента
3. Возможен аналитический расчет точки «насыщения» для определения приблизительного количественного состава заявленного комплекса.
4. Гипотетически, доказав образование комплекса, можно предположить, что высвобождение антибиотика будет пролонгировано, так как высвобождается не только антибиотик, но и комплекс «матрица-моксифлоксацин».

Приложение Г. Валидация методики количественного определения

Специфичность аналитической методики: Подтверждение специфичности аналитической методики, способности однозначно определять количества АФИ при присутствии сопутствующих веществ, является сравнение спектральных характеристик образцов (Рисунок Г.1, Таблица Г.1). Также в данной таблице присутствуют результаты статистической обработки экспериментальных данных. Количество образцов, взятое для изучения специфичности методики равно 30.

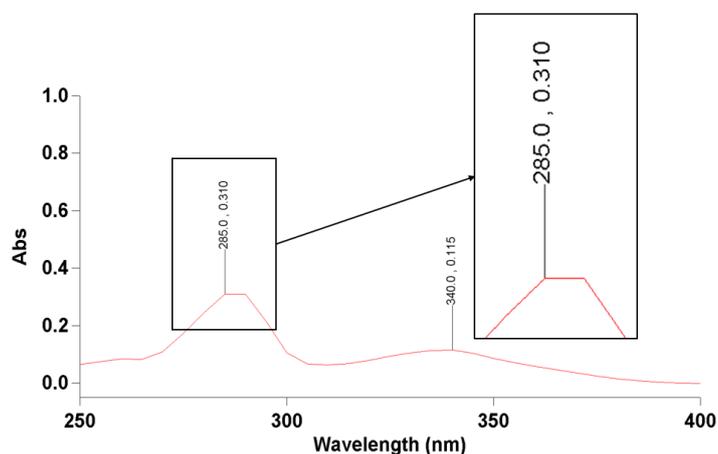


Рисунок Г.1 – «Растянутый» пик ассоциата в ГЛП с Natrosol® NHX 250, серия 3 (8 часов)

Таблица Г.1 – Результаты исследования специфичности аналитической методики (n=30)

Наименование эксперимента	№ образца	Состав образца	Длина волны, нм	$\lambda_{cp} \pm S_{\lambda}$
Построение кривой «насыщения» с гидроксиэтилцеллюлозой (Natrosol® NHX 250) и гиалуронатом натрия	1	• моксифлоксацина гидрохлрид	285	290,00
	2		290	
	3	• гидроксиэтилцеллюлоза • гиалуроновая кислота (растворитель «искусственная слеза»)	290	
	5		290	
	7		290	
	9		295	
	0,9%		290	
	1,1%		290	

Продолжение таблицы Г.1

Наименование эксперимента	№ образца	Состав образца	Длина волны, нм	$\lambda_{\text{ср}} \pm S_{\lambda}$
Построение калибровочного графика	0,1 %	<ul style="list-style-type: none"> • моксифлоксацина гидрохлорид (растворитель – «искусственная слеза») 	290	
	0,3 %		290	
	0,5 %		290	
	0,7%		290	
	0,9%		290	
	1,1%		290	
Диализ по Кривчинскому для состава ГЛП с гидроксиэтилцеллюлозой (Natrosol® ННХ 250) (Серия 1)	0,5 ч	<ul style="list-style-type: none"> • моксифлоксацина гидрохлорид • гидроксиэтилцеллюлоза • гиалуроновая кислота • декспантенол • глицерин (растворитель – «искусственная слеза»)	285	288,33±2,36
	1 ч		290	
	3 ч		290	
	5 ч		290	
	7 ч		285	
	8 ч		290	
Диализ по Кривчинскому для состава ГЛП с гидроксиэтилцеллюлозой (Natrosol® ННХ 250) (Серия 2)	0,5 ч	(растворитель – «искусственная слеза»)	290	290,0
	1 ч		290	
	3 ч		290	
	5 ч		290	
	7 ч		290	
	8 ч		290	
Диализ по Кривчинскому для состава ГЛП с гидроксиэтилцеллюлозой (Natrosol® ННХ 250) (Серия 3)	0,5 ч		285	286,67±2,36
	1 ч		290	
	3 ч		285	
	5 ч		285	
	7 ч		290	
	8 ч		285	

Результаты сравнительного анализа для исследования специфичности аналитической методики, представленные в Таблице 3.27, после статистической обработки показывают совпадение значения длины волны при идентификации антибактериального АФИ. Можно отметить, что в некоторых случаях при полной композиции компонентов ГЛП могут наблюдаться отклонения в стандартной длине волны для антибиотика, однако при нахождении среднеквадратичного

отклонения было показано, что значения укладываются в норму и результаты определения моксифлоксацина гидрохлорида могут быть признаны достоверными.

Данные этого анализа позволяют получить специфичные результаты качественного и количественного определения и соответствует данной валидационной характеристике.

Аналитическая область методики: Государственная Фармакопея РФ дает следующее определение аналитической области методики — это интервал между верхним и нижним значением аналитических характеристик определяемого компонента в объекте анализа. В контексте валидации предложенной методики количественного определения АФИ после теста на высвобождение антибактериального компонента установлены нормы в интервале 50–120 % от предполагаемой концентрации моксифлоксацина гидрохлорида в среде растворения (в данном случае используется свежеприготовленный раствор «искусственной слезы»).

Для определения аналитической области для валидации количественного определения в диссертационной работе был построен калибровочный график для антибиотика в растворе «искусственной слезы», на котором демонстрируется тот факт, что все точки удовлетворяли валидационной характеристике линейность. Подробные результаты экспериментальных результатов и их статистическая обработка будут представлены при описании характеристики линейность.

Линейность аналитической методики: с помощью построения калибровочного графика моксифлоксацина гидрохлорида была доказана линейность (Таблица Г.2). С помощью программы Microsoft Excel 2016 были обработаны полученные данные с помощью метода наименьших квадратов на 36 образцах.

Таблица Г.2 – Результаты экспериментальных данных и их статистической обработки для оценки линейности (n=36)

№	С, ммоль/л	А	А _{среднее}	Статистическая обработка	
				$\sum(x-\bar{x})_i^2$	σ^2
1	0,004	0,200	0,197	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$1,87 \cdot 10^{-5}$
		0,194		σ^2	$9,33 \cdot 10^{-6}$
		0,196		σ	$3,05 \cdot 10^{-3}$
2	0,008	0,393	0,397	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$3,20 \cdot 10^{-5}$
		0,401		σ^2	$1,60 \cdot 10^{-5}$
		0,397		σ	$4,00 \cdot 10^{-3}$
3	0,012	0,596	0,595	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$3,27 \cdot 10^{-5}$
		0,599		σ^2	$1,63 \cdot 10^{-5}$
		0,591		σ	$4,04 \cdot 10^{-3}$
4	0,016	0,769	0,781	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$3,85 \cdot 10^{-4}$
		0,777		σ^2	$1,92 \cdot 10^{-4}$
		0,796		σ	0,013856406
5	0,020	0,992	0,992	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$6,67 \cdot 10^{-7}$
		0,992		σ^2	$3,33 \cdot 10^{-7}$
		0,993		σ	$5,77 \cdot 10^{-4}$
6	0,024	1,160	1,156	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$2,47 \cdot 10^{-5}$
		1,153		σ^2	$1,23 \cdot 10^{-5}$
		1,156		σ	$3,51 \cdot 10^{-3}$
7	0,028	1,371	1,373	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$8,67 \cdot 10^{-6}$
		1,375		σ^2	$4,33 \cdot 10^{-6}$
		1,372		σ	$2,08 \cdot 10^{-3}$
8	0,032	1,555	1,554	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$2,00 \cdot 10^{-6}$
		1,554		σ^2	10^{-6}
		1,553		σ	10^{-3}
9	0,036	1,642	1,643	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$6,00 \cdot 10^{-6}$
		1,645		σ^2	$3,00 \cdot 10^{-6}$
		1,642		σ	$1,73 \cdot 10^{-3}$
10	0,040	1,771	1,772	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$2,60 \cdot 10^{-5}$
		1,776		σ^2	$1,30 \cdot 10^{-5}$
		1,769		σ	$3,61 \cdot 10^{-3}$
11	0,044	1,889	1,887	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$1,40 \cdot 10^{-5}$
		1,888		σ^2	$7,00 \cdot 10^{-6}$
		1,884		σ	$2,65 \cdot 10^{-3}$
12	0,048	2,033	2,035	$\sum(x-\bar{x})_i^2$	$2,07 \cdot 10^{-5}$
		2,039		σ^2	$1,03 \cdot 10^{-5}$
		2,034		σ	$3,21 \cdot 10^{-3}$

где $\sum(x-\bar{x})_i^2$ – сумма квадратов отклонений, σ^2 – выборочная дисперсия, σ – стандартное отклонение

При помощи метода аппроксимации до линейной функции $y = kx + b$, были рассчитаны точка пересечения с осью ординат $b = 0,0754$, тангенс угла наклона прямой, равный 1,7167, коэффициент достоверности аппроксимации $R^2 = 0,9904$. Так как значение модуля коэффициента $|R^2| \geq 0,99$, то согласно требованиям ГФ РФ XV издания валидационная характеристика линейность для методики количественного определения доказана.

В результате валидации аналитической методики был определен диапазон определения, который составил от 50 до 120 % от номинального содержания декспантенола в ЛС. Также методика соответствовала по всем анализируемым характеристикам. График линейности методики представлен на рисунке Г.2.

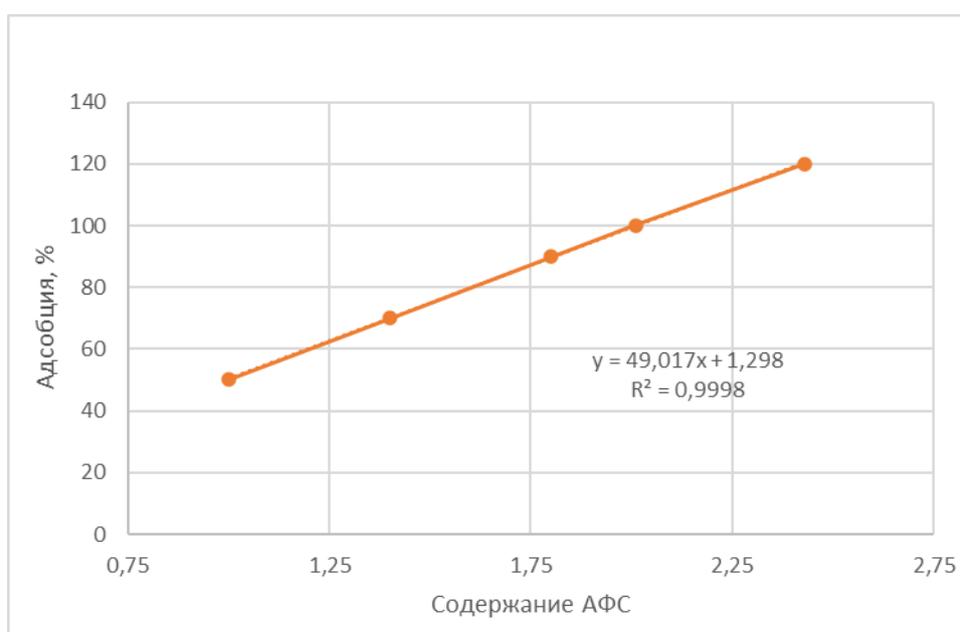


Рисунок Г.2 – Линейность аналитической методики

Сходимость аналитической методики: при исследовании сходимости результатов были использованы образцы после диализа по Кривчинскому для трех серий лидирующего состава ГЛП в трех повторностях на 30 образцах. Результаты исследования параметра сходимости приведены в таблице Г.3.

Таблица Г.3 – Оценка сходимости для эксперимента с Natrosol® ННХ 250 (n=30)

№	Время отбора	Модельный образец с Natrosol® ННХ 250			\bar{A}	σ	RSD, %
		А, Серия	А, Серия	А, Серия			
		1	2	3			
1	0,5 ч	0,079	0,133	0,085	0,099	0.02960	0,298
2	1 ч	0,167	0,268	0,245	0,227	0.05294	0,234
3	2 ч	0,319	0,455	0,284	0,353	0.09033	0,256
4	3 ч	0,435	0,563	0,385	0,461	0.09180	0,199
5	4 ч	0,461	0,645	0,414	0,507	0.12208	0,240
6	5 ч	0,565	0,633	0,346	0,515	0.14997	0,291
7	6 ч	0,524	0,666	0,345	0,512	0.16086	0,314
8	7 ч	0,468	0,458	0,363	0,430	0.05795	0,135
9	7,5 ч	0,479	0,583	0,324	0,462	0.13033	0,282
10	8 ч	0,457	0,556	0,311	0,441	0.12325	0,279

В связи с вышеприведенными данными по специфичности, нахождению аналитической области методики, линейности и сходимости, результаты экспериментов демонстрируют то, что аналитическая методика количественного определения моксифлоксацина гидрохлорида в ГЛП лекарственной пленке валидирована.