

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ПЕРОРАЛЬНОЙ
ЖИДКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ
СУБСТАНЦИИ ИПИДАКРИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Выпускная квалификационная работа магистранта
направления подготовки

18.04.01 Химическая технология

очно-заочной формы обучения, группы 03031581

Путивцевой Ирины Геннадьевны

Научный руководитель
Доцент кафедры фармацевтической технологии
к.фарм.н. Сень Татьяна Владимировна

Рецензент:

гл.технолог

ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ»

Шацкая С.И.

Белгород, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

	СТР.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ИХ ЛЕЧЕНИЯ. (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	
1.1 Патогенез заболеваний центральной нервной системы	7
1.2 Анализ современного рынка лекарственных препаратов для лечения заболеваний ЦНС.....	15
1.3 Обзор компонентов, входящих в лекарственную форму сиропа..	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1 Действующее вещество и его свойства.....	27
2.2 Вспомогательные вещества и их свойства.....	29
2.3 Методы исследования и их характеристики.....	32
ГЛАВА 3 РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ СИРОПА С ИПИДАКРИНОМ.	
3.1 Разработка составов модельных смесей сиропов на основе ипидакринна	35
3.1.1 Приготовление модельной смеси №1 сиропа с ипидакрином 0,2%.....	36
3.1.2 Приготовление модельной смеси №2 сироп с ипидакрином 0,2%....	36
3.1.3 Стандартизация модельных смесей.....	37
3.2 Описание технологической схемы.....	40
3.3 Изучение стабильности модельных смесей сиропов.....	60
3.3.1 Результаты стабильности модельных смесей по внешнему виду.....	61
3.3.2 Результаты стабильности по показателю «количественное содержание» ипидакринна в модельных смесях.....	63
3.3.3 Результаты стабильности модельных смесей по плотности, рН.....	65

3.3.4 Результаты стабильности модельных смесей по подлинности.....	66
3.3.5 Результаты стабильности модельных смесей по показателям «микробиологическая чистота».....	69
3.3.6 Изучение стабильности сиропа ипидакрин 0,2% №1 и №2.....	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	70
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	71
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	76

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы: В настоящее время заболевания центральной нервной системы являются медико-социальной проблемой. Они ведут к высокой доле в структуре заболеваемости и смертности населения, к высоким показателям временной нетрудоспособности и первичной инвалидности. Одну из самых распространенных групп заболеваний центральной нервной системы представляют функциональные нарушения центральной нервной системы.

Центральная нервная система состоит из головного и спинного мозга и их защитных оболочек, а также спинномозговой жидкости. Мозговые оболочки и спинномозговая жидкость играют роль амортизаторов, смягчающих всевозможные удары и толчки, которые испытывает тело, и которые могли бы привести к повреждению нервной системы. Нарушение различных уровней и отделов нервной системы, в том числе нарушение центральной нервной системы вызывается многими причинами: сосудистыми нарушениями, инфекциями, воздействием ядов, травмами, опухолями охлаждением и т.д.

Анализируя статистические данные общей заболеваемости населения России в 2015 году по Белгородской области, видно, что число зарегистрированных больных «Болезням нервной системы» уменьшается. На 1000 всего населения в 2014 году составило 31,4 случая, в 2015 году 19,1 случая [4]. Несмотря на снижение заболеваемости по «Болезням нервной системы» продолжается большая работа по лечению этих заболеваний. Разработка новых лекарственных средств и поиск новых форм для лечения заболеваний центральной нервной системы на сегодняшний день является актуальным.

Ассортимент рынка лекарственных препаратов, предназначенных для лечения функциональных нарушений центральной нервной системы, в основном представлен твердыми лекарственными формами – таблетками, капсулами, и жидкими формами – растворами для инъекций. Данные

лекарственные формы представляются весьма затруднительными в применении для детей младшего возраста, так как таблетки и капсулы чаще всего обладают горьким неприятным вкусом. Лечение этими лекарственными формами также может быть осложнено при приеме их больными, имеющими нарушения глотательных рефлексов.

В частности, препарат «Ипидакрин», являющийся обратимым ингибитором холинэстеразы, применяется как стимулятор нервно – мышечной передачи для лечения заболеваний периферической нервной системы, а также для лечения болезни Альцгеймера и выпускается только в виде таблеток и растворов для инъекций. Поэтому, вопрос о лекарственной форме в виде сиропа, для создания более комфортных условиях приема лекарства в настоящее время вполне актуален.

Сиропа – лекарственная форма, предназначенная для приема лекарства внутрь. Сиропа широко используются для коррекции вкуса лекарственного вещества. Пероральный способ является простым и естественным способом приема лекарственного вещества.

Цель и задачи исследования – разработка состава и технологии пероральной жидкой лекарственной формы (сироп) на основе субстанции ипидакрин направленной для лечения функциональных нарушений центральной нервной системы у больных разных возрастных категорий. Для выполнения поставленной цели, были предложено выполнение следующих задач исследования:

1. Провести изучение литературных данных, касающихся вопросов заболеваемости функциональных нарушений центральной нервной системы и современного состояния рынка лекарственных препаратов по данным заболеваниям и анализ технологических характеристик и физико-химических свойств входящих в лекарственную форму компонентов.

2. Разработать состав и технологию производства жидкой лекарственной формы на основе субстанции ипидакрин (сироп).
3. Изучить стабильность модельных смесей разработанных составов сиропа на основе субстанции ипидакрин в течение сроков годности препарата и обосновать нормы качества для жидкой лекарственной формы.

Научная новизна исследований: Впервые разработан состав и технологии пероральной жидкой лекарственной формы (сироп) на основе субстанции Ипидакрин.

Практическая значимость: Значимость работы заключается в обосновании оптимального состава, технологии и методов анализа новой лекарственной формы (сироп) на основе субстанции ипидакрин. Проведенные исследования в данной работе позволяют расширить ассортимент фармацевтической продукции выпускаемых группой компаний ООО «ПИК-ФАРМА».

Объем и структура работы: Выпускная квалификационная работа изложена на 75 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц, 11 рисунков, состоит из введения, 3-х глав, выводов, приложения, списка литературы, включающего 37 источника.

ГЛАВА 1. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ИХ ЛЕЧЕНИЯ. (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1 Патогенез заболеваний центральной нервной системы

В последние годы возрастает роль сосудистых заболеваний и травм. К основным группам болезней центральной нервной системы (ЦНС) относятся сосудистые, инфекционные, наследственные заболевания, хронически прогрессирующие болезни нервной системы, опухоли спинного и головного мозга, травмы, функциональные нарушения ЦНС.

Функциональные нарушения (ЦНС) – это разнообразные комбинации неврологических симптомов без структурных или биохимических нарушений головного мозга. Если дефект остается без надлежащей коррекции возможно развитие вторичных психических расстройств.

Виды функциональных нарушений ЦНС:

- ослабление памяти
- нарушение концентрации внимания
- снижение интеллекта
- эмоциональная неустойчивость
- депрессия
- нарушения сна
- другие нарушения

В настоящее время диагностируется множество патологий в работе ЦНС, которые присущи пациентам любой возрастной категории. Болезнь центральной нервной системы может проявляться как у взрослого человека, так и у подростка и даже у новорожденного младенца. Течение заболевания, его клиническая картина во многом связаны с причинами, вызвавшими поражение. Неврологические заболевания достаточно часто осложняются проблемами с прочими системами и внутренними органами [7].

Нередко поражение ЦНС наблюдают в результате продолжительного использования некоторых групп фармакологических препаратов, отравления химическими веществами, осложненной родовой деятельности, стрессовой ситуации и даже неумеренных физических нагрузок. Функционирование ЦНС существенно снижается из-за чрезмерного употребления спиртосодержащих напитков и приема наркотических веществ. Очень часто проблемы с нервной системой возникают из-за полученной травмы, присутствия онкологического новообразования, инфекционного процесса, структурного дефекта тканей и прочего [32,24].

Болезни центральной нервной системы могут проявляться, как проблемы нейродегенеративного характера. В первую очередь, к ним относятся болезни Альцгеймера, Хантингтона и Паркинсона, приводящие к прогрессирующей гибели клеток отдельных участков мозга. Клиническими симптомами заболевания Хантингтона становятся неупорядоченные, неконтролируемые движения. Характерная особенность болезни Альцгеймера – потеря памяти и слабоумие. Заболевание Паркинсона выражается в треморе конечностей и нарушении координации движений. К сожалению, не существует до сих пор действенного лечения, позволяющего полностью избавить пациента от проблемы. В настоящее время все предпринимаемые меры направлены только на снижение симптоматики. Причиной поражения в данном случае служат, в основном, возрастные изменения на клеточном уровне [29,5].

Согласно данным ВОЗ, ежегодно от цереброваскулярных заболеваний умирают около 5 млн. человек. Около 80% больных, перенесших инсульт, становятся инвалидами, из них 10% – тяжелыми, и нуждаются в постоянной посторонней помощи. Заканчиваются полным восстановлением нарушенных функций уже в первые недели заболевания только 10% инсультов [12,13].

Инсульт занимает 1-е место среди причин инвалидизации взрослого населения в России. Спустя 6 месяцев после инсульта 25 % больных не передвигаются самостоятельно, 65% не могут пользоваться паретичной

рукой в повседневной жизни. Основной задачей лечения ишемического инсульта является восстановление утраченных двигательных, речевых и других функций. В остром периоде ишемического инсульта проводится антитромботическая, гипотензивная, гиполипидемическая, сахароснижающая терапия [21].

Важным направлением нейропротекционной терапии является применение препаратов с нейромодулирующим действием. В последние годы в неврологической практике применяется ипидакрин (нейромидин). Нейромидин является холиномиметическим препаратом. Его действующее вещество обладает двумя фармакологическими эффектами: обратимо ингибирует холинэстеразу и блокирует калиевые каналы клеточных мембран. Блокада калиевых каналов приводит к снижению выброса калия и увеличению выделения кальция в синаптическую щель. Повышение концентрации кальция стимулирует выброс медиаторов, увеличивая их количество и облегчая их переход через мембрану. Благодаря своему антихолинэстеразному действию нейромидин улучшает передачу возбуждения в нервно-мышечном синапсе, так как блокирует действие холинэстеразы, разрушающей медиатор, тем самым увеличивая количество ацетилхолина в синаптической щели. Нейромидин также усиливает действие серотонина и адреналина [10,35].

Изучение эффективности ипидакрина на восстановление двигательной функции у больных, перенесших ишемический инсульт, впервые было проведено на кафедре неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета. В группу активного лечения были включены 23 больных в возрасте от 30 до 70 лет, в контрольную группу - 29 больных в возрасте от 45 до 68 лет. Всем больным проводилась стандартизированная сосудистая и метаболическая терапия. Ипидакрин назначался внутримышечно в дозе 2 мл 0,5% раствора 1 раз в сутки в течение 10 дней. Результаты лечения ипидакрином показали его эффективность у больных с легкой и тяжелой степенью пареза, что

проявлялось нарастанием к 5-6-й неделе после инсульта мышечной силы, улучшением скорости движений, уменьшением вегетативных и чувствительных нарушений. Полное восстановление двигательной функции в группе активного лечения наступило в 25% случаев, в контрольной группе - в 14% [18,20].

Как известно, в нервной системе имеется множество синапсов. Они необходимы для передачи импульсов. В этом процессе участвуют несколько видов медиаторов. Среди них – ацетилхолин, норадреналин, ГАМК, серотонин и т. д. В свою очередь, медиаторы (трансммиттеры) необходимы для осуществления передачи сигналов между нейронами. Кроме того, благодаря им осуществляется возбуждение или торможение мускулатуры. При различных патологиях нервной системы работа нейротрансммиттеров может нарушаться. Это случается вследствие атрофических и дегенеративных процессов в головном мозге. В этих случаях применяют препараты, необходимые для усиления или ослабления передачи сигналов. К подобной фармакологической группе относятся ингибиторы холинэстеразы. Они применяются при миастении, невритах, амиотрофическом склерозе, болезни Альцгеймера, психических патологиях [34].

Ингибиторы холинэстеразы – это медицинские препараты, которые широко используются в неврологии и психиатрии. Они подразделяются на несколько групп, каждая из которых применяется в конкретном случае. Действие этих медикаментов основано на блокировании холинэстеразы. Данный фермент имеется как у здоровых людей, так и у страдающих различными заболеваниями. Он необходим для расщепления нейромедиатора – ацетилхолина. В результате его действия трансмиттер разрушается до холина и уксусной кислоты. При различных патологиях головного мозга происходит постепенная атрофия коры. В результате некоторые структуры могут полностью разрушиться, в том числе и холинэргическая система. Помимо атрофии головного мозга, к этому приводят дегенеративные процессы аутоиммунной, инфекционной, вирусной природы. Из-за

разрушения ядер переднего мозга наблюдается выраженный недостаток нейромедиатора – ацетилхолина. Чтобы как можно дольше не было дефицита данного вещества, необходимо воздействовать на фермент, разрушающий его. С этой целью применяют ингибиторы холинэстеразы. Благодаря им активность нейротрансмиттера может сохраняться в течение нескольких лет [34,6].

Ипидакрин (Ipidacrinum, Нейромидин, Амиридин, Amiridinum, Аксамон) является обратимым ингибитором холинэстеразы и оказывает свойства, характерные для препаратов этой группы фармакологические эффекты. Ипидакрин отличается от обычных ингибиторов холинэстеразы тем, что одновременно стимулирует непосредственно проведение возбуждения в нервных волокнах и синаптическую передачу в нервно-мышечных окончаниях, что связано с блокадой калиевых каналов возбудимых мембран. [7,14].

Ипидакрин (аксамон, НИК247, 9-амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1Н-циклопента [b] хинолина гидрохлорид моногидрат и др.) был синтезирован в СССР в институте азотной промышленности и продуктов органического синтеза под названием «амиридин». В 1988 г. ипидакрин был разрешён к применению как стимулятор нервно-мышечной передачи для лечения заболеваний периферической нервной системы, а в 1990 – для лечения болезни Альцгеймера. На основании проводимых исследований по возможным путям пролонгирования терапевтического эффекта [17].

По своей структуре этот препарат является аминопиридином и напоминает такрин, однако обладает существенно меньшими побочными явлениями, включая гепатотоксичность, столь существенно ограничивающую использование такрина. Действие такрина основано на способности обратимо блокировать ацетилхолинтрансферазу, увеличивая, таким образом, содержание ацетилхолина в головном мозге. Положительный эффект на когнитивные функции возрастает с увеличением дозы препарата

(максимально – до 160 мг/сут), однако лишь небольшое число больных могут переносить эти дозы без выраженных побочных эффектов [10].

Основным показанием для назначения ипидакрина (аксамона) в клинической практике, учитывая способность ингибировать ацетилхолинэстеразу, является болезнь Альцгеймера. Причём этот эффект носит дозозависимый и обратимый характер. Ипидакрин быстро поступает в головной мозг, накапливается он преимущественно в коре больших полушарий и гиппокампе, структурах, которые наиболее подвержены поражению при болезни Альцгеймер. Помимо ацетилхолинэстеразы ипидакрин способен ингибировать и другой фермент, разрушающий ацетилхолин – бутирилхолинэстеразу. Несмотря на определенное химическое сходство, эти два фермента действуют отдельно и кодируются различными генами. В центральной и периферической нервной системе мембраны клеток содержат и тот, и другой фермент, однако в эритроцитах содержится только ацетилхолинэстераза, а плазме крови – бутирилхолинэстераза. При болезни Альцгеймера бутирилхолинэстераза выявлена в сенильных бляшках, нейрофибриллярных клубочках и в стенке сосудов (при амилоидной ангиопатии). Предполагается, что этот фермент участвует в образовании сенильных бляшек. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что ингибирование бутирилхолинэстеразы сопровождается улучшением способности к обучению, памяти и зрительно-пространственных функций. Было показано, что по мере прогрессирования болезни Альцгеймера активность ацетилхолинэстеразы в определенных участках головного мозга снижается, а активность бутирилхолинэстеразы – повышается. Учитывая этот факт, представляется более предпочтительным, особенно на поздних стадиях заболевания, назначение препаратов, способных ингибировать и ацетилхолинэстеразу, и бутирилхолинэстеразу, – ингибирование только ацетилхолинэстеразы может быть недостаточным для достижения

необходимого терапевтического эффекта. Показания к применению в основном такие же, как для других ацетилхолинэстеразных препаратов: невриты, полиневриты, миастения и миастенические синдромы, а также бульбарные параличи, парезы при органических поражениях ЦНС, сопровождающиеся двигательными нарушениями. Может применяться также при атонии кишечника и при слабости родовой деятельности [22].

При назначении ипидакрина следует учитывать то, что при депрессии ингибиторы ацетилхолинэстеразы могут усугублять ее проявление.

Таким образом, ипидакрин представляется весьма эффективным средством как для лечения болезни Альцгеймера и ряда других заболеваний, проявляющихся нарушениями памяти и других когнитивных функций, так и для лечения заболеваний периферической нервной системы [10].

По данным статистики заболеваний неврологических заболеваний:

- более 6 млн. человек в мире ежегодно умирает от инсульта;
- 50 млн. людей страдают эпилепсией;
- ежегодно происходит прирост больных деменцией на 7,7 млн. человек.

По России статистика нервных заболеваний приводит следующие цифры:

- 20% всех умерших людей – погибают от инсульта;
- 25% всех погибших от инсульта уходят из жизни уже в первый месяц, а 30% в течение первого года, остальные 45% позже;
- только 20% людей перенесших эту болезнь, возвращаются к полноценной жизни[37].

Данные федеральной службы государственной статистики о состоянии здоровья населения в промежутке с 2010 по 2014 г. по России представлены в таблице 1.1.

Заболеваемость населения по основным классам, группам и отдельным
болезням в России

Все болезни					
зарегистрировано заболеваний у пациентов – всего			в т.ч. с диагнозом, установленным впервые		
2010г	2013г	2014г	2010г	2013г	2014г
<i>Всего, тыс. человек</i>					
226159,6	231134,9	235008,1	111427,7	114721,1	114989,0
<i>На 100000 человек населения</i>					
158320,2	161061,8	160864,6	78003,6	79941,1	78710,7
Болезни нервной системы					
зарегистрировано заболеваний у пациентов – всего			в т.ч. с диагнозом, установленным впервые		
<i>Всего, тыс. человек</i>					
8162,5	8462,1	8592,3	2345,3	2364,5	2369,9
<i>На 100000 человек населения</i>					
5714,0	5896,6	5881,5	1641,8	1647,6	1622,2

Исходя из данных таблицы 1.1 видно, что в 2010 году среди всего населения РФ было зарегистрировано общее число заболеваний у 226159,6 тыс. человек, при этом, из них, с диагнозом, установленным впервые, за этот же год зарегистрировано 111427,7 тыс. человек. То есть, за период 2010 года среди всего населения РФ от общего числа зарегистрированных заболеваний составляет 49 % по статистике диагностирования заболевания впервые.

При этом, болезни нервной системы, диагностированные впервые за период 2010 года составляют 28,7% от общего числа заболеваний у пациентов – 2345,3 человек.

При этом за период 2014 года было зарегистрировано общее число заболеваний у 235008,1 тыс. человек, при этом с диагнозом, установленным впервые зарегистрировано 114989,0 тыс. человек. Что в процентном соотношении составляет 49%. Также с диагнозом «Болезни нервной системы» было зарегистрировано – 8592,3 тыс. человек. Из них диагностировано впервые у 2369,9 тыс. человек, что составляет 27,6% [30].

Существующее положение в статистике заболеваемости населения болезнями, связанными с нарушениями в ЦНС, занимают практически лидирующие позиции в течение последних лет. Несмотря на многочисленные проведенные и проводимые исследования в настоящее время, проблема разработки жидкой лекарственной формы для лечения заболеваний, связанных с нарушениями ЦНС на основе ипидакрина, являющимся нейромодулятором.

1.2 Анализ современного рынка лекарственных препаратов для лечения заболеваний ЦНС

Ученые НИУ «БелГУ» представили результаты маркетингового исследования российского и регионального (Белгородская область) фармацевтических рынков лекарственных средств для лечения нарушений ЦНС.

В результате анализа официальных источников информации о разрешенных к медицинскому применению ЛС и зарегистрированных в Российской Федерации сформирован информационный массив, включающий в себя 6568 лекарственных препаратов (ЛП), насчитывающих 425 торговых наименований (ТН) и 228 международных непатентованных наименований (МНН) [31].

Также были изучены характеристики ассортимента ЛС для лечения заболеваний ЦНС *по производственному признаку*. В ходе анализа установлено, что в структуре ассортимента преобладают ЛС отечественного производства – 73,3%, зарубежные ЛС составляют 26,7%. Зарегистрированы предложения 37 зарубежных стран. Россия занимает ведущее место среди стран-производителей по производству ЛП, на ее долю приходится 73,3% всего ассортимента. Лидирующую позицию среди иностранных производителей занимает Индия – 222 ЛП (3,4%), второе место принадлежит Германии и Белоруссии – по 165 ЛП (2,4%). По составу ассортимент

преимущественно представлен монокомпонентными ЛП (87,26%), на долю комбинированных приходится 12,74% (837 препаратов) [31].

В процессе сегментации ассортимента рынка ЛС для лечения ЦНС по лекарственным формам (ЛФ) наблюдается следующая тенденция, представленная на рисунке 1.1.

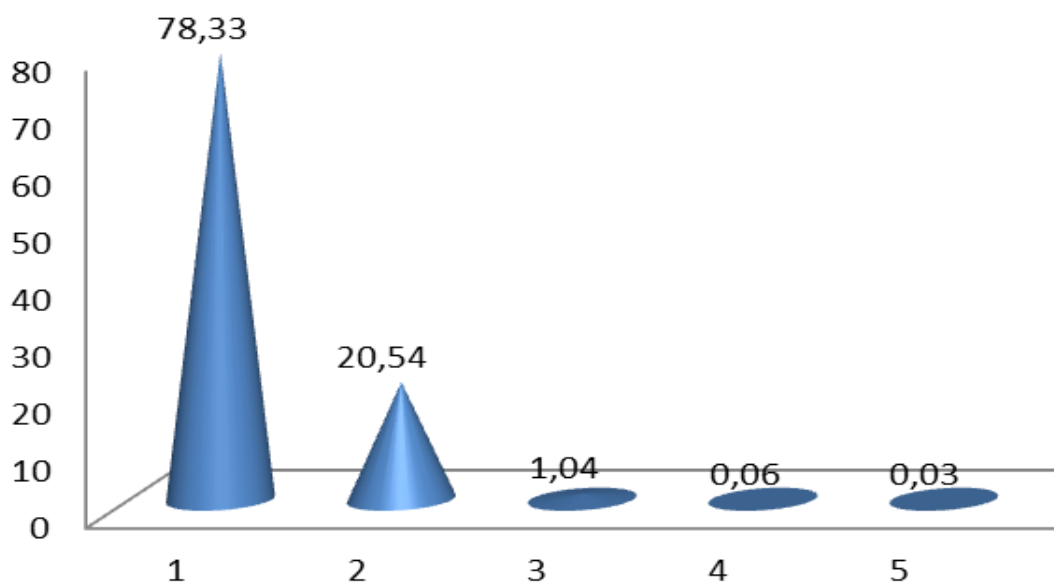


Рис.1.1 Ассортимент ЛС для лечения ЦНС по лекарственным формам

На данной гистограмме 5 лекарственных форм представлены следующими позициями:

- 1- твердые лекарственные формы (таблетки, капсулы);
- 2- жидкие лекарственные формы (растворы, инъекции, сиропы);
- 3- мягкие лекарственные формы (мази, суппозитории);
- 4- лекарственное растительное сырье (сборы, корни);
- 5- газообразные лекарственные формы (аэрозоли, спреи, пары, газы).

Согласно данным сегментарного анализа рынка ЛС установлено, что его основную структуру формируют 5 лекарственных форм. Лидирующую позицию в данном списке занимают твердые лекарственные формы - составляет 78,33% ассортимента среди анализируемых 5 лекарственных форм, жидкие лекарственные формы, в свою очередь занимают 2-ю позицию

- 20,54%, мягкие лекарственные формы (1,04%), лекарственное растительное сырье (ЛРС) – 0,06% и газообразные ЛФ – 0,03% - занимают незначительную долю в данной цепочке лекарственных форм.

При этом, если рассматривать детально каждую из лекарственных форм, то среди твердых ЛФ наблюдается следующая тенденция, представленная на рисунке 1.2.

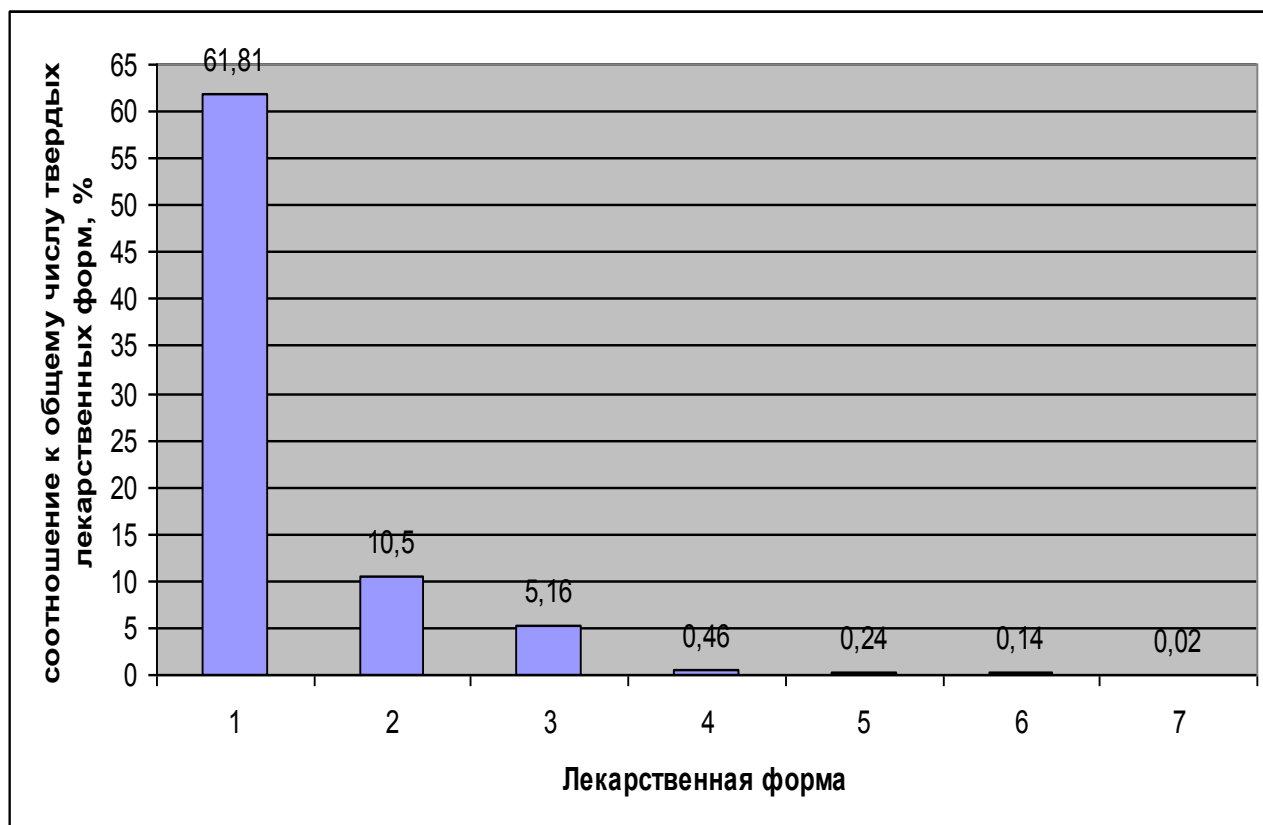


Рис. 1.2. Распределение твердых лекарственных форм среди препаратов – нейролептиков.

Исходя из позиций, представленных на рисунке 1.2 видно, что среди твердых ЛФ преобладают таблетки,(61,81%), на втором месте порошки (10,50%), далее – капсулы (5,16%), лиофилизированные порошки (0,46%); гранулы, драже и пилюли составляют 0,24%, 0,14% и 0,02% соответственно.

Ситуация с жидкими лекарственными формами, присутствующими на отечественном фармацевтическом рынке обозначена на рисунке 1.3.

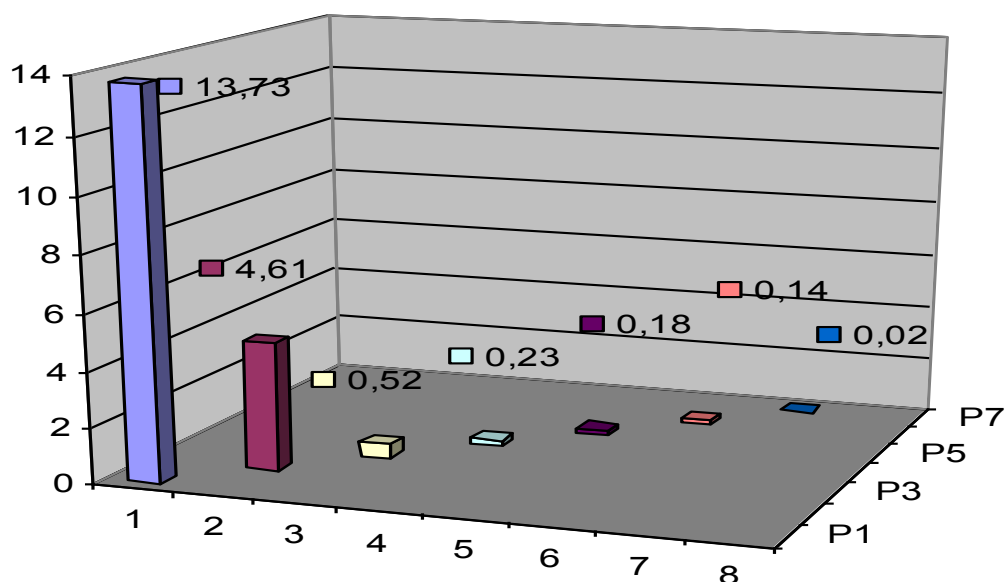


Рис. 1.3. Распределение жидких лекарственных форм среди препаратов-нейролептиков.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1.3, среди жидких ЛФ доминируют инъекционные растворы – 13,73%; растворы для внутреннего применения составляют 4,61%, капли для орального применения – 0,75%; инфузионные растворы и сиропы – по 0,52%, суспензии – 0,23%. Остальные лекарственные формы, занимающие небольшую долю (0,18%), включены в группу «Прочие».

Таким образом, анализируя ситуацию распределения лекарственных препаратов для лечения заболеваний ЦНС на фармацевтическом рынке видно, что жидких лекарственных форм среди данной категории лекарственных препаратов нейролептического действия, представлено очень мало. Поэтому, разработка такой лекарственной формы как сироп, является актуальной проблемой для современной фармацевтической технологии.

Российский рынок ЛС для лечения заболеваний ЦНС представлен, преимущественно, средствами для лечения нервной системы (49,4%), ведущую позицию среди которых занимают психоаналептики (12%). По производственному признаку преобладают отечественные ЛС (73,3%), по составу – монокомпонентные препараты (87,26%). Изучаемый ассортимент в

78,33% случаев представлен твердыми лекарственными формами, преимущественно в виде таблеток (61,81%) [31].

Исходя из приведенных данных, мы видим, что на рынке лекарственных средств для лечения функциональных нарушений центральной нервной системы сиропы используются в очень малом объеме по отношению к другим лекарственным формам.

Некоторые антихолинэстеразные препараты (галантамин, ривастигмин, донепезил) хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и в первую очередь показаны для лечения когнитивных дисфункций. Прозерин, оксазил и калимин — это антихолинэстеразные препараты, преимущественно направленные на коррекцию мионеврального проведения. Среди средств этой группы только ипидакрин благодаря оригинальным механизмам действия обладает как центральным, так и периферическим действием [3].

Поэтому, мы разрабатывали состав и технологию сиропов на основе субстанции ипидакрин.

В таблице 1.2 представлены компании по выпуску лекарственных препаратов на основе субстанции ипидакрин. В основном они представлены иностранными производителями – это Латвия и Болгария, и одной российской компанией ПИК-ФАРМА. Форма выпуска препарата это таблетки и инъекционные растворы.

Таблица 1.2.

Номенклатура лекарственных препаратов на основе ипидакрин

Торговая марка лекарственного препарата	Форма выпуска	Производитель/ Страна
АКСАМОН	Р-р д/в/м и п/к введения 5мг/мл; амп. 1мл 10 шт	ПИК-ФАРМА (Россия) Произведено: ЭЛЛАРА(Россия) Представительство: ПИК-ФАРМА ООО (Россия)
	Р-р д/в/м и п/к введения 15мг/мл; амп. 1мл 10шт.	

АКСАМОН	Таб. 20мг; 50 шт.	ПИК-ФАРМА (Россия) Произведено: ПИК-ФАРМА ПРО (Россия)
ИПИГРИКС	Р-р д/в/м и п/к введения 5мг/мл; амп. 1мл 10 шт	ГРИНДЕКС (Латвия) Произведено: НВМРНАРМА (Словакия) Представительство: ГРИНДЕКС АО (Латвия)
	Р-р д/в/м и п/к введения 15мг/мл; амп. 1мл 10шт.	
ИПИГРИКС	Таб. 20мг; 50 шт.	ГРИНДЕКС РУС (Россия) Произведено: ГРИНДЕКС (Латвия) Представительство: ГРИНДЕКС АО (Латвия)
НЕЙРОМИДИН	Р-р д/в/м и п/к введения 5мг/мл; амп. 1мл 10 шт	OLAINFARM(Латвия) Произведено: SOPHARMA (Болгария) Представительство: ОЛАЙНФАРМ АО (Латвия)
	Р-р д/в/м и п/к введения 15мг/мл; амп. 1мл 10шт.	
НЕЙРОМИДИН	Таб. 20мг; 50 шт.	OLAINFARM(Латвия) Представительство: ОЛАЙНФАРМ АО (Латвия)

1.3 Обзор компонентов, входящих в лекарственную форму сиропа

Разработка лекарственной формы предусматривает помимо решения вопросов стабильности и биодоступности, создание комфортных условий приема, в т.ч. приемлемых органолептических признаков. Внешний вид лекарственной формы, ее органолептические показатели имеют

определенное психологическое воздействие, способствующее повышению эффективности лекарственной терапии, особенно для детей и гериатрических больных. В ряде случаев запах и вкус препарата бывают настолько неприятными, что вызывают непереносимость их больными, и даже препятствуют приему. Поэтому при изготовлении таких лекарственных препаратов прибегают к помощи корригентов, обеспечивающих удобство, комфортность лечения. На сегодняшний день наиболее остро проблема исправления органолептических свойств стоит в педиатрии [2,1,36].

Наибольшую проблему корригированные представляет в жидких пероральных лекарственных формах, в которых наряду с решением вопроса исправления вкуса, цвета, запаха, стоит форма и одновременное изучение влияния корригентов на различные стороны биологической активности и стабильности лекарственной формы в целом [1]. К таким востребованным корригированным лекарственным формам относятся сиропы.

В соответствии с Государственной Фармакопеей XIII сиропы – жидкая лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, содержащий действующие и вспомогательные вещества [8].

Сиропы - жидкая лекарственная форма для внутреннего применения, представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, а также их смеси с лекарственными веществами (ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»).

Европейской фармакопеей сиропы определяются как водные препараты со сладким вкусом и высокой вязкостью[11].

Лекарственные сиропы отличаются от сиропов вкусовых или сиропов, используемых в качестве связывающих вспомогательных веществ в производстве других лекарственных форм - таблеток, драже, наличием лекарственных и комплекса вспомогательных веществ, используемых в качестве корригентов [15].

Как было отмечено, сиропы - лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь. Сиропы особенно широко используются в педиатрии для коррекции вкуса лекарственного вещества. Кроме того, пероральный способ приема является наиболее комфортным в педиатрии, как наиболее простой и естественный. Преимуществом сиропов является также высокая биодоступность в сравнении с твердыми лекарственными формами, обусловленная тем, что лекарственное вещество находится в растворенном состоянии[15].

В корригировании, как правило, нуждаются вещества с горьким, соленым или кислым вкусом. Есть и другие случаи - препараты железа, например, фербитол, комплекс железа с сорбитом, вызывает тошноту. В то же время, растворение железосорбитолового комплекса в сахарном сиропе позволяет сделать приемлемым пероральный прием препарата и улучшить всасывание железа в кишечнике [15].

При выборе вспомогательных веществ для сиропов стоит также задача сведения к минимуму присущих им как лекарственной форме недостатков – нестойкости при хранении и использовании после вскрытия упаковки. Нестабильность сиропов бывает как физико-химической природы, так и биологической. Первая проявляется в выпадении осадка при хранении и может приводить к изменению равномерности дозирования. Вторая связана с тенденцией к повышению микробной обсемененности в процессе использования сиропа и обусловлена тем, что подсластители являются хорошей средой для размножения микроорганизмов .

По данным Синевой Т.Д. 30,3% сиропов, присутствующих в Государственном реестре, приходится на долю секретолитиков, Н1-антигистаминных - 13,8%, противокашлевых - 6,2%, витаминных и витаминоподобных средств – 5,5%, слабительных, стимуляторов гемопозеза – по 4,1%, общетонизирующих и адаптогенов - 3,4%, макро- и микроэлементов – 2,7%. Зарегистрированы также гомеопатические сиропы.

При разработке сиропов, как и других лекарственных форм для перорального применения, необходимо учитывать комплексный подход к выбору вспомогательных веществ, в частности корригентов: они должны обеспечивать основную функцию (приемлемые органолептические признаки), повышать биодоступность и, в то же время, оставаться безвредным.

В таблице 1.3 приведены вспомогательные вещества, входящие в состав выпускаемых сиропов с синтетическими лекарственными веществами, в соответствии с данными РЛС и «Видаль» [16,27,28].

Таблица 1.3.

Вспомогательные вещества в составе сиропов

Вспомогательные вещества	Номенклатура
Корригенты	
Подсластители	Сахароза, декстроза, глицерол, сорбит, мальтитный сироп, сахарный сироп инвертный, экстракт солода, аспартам, натрия сахаринат, натрия цикламат
Ароматизаторы	Эфирные масла апельсина, корицы, аниса; ароматизаторы грейпфрутовый, абрикосовый, апельсиновый, карамельно-ванильный, вишневый, малиновый, персиковый, сливочный, кремовый, ананасовый, ромовый; эссенция апельсиновая, мандариновая, вишневая, смешанная фруктовая, ментол, ванилин
Красители	Краситель пунцовый 4R (E124), кислотный красный 2С, кармуазин E122, краситель «желтый закат», краситель желтый №6 E110, желто-оранжевый S, краситель патентованный синий
Стабилизаторы	
Химической стабильности	Лимонная кислота, аскорбиновая кислота, молочная кислота, хлористоводородная кислота, винная кислота, натрия ЭДТА, натрия цитрат, натрия метабисульфит
Коллоидной стабильности	Агар, трагакантовая камедь, ксантановая камедь, натрия альгинат, гидроксипропилцеллюлоза, диметилполисилоксан, повидон

Консерванты	Натрия бензоат, бензойная кислота, калия сорбат, нипагин, нипазол
Сорастворители, эмульгаторы	Полисорбат 80, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, спирт этиловый, глицерина оксистеарат

Из таблицы 1.3 мы видим, что в составе сиропов используются следующие группы вспомогательных веществ: подсластители (корригенты вкуса), корригенты запаха (ароматизаторы), красители, стабилизаторы (стабилизаторы химической структуры веществ, в частности рН среды; коллоидной стабильности – регуляторы вязкости; микробиологической стабильности – консерванты. Приемлемыми считаются органолептические свойства лекарственного препарата, заключающиеся в их быстром и полном проявлении; коротком послевкусии и в отсутствии нежелательных ощущений.

В технологии лекарственных форм существует несколько способов решения этого вопроса. Для приготовления лекарственного препарата, в котором минимизирован неприятный вкус, используют в частности добавление корригентов. Добавление корригентов — это использование вспомогательных веществ, которые сочетаются по вкусу с лекарственным препаратом. Корригенты - вещества, которые добавляют в лекарственные средства для придания им приятного вкуса и запаха. В качестве корригентов используются различные сахара и подсластители, органические кислоты, минеральные соли, эфирные масла и их отдельные компоненты, экстракты, красители и др.

Одной из групп корригентов вкуса являются подсластители. Подсластители в составе выпускаемых в России и за рубежом сиропов с синтетическими лекарственными веществами - это сахароза, декстроза, мальтитный сироп, инвертный сахарный сироп, экстракт солода, сорбит, глицерол, натрия сахарин, натрия цикламат.

Подсластители по химической природе можно разделить на две группы: природного и синтетического происхождения. Основным подслащивающим веществом природного происхождения является сахар (сахароза). Это доступный подсластитель, легко растворимый в воде с образованием вязких растворов. Сахароза достаточно часто используется в сиропах с фитопрепаратами отечественного производства. Однако, это высококалорийный продукт, который небезразличен для многих категорий больных (сахарный диабет, ожирение).

Находят также широкое применение заменители сахарозы (фруктоза, ксилит, сорбит, глицерин и др.). Благодаря сладкому вкусу, способности образовывать вязкие растворы, они используются в производстве микстур, капель, сиропов и для диетического питания больных. Широкому использованию сорбита способствуют его определенные технологические преимущества – сироп сорбита не желтеет при длительном кипячении и не образует пены.

Сиропы – это лекарственная форма, сочетающая в себе не только принцип корригирования, но и консервации. Оптимальной консервирующей концентрацией считается 64% раствор сахарозы в воде. Высокая концентрация сахара создает высокое осмотическое давление в сиропах, которое препятствует росту и развитию микроорганизмов при хранении.

Свежеприготовленные сиропы укладываются в нормы микробиологической чистоты категории 3А, согласно Государственной Фармакопеи РФ XIII. Однако использование заменителей сахара зачастую предполагает использование консервантов, особенно в детских сиропах, где повышенная микробная обсемененность может приводить к нежелательным последствиям (вплоть до развития пищевых отравлений). Это такие вещества как: бензойная кислота, натрия бензоат, калия сорбат, нипагин и нипазол.

Для повышения растворимости лекарственных веществ, предотвращения окислительно-восстановительных процессов при хранении и использовании в состав сиропов вводятся стабилизаторы – лимонная,

молочная, аскорбиновая, соляная, винная кислоты, натрия ЭДТА, натрия цитрат, натрия гидроксид [15].

Для улучшения растворимости в состав сиропов вводятся соразтворители-полисорбат 80, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, спирт этиловый. Содержание последнего крайне нежелательно в детских лекарственных формах. Использование этанола 96% исключает из показаний к применению детский возраст младше 5–6 лет.

Пропиленгликоль и полиэтиленгликоль в составе сиропов одновременно с ролью растворителя выполняют функцию загустителя.

Стандартизация сиропов согласно ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» проводится по показателям: описание, рН, плотность, показатель преломления, микробиологическая чистота, подлинность, содержание действующих веществ.

Основные исследования в области сиропов направлены на оптимизацию уже имеющихся составов и расширение номенклатуры сиропов за счет использующихся уже лекарственных веществ. Этапы разработки предусматривают обоснование дозировки, состава вспомогательных веществ, особенно корригентов вкуса для веществ с горьким вкусом (парацетамол, амброксол и др.). Также при разработке состава и технологии сиропов большое внимание уделяется выбору оптимальных соотношений соразтворителей, стабилизаторов, консервантов [36].

При изготовлении /производстве растворов в их состав могут быть добавлены подходящие антимикробные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, солюбизаторы, соразтворители и корригенты, разрешенные к медицинскому применению.

Вспомогательные вещества не должны отрицательно влиять на заявленное терапевтическое действие лекарственного препарата, в используемых концентрациях не должны вызывать местное раздражение [15,26].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

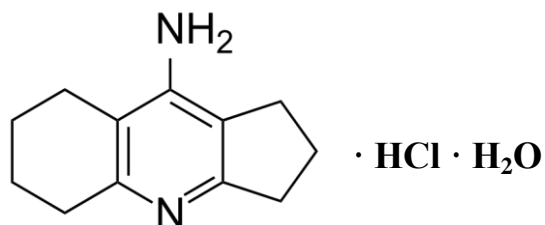
Проводимые задачи исследования выполнялись на базе фармацевтического предприятия ООО «ПИК- ФАРМА ХИМ» с использованием материалов имеющихся на предприятии.

2.1 Действующее вещество и его свойства

В данном исследовании при разработке составов лекарственных сиропов были взяты две модельные смеси. Были использованы следующие компоненты: ипидакрин, сорбит, фруктоза, лимонная кислота, сахар-рафинад.

В качестве действующего вещества при разработке лекарственного сиропа был выбран Ипидакрин.

Ипидакрин



Брутто формула – C₁₂H₁₆N₂

Химическое название :

Ипидакрин (Ipidacrinum, Нейромидин, Амиридин, Amiridinum).

9-Амино-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1Н-циклопента [b] хинолина гидрохлорид, моногидрат.

Ипидакрина гидрохлорид — белый или слегка кремовый порошок без запаха. Легко растворим в воде и разбавленных кислотах, медленно растворим в этаноле, практически нерастворим в ацетоне, эфире, хлороформе.

Является обратимым ингибитором холинэстеразы и оказывает свойственные препаратам этой группы фармакологические эффекты. От обычных ингибиторов холинэстеразы отличается, однако, тем, что одновременно стимулирует непосредственно проведение возбуждения в нервных волокнах и синаптическую передачу в нервно-мышечных окончаниях, что связано с блокадой калиевых каналов возбудимых мембран.

Ипидакрин обладает следующими фармакологическими эффектами: улучшает проводимость в периферической нервной системе, которая нарушена из-за воспалений, травм, воздействия некоторых антибиотиков, местных анестетиков, хлорида калия и других; стимулирует и улучшает нервно-мышечную передачу и проведение импульса в нервной системе; усиливает сократимость гладкомышечных органов под воздействием агонистов ацетилхолиновых, серотониновых, адреналиновых, окситоциновых и гистаминовых рецепторов, кроме хлорида калия; замедляет прогредиентное развитие деменции, улучшает память и обучаемость.

Ипидакрин оказывает стимулирующее воздействие на центральную нервную систему в сочетании с отдельными проявлениями седативного действия.

Ипидакрин не оказывал влияния на эндокринную систему.

Ипидакрин быстро всасывается при внутримышечном и подкожном введении. Через 25 - 30 минут после введения достигается максимальная концентрация ипидакрина в крови. Ипидакрин быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте при приеме внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме внутрь достигается через один час. Терапевтический эффект ипидакрина проявляется через 10 - 15 минут после парентерального введения, длительность действия составляет 3 - 5 часов. С белками плазмы крови ипидакрин связывается на 40 - 55 %. Ипидакрин быстро поступает в ткани, в равновесном состоянии в сыворотке крови находится только примерно 2 % препарата. Ипидакрин проникает через гематоэнцефалический барьер. Период полу распределения ипидакрина при

приеме внутрь составляет 40 минут. В печени ипидакрин метаболизируется. Период полувыведения ипидакрина при парентеральном введении составляет 2 - 3 часа. Период полувыведения ипидакрина при приеме внутрь составляет примерно 40 минут. Ипидакрин выводится почками (в основном путем канальцевой секреции и на 1/3 путем клубочковой фильтрации) и кишечником. После парентерального введения 34,8 % дозы ипидакрина выводится в неизменном виде с мочой. Это указывает на быстрый метаболизм ипидакрина в организме [23].

В данном исследовании при приготовлении модельных смесей лекарственного препарата использовалась субстанция Ипидакрин производства ООО «ПИК ФАРМА ХИМ».

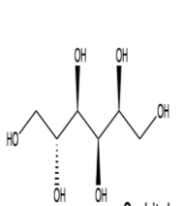
2.2 Вспомогательные вещества и их свойства

Сахар – рафинад

Сахар-рафинад всех сортов должен содержать сахарозы (в пересчете на сухое вещество) не менее 99,9%, а редуцирующих веществ - не более 0,05%. Влажность колотого (литого) сахара-рафинада не должна превышать 0,4%, кускового литого, кускового прессованного со свойствами литого-0,3%, прессованного и рафинированной пудры - 0,2% и рафинированного сахара-песка -0,1 %.

Сахар-рафинад должен быть белым без желтизны, а также без посторонних привкусов, запахов и механических примесей.

Сорбит



(2S,3R,4R,5R)-гексан-1,2,3,4,5,6-гексол

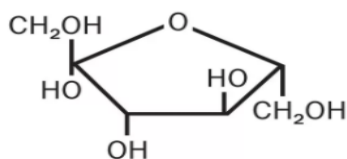
Брутто формула – C₆H₁₄O₆

Сорбит (сорбитол), также известный как глюцит - шестиатомный спирт, обладающий сладким вкусом. Вещество состоит из мелких белых кристаллов, достаточно твердых, без запаха, но имеет приятный вкус и хорошую растворимость в воде. При этом его сладость в два раза ниже, чем у обычного сахара. В промышленности сорбит получают из кукурузного крахмала.

Получают путем гидрирования глюкозы с восстановлением альдегидной группы до первичной спиртовой. Используется в производстве аскорбиновой кислоты. Зарегистрирован в качестве пищевой добавки как E420.

Сорбит часто применяется как заменитель сахара, его можно встретить в диетических продуктах и диетических напитках (например, жевательной резинке без сахара). В естественном виде встречается в косточковых плодах, водорослях, высших растениях. Вещество считается пищевым подсластителем, так как позволяет обеспечить меньшее количество калорий / энергии для диеты — 2.6 килокалорий (11 КДж) на грамм, против 4 килокалорий (17 КДж) у обычного сахара (64 % от калорийности сахарозы), причём сладость меньше также на 40 %. Также сорбит обладает желчегонным эффектом.

Фруктоза



Брутто формула -- $C_6H_{12}O_6$

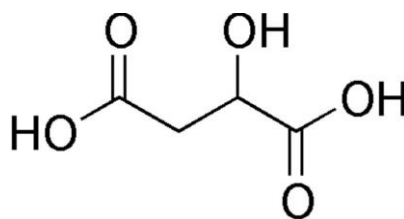
Белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде. Температура плавления фруктозы ниже температуры плавления глюкозы. В 2 раза слаще глюкозы и в 4-5 раз слаще лактозы.

Моносахарид укрепляет иммунитет, снимает усталость, стабилизирует уровень сахара в крови, препятствует возникновению кариеса и диатеза, дает силы и энергию организму.

В естественном виде, в составе фруктов, овощей и ягод, фруктоза благотворно влияет на организм: снижает воспалительные процессы в полости рта и вероятность развития кариеса на 35 %. Кроме того, моносахарид выступает природным антиоксидантом, продлевает срок годности продуктов, сохраняя их в свежем состоянии.

Фруктоза не вызывает аллергии, хорошо усваивается организмом, препятствует накоплению лишних углеводов в тканях, снижает калорийность пищи и ускоряет восстановление после умственного, физического напряжения. Соединение проявляет тонизирующие свойства, поэтому его рекомендуют употреблять людям с активным образом жизни, спортсменам.

Лимонная кислота



2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая кислота, 3-гидрокси-3-карбокспентандиовая

Брутто формула— $C_6H_8O_7$

Лимонная кислота — трехосновная карбоновая кислота.

Кристаллическое вещество белого цвета, температура плавления 153 °С.

Хорошо растворима в воде, растворима в этиловом спирте, мало растворима

в диэтиловом эфире. Слабая кислота. Соли и эфиры лимонной кислоты называются цитратами.

Сама кислота, как и ее соли (цитрат натрия, цитрат калия, цитрат кальция, дицитраттрикалия висмута), широко используется как вкусовая добавка, регулятор кислотности и консервант в пищевой промышленности (пищевые добавки E330- E333), для производства плавленых сыров, напитков, сухих шипучих напитков.

При производстве сиропов лимонная кислота является стабилизатором химической структуры веществ, в частности pH среды.

2.3 Методы исследования и их характеристики

Разработанные модельные смеси анализировались с использованием физико-химических и биологических методов по следующим показателям:

Описание. Проводили описание внешнего вида сиропа по ОФС.1.4.1.0012.15 «Сиропа». Приготовленные модельные смеси должны соответствовать следующему описанию: бесцветная жидкость, без запаха.

Подлинность. Определение данного показателя проводили методом УФ-спектрофотометрии по адаптированной методике из нормативной документации на субстанцию ипидакрин. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,0005% раствора препарата в воде в области от 230 до 300 нм должен иметь максимум при (267 ± 2) нм и минимум при (238 ± 5) нм.

Определение pH. Определение величины pH проводили потенциометрическим методом в соответствии с ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия». Нормируемые пределы величины pH от 3,0 до 8,2.

Определение плотности. Испытания проводили с помощью ареометра, методом 2 описанным в ОФС.1.2.1.0014.15 «Плотность». Плотность раствора должна быть от 1,20 до 1,23

Определение количественного определения ипидакрина. Для количественного определения использовали метод потенциометрического титрования на автоматическом титраторе «МЕТЛЕР-ТОЛЕДО».

Содержание ипидакрина в 1 мл препарата должно быть от 1,90 до 2,10 мг.

Используемые реактивы:

1. Стандарт-титр калия гидрофталата (ТУ 2642-004-33813273-2006).

Приготовление 2 М раствор спиртовой калия гидроксида.

13 г калия гидроксида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл воды и доводят объём раствора спиртом 96 % до метки.

Приготовление 0,2 М раствор спиртовой калия гидроксида.

100 мл калия гидроксида 2 М раствора спиртового помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, содержащую 800 мл спирта 96 %, доводят объём раствора спиртом 96 % до метки и перемешивают.

Установление титра калия гидроксида 0,2 М раствора спиртового.

Около 500 мг (точная навеска) стандарт-титра калия гидрофталата растворяют в 30 мл воды и титруют потенциометрически приготовленным раствором спиртовым калия гидроксида 0,2 М.

1 мл калия гидроксида 0,2 М раствора спиртового соответствует 40,844 мг калия гидрофталата ($\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$).

Титр устанавливают непосредственно перед использованием.

Методика определения.

Около 20 мл приготовленного сиропа помещают в ячейку для титрования, прибавляют 5 мл спирта 96 %. Полученный раствор титруют потенциометрически 0,2 М спиртовым раствором калия гидроксида.

Титрование проводят на автоматическом титраторе, оснащённом герметичной ячейкой для титрования, бюреткой вместимостью 20 мл и комбинированным стеклянным электродом.

1 мл калия гидроксида 0,2 М раствора спиртового соответствует 44,958 мг $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ (ипидакрина гидрохлорида) [33].

Проводят 2 параллельных измерения, содержание ипидакрина определяют по формуле (1):

$$C = \frac{(V_1 - V_0) \cdot T \cdot 44.958}{V} \quad (1) ,$$

где

C – количественное содержание ипидакрина, мг/мл;

V₁ – объем, пошедший на титрование, мл;

V₀ – объем, пошедший на контрольное титрование;

T – титр;

V – объем препарата, взятый на титрование, мл

Микробиологическая чистота. Испытание проводили в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота». Препарат должен соответствовать требованиям, установленным для препаратов категории 3 А:

- Общее число аэробных микроорганизмов – не более 10³ КОЕ в 1 г (мл)
- Общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10² КОЕ в 1 г (мл)
- Отсутствие *Escherichia coli* в 1 г (мл)[10].

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА СОСТАВА, ТЕХНОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЕ СИРОПА С ИПИДАКРИНОМ

3.1 Разработка составов модельных смесей сиропов на основе ипидакрина.

В ходе проведения данного исследования были разработаны скорректированные, с приятными органолептическими свойствами, стабильные при хранении сиропы с ипидакрином 02% для больных с нарушением ЦНС.

Для разработки модельных смесей сиропов была использована субстанция ипидакрин, производства ООО «ПИК-ФАРМА ХИМ», Россия с количественным содержанием 99,8%. В состав сиропа была включена лимонная кислота в качестве стабилизатора и корректора вкуса.

Для приготовления сиропов были использованы следующие компоненты: ипидакрин, кислота лимонная, сироп сахарный 64%, сироп сорбита и фруктозы (70: 30). Приготовление сиропов проводили с учетом физико-химических свойств ипидакрина. Для сиропа сахарного применяли сахар высшей степени очистки – рафинад, содержащий не менее 99,9% сахарозы в пересчете на сухое вещество. В приготовленный сахарный сироп при перемешивании вводили ипидакрин. Приготовление сиропа на сорбите и фруктозе проводили аналогично. Ипидакрин вводили из расчета 0,2 г на 100 г сиропа. Концентрация ипидакрина избрана с учетом его терапевтической дозы и способа приема [20].

Составы модельных смесей представлены в таблице 3.1.

Составы модельных смесей сиропов с ипидакрином 0,2%

№ п/п Модельной смеси	Состав модельной смеси, г/л					
	Ипидакрин	Сахар - рафинад	Сорбит	Фруктоза	Лимонная кислота	Вода очищенная
1	2,0	640,0	-	-	-	360
2	2,0	-	400,0	200,0	2,0	360

3.1.1 Приготовление модельной смеси №1 сиропа с ипидакрином 0,2%

В тарированную стеклянную емкость, загрузили 360 г очищенной воды, включили нагрев и добавили 640 г сахара – рафинада. После полного растворения сахара сироп должен вскипеть. Образующуюся при этом пену (белковые и слизистые вещества) удаляются шумовкой. Варили сироп 10 минут. После кипения дали сиропу немного остыть и при перемешивании добавили 2,0 г ипидакрина. После добавления и растворения ипидакрина в сироп, перемешивание продолжали в течение 10 минут. После отключения перемешивающего устройства готовый сироп фильтровали через 3 слоя марли.

3.1.2 Приготовление модельной смеси №2 сиропа с ипидакрином 0,2%

В тарированную стеклянную емкость, загрузили 400г воды очищенной, включили нагрев и добавили 400,0 г сорбита и 200,0 г фруктозы. После полного растворения компонентов, перемешивая массу, вели нагрев до кипения. После закипания нагрев отключили и продолжили перемешивание 10 минут. После этого добавили 2,0 г лимонной кислоты и продолжали перемешивать еще 1 минуту, затем добавили 2,0 г ипидакрина. После загрузки всех компонентов кипящей водой довели до 1000,0 г готового продукта и перемешивали еще 5 минут. После отключения

перемешивающего устройства готовый сироп фильтровали через 3 слоя марли.

3.1.3 Стандартизация модельных смесей.

После приготовления модельных смесей разных составов №1 и № 2 была проведена их стандартизация по показателям: описание, плотность, подлинность, рН и количественное содержание. Также, провели испытания на микробиологическую чистоту разработанных сиропов.

Описание. Приготовленные модельные смеси представляют собой бесцветную жидкость, без запаха.

Плотность. При определении плотности приготовленных модельных смесей были получены следующие показатели:

- для сиропа модельной смеси № 1 - 1,230 г/см³;
- для сиропа модельной смеси № 2 - 1,200 г/ см³;

При анализе сиропа плотность колебалась от 1,2 до 1,23, поэтому норму этого показателя в образцах установить предлагаем в этих пределах.

Определение рН сиропов. Результаты анализа в приготовленных модельных смесях оказалась в следующих значениях:

- для сиропа модельной смеси № 1 рН =8,2;
- для сиропа модельной смеси № 2 рН =3,0;

Поэтому предлагаем норму этого показателя установить в пределах 3- 8,2.

Подлинность. Полученные ультрафиолетовые спектры поглощения приготовленных сиропов обеих модельных смесей находились в заданном диапазоне:

для сиропа модельной смеси №1 min. составил 235 нм, max. составил 268 нм

для сиропа модельной смеси №2 min. составил 234 нм, max. составил 266нм

Количественное определение. Из полученных результатов анализов на определение количественного содержания, содержание ипидакрина в приготовленных модельных смесях, рассчитанное по формуле (1)находится в пределах нормы:

для сиропа модельной смеси №1 - 2,0 мг/мл

для сиропа модельной смеси № 2 -2,01мг/мл

Микробиологическая чистота. Результаты анализа модельных смесей исследуемого сиропа представлены в таблице 3.2. В 1 мл сиропа допускается наличие общего числа анаэробных бактерий не более 10^3 , общего числа грибов не более 10^2 . Не допускается наличие *Escherichiacoli*.

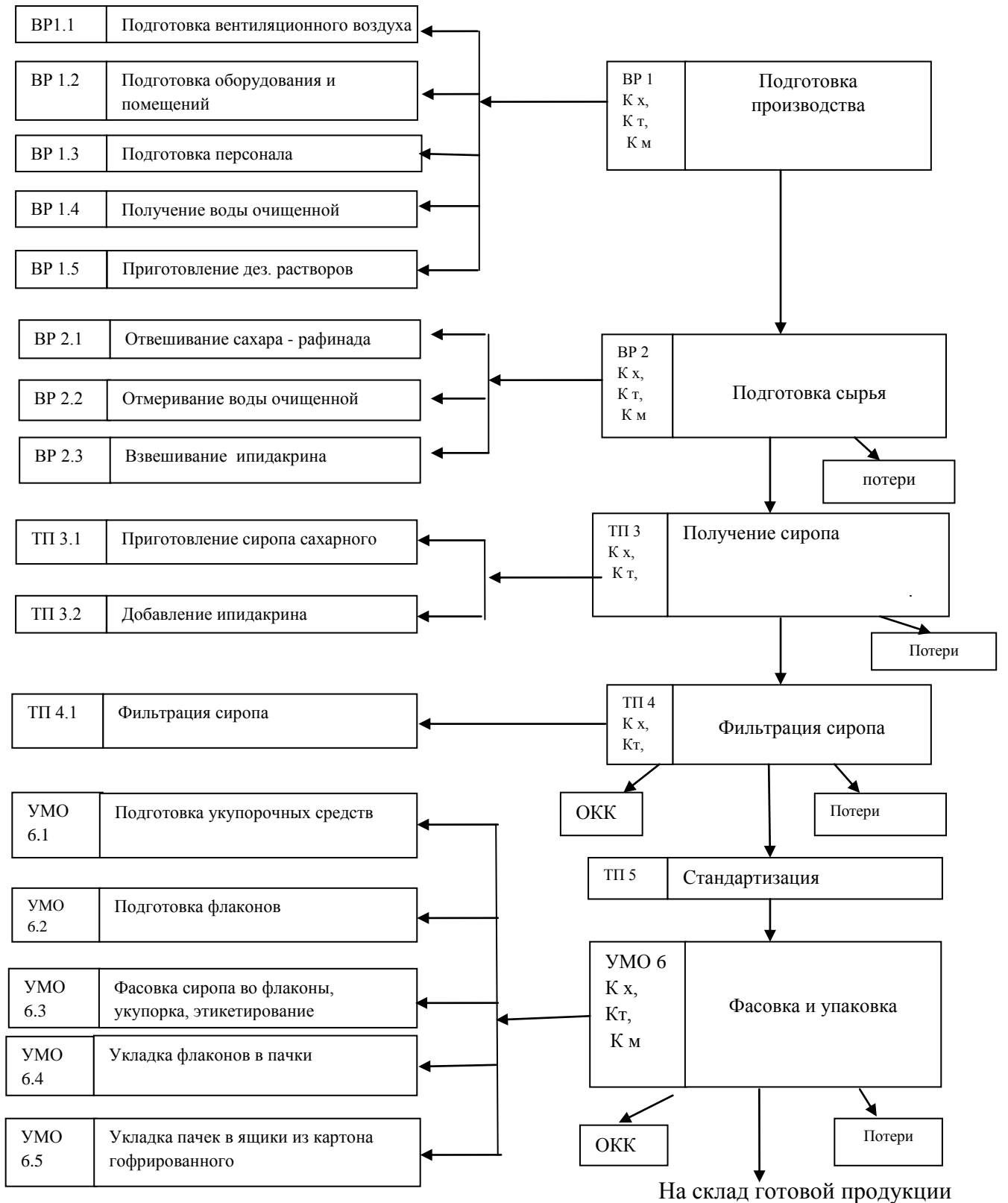
Таблица 3.2

Результаты анализа сиропов на микробиологическую чистоту.

Номер модельной смеси	Общее количество, КоЕ/г		Наличие <i>Escherichiacoli</i>
	Грибов	Бактерий	
1	$<10^2$	$<10^3$	Отсутствуют
2	$<10^2$	$<10^3$	Отсутствуют

Сиропы относятся к категории чистоты 3А.

В процессе работы была предложена технологическая схема производства сиропа ипидакрина 0,2% (см. рисунок 3.1).



Где, К т, Кх, Кмк – соответственно технологический, химический и микробиологический контроль.

Рис. 3.1 Технологическая схема производства сиропа ипидакрина 0,2%

3.2 Описание технологической схемы

Согласно предложенной схеме (см. рис. 3.1) технология производства сиропа модельной смеси № 1 заключается в следующем:

ВР 1 Подготовка производства

ВР 1.1 Приготовление дезинфицирующих растворов

В качестве дезинфицирующих растворов использую :

--3 % раствор перекиси водорода с 0,5% моющего средства ;

-- раствор хлорамина Б – 1%;

-- раствор дегмина 1%

ВР 1.2 Подготовка оборудования и помещений

Оборудование моют и дезинфицируют 3% раствором перекиси водорода с последующей промывкой водой. Проверяют оборудование на исправность. Ежедневно в конце смены проводится влажная уборка поверхностей и полов рабочего места.

Панели, стены, двери, окна, вентиляционные воздуховоды протирают тряпкой, смоченной 3 % раствором перекиси водорода с добавлением 0,5% моющего средства не реже 1 раза в неделю. Для мытья и обеззараживания полов используют раствор хлорамина Б. Генеральная уборка производится не реже 1 раза в месяц или после долгого простоя.

ВР 1.3 Подготовка персонала

Все лица, занятые в производстве лекарственных средств, должны быть не моложе 18 лет, пройти медицинское освидетельствование, бактериологическое обследование. Перед началом работы персонал должен одеть спецодежду, спецобувь, обработать руки мылом, продезинфицировать руки 1% раствором дегмина.

ВР 1.4 Подготовка вентиляционного воздуха

Очистка воздуха в помещениях двухступенчатая. В зимнее время воздух дополнительно подогревается. Фильтрующие камеры моются с дезинфицирующим раствором.

ВР 1.5 Получение воды очищенной

Воду очищенную получают на аквадистилляторе. Полученную воду очищенную помещают в емкость, накопления и раздачи воды. Емкость имеет систему охлаждения. Установка состоит из насоса и ультрафиолетового стерилизатора.

Подача воды к точкам потребления осуществляется по трубопроводам с помощью насоса.

ВР 2 Подготовка сырья и материалов

Сырье и вспомогательные материалы хранятся на складе посерийно, в помещении, изолированном от основного производства, в условиях, предписанных ГОСТ Р-52249-2009. Складские помещения оборудованы термометрами и гигрометрами; температура и относительная влажность воздуха фиксируются ежедневно.

В складских помещениях регулярно производится влажная уборка рабочими растворами.

ВР 2.1 Отвешивание сахара — рафинада

В контрольном пункте на весах технических напольных отвешивают сахар-рафинад.

ВР 2.2 Отмеривание воды очищенной

Из емкости накопителя отмеривают воду очищенную.

ВР 2.3 Взвешивание ипидакрина

В контрольном пункте на весах технических напольных взвешивают ипидакрин.

ТП 3 Получение сиропа № 1

ТП 3.1 Приготовление сиропа – сахарного

В реактор (Р) с паровой рубашкой и мешалкой заливают очищенную воду, взятую из емкости накопителя (М 1). Добавляют часть сахара и оставляют на 30 минут для набухания. После этого включают мешалку, и засыпается остальная часть сахара. После этого в реактор подают пар и нагревают смесь до кипения.

После полного растворения сахара сироп должен вскипеть два раза. Образующуюся при этом пену (белковые и слизистые вещества) удаляют шумовкой.

Варка сиропа должна быть непродолжительной: нагревание смеси для растворения сахара – 35-40 минут и двукратное кипячение смеси – 20-25 минут. Это исключает карамелизацию сахара.

Признаком готовности сиропа является отсутствие пены.

ТП 3.2 Добавление ипидакрина

После приготовления сахарного сиропа добавляют отвешенный ранее ипидакрин. По окончании загрузки всех компонентов производят перемешивание в течение 30-40 мин и охлаждают полученный раствор до температуры 20-25°C.

Отбирается проба полученного сиропа для проведения контроля качества по показателям:

- описание
- подлинность
- рН
- плотность
- количественное определение

После получения положительного результата анализа приступают к фильтрации полученного сиропа.

ТП 4 Фильтрация сиропа № 1

ТП 4.1 Фильтрация сиропа

Фильтрация полученного сиропа осуществляется через модуль фильтрации жидкого лекарственного продукта (МФЖ), представляющий из себя 3-ступенчатый каскад фильтров с диаметром пор 10,0 мкм, 1,0 мкм и 0,2 мкм и емкость сбора (ЕН 2) профильтрованного продукта.

На реакторе закрывают кран «воздушки» и плавно открывают кран сжатого воздуха. Следя за показаниями манометра, создают в реакторе избыточное давление 0,2-0,5 бар, начиная тем самым процесс передачи

сиропа на модуль фильтрации. При достижении необходимого избыточного давления кран подачи сжатого воздуха закрывают.

После подготовки модуль фильтрации к работе и заполнения центробежного насоса (Н 2) сиропом происходит его автоматическое включение, и процесс фильтрации начинается в автоматическом режиме.

Профильтрованный сироп собирается в накопительно-раздаточную емкость (ЕН 2). После наполнения емкости срабатывает датчик уровня, и питающий насос (Н 2) автоматически отключается. По мере фильтрации и наполнения емкости сиропом начинают процесс фасовки сиропа во флаконы.

УМО 6. Фасовка и упаковка

УМО6.1. Подготовка укупорочных средств

В качестве укупорочных средств используются крышки пластмассовые навинчиваемые ТИПА 1.1 по ОСТ 64-2-87-81.

Укупорочные средства поступают на предприятие чистыми, упакованными в термосваренный полиэтиленовый мешок, вложенный в короб из гофрированного картон. После получения положительного результата входного контроля ОКК и оформления протокола анализа укупорочные средства могут быть переданы на производство.

Укупорочные средства во вторичной упаковке перевозят со склада в технологический шлюз. Технологический шлюз представляет собой помещение, разделенное ограничительной линией на две зоны: «подготовка» и «чистую». В зоне подготовки полиэтиленовый мешок с крышками вынимают из короба и кладут на поддон, после чего обрабатывают его дезраствором. После чего крышки в обработанной первичной упаковке передают в «чистую» зону технологического шлюза, откуда с помощью транспортной тележки доставляют к рабочему месту.

УМО 6.2. Подготовка флаконов

Флаконы из темного стекла поступают на предприятие упакованными в ячейки из термоусадочной пленки и запаллетированными. Паллеты с флаконами со склада перевозят в технологический шлюз, где паллеты

разбирают на отдельные ячейки с флаконами. В зоне подготовки технологического шлюза производят обработку первичной упаковки дезраствором, после чего ячейки с флаконами передают в помещение фасовки растворов.

Флаконы направляются на автоматическую моечную установку (ГФ 1), где производится их двукратное ополаскивание подогретой очищенной водой (с температурой 40-50 °С).

Вымытые флаконы направляются по конвейеру в стерилизационную установку (ГФ 2), где производится их сушка и стерилизация при температуре (300±5) °С. Высушенные флаконы в стерилизационной установке охлаждаются и обрабатываются УФ-излучением, после чего они поступают на накопительный стол (ГФ 3).

На накопительном столе происходит накопление чистых сухих флаконов, после чего они поступают в моноблок автоматической линии (ГФ 4) наполнения и укупорки.

В процессе работы следят за качеством вымытых высушенных флаконов:

- флаконы должны быть целыми;
- на флаконах не должно быть пятен, подтеков.

Некондиционные флаконы, полученные в процессе работы, собирают в мусоросборник и в конце смены вывозят на тележке на узел временного хранения отходов для дальнейшей утилизации.

УМО 6.3. Фасовка сиропа во флаконы, укупорка, этикетирование

Фасовку сиропа в стеклянные флаконы и укупорку производят на универсальной автоматической линии наполнения и укупорки жидких лекарственных (ГФ 4), предназначенном для розлива по 100 мл.

Этикетирование наполненных флаконов производят на установке нанесения самоклеящихся этикеток.

После получения положительных результатов измерения объема сиропа во флаконах контрольный мастер ОКК проверяет его по показателям:

- описание – бесцветная жидкость ;
- плотность, которая должна быть 1,20- 1,230;
- количественное содержание ипидакрина, которое должно быть от 1,9 до 2,1 мг/мл

При положительном результате анализа запускают линию в автоматический режим работы.

Вымытые высушенные флаконы из стерилизационной установки по конвейеру поступают на накопительный стол (ГФ 5) , откуда поступают в моноблок линии наполнения и укупорки, где производится наполнение флаконов и их укупоривание пластиковыми крышками.

Далее наполненные сиропом укупоренные флаконы по конвейеру поступают на рабочий стол, откуда передаются на установку нанесения самоклеящихся этикеток, на которой производится нанесение номера серии и срока годности на самоклеящиеся этикетки и наклеивание этикеток на флаконы.

Наполненные сиропом Ипидакрин 0,2% промаркированные флаконы собираются на накопительном столе, откуда их складывают в полимерные емкости и далее передают на операцию «Укладка флаконов в пачки».

УМО 6.4. Укладка флаконов в пачки

Укладка флаконов в пачки осуществляется вручную.

Перед началом работы проверяют, чтобы номер серии и срок годности на этикетках флаконов соответствовали номеру серии и сроку годности, которые нанесены на пачках.

Вручную сформировать пачку, в которую вложить флакон с сиропом, сложенную инструкцию по применению и мерным стаканчиком номинальным объемом 10 мл.

В процессе работы следят:

- за внешним видом пачек (качество типографской печати, качество склейки);

- за внешним видом инструкций (правильное сложение);

- за качеством формирования и закрывания пачек;

- за целостностью флаконов; флаконы со сколами, трещинами складывают в отдельную емкость, промаркированную этикеткой «НЕКОНДИЦИОННЫЙ ПРОДУКТ» и далее передают на утилизацию.

Готовые упаковки складывают на упаковочный стол, где производится групповая упаковка в ящики из картона гофрированного.

УМО 6.5. Укладка пачек в ящики из картона гофрированного

Упаковка пачек с сиропом осуществляется в ящик из картона гофрированного.

На дно подготовленного ящика вкладывают прокладку с наклеенным упаковочным листом, на внешнюю сторону ящика наносят индивидуальный номер упаковщика.

Вкладывают пачки в ящики из картона гофрированного. Во время работы укладчик-упаковщик постоянно осуществляет визуальный контроль:

- пачки не должны иметь внешних дефектов;

- номер серии и срок годности на пачке должны быть нанесены четко и соответствовать номеру серии и сроку годности на этикетке групповой упаковки;

- количество упаковок в ящике должно соответствовать «Спецификации на упаковку».

Ящик оклеивают лентой с липким слоем «Скотч». На ящик с торцевой стороны наклеивают этикетку групповой упаковки и манипуляционные знаки в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Ящики с продукцией ставят на поддон. После чего сдает серию продукта на склад.

Готовую продукцию размещают на складе в зоне карантинного хранения, после чего предъявляют для анализа в ОКК.

Сразу после получения положительного результата анализа и паспорта ОКК готовая продукция подлежит декларированию или сертифицированию (в зависимости от выбранного способа подтверждения качества, заявленного при лицензировании предприятия). После подписания декларации о соответствии (или сертификата качества) Уполномоченным лицом производителя лекарственных средств для медицинского применения, серия готовой продукции отгружается потребителю.

Технология производства сиропа состава модельной смеси №2 аналогично технологии для сиропа состава модельной смеси №1.

**Спецификация оборудования аппаратурной схемы производства
сиропа**

Таблица 3.3.

№ п/п	Наименование	Количество	Примечание
1	Реактор	1	Р
2	Мерник для очищенной воды	1	М 1
3	Модуль фильтрующий	1	МФЖ
4	Центробежный насос	1	Н 2
5	Накопительно - раздаточная емкость сиропа	1	ЕН 2
6	Автоматическая моечная установка	1	ГФ1
7	Стерилизационная установка	1	ГФ 2
8	Накопительный стол	1	ГФ 3
9	Фасовка сиропа во флаконы, укупорка	1	ГФ 4
10	Этикетирование, упаковка	1	ГФ 5

Аппаратурная схема производства сиропа ипидакрина 0,2% представлена на рисунке 3.2.

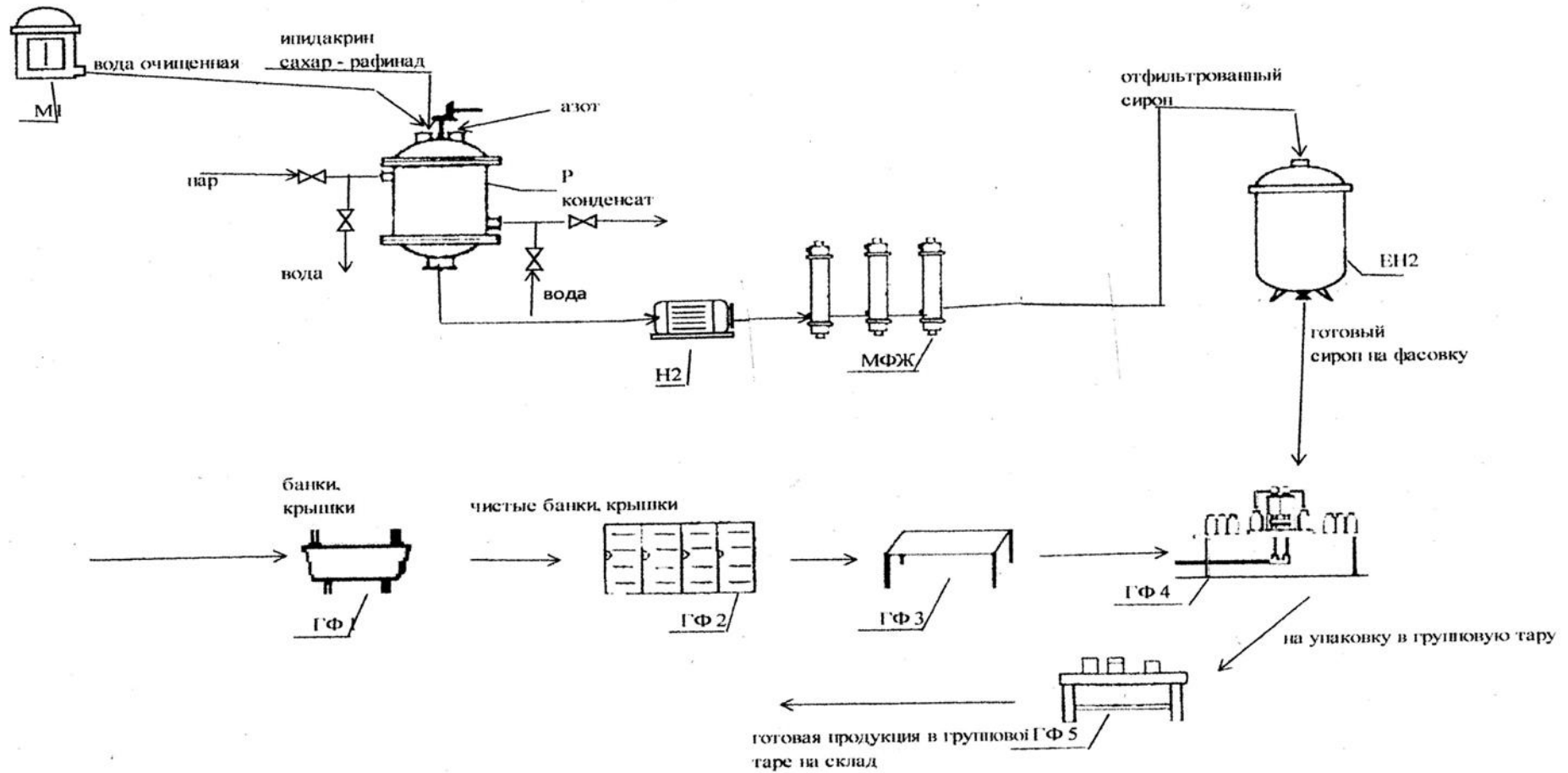


Рис. 3.2. Аппаратурная схема технологического процесса производства сиропа ипидакрин 0,2%.

Контроль производства сиропа и управление технологическим процессом приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4.

Перечень важнейших контрольных точек производства

Наименование стадии, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Регламентированный норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля	Кто производит контроль, в каком документе регистрируются результаты
1	2	3	4	5	6
ВР 1 Подготовка производства					
КТ ВР 1.1-1 Подготовка воздуха	Воздух производственных помещений (зоны К)	Температура	зима 15-21° С 40-70%	РДИ 42-505-00 1 раз в сутки	Начальник смены в журнале «Контроль параметров воздушной среды»
		Относительная влажность	лето 16-27°С 40-70 %		
		Содержание микроорганизмов	В 1 м ³ воздуха не более 500 колоний микроорганизмов, наличие споровых микроорганизмов не допускается.	Микробиологический метод. Соответствие: МУ 64-02-005-2002 МУК 4.2.734-99 График отбора проб	ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Белгородской области» в протоколе лабораторных исследований

1	2	3	4	5	6
	Воздух производственных помещений класса чистоты D	Количество частиц в 1 м ³ воздуха	в оснащённом состоянии 0,5 мкм не более 3520000, 5 мкм не более 29000, в эксплуатируемом состоянии не регламентируется.	Физический, МУК 4.2.734-99, ГОСТ Р ИСО 14 644, счетчик частиц АЗ-10 1 раз в 2 года в оснащённом состоянии	Инженер по качеству ООК в журнале регистрации
КТ ВР 1.2-1 Подготовка производственных помещений класса чистоты D	Поверхности помещений	Содержание микроорганизмов	Не более 10 колоний микроорганизмов на 30 см ² поверхности.	Микробиологический метод. Соответствие: МУ 64-02-005-2002 МУК 4.2.734-99 График отбора проб	ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Белгородской области» в протоколе лабораторных исследований
КТ ВР 1.2-2 Подготовка оборудования в производственных помещениях класса чистоты D	Поверхности частей оборудования	Содержание микроорганизмов	Не более 10 колоний микроорганизмов на 30 см ² поверхности.	Микробиологический метод. Соответствие: МУ 64-02-005-2002 МУК 4.2.734-99 График отбора проб	ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Белгородской области» в протоколе лабораторных исследований
КТ ВР 1.2-3 Подготовка оборудования, расположенного в производственных помещениях	Смывы с поверхностей и частей оборудования, контактирующих с продуктом	Наличие действующего вещества от предыдущего продукта	Отсутствие	Физико-химический, методика на конкретное вещество При переходе с одного лекарственного средства на другое	Химик (лаборант) ОКК в журнале регистрации смывов с оборудования

1	2	3	4	5	6
КТ ВР 1.2-4 Подготовка пластиковых емкостей для транспортирования воды очищенной	Смывы с внутренних поверхностей емкостей	Наличие моющих средств	Отсутствие	Химический, после проведения генеральной санитарной обработки	Химик (лаборант) ОКК в протоколе анализа смывов
КТ ВР 1.2-5 Технологические шланги	Промывная вода с внутренних поверхностей шлангов	Наличие перекиси водорода	Отсутствие	Химический, проведения технологической генеральной санитарной обработки	
КТ ВР 1.3-1 Подготовка персонала, работающего в помещениях класса чистоты D	Руки персонала	Содержание микроорганизмов	Не более 10 колоний микроорганизмов	Микробиологический метод. Соответствие: МУ 64-02-005-2002 МУК 4.2.734-99 График отбора проб	ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Белгородской области» в протоколе лабораторных исследований
КТ ВР 1.4-1 Получение воды очищенной	Вода очищенная	Микробиологическая чистота	Должна соответствовать требованиям на питьевую воду СанПиН 2.1.4.1074-01(не более 100 микроорганизмов в 1 мл) при отсутствии бактерий Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa	Микробиологический анализ один раз в неделю по ОФС 1.2.4.0002.15.	Отбор проб проводится химиком ОКК. Анализ проводится микробиологической лабораторией по договору; результаты выдаются в виде протокола анализа. Протоколы хранятся в лаборатории ОКК

1	2	3	4	5	6
КТ ВР.1.4-2 Качество воды очищенной	Вода очищенная	Качество воды очищенной	По ГФ-13 ФС.2.2.0020.15 «Вода очищенная»	Физико-химический анализ один раз в неделю в соответствии с ФС .2.2.0020.15.	Проводится химиком ОКК, регистрируется в «Журнале регистрации анализов воды очищенной». Протоколы анализов хранятся в лаборатории ОКК, заверенные копии выдаются ответственному за водоподготовку и прикладываются к Досье на серию готовой продукции
ВР 2 Подготовка сырья					
КТ ВР 2.1 отвешивание сахара - рафинада	Загружаемое сырье	Количество, кг	330	Весы Мерная емкость Каждая технологическая операция	Аппаратчик синтеза, начальник смены в маршрутном листе
КТ ВР 2.2 Отмеривание воды очищенной	Вода очищенная	Количество, л	190		Начальник смены
КТ ВР 2-3 Взвешивание ипидакринна на партию	Весы В-1/1	Предел погрешности измерений, кг в интервале: - от 0,4 до 10 кг; - от 10 до 40 кг; - свыше 40 кг.	2 ± 0,02 ± 0,04 ± 0,06	Каждое взвешивание	Начальник смены

1	2	3	4	5	6
ТП 3 Получение сиропа 1					
Реактор, мерник очищенной воды					
КТ ТП.3.1-1 Загрузка воды очищенной	Вода очищенная	Количество, кг / л	Вода очищенная – 190	Визуально по мерному стеклу мерника	Аппаратчик приготовления растворов и мастер в маршрутной карте каждую загрузку
КТ ТП.3.1-2 Загрузка сахара - рафинада	Сахар - рафинад	Количество, кг	Сахар – 330	Визуально соответствие маркировки емкостей с подготовленным сырьем записям в маршрутной карте	Аппаратчик приготовления растворов и мастер в маршрутной карте каждую загрузку
КТ ТП.3.1-3 Нагрев воды очищенной	Вода очищенная	Температура, °С Время нагрева, мин	60 -70 35-40	Физический метод, дисплей реактора Р По часам	Аппаратчик приготовления растворов и мастер в маршрутной карте каждую загрузку
КТ ТП.3.1-4 Перемешивание	Компоненты сиропа Ипидакрин 0,2%	Двукратное кипячение смеси, мин.	20-25	По часам	Аппаратчик приготовления растворов и мастер в маршрутной карте каждую загрузку
КТ ТП.3.1-4 Загрузка Ипидакрина	Ипидакрин	Количество, кг	Ипидакрин – 2,0	Визуально соответствие маркировки емкостей с подготовленным сырьем записям в маршрутной карте	Аппаратчик приготовления растворов и мастер в маршрутной карте каждую загрузку

1	2	3	4	5	6
КТ ТП.3.1-5 Перемешивание	Компоненты сиропа Ипидакрин 0,2%	Продолжительность перемешивания после загрузки ипидакрина, мин	30-40	По часам	Аппаратчик приготовления растворов и мастер в маршрутной карте каждую загрузку
КТ ТП.3.1-6 Охлаждение сиропа	Пантогам® сироп 10 %	Температура, °С	20-25	Физический метод, дисплей реактора Р-800	Аппаратчик приготовления растворов и мастер в маршрутной карте каждую загрузку
КТ ТП.3.1-7 Качество		Описание	Бесцветная жидкость	Методы согласно требованиям спецификации на сироп	Химик ОКК в рабочем журнале анализа полупродукта и «Извещении на анализ». Сменный мастер в маршрутной карте каждую загрузку
		Подлинность	Соответствие требованиям НД		
		рН	5,0-8,0		
		Количественное определение	Содержание ипидакрина – от 1,9 до 2,1 мг в 1 мл препарата		
ТП.4. Фильтрация сиропа Ипидакрин 0,2%					
Модуль фильтрации жидкого лекарственного продукта					
КТ ТП.4.1-1 Избыточное давление	Избыточное давление в реакторе Р	Величина избыточного давления, bar	не более 0,5	Визуально по манометру реактора	Аппаратчик приготовления растворов и мастер в маршрутной карте каждую загрузку
КТ ТП.4.1-2 Перепад давления	Перепад давления в фильтродержателях	Величина перепада давления, МПа	не более 0,3	Визуально по манометру реактора	Аппаратчик приготовления растворов и мастер в маршрутной карте каждую загрузку

1	2	3	4	5	6
УМО6 Фасовка и упаковка					
КТ УМО.6-1 Качество упаковочно-укупорочных средств	Вспомогательные материалы: флаконы стеклянные, крышки пластмассовые, мерные стаканчики, картонные пачки, инструкции по применению, этикетки групповой упаковки, ящики из картона гофрированного	По всем показателям, предусмотренным "Перечнем вспомогательных материалов, подлежащих входному контролю в ОКК»	Соответствие требованиям НД и "Перечня вспомогательных материалов, подлежащих входному контролю в ОКК»	Методы в соответствии с НД и "Перечнем вспомогательных материалов, подлежащих входному контролю в ОКК Спецификация ОКК	Химик ОКК осуществляет входной контроль вспомогательных материалов, затем оформляет протокол анализа, после чего вспомогательные материалы с паспортом поступают на производство
Автоматическая моечная установка					
КТ УМО.6.2-1 Мойка флаконов	Вода водопроводная, вода очищенная	Температура, 0С	40-50	Визуально по дисплею установки	Оператор линии в маршрутной карте не реже 1 раза в час; мастер в маршрутной карте не менее 3 раз в смену
Стерилизационная установка туннельного типа					
КТ УМО.6.2-2 Сушка и стерилизация флаконов	Стеклянные флаконы	Температура сушки и стерилизации, 0С	300±5	Визуально по дисплею установки	Оператор линии в маршрутной карте не реже 1 раза в час; мастер в маршрутной карте не менее 3 раз в смену

1	2	3	4	5	6
КТ УМО.6.2-3 Качество	Вымытые высушенные флаконы	Внешний вид, качество мойки	Вымытые высушенные флаконы не должны иметь внешних дефектов, на поверхности флаконов не должно быть пятен, подтеков	Визуально	Мастер, контрольный мастер ОКК в маршрутной карте не менее 3 раз в смену
Универсальная автоматическая линия наполнения и укупорки жидких лекарственных средств ЛНУ, моноблок розлива по 100 мл					
КТ УМО.6.3-1 Наполнение флаконов	Точность наполнения	Номинальный объем содержимого во флаконе, мл	$\pm 3 \%$	Визуально с использованием калиброванных мерных цилиндров	Контрольный мастер ОКК в маршрутной карте при наладке линии и далее не менее 3 раз в смену
		Допустимые отклонения для одного флакона	(97,0-103,0) мл		
		Допустимые отклонения для 10 флаконов	$\pm 0,9 \%$		
КТ УМО.6.3-2 Качество сиропа	Сироп с Ипидакрином 0,2%	Описание	Бесцветная жидкость, без запаха	Визуально	Контрольный мастер ОКК в маршрутной карте при наладке линии
КТ УМО.6.3-3 Качество сиропа	Сироп с Ипидакрином 0,2%	Плотность	1,2 – 1,23	ОФС.1.2.1.0004.15, метод 2	Контрольный мастер ОКК в маршрутной карте при наладке линии
КТ УМО.6.3-4 Качество сиропа	Сироп с Ипидакрином 0,2%	Количественное содержание пантогама, г в 1 мл	1,9 – 2,1	Визуально	Химик ОКК в рабочем журнале анализа полупродукта и «Извещении на анализ». Сменный мастер в маршрутной карте каждую загрузку

1	2	3	4	5	6
КТ УМО.6.3-5 Качество	Сироп с Ипидакрином 0,2% расфасованный и укупоренный	Внешний вид флаконов, качество укупорки и маркировки	Флаконы должны быть целыми, не должны иметь внешних дефектов. Поверхность флаконов должна быть чистой. Не допускается наличие флаконов с каплями, подтеками. Все флаконы должны быть укупорены крышками. Крышки должны быть закручены ровно, контроль вскрытия не должен быть нарушен. Этикетки должны быть наклеены ровно. Надпись на этикетках должна быть, четкой и полной	Визуально	Оператор линии постоянно, не менее 1 раза в час делая отметки в маршрутной карте; мастер, контрольный мастер ОКК в маршрутной карте не менее 3 раз в смену
КТ УМО.6.4-1 Маркировка вручную пачек, этикеток групповой упаковки	Этикетки групповой упаковки, картонные пачки	Маркировка	Этикетки не должны иметь внешних дефектов. Номер серии и срок годности на этикетках должны быть нанесены четко. Пачки не должны иметь внешних дефектов. Номер серии и срок годности должны быть нанесены ровно, четко.	Визуально	Укладчик-упаковщик постоянно. Мастер, контрольный мастер ОКК в маршрутной карте не реже 3 раз в смену
КТ УМО.6.4-2 Качество	Упакованная продукция	Внешний вид. Правильность и качество упаковки. Правильность маркировки	Пачки не должны иметь внешних дефектов. Номер серии и срок годности должны быть нанесены ровно, четко и соответствовать номеру серии и сроку годности, указанным на этикетке флакона. В пачке должен находиться флакон с сиропом, инструкция по применению, мерный стаканчик.	Визуально	Укладчик-упаковщик постоянно. Мастер, контрольный мастер ОКК в маршрутной карте не менее 3 раз в смену

1	2	3	4	5	6
КТ УМО.6.5-1 Качество	Готовая продукция	Качество упаковки, количество в упаковке, полный анализ	Соответствие требованиям ФС-000510	Физико-химические и микробиологические методы	Отбор проб проводится химиком ОКК. Анализ проводится химиком ОКК (сторонней лабораторией по договору)
					Химик ОКК в журнале готовой продукции и протоколе анализа на каждую серию
				Процедура выпуска серии в гражданский оборот	Производится декларирование готовой продукции согласно Постановления Правительства РФ от 10 февраля 2004 г № 72

3.3 Изучение стабильности модельных смесей сиропов

Срок годности лекарственного средства устанавливается экспериментально при хранении в течение определенного времени в условиях и упаковке, регламентируемых нормативной документацией, и по мере накопления данных он может быть изменен как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

После регистрации лекарственного средства и начала промышленного выпуска производитель (разработчик) обязан продолжить работы по изучению стабильности лекарственного средства с целью подтверждения или уточнения его срока годности.

Для лекарственных препаратов не рекомендуется устанавливать сроки годности более 5 лет, даже если результаты изучения стабильности позволяют это сделать.

Срок годности, установленный с помощью метода «ускоренного старения», не должен превышать 3 лет для антибиотиков, полученных микробиологическим или полусинтетическим путем, и их лекарственных форм – 2 лет. Метод не применим для увеличения ранее установленного срока годности лекарственного средства свыше 3 лет.

Метод «ускоренного старения» заключается в выдерживании испытуемого лекарственного средства при температурах и влажности, превышающих температуру и влажность его хранения в процессе обращения [8]. Это позволяет значительно сократить время для установления срока годности препарата.

3.3.1 Результаты стабильности модельных смесей по внешнему виду.

В процессе хранения при изучении стабильности проводили органолептический контроль модельных образцов в установленные сроки наблюдения. Полученные данные представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5.

Органолептический контроль модельных смесей

№ серии модельной смеси	Состав сиропа	Внешний вид сиропа (бесцветная жидкость без запаха)	Сроки наблюдения
1	2	3	4
Модельная смесь №1			
Серия № 1	Сироп ипидакрина 0,2 %, приготовленный с использованием сахара-рафинада	соответствует	3 месяца
		соответствует	6 месяцев
		соответствует	9 месяцев
		соответствует	12 месяцев
		соответствует	18 месяцев
		соответствует	24 месяца
Серия № 2	Сироп ипидакрина 0,2 %, приготовленный с использованием сахара-рафинада	соответствует	3 месяца
		соответствует	6 месяцев
		соответствует	9 месяцев
		соответствует	12 месяцев
		соответствует	18 месяцев
		соответствует	24 месяца
Серия № 3	Сироп ипидакрина 0,2 %, приготовленный с использованием сахара-рафинада	соответствует	3 месяца
		соответствует	6 месяцев
		соответствует	9 месяцев
		соответствует	12 месяцев
		соответствует	18 месяцев
		соответствует	24 месяца

1	2	3	4
Модельная смесь №2			
Серия № 1	Сироп ипидакрина 0,2 %, приготовленный с использованием сорбита, фруктозы и лимонной кислоты	соответствует	3 месяца
		соответствует	6 месяцев
		соответствует	9 месяцев
		соответствует	12 месяцев
		не соответствует, появился слабый желтоватый оттенок	18 месяцев
		не соответствует, появился желтовато-коричневый оттенок	24 месяца
Серия № 2	Сироп ипидакрина 0,2 %, приготовленный с использованием сорбита, фруктозы и лимонной кислоты	соответствует	3 месяца
		соответствует	6 месяцев
		соответствует	9 месяцев
		соответствует	12 месяцев
		не соответствует, появился слабый желтоватый оттенок	18 месяцев
		не соответствует, появился желтовато-коричневый оттенок	24 месяца
Серия № 3	Сироп ипидакрина 0,2 %, приготовленный с использованием сорбита, фруктозы и лимонной кислоты	соответствует	3 месяца
		соответствует	6 месяцев
		соответствует	9 месяцев
		соответствует	12 месяцев
		не соответствует, появился слабый желтоватый оттенок	18 месяцев
		не соответствует, появился желтовато-коричневый оттенок	24 месяца

Как видно из таблицы 3.5 испытания по внешнему виду модельных смесей в процессе ускоренного старения прошли не все образцы. На сроке хранения 18 месяцев испытываемые образцы всех 3-х серий разработанного состава модельной смеси № 2 не выдерживают требования, предъявляемые к внешнему виду препарата. При визуальном осмотре образцов наблюдался

слабый желтоватый оттенок. Также, в конечной точке хранения – 24 месяца, при визуальном осмотре образцов всех 3-х серий модельной смеси №2 наблюдался желтовато-коричневый оттенок. Данные результаты говорят о том, что при хранении сироп ипидакрина, приготовленный с использованием сорбита, фруктозы и лимонной кислоты, является нестабильным в течении установленного срока годности при заданных условиях хранения по сравнению с сиропом, приготовленным с использованием сахара-рафинада.

3.3.2. Результаты стабильности по показателю «количественное содержание» ипидакрина в модельных смесях.

Определение количественного содержания ипидакрина в модельных смесях определяли в каждой контрольной точке сроков наблюдения. Полученные данные представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6.

Содержание ипидакрина в модельных смесях в процессе ускоренного старения

№ серии модельной смеси	Объем раствора, пошедшего на титрование, мл	Содержание ипидакрина, мг/мл	Сроки наблюдения
1	2	3	4
Модельная смесь №1			
Серия № 1	1,22	2,03	3 месяца
	1,21	2,01	6 месяцев
	1,2	1,99	9 месяцев
	1,19	1,96	12 месяцев
	1,17	1,92	18 месяцев
	1,17	1,92	24 месяца
Серия № 2	1,2	1,99	3 месяца
	1,195	1,97	6 месяцев

	1,188	1,96	9 месяцев
	1,186	1,95	12 месяцев
	1,18	1,94	18 месяцев
	1,18	1,94	24 месяца
Серия № 3	1,21	2,01	3 месяца
	1,195	1,98	6 месяцев
	1,193	1,97	9 месяцев
	1,19	1,96	12 месяцев
	1,19	1,96	18 месяцев
	1,185	1,95	24 месяца
Модельная смесь №2			
Серия № 1	1,19	1,96	3 месяца
	1,185	1,95	6 месяцев
	1,18	1,94	9 месяцев
	1,17	1,94	12 месяцев
	1,167	1,91	18 месяцев
	1,15	1,89	24 месяца
Серия № 2	1,185	1,95	3 месяца
	1,185	1,95	6 месяцев
	1,173	1,93	9 месяцев
	1,17	1,92	12 месяцев
	1,165	1,91	18 месяцев
	1,152	1,88	24 месяца
Серия № 3	1,191	1,97	3 месяца
	1,18	1,94	6 месяцев
	1,18	1,94	9 месяцев
	1,165	1,91	12 месяцев
	1,162	1,9	18 месяцев
	1,158	1,89	24 месяца

Из приведенных в таблице 3.6 данных видно, что количественное содержание ипидакрина в модельной смеси сиропа №1 в процессе ускоренного старения осталось в пределах нормы, а в модельной смеси сиропа №2. В конце заданного срока хранения количественное содержание ипидакрина оказалось ниже допустимого предела, что говорит, о том, что модельная смесь №2 не соответствует требованиям норм качества сиропов.

3.3.3 Результаты стабильности модельных смесей по плотности и рН

При изучении стабильности данные по показаниям рН и плотности в условиях ускоренного старения приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7.

Данные модельных смесей по плотности, и рН

№ серии модельной смеси	рН от 3,0 до 8,2	Плотность, г/мл 1,20 до 1,23
Модельная смесь №1		
Серия № 1	8,2	1,23
Серия № 2	8,18	1,228
Серия № 3	8,2	1,23
Модельная смесь №2		
Серия № 1	3,0	1,19
Серия № 2	3,0	1,2
Серия № 3	2,98	1,2

Видно, что полученные результаты, приведенные в таблице 3.7, соответствуют требуемым нормам качества.

3.3.4 Результаты стабильности модельных смесей по подлинности

Были проведены испытания на подлинность в модельных смесях на последнем сроке хранения, полученные данные показаны на рисунках 3.3 – 3.8

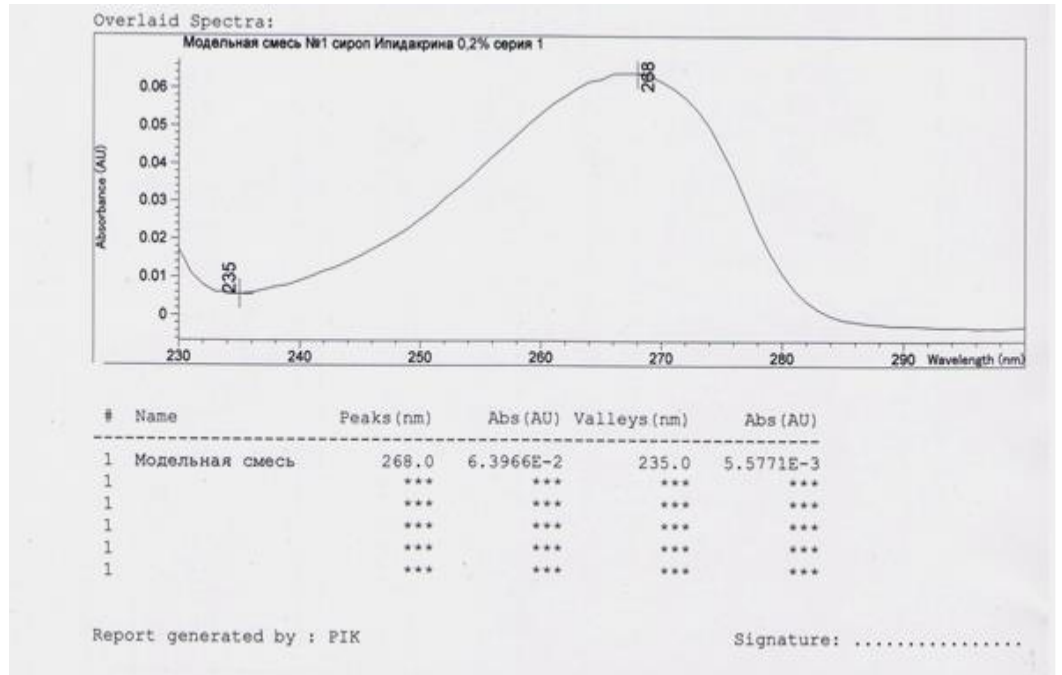


Рис. 3.3. Спектрограмма подлинности модельной смеси №1 серии 1.

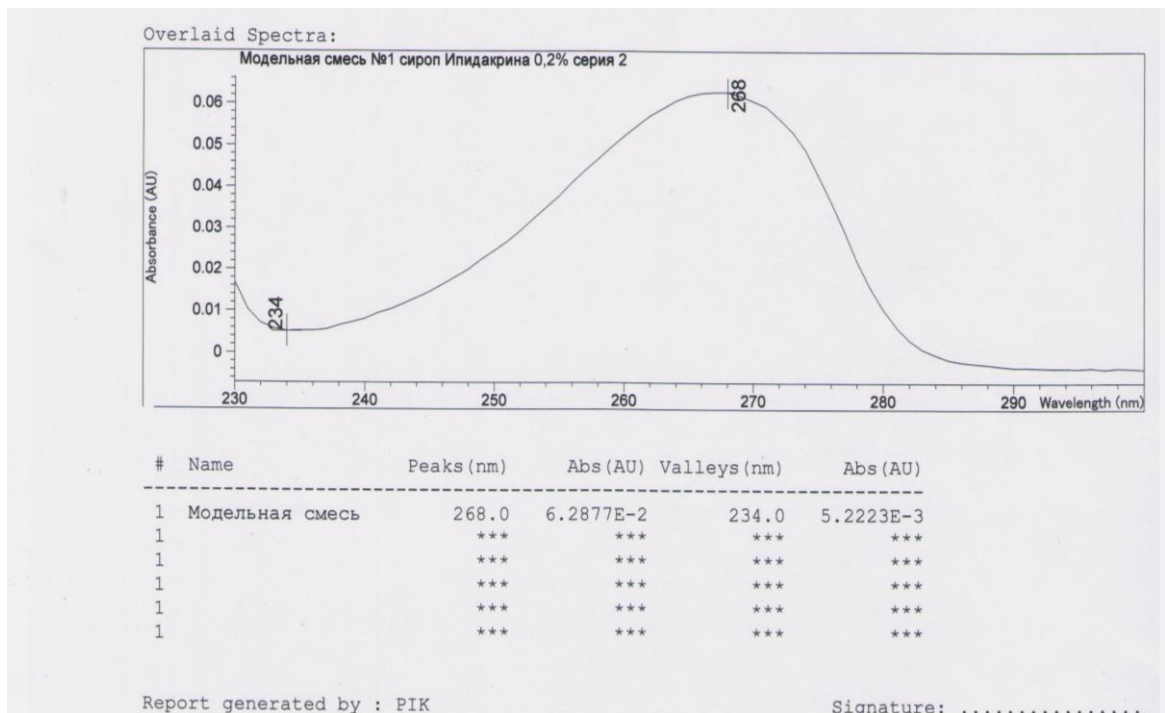


Рис. 3.4 Спектрограмма подлинности модельной смеси №1 серии 2.

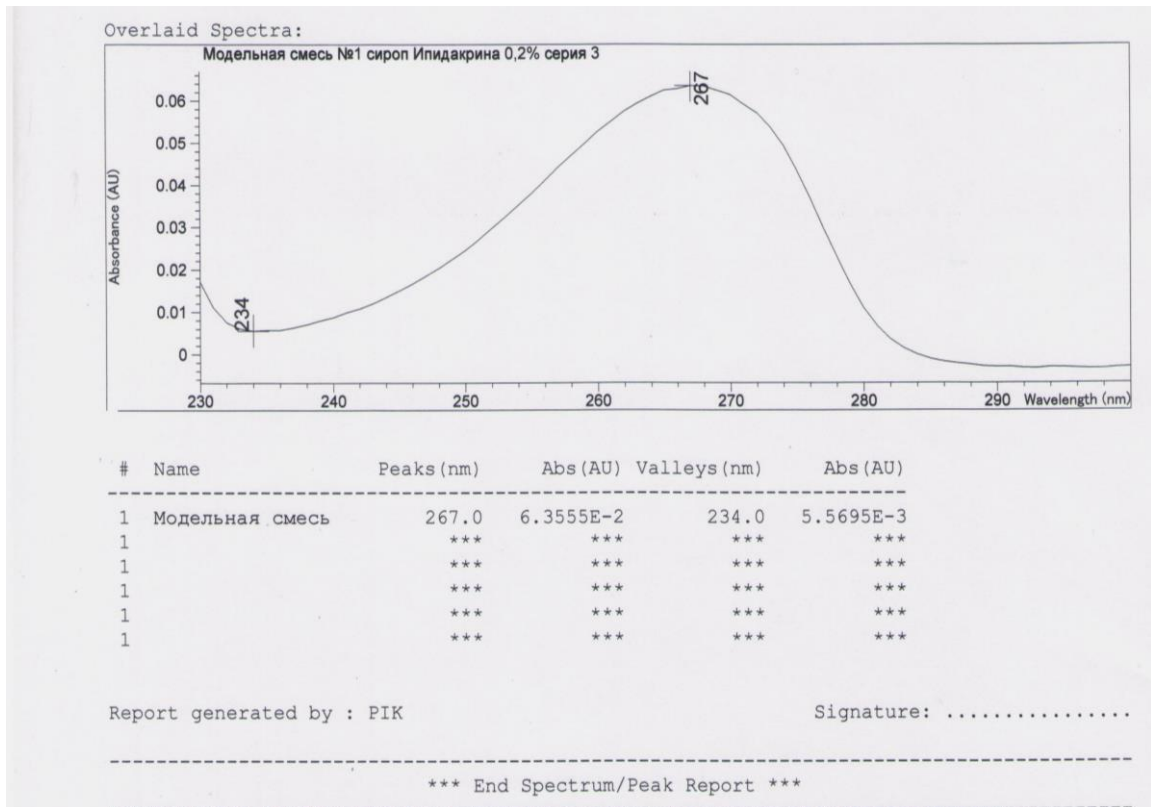


Рис 3.5 Спектрограмма подлинности модельной смеси №1 серии 3.

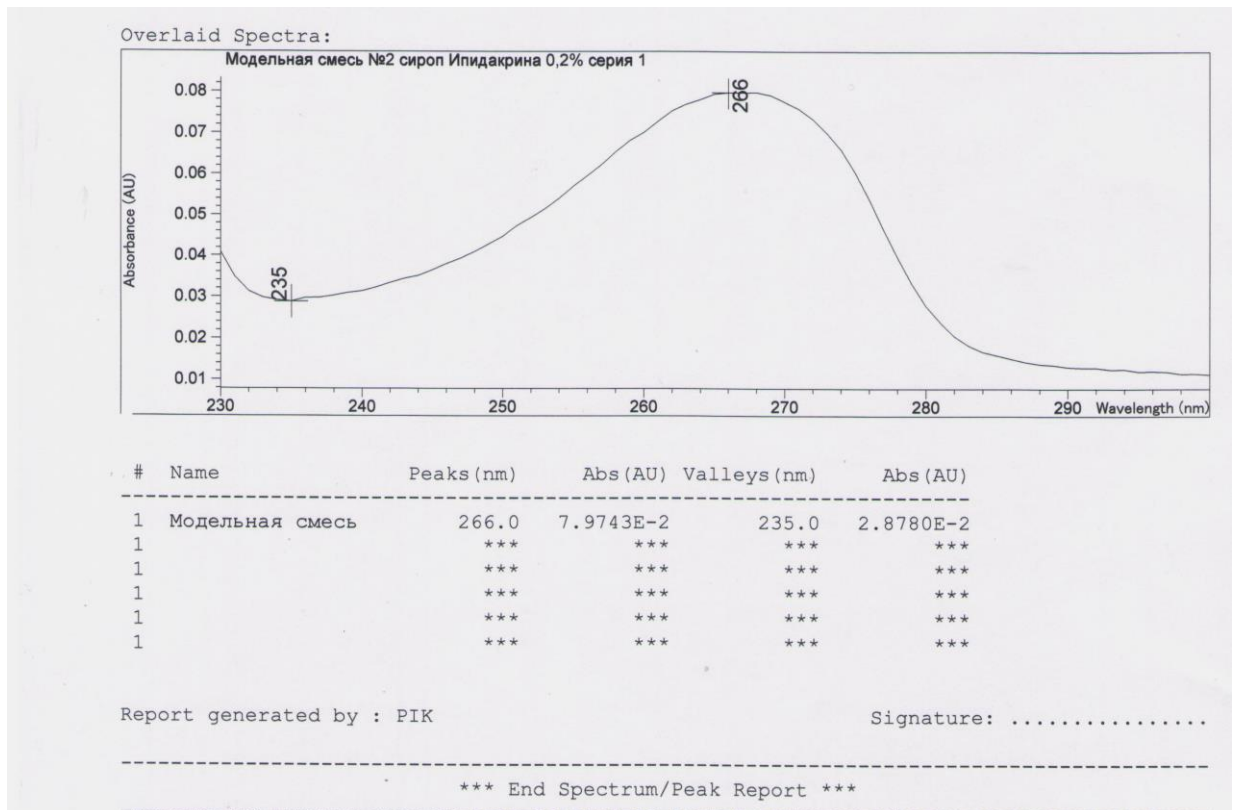


Рис.3.6 Спектрограмма подлинности модельной смеси №2 серии 1.

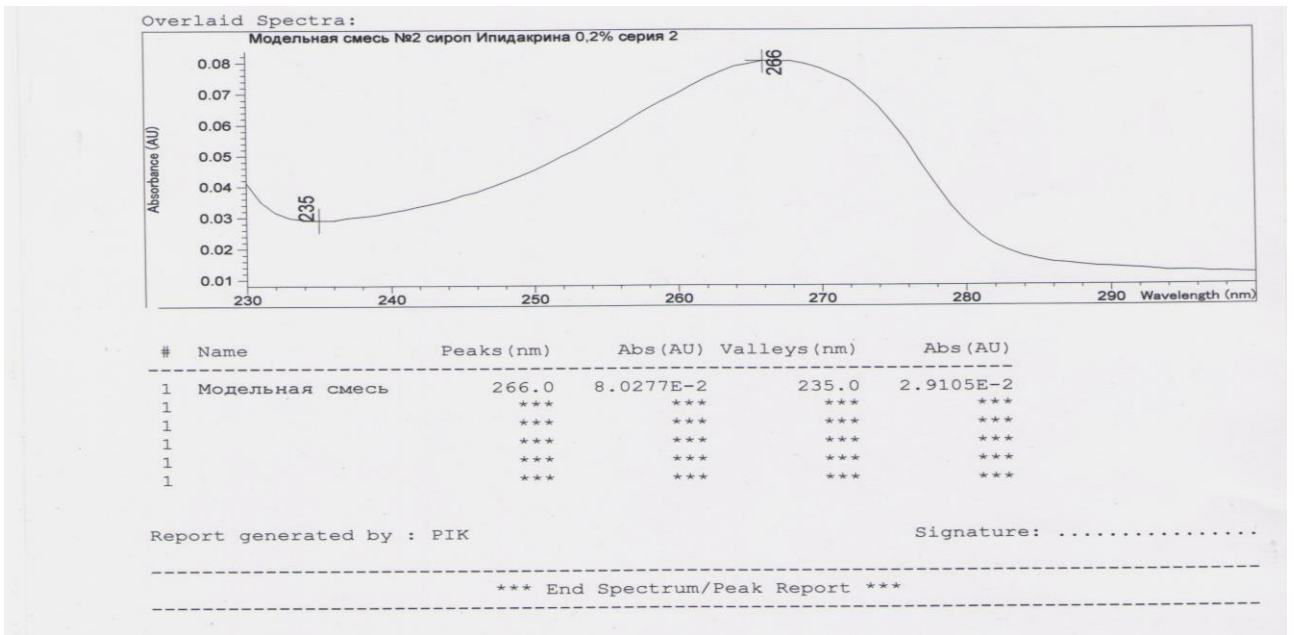


Рис.3.7 Спектрограмма подлинности модельной смеси №2 серии 2.

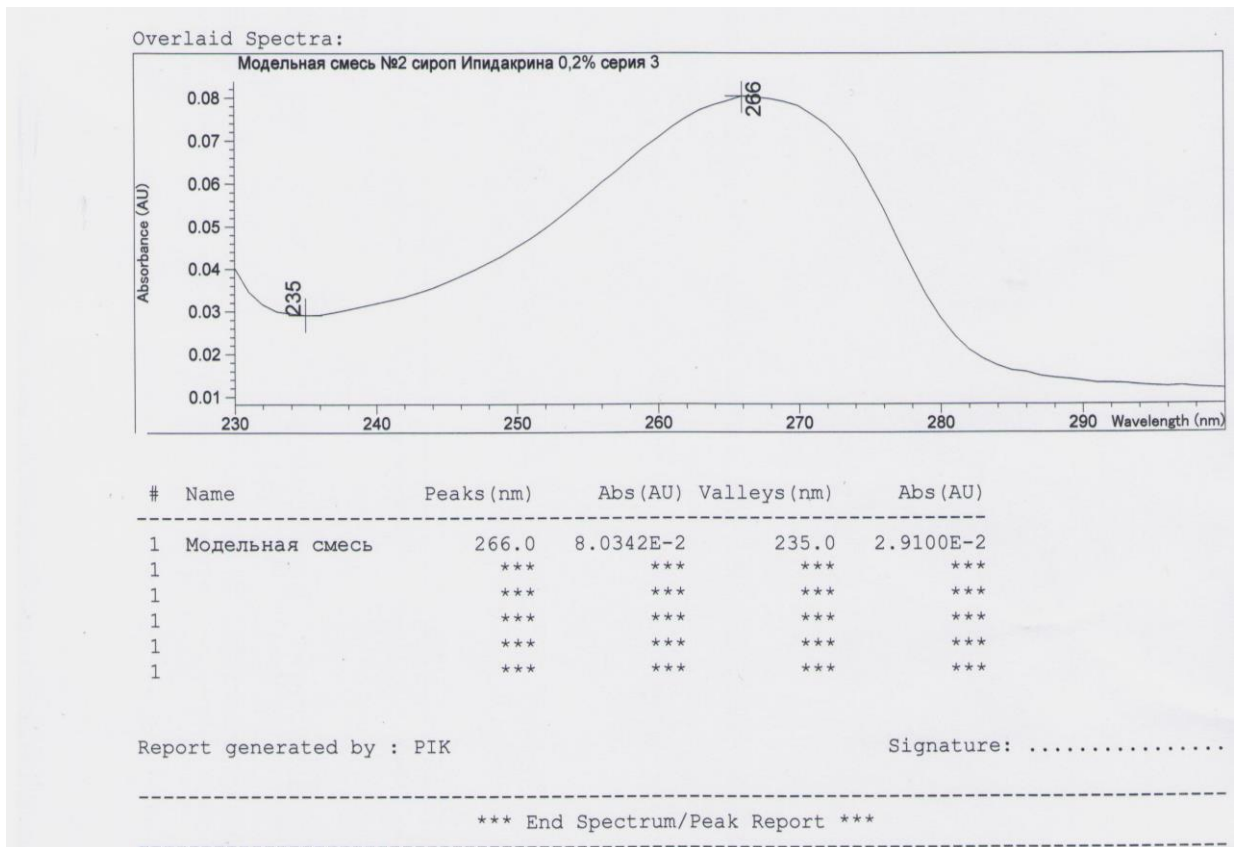


Рис. 3.8 Спектрограмма подлинности модельной смеси №2 серии 3.

Таким образом, из рисунков 3.2 – 3.7 видно, что подлинность всех серий испытуемых модельных смесей находятся в заданном диапазоне:

для сиропа модельной смеси №1 min. составил 235 нм, max. составил 268 нм

для сиропа модельной смеси №2 min. составил 234 нм, max. составил 266 нм

Результаты стабильности модельных смесей по показателям «микробиологическая чистота»

По окончании сроков хранения были проанализированы модельные смеси сиропов по показателям на микробиологическую чистоту для категории 3 А.

Полученные результаты анализов оказались соответствующими установленным требованиям для данной категории препарата требованиям ГФ XIII, что позволяет сделать вывод о стабильности всех модельных смесей показали в течение предварительно установленного срока годности – 2 года.

3.3.6 Изучение стабильности сиропа ипидакрина 0,2% №1 и №2

Стабильность, наряду с эффективностью и безопасностью, является существенным фактором качества лекарственного средства, поскольку определяет возможность влияния внешних и внутренних факторов (физические, химические, микробиологические изменения) на сохранность биологически активных веществ и терапевтическое действие лекарственного препарата. Поэтому прогнозирование и установление сроков хранения является важным этапом разработки лекарственного препарата [7]. Результаты проведенных нами испытаний по определению стабильности и норм качества сиропа ипидакрина 0,2% были рассмотрены нами в предыдущих разделах.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что изучаемые показатели качества сиропа №1 в процессе хранения соответствуют требованиям нормативной документации и в течение 2 лет остаются в пределах допустимых отклонений, а сироп №2 не выдерживает испытаний по тем же показателям.

Заключение

В данной работе был проведен анализ литературных данных, касающихся вопросов заболеваемости функциональных нарушений центральной нервной и современного состояния рынка лекарственных препаратов по данным заболеваниям и анализ технологических характеристик и физико – химических свойств входящих в лекарственную форму компонентов.

Разработан состав жидкой лекарственной формы на основе субстанции ипидакрин.

Разработали технологию производства сиропа на основе субстанции ипидакрин.

Изучена стабильность модельных смесей разработанных составов сиропа на основе субстанции ипидакрин в течении сроков годности препарата. Провели статистическую обработку экспериментальных данных.

Определены нормы качества для сиропа с ипидакрином. Определён срок годности для сиропа с содержанием ипидакрин 0,2% - 2 года.

Список использованной литературы

1. Андреева, И.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания корригированных и трансдермальных лекарственных и парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме: автореф. дис. ... доктора фармац. наук. – Пятигорск, 2000. – с.345.
2. Андреева, И.Н. Основные направления и перспективы развития технологии, корригированных препаратов в отечественном фармацевтическом производстве / Андреева И.Н., Степанова Э.Ф., Шевченко А.М. // Успехи современного естествознания. // 2004. // № 1 // С. 99-100.
3. Авакян, Г.Н. Клинико-электронейромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями / Г.Н. Авакян, Г. Г. Авакян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015. -№9. – С.17-22.
4. Белгородская область в цифрах. 2016: Крат.стат. сб./Белгородстат. - 2016. - 289 с. Режим доступа:
http://belg.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/belg/resources/c8352d804d4ef2c88f0edf4fc772e0bb/0107.pdf
5. Бондаренко В.М. Воспаление и нейродегенеративные изменения в развитии хронической патологии центральной нервной системы /Бондаренко, В.М.//НПМЖ Медицинский вестник Юга России.№4, 2011, С. – 3-7.
6. Васенина Е.Е. Ингибиторы холинэстеразы в лечении смешанной деменции./ Е.Е. Васенина// Ж – л Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2013.—Т.113, №2.—С. 98-103.
7. Гусев Е.И. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных нарушениях/ Е.И. Гусев, А.Н.Боголепова // изд.3-е до раб., Москва, Медпресс-информ, 2013 – С.7-8.

8. Государственная фармакопея, XIII издание [Электронный ресурс] : утверждена приказом МЗ РФ от 29 окт. 2015 № 771 // Федеральная электронная медицинская библиотека МЗ РФ. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>
9. Дианов, М.А. Здоровоохранение в России. 2015/ Дианов М.А. (Гл. ред.)// М.: Росстат, 2015. - 174 с.
10. Дамулин, И.В. Использование ипидакрина (аксамона) в неврологической практике./ И.В. Дамулин Кафедра нервных болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова./ Журнал «Трудный пациент»- 2007.- Т.5 -№ 11 .
- 11.Европейская фармакопея 6.0. – Страсбург: CouncilofEurope, 2007. – Т.1. – С. 715.)
- 12.Иванов, Е. Важная медицинская и социальная проблема [Электронный ресурс] /Е. Иванов, Н. Неткачева //- газета Благодарненские вести. № 11. 2015. С.4-6. Режим доступа: <http://blag-vesti.ru/vazhnaya-medicinskaya-i-socialnaya-problema/>
- 13.Катунина, Е.А. Применение ипидакрина в восстановительном периоде ишемического инсульта /Е.А. Катунина // «Русский медицинский журнал», 2008, том 16, № 12, с. 1-6. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Primenenie_ipidakrina_v_vosstanovitelnyom_periode_ishemicheskogo_insulyta
- 14.Катунина, Е.А. Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы [Электронный ресурс]/ Е.А. Катунина, О.В. Аванесова, О.Р. Пестовская, Е.К. Абдрахманова, Ю.Н. Бездольный // Ж – л Фарматека. – 2009. -№15. – с.52-55
- 15.Ким, М.Е. Сиропы: состав, технология, современное состояние исследований (обзор литературы)./ М.Е. Ким, Э.Ф. Степанова, С.Б. Евсеева// « Фармация и фармакология», №3, 2014.- 17 с.

16. Клифар. Internet-версия Государственного Реестра ЛС [Электронный ресурс]. – М., 2012. – Режим доступа: [http:// www.drugreg.ru](http://www.drugreg.ru). – Загл. с экрана.
17. Колыхалов, И.В. Пути повышения эффективности терапии болезни Альцгеймера. // И.В. Колыхалов // НПЖ. Психиатрия. – 2014. – № 61. – С.46-47.
18. Ложкин, Ю.Г. Разработка состава и технологии комплексных противокашлевых препаратов природного происхождения. [Электронный ресурс]: /Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук 14.04.01/ Ю.Г. Ложкин – Москва-2015- 145с.
19. Максимова, М.Ю. Применение нейромидина при ишемическом инсульте./ Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Синева Н.А., Водопьянов Н.П., Михальченко В.Н.// . Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2013;№3.- стр 34-38.
20. Манджиголадзе , Т.Ю. Разработка состава, технологии и стандартизация сиропа с лецитином. [Электронный ресурс]/ Манджиголадзе Т.Ю. Арчинова Т.Ю, Романцова Н.А.// Известия Самарского научного центра РАН. Подписано 01.10.2014 стр 1000-1002. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/razrabotka-sostava-tehnologii-i-standartizatsiya-siropa-s-letsitinom>
21. Мартынчик С.А., Соколова О.В. Медико-экономическая оценка и обоснование совершенствования организационных форм оказания стационарной помощи при мозговом инсульте [Электронный ресурс] / С.А. Мартынчик, О.В. Соколова /ЭНЖ Социальные аспекты здоровья населения, 2013. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/473/>
22. Масон, П. Кинетические особенности реакций, катализируемых холинэстеразами./ П. Масон //Биохимия . Москва.- 2012.- Т.77, №10 – С. 1383- 1400.

23. Наумов, Ю.Н. Ипидакрин / Ю.Н. Наумов// [Электронный ресурс].
Режим доступа :<http://xn-----8kceunaf1girqyoqfbei8dxl.xn--p1ai/%D0%B8%D0%BF%D0%B8%D0%B4%D0%B0%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%BD>
24. Остапенко, Ю.Н. Федеральные клинические рекомендации. Отравление наркотиками и психодислептиками./ Ю.Н. Остапенко// Москва – 2013- С. 17 – 18.
25. Правила надлежащей производственной практики, утв. Приказом Минпромторга России №916 от 14.06.2013
26. Промышленное производство сиропов / Фармацевтические технологии и упаковка 2013. №5. – С.66-69
27. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. (под редакцией Толмачевой Е.)– М.: Видаль Рус, 2015. – 1480с.
28. Справочник лекарств ЛРС. [Электронный ресурс]. – М., 2014. –Режим доступа: <http://www.cliphar.ru/>. – Загл. с экрана)
29. Статья «Болезни центральной нервной системы и их причины» [Электронный ресурс]- Режим доступа:
http://www.yod.ru/articles/id_3928/
30. Статистическая информация Минздрава России [Электронный ресурс]. Режим доступа:
<https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskaya-informatsiya-minzdrava-rossii>
31. Спичак, И.В. Маркетинговый анализ рынка лекарственных средств для лечения нарушений центральной нервной системы. [Электронный ресурс]/ И. В. Спичак, Г.В. Вареных, О.А. Ефремова, М.А. Журавель. // Научные ведомости Белгородского государственного университета, 2012. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/marketingovyy-analiz-rynka-lekarstvennyh-sredstv-dlya-lecheniya-narusheniy-tsentralnoy-nervnoy-sistemy>

32. Семенов, А.В. Поражение нервной системы при воздействии химических и физических факторов/ В.А Семенов, О.А. Громова, А.В. Субботин // учебное пособие для студентов лечебных факультетов медицинских вузов// Москва , 2009.- с. 119-120.
33. Фармакопейная статья предприятия № ФС - 000510 на субстанцию ипидакрин. Производитель ООО «Пик - Фарма Хим», Россия
34. Шемберецкая, А.Ю. Ингибиторы холинэстеразы: фармакологическое применение. [Электронный ресурс] /Шемберецкая А.Ю. – Режим доступа: <http://fb.ru/article/278876/ingibitoryi-holinesterazyi-farmakologicheskoe-primenenie>
35. Яковлев, Е.В. Клинико-электрофизиологические критерии регенерации аксонов при травматических невропатиях (клиническое и экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... к. мед. наук : 14.01.11 / Е.В. Яковлев. – Санкт-Петербург, 2013. – 5 с.
36. Ярных, Т.Г. Принципы приготовления лекарственных препаратов в условиях аптек / Т. Г. Ярных, А. И. Тихонов, О. А. Гаркавцева, Н. В. Романенко // Национальный фармацевтический университет // Провизор. – 2013. – № 17. -С.8-10.
37. VAVILON заболевания, статистика за 2016 год, [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://vawilon.ru/category/statistika/>

ПРИЛОЖЕНИЕ