

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики
(наименование института полностью)

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»
(наименование)

18.04.01 Химическая технология
(код и наименование направления подготовки, специальности)

Рациональное использование природных и сырьевых ресурсов в химической технологии и нефтехимии
(направленность (профиль) / специализация)

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

на тему Оптимизация технологии получения ацикловира

Студент

Н.О. Козлова
(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

к.х.н., доцент В.С. Писарева
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2021

Содержание

Введение	4
1 Теоретический анализ и литературный обзор по получению ацикловира	8
1.1 Описание препарата ацикловир.....	8
1.1.1 История открытия препарата.....	8
1.1.2 Форма выпуска ацикловира.....	9
1.1.3 Фармакологическое действие и фармакокинетика	10
1.1.4 Показания.....	12
1.1.5 Противопоказания.....	12
1.1.6 Возможные побочные эффекты и передозировка	12
1.2 Патентный поиск технологий получения ацикловира.....	13
1.3 Свойства ацикловира.....	15
1.3.1 Обоснование выбора состава.....	15
1.3.2 Состав препарата.....	16
1.3.3 Обоснование выбора упаковки.....	17
1.4 Контроль качества препарата	19
2 Оптимизация технологии производства ацикловира.....	22
2.1 Разработка процесса производства	22
2.2 Поиск и подбор оптимальной концентрации веществ в растворе... ..	22
2.3 Технология процесса производства	24
2.3.1 Приготовление раствора	24
2.3.2 Розлив раствора.....	26
2.3.3 Лиофилизация	26
2.4 Выбор и оптимизация промышленного оборудования лиофилизации	34
3 Масштабирование технологического процесса и расчет материального баланса	39
3.1 Подготовка производства.....	41
3.1.1 Подготовка вентиляционного воздуха	41

3.1.2 Подготовка сырья.....	42
3.1.3 Подготовка моющих и дезинфицирующих растворов	42
3.1.4 Подготовка производственных помещений.....	43
3.1.5 Подготовка оборудования.....	44
3.1.6 Подготовка персонала	46
3.1.7 Подготовка технологической одежды	47
3.2 Подготовка технологических сред	49
3.2.1 Подготовка воды очищенной	49
3.2.2 Подготовка воды для инъекций.....	50
3.2.3 Получение чистого пара.....	50
3.2.4 Подготовка очищенного сжатого воздуха	51
3.3 Приготовление и фильтрация раствора	52
3.4 Получение лиофилизата во флаконах.....	54
3.4.1 Мойка и стерилизация пустых флаконов	54
3.4.2 Стерилизация пробок и колпачков	56
3.4.3 Наполнение флаконов	57
3.4.4 Лиофильная сушка и укупорка флаконов	60
3.4.5 Закатка флаконов	62
3.5 Контроль флаконов на механические включения, герметичность и внешний вид	63
3.6 Маркировка и упаковка готового продукта	65
Заключение	71
Список используемой литературы и используемых источников	73
Приложение А Графики серий лиофильных сушек ацикловира.....	76
Приложение Б Материальный баланс	79

Введение

Актуальность и научная значимость настоящего исследования

Успешное решение задач здравоохранения невозможно без наличия на рынке высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

При этом существует проблема поиска наиболее безопасной и качественной формы препарата, обеспечивающей лекарственный препарат высокой конкурентоспособностью и востребованностью, в том числе и широким слоям населения.

Это приводит современную науку и фармацевтическое производство к необходимости подробных исследований и поиска новых решений, как того требует современная действительность.

Фармкомпании запускают производства генериков-аналогов (фармацевтически эквивалентный зарегистрированному препарату и имеющий сопоставимые с ним показатели качества и свойства с целью достижения терапевтической эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата оригинальному препарату [14]) патентованных готовых лекарственных средств.

Таким препаратом является отечественный противовирусный препарат «ацикловир», который является генериком-аналогом. Он обладает уникальной избирательностью действия в отношении инфицированных вирусом простого герпеса клеток (как аналог природных нуклеозидов, сходный по структуре с промежуточными продуктами синтеза ДНК и РНК и вмешивающийся в процессы репродукции вирусов) и, одновременно, низкой токсичностью для клеток организма хозяина.

Решение задачи повышения качества и конкурентоспособности препарата ацикловир является научно значимым, так как подобные исследования не проводились.

Объект исследования: изготовление лекарственного препарата ацикловир лиофилизат во флаконе с дозировкой 250 мг.

Предмет исследования: технология изготовления лекарственного препарата ацикловир лиофилизат во флаконе с дозировкой 250 мг.

Цель исследования: оптимизация технологии изготовления лекарственного препарата ацикловир лиофилизат во флаконе с дозировкой 250 мг.

Гипотеза исследования состоит в том, что применяемая в настоящее время технология изготовления лекарственного препарата ацикловир лиофилизат во флаконе с дозировкой 250 мг допускает значительное число отходов и брака, возникающих в ходе производства. Использование метода лиофилизации позволит получать препараты без потери их структурной целостности и увеличить стабильность свойств препарата для хранения. Необходимым условием для оптимального процесса лиофилизации является подбор оптимальной концентрации веществ в растворе препарата.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- провести теоретический анализ существующих технологий производства ацикловира;
- оптимизировать существующую технологию производства ацикловира для повышения производительности процесса лиофилизации на базе ООО «Озон Фарм» г. Тольятти производственного участка №103.

Теоретико-методологическую основу исследования составили научные статьи, методическая литература, нормативные документы, общие фармакопейные статьи, Государственная фармакопея Российской Федерации.

Базовыми для настоящего исследования явились также:

- технология производства лекарственного препарата ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 250 мг ООО«Озон»;
- методы контроля качества лекарственного препарата ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 250 мг.

Методы исследования:

В процессе выполнения работы были проведены эксперименты по изменению технологического процесса производства лекарственного препарата ацикловир на базе предприятия ООО «Озон».

Опытно-экспериментальная база исследования - производство препарата ацикловир на ООО «Озон», научно-исследовательская лаборатория, аппарат лиофильной сушки.

Научная новизна исследования заключается

- в выборе и освоении метода получения препарата ацикловир в лиофилизированной форме;
- в изучении влияния технологических параметров на качество препарата ацикловир и выбор оптимальных условий для стадии сушки.

Теоретическая значимость исследования заключается в доказательстве возможности производства качественного референтного препарата ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 250 мг на предприятии ООО «Озон».

Практическая значимость исследования

Актуализация метода изготовления препарата ацикловир с использованием метода лиофилизации при подборе оптимальной концентрации веществ в растворе препарата. Повышения качества изготавливаемой продукции в результате минимизации контакта человека с препаратом.

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивались:

- использованием поверенного лабораторного оборудования;

Личное участие автора состоит:

- в сборе, анализе и упорядочивании информации, касающейся темы диссертации;
- непосредственное проведение исследований по подбору оптимальной концентрации веществ в растворе;

- вынесено предложение по оптимизации технологии производства на этапе лиофилизации;
- обобщении результатов исследования и написании диссертации.

Апробация и внедрение результатов работы велись в течение всего исследования. Его результаты докладывались на Международной научно-практической конференции «Внедрение передового опыта и практическое применение результатов инновационных исследований» июнь 2021 г.

На защиту выносятся:

1. Результаты исследований технологии изготовления лекарственного препарата ацикловир во флаконе с дозировкой 250 мг.
2. Предложения по оптимизации стадии лиофильной сушки при производстве лекарственного препарата ацикловир на предприятии ООО «ОЗОН».

Структура магистерской диссертации. Работа состоит из введения, 3 разделов, заключения, содержит 21 таблицу, 8 рисунков, список использованной литературы (26 источников) и приложения. Основной текст работы изложен на 80 страниц.

1 Теоретический анализ и литературный обзор по получению ацикловира

1.1 Описание препарата ацикловир

Ацикловир - «противовирусный препарат, имеющий эффект в отношении вирусов простого герпеса, опоясывающего герпеса и ветряной оспы. Ацикловир является аналогом гуанозина- компонента ДНК» [26].

Препарат оказывает также иммуностимулирующее действие. Препарат ацикловир применяют внутривенно, внутрь и местно (в виде мази или крема). В России, как и во многих других странах мира, данное лекарство входит в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Это одно из самых доступных, безопасных и при этом эффективное средство для лечения вирусных заболеваний, поэтому имеет большой спрос и продается под многими торговыми марками по всему миру.

1.1.1 История открытия препарата

Ацикловир был впервые синтезирован в 1974 году Говардом Шеффером, сотрудником компании Wellcome Research Laboratories. Однако слава изобретателя первого в мире противовирусного препарата досталась не ему, а другой сотруднице лаборатории, Гертруде Белл Элайон. Вместе с Джеймсом Блэйком и другими коллегами из лаборатории она занималась изучением свойств ацикловира и принципов его действия. В 1988 году Гертруда Элайон получила Нобелевскую премию «За открытие важных принципов лекарственной терапии».

Синтезу ацикловира предшествовало получение 2,6-диаминопурина. Это вещество не оправдало надежд, так как оказалось токсичным для человека. Однако создатели ацикловира продолжали заниматься синтезом производных диаминопурина. Высокую эффективность показал

ациклогуанозин - данное производное не обладало токсичностью в сравнении со своим прародителем. Это вещество позже было названо ацикловиром.

Новое лекарство было засекречено несколько лет. В 1982 году препарат был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США и выпущен под торговым названием Зовиракс.

Через некоторое время исследователи начали использовать ацикловир в качестве основы для создания новых противовирусных препаратов. Таким образом, разработанный препарат стал основой для новых научных открытий и создания аналогов для лечения других видов вируса.

1.1.2 Форма выпуска ацикловира

В фармацевтике существуют несколько форм выпуска препарата ацикловир, их виды представлены на рисунке 1.

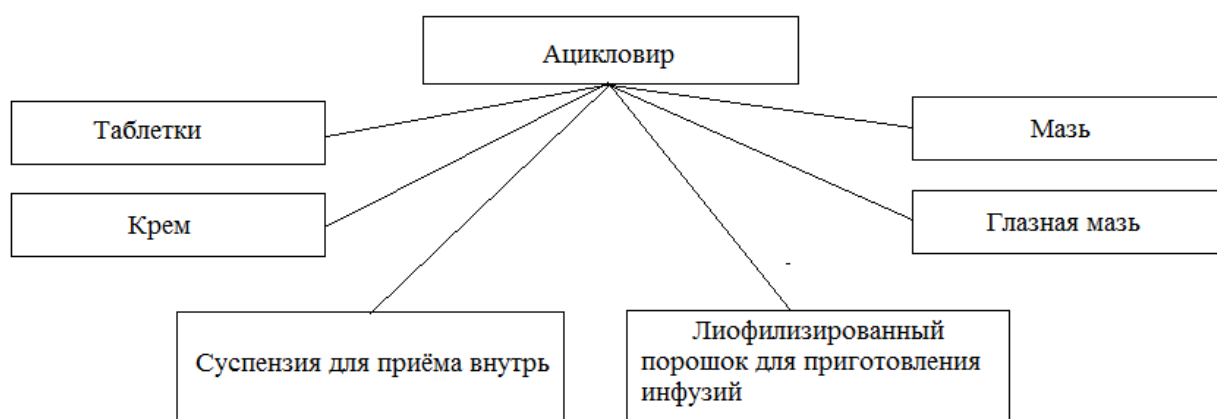


Рисунок 1 – Форма выпуска ацикловира

Наиболее новой формой является лиофилизированный порошок для приготовления инфузий. Преимущества такого способа получения препарата: высушивание — отсутствие воздействия высоких температур на препарат,

сохранение дисперсной фазы препарата, возможность использования летучих растворителей. Метод лиофилизации позволяет получать препараты без потери их структурной целостности и увеличить стабильность свойств препарата для хранения.

1.1.3 Фармакологическое действие и фармакокинетика

«Ацикловир-противовирусный препарат, синтетический аналог пуринового нуклеозида, который обладает способностью ингибировать *invitro* и *invivo* репликацию вирусов Herpes simplex типа 1 и 2, вируса Varicellazoster, вируса Эпштейна-Барра (EBV) и цитомегаловируса (CMV). В культуре клеток ацикловир обладает наиболее выраженной противовирусной активностью в отношении Herpes simplex типа 1, далее в порядке убывания активности следуют: Herpes simplex типа 2, Varicellazoster, EBV и CMV» [26].

Действие ацикловира на вирусы имеет высокоизбирательный характер. «Ацикловир не является субстратом для фермента тимидинкиназы неинфицированных клеток, поэтому он малотоксичен для клеток млекопитающих. Тимидинкиназа клеток, инфицированных вирусами Herpes simplex типа 1 и 2, Varicellazoster, EBV и CMV, превращает ацикловир в ацикловира монофосфат» [27] - аналог нуклеозида, который затем последовательно превращается в дифосфат и трифосфат под действием клеточных ферментов. Включение ацикловира трифосфата в цепочку вирусной ДНК и последующий обрыв цепи блокируют дальнейшую репликацию вирусной ДНК.

У пациентов с выраженным иммунодефицитом длительные или повторные курсы терапии ацикловиром могут приводить к образованию резистентных штаммов, и поэтому дальнейшее лечение ацикловиром может быть неэффективным. У большинства выделенных штаммов с пониженной чувствительностью к ацикловиру отмечалось относительно низкое содержание вирусной тимидинкиназы, нарушение структуры вирусной тимидинкиназы или ДНК-полимеразы. Воздействие ацикловира на штаммы

вируса Herpes simplex *in vitro* также может приводить к образованию менее чувствительных к нему штаммов. Не установлена корреляция между чувствительностью штаммов вируса Herpes simplex к ацикловиру *in vitro* и клинической эффективностью препарата.

«Было показано, что внутривенное введение в высоких дозах уменьшает частоту встречаемости и задерживают развитие цитомегаловирусной инфекции. Если после такой инфузионной терапии проводить лечение ацикловиром для приема внутрь в высоких дозах в течение 6 мес, то снижается смертность и частота развития вирусемии.

В инфицированных вирусом клетках под действием вирусной тимидинкиназы происходит фосфорилирование и дальнейшая последовательная трансформация ацикловира в моно-, ди- и трифосфат. Ацикловиртрифосфат встраивается в цепочку вирусной ДНК и блокирует ее синтез посредством конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы» [2].

Предупреждает образование новых элементов сыпи, снижает вероятность кожной диссеминации и висцеральных осложнений, ускоряет образование корок, снижает боль в острой фазе опоясывающего герпеса [10].

«Ацикловир всасывается частично в кишечнике. Способность препарата усваиваться невелика. Лишь около 15-20 % доходит до места его действия. В спинномозговой жидкости обнаруживается около половины от общей концентрации ацикловира в плазме крови. Препарат при пероральном и парентеральном приёме также хорошо проникает в головной мозг, почки, печень, лёгкие, слезную жидкость, другие органы, жидкости, а также содержимое герпетических пузырьков» [26].

Выводится препарат в большей степени почками. Причём часть молекул ацикловира покидают организм человека в неизменённом виде. Период полувыведения препарата из организма составляет 2-3 часа.

1.1.4 Показания

Показаниями к применению лекарственного препарата ацикловир являются:

- «лечение инфекций, вызванных вирусом Herpes simplex типа 1 и 2;
- профилактика инфекций, вызванных вирусом Herpes simplex типа 1 и 2, у пациентов с иммунодефицитом;
- лечение инфекций, вызванных вирусом Varicellazoster;
- лечение инфекций, вызванных вирусом Herpes simplex типа 1 и 2 у новорожденных;
- профилактика цитомегаловирусной инфекции у реципиентов трансплантатов костного мозга» [2].

1.1.5 Противопоказания

Абсолютных противопоказаний препарат не имеет. Возможна реакция организма при повышенной чувствительности к ацикловиру или вспомогательному веществу препарата. Ацикловир стоит с осторожностью назначать и применять при:

- беременности;
- кормлении грудью;
- нарушениях работы почек;
- достижении преклонного возраста;
- сильном обезвоживании на фоне приёма больших доз препарата;
- неврологических нарушениях или реакциях на применение цитотоксических средств в анамнезе.

1.1.6 Возможные побочные эффекты и передозировка

При нарушении условий применения лекарственного препарата ацикловир могут возникнуть побочные эффекты организма, со следующими симптомами:

«Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, обратимое повышение уровня билирубина и активности печеночных ферментов; очень редко – гепатит, желтуха.

Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения и тромбоцитопения» [2].

«Со стороны мочевыделительной системы: редко - повышение уровня мочевины и креатинина в крови

Со стороны ЦНС: обратимые неврологические нарушения, такие как спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, тремор, сонливость, психоз, судороги и кома (обычно у предрасположенных пациентов).

Аллергические реакции: сыпь, фотосенсибилизация, крапивница, зуд, лихорадка; редко - одышка, ангионевротический отек, анафилаксия.

Местные реакции: тяжелые воспалительные реакции, приводящие к некрозу» [2].

1.2 Патентный поиск технологий получения ацикловира

Таблица 1 – Перечень патентов существующих технологий получения ацикловира

Номер патента	Название	Авторы	Владелец патента:	Суть	
RU 2 111967 C1	Способ получения ацикловира	Студенцов Е.П.	-Генкин Дмитрий Дмитриевич -Бурлаков Сергей Дмитриевич -Тец Виктор Вениаминович -Сурков Кирилл Геннадиевич	«Цель изобретения - повышение технологичности процесса получения ацикловира и его производных, увеличение его производительности и повышение выхода целевого продукта. Совмещение в одном реакторе процессов получения целевого продукта» [26].	
				+	-
				совмещение в одном реакторе нескольких процессов	невозможность контроля

Продолжение таблицы 1

RU 2 006 140 794A	Способы изготовления лекарственных составов ацикловира	Дхоот Никхил (IN) Сингх Брахма (US) Адамс Эмми (US) Маджуру Шингай (US)	Эмисфире Текнолоджинс, Инк. (US)	Настоящее изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и касается способа изготовления лекарственных составов ацикловира с улучшенной биологической доступностью. «Изобретение также относится к единичной дозированной форме ацикловира, способу ее введения, способу лечения вирусного заболевания и способу улучшения биологической доступности ацикловира. Изобретение обеспечивает повышенную эффективность лечения вирусных инфекционных заболеваний у пациента и сокращение числа приема лекарственного средства пациентом» [26].	
				+	-
				Приведены несколько вариантов достижения цели	имеются другие препараты с подобными характеристиками
SU 1375113 A3	Способ получения эмульсии 9-(2-оксиэтоксиметил) гуанина «ацикловир»	Тревор Мервин Джонз Алан Роберт Вайт	Дзе Велкам Фаундейшн Лимитед (фирма)	Для повышения всасываемости часть ацикловира растворяют в воде и пропипенгликоле. Парафины и эмульгаторы смешивают при нагревании. Полученные смеси перемешивают. Добавляют оставшуюся часть ацикловира, диспергируют и охлаждают.	
				+	-
				Предлагаемая эмульсия способствует более быстрому подавлению инфекции	слишком дорого для применения в широких промышленных масштабах

Продолжение таблицы 1

RU 2 457 843 C1	Стабилизированный фармацевтический состав с противовирусным действием	Омельянчук Павел Анатольевич (RU) Сергеев Александр Александрович (RU)	ООО фирма "Вита" (RU)	«Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой фармацевтическую композицию, обладающую противовирусной активностью, содержащую терапевтически эффективное количество ацикловира (или его соли, или эфира), в качестве вспомогательных веществ гидрофобный компонент, пропиленгликоль, эмульгатор и воду, отличающуюся тем, что дополнительно содержит УФ-фильтр Escalol 567, кремнийорганический эластомер DC 9045, циклометикон DC 345, кератолитик мочевины, трометамол, консервант» [28].	
				+	-
				Усиленная защита кожных покровов при применении препарата	Большие экономические затраты на производство

1.3 Свойства ацикловира

1.3.1 Обоснование выбора состава

Действующим веществом в зарегистрированном оригинальном препарате является ацикловир. Состав оригинального препарата в соответствии с утвержденной инструкцией по применению представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Состав оригинального препарата

Компонент	Количество
Ацикловир	250 мг
Натрия гидроксид	до pH 11,5-11,7

Химическая формула вещества изображена на рисунке 2.

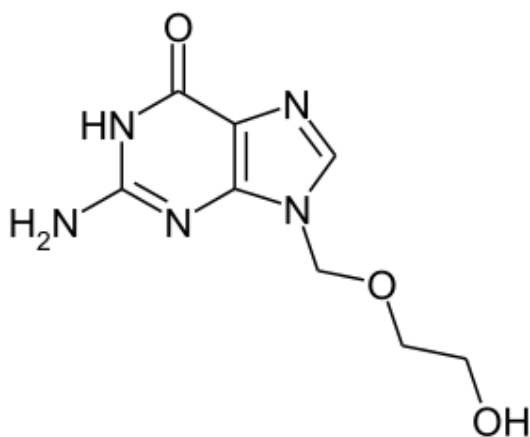


Рисунок 2 – Химическая формула вещества

Вспомогательное вещество, натрия гидроксид, входящее в состав препарата ООО «Озон» аналогично вспомогательному веществу, входящему в состав зарегистрированного оригинального препарата в эквивалентном количестве. Он необходим для создания щелочной среды, в которой растворим ацикловир, а также для корректировки pH раствора до значений, входящих в границы, при которых препарат наиболее стабилен.

1.3.2 Состав препарата

«Гидроксид натрия и его растворы — едкое и коррозионноактивное вещество. Оно относится к веществам второго класса опасности. Поэтому при работе с ним требуется соблюдать осторожность. При попадании на кожу, слизистые оболочки и в глаза образуются серьёзные химические ожоги. При контакте слизистых поверхностей с едкой щёлочью необходимо промыть поражённый участок струей воды, а при попадании на кожу слабым раствором уксусной кислоты. При работе с едким натрием рекомендуется следующие защитные средства: химические брызгозащитные очки для защиты глаз, резиновые перчатки или перчатки с прорезиненной поверхностью для защиты рук, для защиты тела — химически-стойкая одежда пропитанная винилом или прорезиненные костюмы» [12].

Вода для инъекций используется в качестве растворителя. Она служит для приготовления инъекционных растворов, обеспечивая оптимальные условия для совместимости и эффективности субстратов и воды.

Таким образом, для препарата ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 250 мг, производства ООО «Озон» выбран следующий состав, указанный в таблице 3.

Таблица 3 – Состав препарата

Состав для ФСП, мг/мл	мг
Ацикловир	250
Натрия гидроксид (регулятор pH, соразтворитель)	до pH 11,5-11,7

1.3.3 Обоснование выбора упаковки

Флаконы:

Европейская Фармакопея рекомендует нейтральное или боросиликатное стекло 1-го гидролитического класса для изготовления парентеральных препаратов.

Большее внимание уделяется структуре флаконов, так как они должны выдерживать экстремальные температуру и давление в лиофилизаторах. Особое внимание уделяется таким зонам, как внешний диаметр горловины, внутренний диаметр горловины, а также толщине стенок. Поверхность флакона стеклянного должна быть чистой, гладкой.

«На наружной и внутренней поверхностях изделий не допускается:

- прилипы стекла, стеклянные нити, сколы, сквозные посечки, трещины;
- острые швы, открытые пузыри;
- закрытые пузыри, инородные включения размером более 0,8 мм;
- резко выраженные: складки, морщины, след отреза ножницами, кованость, двойные швы и волнистость» [5];
- «потертость поверхности со сколами;

– загрязнения.

На торцевой поверхности венчика горловины не допускаются:

– поверхностные посечки, пузыри, инородные включения, заусенцы, складки» [5].

Важным параметром является дно флакона, оно должно быть плоское, чтобы обеспечивать равномерную теплопередачу от полки.

Пробки

К средствам, используемым для укупоривания лекарственного средства предъявляют следующие требования:

– компоненты лекарственного препарата, находящиеся в контакте с укупорочным средством, не должны адсорбироваться на его поверхности, а так же проникать в пробку или через ее поверхность в количестве, оказывающем отрицательное влияние на качество лекарственного препарата;

– из укупорочных средств в лекарственное средство не должны высвободиться какие-либо вещества в количествах, оказывающих влияние на стабильность препарата или имеющих возможное токсичное действие.

Укупорочное средство должно быть совместимо с лекарственным препаратом в течении всего срока его хранения и применения [7].

Так же укупорочное средство должно иметь низкую остаточную влажность после стерилизации.

Важное значение имеет форма пробки, так как от неё зависит устойчивость пробки во флаконе во время лиофильной сушки, а также площадь, через которую вода будет удаляться из продукта во время сушки.

Алюминиевые колпачки

Для обжима флаконов с пробками используют алюминиевые колпачки либо комбинированные алюминиевые колпачки с пластмассовыми крышками, совпадающими по диаметру с пробками. Алюминиевые колпачки изготавливают из алюминиевой фольги.

Препарат ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 250 мг предназначен для парентерального применения. Раствор дозируют во флаконы из бесцветного нейтрального стекла.

Выбранные материалы упаковки соответствуют материалам упаковки референтного препарата лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 250 мг. Укупоренные, обкатанные флаконы, бесцветного нейтрального стекла обеспечивают герметичность упаковки, стерильность препарата, сохраняют стабильность при хранении и транспортировке, и максимально предотвращают загрязнение готового продукта микроорганизмами и посторонними веществами, в том числе механическими включениями.

Данный вид первичной упаковки показал себя индифферентным по отношению к содержимому, а в процессе изучения стабильности получены данные, что этот вид упаковки обеспечивает хорошую сохранность лекарственного препарата, защищая его от факторов окружающей среды.

Контурная ячейковая упаковка или предварительно изготовленная форма (трей) из картона обеспечивают сохранность первичной упаковки, предотвращая биение флакона. Вторичная (потребительская) упаковка - пачка картонная обеспечивает защиту от механического воздействия, воздействия факторов окружающей среды. Также вторичная упаковка является контейнером для вложения инструкции по медицинскому применению препарата, и основным носителем информации о продукте [13].

1.4 Контроль качества препарата

Таблица 4 – Свойства препарата ацикловирлиофилизат для приготовления раствора для инфузий 250 мг

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Лиофилизированная масса белого или почти белого со слегка желтоватым оттенком цвета,

Продолжение таблицы 4

Показатели	Методы	Нормы
		растворимая в воде.
Описание восстановленного раствора	Визуальный	Прозрачная жидкость от бесцветного до слегка желтоватого цвета.
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раздел «Количественное определение»).
Время растворения	Методика фирмы	Не более 3 мин.
Прозрачность раствора	ГФ РФ	Раствор препарата должен выдерживать сравнение с эталоном П.
Цветность раствора	ГФ РФ	Раствор препарата должен выдерживать сравнение с эталоном Y ₆ .
pH	ГФ РФ, потенциометрический	От 10,5 до 12,0.
Механические включения	ГФ РФ, визуальный	Видимые частицы: в соответствии с требованиями.
	ГФ РФ, счетно-фотометрический	Невидимые частицы: частиц размером ≥ 10 мкм – не более 6000/флакон; частиц размером ≥ 25 мкм – не более 600/флакон.
Вода	ГФ РФ Метод К. Фишера	Не более 7,5 %.
Родственные примеси	ВЭЖХ	Гуанин – не более 1,0 %; Единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5 %; Сумма неидентифицированных примесей – не более 1,0 %.
Бактериальные эндотоксины	ГФ РФ	Не более 0,17 ЕЭ/мг ацикловира
Стерильность	ГФ РФ Метод мембранной фильтрации или прямого посева	Препарат должен быть стерильным.
Однородность дозирования	ГФ РФ, способ 2	В соответствии с требованиями.
Количественное определение	ВЭЖХ	От 225,0 до 275,0 мгC ₈ H ₁₁ N ₅ O ₃ (ацикловира), считая на среднюю массу содержимого флакона.
Упаковка	В соответствии с требованиями НД.	
Маркировка	В соответствии с требованиями НД.	
Хранение	При температуре не выше 25 °С.	
Срок годности	3 года.	

Выводы по 1 разделу

Описаны и проанализированы основные свойства препарата-генерика, его фармакологическое действие и фармакокинетика, форма выпуска. Наиболее новой формой препарата является лиофилизированный порошок для приготовления инфузий. Метод лиофилизации позволяет получать препараты без потери их структурной целостности и увеличить стабильность свойств препарата для хранения.

В ходе патентного поиска было обнаружено, что разработаны технологии, использующие в том числе вспомогательные вещества (для повышения всасываемости часть ацикловира растворяют в воде и пропиленгликоле), а также использование УФ-фильтра Escalol 567, кремнийорганический эластомера DC 9045, циклометикона DC 345, кератолитика мочевины, трометамола, консервантов.

Действующим веществом в зарегистрированном оригинальном препарате является ацикловир, для препарата ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 250 мг, производства ООО «Озон» выбран состав, состоящий из активного вещества (ацикловир 250 мг), а также вспомогательное вещество, натрия гидроксид (до pH 11,5-11,7).

Однако при изготовлении препарата-генерика необходима актуализация технологии изготовления на соответствие нормативным документам.

2 Оптимизация технологии производства ацикловира

2.1 Разработка процесса производства

В качестве технологии, используемой для оптимизации производства на базе ООО «ОЗОН» была взята технология производства референтного препарата. Технология препарата разработана с учетом свойств компонентов, входящих в его состав. Можно выделить следующие основные процессы, которые должны быть реализованы в ходе промышленного производства препарата для постоянного выпуска продукции с заданными функциональными характеристиками:

- последовательное растворение веществ в ВДИ;
- корректировка pH;
- стерилизующая фильтрация раствора;
- лиофилизация продукта;
- обкатка алюминиевым колпачком;
- упаковка во вторичную упаковку.

2.2 Поиск и подбор оптимальной концентрации веществ в растворе

При разработке препарата были проведены исследования по подбору оптимальной концентрации веществ в растворе. По литературным данным начальная концентрация продукта должна составлять от 3 до 15%. Когда концентрация ниже 2%, необходимо добавить наполнители для получения компактной лиофилизированной массы. Когда концентрация продукта очень высока, выделение пара через сухую фазу затруднено. Флаконы должны быть заполнены ниже половины его общего объема, чтобы облегчить восстановление.

Исходя из данной информации, были исследованы 3 концентрации: 5%, 7,5%, 10%.

При концентрации 5% наполнение флакона равно 5 мл. При лиофильной сушке увидели, что данный объем наполнения дольше замораживается и труднее сохнет, так как высота столба получается слишком высокой, и парам воды сложно преодолевать высокий столб.

При концентрации раствора 10% было замечено, что при простое флаконов с раствором более 2 часов, в растворе начинал выпадать осадок, в связи с высокой концентрацией. Так как при промышленной загрузке процесс от наполнения флаконов до начала лиофильной сушки будет более 2 часов, данная концентрация не подходит.

В итоге мы остановились на концентрации 7,5 %. При данной концентрации объем наполнения 3,33 мл, что позволяет оптимально замораживать и сушить продукт. Так же при данной концентрации не выпадает осадок, что позволяет загружать годный раствор в лиофильную сушку в условиях промышленного производства.

Экспериментально исследовали три концентрации в процессе лиофильной сушки и лабораторного анализа на качественный состав, которые подтвердили, что концентрация 7,5 % является наиболее оптимальным и успешным вариантом. Данные аналитических анализов в соответствии с пунктом 1.4 данной работы представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Аналитический анализ концентрации

Показатели	Концентрация ацикловира		
	5%	7,5%	10%
Описание	Лиофилизированная масса почти белого цвета	Лиофилизированная масса белого цвета	Лиофилизированная масса белого со слегка желтоватым оттенком цвета
Описание восстановленного раствора	Прозрачная жидкость бесцветного цвета	Прозрачная жидкость бесцветного цвета	Прозрачная жидкость слегка желтоватого цвета

Продолжение таблицы 5

Показатели	Концентрация ацикловира		
	5%	7,5%	10%
Подлинность	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Время растворения	2,2 мин	2,3 мин	более 7 мин
Прозрачность раствора	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Цветность раствора	Соответствует	Соответствует	Соответствует
pH	10,1	10,93	10,99
Механические включения	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Вода	4,8 %	4,9%	5,7%
Родственные примеси	Гуанин – 0,05%; -	Гуанин – 0,04%; -	Гуанин – 0,04%; -
Бактериальные эндотоксины	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Стерильность	Стерильный	Стерильный	Стерильный
Однородность дозирования	Однородный	Однородный	Однородный
Количественное определение	248,9 мг	250,8 мг	255,2 мг
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	Не соответствует	Соответствует	Не соответствует

2.3 Технология процесса производства

2.3.1 Приготовление раствора

Заполняют реактор водой для инъекций в объеме 2/3 от заданного объема. Температура воды должна составлять 30-35°C. Для быстрого растворения компонентов данный температурный диапазон является оптимальным. Растворяют последовательно натрия гидроксид в количестве, необходимом для создания pH раствора 12,0-13,0 в течение 10 мин при оборотах мешалки 500-600 об/мин, После его растворения загружают ацикловир, перемешивают 15 минут, получается белый, непрозрачный раствор, с pH 11,5-11,7 затем добавляют натрия гидроксид, до полного растворения ацикловира (раствор станет бесцветным, прозрачным). На рисунке 3 изображен прозрачный раствор препарата ацикловир до лиофильной сушки.

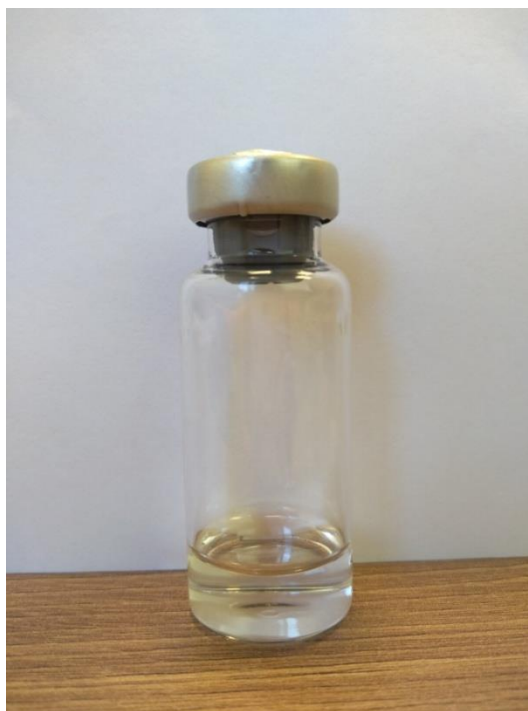


Рисунок 3 – Препарат ацикловир до лиофильной сушки

Общее время растворения ацикловира - 45 минут. Диапазон pH выбран исходя из соответствующего диапазона для референтного препарата. Доводят объем раствора до заданного с помощью воды для инъекций, перемешивают раствор 15 мин.

«Осуществляют стерилизующую фильтрацию раствора через мембранный предфильтр с диаметром пор 0,45 мкм из материала полиэфирсульфон, поливинилденфторид или нейлон (данные материалы обладают нейтральными свойствами, не взаимодействуют раствором лекарственного препарата и не адсорбируют на себя вещества) и мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм из аналогичных материалов с помощью установки для вакуумной фильтрации. Диаметр пор предфильтра позволяет уловить посторонние механические включения из раствора, а диаметр пор фильтра обеспечивает полное удаление из фильтрата бактерий» [30]. Фильтрацию осуществляют в ламинарном шкафу под ламинарным потоком стерильного воздуха.

2.3.2 Розлив раствора

По окончании фильтрации производят розлив препарата во флаконы 15R из бесцветного стекла, в зоне «А» по 3,33 мл. Данный размер флакона и объём наполнения был выбран исходя из данных референтного препарата, а также из экспериментов, проведенных на территории ООО «ОЗОН». Затем осуществляют прекупорку флаконов резиновыми пробками и перемещают прекупоренные флаконы в лиофильную сушку.

2.3.3 Лиофилизация

«Метод лиофилизации (лиофильной сушки), применяемый для производства лиофилизатов, представляет собой процесс удаления растворителя из замороженного материала путем возгонки (сублимации) кристаллов растворителя в условиях вакуума, т.е. превращения его в пар, минуя жидкую фазу» [13].

«Процесс лиофилизации состоит из трех основных стадий: замораживания, сублимации кристаллов растворителя (первичной сушки) и удаления остатков растворителя (вторичной сушки).

Температура замораживания определяется эвтектической зоной для лиофилируемого лекарственного средства, то есть такой температурой, при которой достигается максимальная концентрация действующего вещества.

При замораживании растворов, содержащих воду с растворенными в ней веществами, сначала замерзает чистая вода, а вещества концентрируются в незамерзающей части до тех пор, пока раствор не достигнет эвтектической концентрации, при которой образуется однородная физическая смесь двух или более твердых кристаллических веществ, имеющих одинаковые физические свойства.

Скорость замораживания может быть различной. Для быстрого замораживания используют сжиженные газы или охлаждающие смеси, применяют в случае лекарственных средств, для которых важно сохранение клеточной структуры (плазмы крови, микроорганизмов и др.). Большинство

других лекарственных средств подвергают медленному замораживанию в 3 морозильных камерах или в воздушной среде в камерах сублимационных установок.

Удаление остатков растворителя осуществляется за счет сублимации, проводимой под вакуумом или реже в инертном газе, при этом происходит удаление остатков растворителя из замороженного объекта без образования жидкой фазы.

При производстве лиофилизатов используют вспомогательные вещества: растворители, солюбилизаторы, наполнители, консерванты, регуляторы pH, стабилизаторы, криопротекторы и др., которые должны обеспечить сохранение надлежащего терапевтического эффекта и фармакокинетических параметров лекарственного средства» [13].

Наиболее часто лиофилизацию проводят из водного раствора. Также могут быть использованы неводные растворители, что позволяет увеличить скорость сублимации, уменьшить время растворения или диспергирования лиофилизата при получении конечной лекарственной формы и улучшить ее стабильность.

«При производстве лекарственных препаратов в виде лекарственной формы лиофилизаты должны быть приняты меры, обеспечивающие их микробиологическую чистоту, в установленных случаях должны быть приняты меры, обеспечивающие их стерильность» [13].

Произвести лиофильную сушку продукта по выбранной программе. В результате получается лиофилизированная масса белого или почти белого цвета.

2.3.3.1 Заморозка

«Заморозка – первая стадия процесса лиофилизационной сушки, от которой во многом зависит эффективность всего процесса лиофилизации. В конце стадии заморозки около 65 – 90 % исходной влаги находится в замороженном состоянии, а оставшееся количество во многих случаях пребывает в адсорбированном виде. «Температура замерзания, скорость

кристаллизации и степень переохлаждения – важные факторы, влияющие на общее время сушки и качество продукта.

На основании физических и химических свойств продукта можно оптимизировать алгоритм действий при заморозке, чтобы достичь наиболее эффективных результатов лиофилизации, включающих как высокое качество продукта, так и непродолжительное время сушки. Свойства замороженного раствора в значительной степени влияют на скорость первой и второй стадий сушки.

Известно, что быстрая заморозка приводит к образованию многочисленных кристаллов льда небольшого размера, в то время как в результате медленного замораживания получаются крупные и менее численные кристаллы» [13]. Форма, распределение по размерам и связность пор пористой матрицы высушенного слоя, сформированной сублимацией льда в ходе первой стадии сушки, зависят от размера кристаллов льда, образовавшихся во время стадии заморозки. «Эта зависимость является чрезвычайно важной, так как пористая структура высушенного слоя в значительной степени влияет на скорость массопереноса. Если кристаллы льда мелкие и неоднородные, то скорость массопереноса пара в высушенном слое замедлена. И наоборот, когда формируются крупные кристаллы льда и возможно образование гомогенной дисперсии в замороженном растворе, скорость массопереноса будет высокой, и материал высушится довольно быстро.

Размер кристаллов льда обратно пропорционален степени переохлаждения. С одной стороны, маленький размер пор в высушенном слое является причиной высокого сопротивления переносу водяного пара во время первичной сушки и увеличения времени длительности этой стадии. С другой стороны, маленькие кристаллы льда имеют большую удельную площадь поверхности, которая способствует десорбции воды в ходе вторичной сушки» [13].

Минимальную температуру замораживания для препарата ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 250 мг, определяли в лабораторных условиях путем экспериментов. Были взяты несколько температурных точек от минус 60°C до минус 20°C.

Если температура замораживания слишком высока, быстрое охлаждение продукта может произойти, когда начинается вакуумирование, за счет испарения, в начале первичной сушки. Это может быть вредно для продукта, поскольку его структура может быть изменена. Если температура замерзания слишком низкая, происходит потеря времени и ненужное потребление энергии, так как продукт должен увеличить свою температуру до достижения температуры сублимации, обозначенной давлением, установленным в камере.

Экспериментально было выявлено, что в случае, когда температура замораживания была выше минус 40°C (эксперименты были проведены при минус 20 и минус 30°C) при вакуумировании камеры таблетка «подскакивала», что свидетельствовало о том, что продукт был недоморожен. При более низких температурах результат был такой же, как и при минус 40°C. Поэтому для экономии энергии и получения хорошего продукта была выбрана температура минус 40°C.

«Флаконы с раствором ацикловира, предварительно разлитым во флаконы и предокупоренный пробками устанавливаются на полку камеры сублимационной установки. Затем герметично закрывают камеру сушки и ведут охлаждение при разных режимах замораживания до достижения указанной температуры. Температура минус 40 °C достигается примерно в течение 4–6 ч в зависимости от режима. Затем при данной температуре делают выдержку продукта в течении 7-10 часов, для полного промерзания всего слоя раствора» [13].

2.3.3.2 Подготовка конденсатора

После того, как продукт полностью заморожен, начинается следующий этап-подготовка конденсатора. Во время подготовки, конденсатор охлаждается до температуры минус 75°C –минус 80°C. Охлаждение конденсатора необходима для того, чтобы во время сушки продукта, пары воды не попали в вакуумный насос, а осели на охлажденные стенки конденсатора. Чем меньше разница между температурой материала и температурой конденсатора, тем медленнее будет идти процесс высушивания, поэтому конденсатор охлаждается до минимально возможной температуры.

2.3.3.3 Вакуумирование

«Камеру вакуумируют и давление в ней снижают до величины, при которой возможна сублимация льда. Эта операция обозначает начало первой стадии сушки. Выбор величины давления в камере зависит от конечной температуры замерзания материала. Для того чтобы происходила сублимация, давление должно быть ниже, чем давление паров льда при данной температуре» [13]. Существуют рекомендации, согласно которым величина давления в камере во время первичной сушки считается обоснованной, если она имеет значение не более, чем примерно 1/2 и не менее чем примерно 1/4 давления насыщенных паров льда при желаемой температуре продукта. «Перепады давления в камере сушке— это не что иное, как движущая сила переноса водяных паров. Наиболее низкое давление в камере обуславливает наибольшую скорость сублимации льда при максимально возможной температуре продукта. В выбранном режиме давление в камере при первичной сушке составляет 100μBar» [13].

2.3.3.4 Первичная сушка

Цель первичной сушки удалить лед из продукта с минимальным ущербом для продукта и сохранением формы таблетки.

«Первичная сушка (сублимация льда) определяющаяся скоростью диффузии влаги из глубины высушенного материала в окружающую среду.

Она заключается в сублимации льда из замороженного продукта. Сублимация льда может происходить в том случае, когда парциальное давление паров в камере лиофильной установки будет ниже давления паров воды над продуктом. Разность давлений может быть достигнута как путем повышения давления пара над поверхностью высушиваемого материала, так и путем снижения давления в окружающей среде посредством конденсации пара на охлаждающей поверхности, поглощения химическими веществами или непосредственного удаления в атмосферу за пределы сублимационной установки. Весь цикл удаления влаги сублимацией разделяется на три этапа.

Первый этап характеризуется сублимацией с наружной поверхности. На втором этапе развивается зональная сублимация, поверхность фазового перехода начинает углубляться с разной скоростью. В итоге на некоторых участках зона сублимации смыкается с подводящей тепло поверхностью. Третий этап отмечен локализацией замороженных фрагментов в общем слое уже высушенного материала, при этом скорость сублимации этих включений резко снижается. Завершением этапа сушки считается окончание сублимации всех фрагментов льда» [13].

«Температура материала повышается до максимально допустимого уровня, остаточная, связанная влага удаляется испарением. Для снижения температуры сушки необходимо стремиться поддерживать давление на самом низком уровне. Повышение скорости высушивания в значительной степени зависит от разницы температур теплоносителя и температуры испарения влаги. Разность давлений пара как необходимое условие высушивания достигается главным образом подводом тепла к поверхности испарения. Следовательно, для обеспечения максимальной скорости высушивания необходимо максимально допустимое нагревание материала.

Начальная температура сушки определяется температурой эвтектики продукта и возможностями используемого оборудования, конечная температура определяется свойствами препарата. Определение рациональной для практических целей температуры высушивания в период сублимации не

может основываться только на эвтектических характеристиках препаратов, и удовлетворительные результаты часто могут быть получены и при температурах более высоких, чем эвтектические. Полученный после сублимационной сушки материал имеет пористую структуру, поры формируются в местах, где раньше располагались кристаллы льда. Конечной целью первичной сушки является удаление льда с минимальным ущербом для качества лиофилизата» [13].

По нашему рецепту первичная сушка продолжается в течении 40 часов, с изменением температуры с минус 35°C до плюс 25°C. Об окончании первичной сушки можно судить по графику, когда показания двух датчиков давления Пирани и Баратрон сходятся в одну линию, что свидетельствует об окончании первичной сушки.

2.3.3.5 Вторичная сушка

«Вторая стадия сушки представляет собой удаление связанной воды путем десорбции. Количество оставшейся связанной воды составляет примерно 10 – 35 % общего влагосодержания» [13]. Температура полка в ходе вторичной сушки должна быть максимально высокой, как правило, в диапазоне от 25 до 50 °C. «Давление в камере в ходе вторичной сушки менять не нужно, так как было установлено, что оно не оказывает значительного влияния на скорость сушки. «Для интенсификации процесса десорбции обычно требуется повышение температуры окружающей среды или очень глубокий вакуум, потому что количество связанной воды в значительной степени зависит от температуры окружающей среды, а давление ее насыщенных паров тесно связано с остаточным влагосодержанием. Конечной целью вторичной сушки является снижение содержания остаточной влаги первично высушенного сублимацией материала, чтобы увеличить прочность и продлить срок хранения препарата. В практических условиях температуры первичной сушки и досушивания обычно устанавливаются опытным путем, под контролем изменений свойств препарата» [13].

По нашей технологии вторичная сушка длится в течении 3 часов при температуре 30°C. По окончанию вторичной сушки влажность препарата соответствует проекту нормативной документации.

По окончанию процесса лиофилизации флаконы с готовым продуктом укупоривают в лиофильной машине, а затем передают на обжим. На рисунке 4 представлено изображение препарата ацикловир лиофилизат по окончанию процесса сушки.



Рисунок 4 – Препарат ацикловир лиофилизат

Первичная упаковка (флакон из бесцветного нейтрального стекла, резиновая пробка) не взаимодействует с лекарственным препаратом, выполняет своё функциональное назначение относительно целостности и герметичности, защищает препарат от негативного влияния окружающей среды. Для оптимизации процесса производства препарата ацикловир лиофилизат во флаконе с дозировкой 250 мг в процессе разработки технологии было проведено и исследовано несколько выпущенных серий, с изменениями параметров лиофильной сушки и концентрации. Изменениям подвергались параметры первичной сушки такие как: время, температура и

давление. На рисунке 5 представлены результаты исследования серий препарата в зависимости от параметров первичной сушки.

Серия	Заморозка		Первичная сушка			Вторичная сушка		Время, ч	Загрузка, фл	Результат
	Темп, °С	Время, ч	Темп, °С	Время, ч	Давление, μВаг	Темп, °С	время, ч			
190719	-40	14	-23,0198		150	30	3	47	63	Удовлетворительный
210719	-40	11	40/-20/-10	1/16/9	200	30	3	42,5	60	удовлетворительный
010520	-40	14	40/-20/-10	1/14/9	150	30	3	44,5	261	Брак
020520	-40	14	-15	36	80	30	3	56,5	245	Заложено на стабильность
030520	-40	14	-15	36	80	30	3	57	276	Заложено на стабильность
040520	-40	14	-15	36	200	30	3	57	282	Брак
050520	-40	14	-20	46	200	30	3	69	279	Брак
060520	-40	14	-20	46	100	30	3	69	278	Заложено на стабильность

Рисунок 5 – Результаты исследования серий препарата в зависимости от параметров первичной сушки

По результатам проведенных лиофильных сушек наиболее эффективным оказался режим с условиями:

- заморозка с температурой минус 40°С в течение 14 часов;
- первичная сушка с температурой минус 15 °С и давлением 80 μВаг в течение 36 часов;
- вторичная сушка с температурой 30°С в течение 3 часов.

Итоговое время процесса получения ацикловира составило 57 часов.

Технология отработана на последующих трех сериях с удачным результатом и препарат передан в службу регистрации.

2.4 Выбор и оптимизация промышленного оборудования лиофилизации

Процесс производства лиофилизированного ацикловира на производственном участке ООО «Озон Фарм» осуществляются используя следующее оборудование:

- реактор «OLSA» PCBS 300 LT;
- машина мойки флаконов CorimaWR24;

- стерилизационный туннель DEPYR601 «CorimaSrl»;
- стерилизатор насыщенным паром проходного типа;
- машина розлива и прекупорки флаконов STERY-LC «CorimaSrl»;
- лиофильная сушилка Lyomega 200 STDV-RC 21,6 / 400 «Azbil Telstar Technologies», представленная на рисунке 6;
- закаточная машина CAPSY-LC «Corima Srl»;
- автоматическая инспекционная машина для лиофилизатов PLUS200 FDHGA «Optrel»;
- автоматическая этикетировочная машина NERI R1-F300 «MARCHESINI»;
- моноблочный термоформер и картонажная машина «MARCHESINI»;
- моноблок сериализации и агрегации Trackpack «MARCHESINI».

Ллиофилизация является главной стадией технологического процесса. Установленное оборудование для этой стадии имеет некоторые особенности, не позволяющие доказать, что весь процесс является асептическим, что является существенной проблемой контроля качества и соответствия стандартам безопасности лекарственных препаратов.

В связи с этим, необходима оптимизация технологической стадии лиофильной сушки, оптимизация ее оборудования для повышения производительности и качества производимого продукта. Для выполнения данной задачи был проведен анализ технических характеристик имеющейся лиофильной сушки и поиск решений для оптимизации.

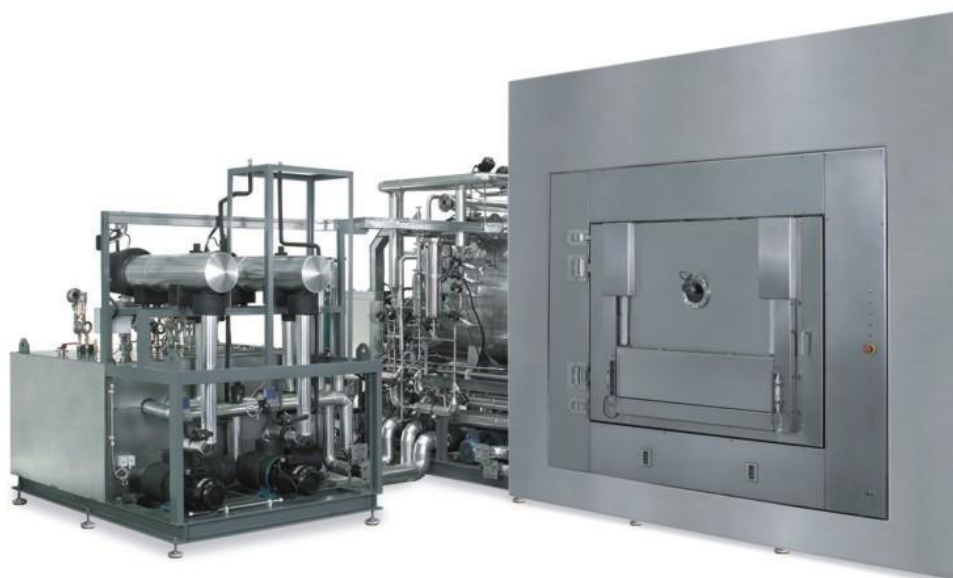


Рисунок 6 – Лиофильная сушилка Lyomega

Лиофильная сушилка Lyomega имеет следующие технические характеристики:

- Минимальная температура конденсатора минус 75°C;
- Минимальная температура полок минус 55°C;
- Конденсирующая поверхность 20м²;
- Количество полок 8+1;
- Расстояние между полками 115мм;
- Размер полок 1,5 x 1,8 м;
- Рабочая площадь полок 19,9 м²;
- Вместимость флаконов 15R для серии препарата ацикловир составляет 37 000 флаконов.

Установленная на производственном участке конструкция лиофильной сушилки изготовлена из нержавеющей стали. Машина укомплектована мощной системой заморозки с низким энергопотреблением. Возможны различные программы управления программой сушки. Укупорка флаконов осуществляется автоматической системой, что минимизирует контакт продукта с зоной помещения. Загрузка флаконов производится механически, что является недостатком данной машины. Присутствие человека в данной

зоне недопустимо, это может повлиять на стерильность продукта. Также необходима опция автоматического закрытия и запираания дверей. Так как производство асептическое и без конечной стерилизации, это является критичным параметром и требует оптимизации.

Таким образом, нами была выявлена необходимость оптимизации данной машины лиофильной сушки недостающими опциями с целью минимизации контакта человека с продуктом и повышения стерильности препарата. Решение данной проблемы возможно осуществить при помощи приобретения и установки дополнительного оборудования, обновления необходимого программного обеспечения.

Модернизация комплекта оборудования входит в базовый набор машины лиофильной сушки, поэтому докупив опции мы достигнем асептических условий для работы в ламинарном потоке в соответствии с требованиями GMP.

Выводы по 2 разделу

Проведены исследования по поиску и подбору оптимальной концентрации веществ в растворе.

Для оптимизации процесса производства препарата ацикловир лиофилизат во флаконе с дозировкой 250 мг в процессе разработки технологии было проведено и исследовано несколько выпущенных серий, с изменениями параметров лиофильной сушки и концентрации. При использовании концентраций 5% и 10% было обнаружено несоответствие получаемого вещества стандартам технологии изготовления ацикловира - большее время на стадии заморозки; выпадение осадка, в связи с высокой концентрацией.

В итоге была выбрана концентрация 7,5 %. При данной концентрации объем наполнения 3,33 мл, что позволяет оптимально замораживать и сушить продукт. Так же при данной концентрации не выпадает осадок, что позволяет загружать годный раствор в лиофильную сушку в условиях промышленного производства.

Изменениям так же подвергались параметры первичной сушки такие как: время, температура и давление. По результатам проведенных лиофильных сушек наиболее эффективным оказался режим с условиями:

- заморозка с температурой минус 40°C в течение 14 часов;
- первичная сушка с температурой минус 15 °С и давлением 80 μВаг в течение 36 часов;
- вторичная сушка с температурой 30°C в течение 3 часов.

Технология отработана на последующих трех сериях с удачным результатом и препарат передан в службу регистрации.

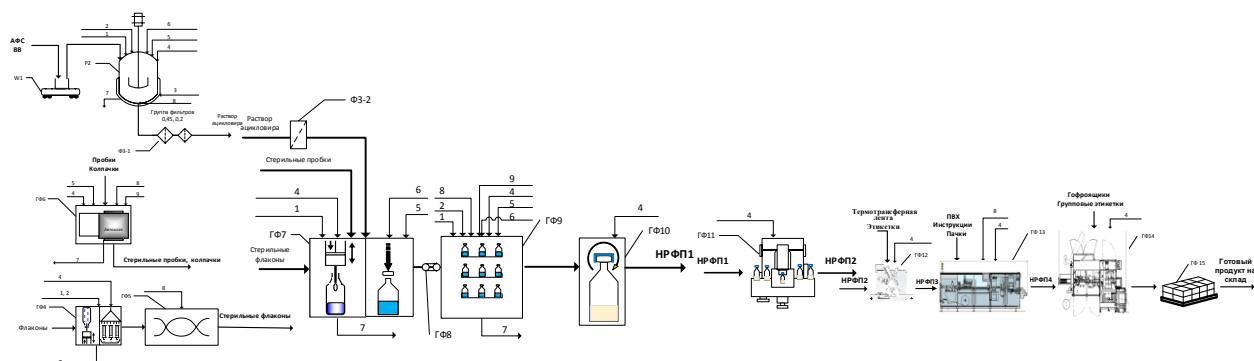
Рассмотрев основную машину лиофильной сушки в производственном цикле, были выявлены элементы производства, доступные для оптимизации. Предложен вариант минимизации контакта человека с продуктом и повышения стерильности препарата для соответствия выпускаемой продукции требованиям GMP.

3 Масштабирование технологического процесса и расчет материального баланса

Процесс производства препарата ацикловир лиофилизат включает в себя следующие стадии:

- Подготовка производства;
- Подготовка технологических сред;
- Приготовление и фильтрация раствора;
- Получение лиофилизата во флаконах;
- Контроль флаконов;
- Маркировка и упаковка готового продукта.

Аппаратурная схема производственного участка представлена на рисунке 7. На рисунке 8 изображена технологическая блок-схема производства препарата-генерика.



АФС-активная фармацевтическая субстанция, ВВ- вспомогательные вещества, Р2-реактор, ГФ4-машина мойки флаконов, ГФ5-стерилизующий туннель, ГФ6-стерилизатор насыщенным паром, ГФ7-машина розлива и укупорки флаконов, ГФ8-система загрузки/выгрузки флаконов, ГФ9-лиофильная сушилка, ГФ10-машина закатки флаконов, НРФП1-нерасфасованный продукт 1, ГФ11-инспекционная машина, НРФП2-Нерасфасованный продукт 2, ГФ12 -этикетировочная машина, ГФ13-моноблочный термоформер и картонажная машина, ГФ14-машина сериализации и агрегации, ГФ15-паллетизирующая машина, НРФП3-нерасфасованный продукт 3, НРФП4-нерасфасованный продукт 4

Рисунок 7 – Аппаратурная схема производственного участка

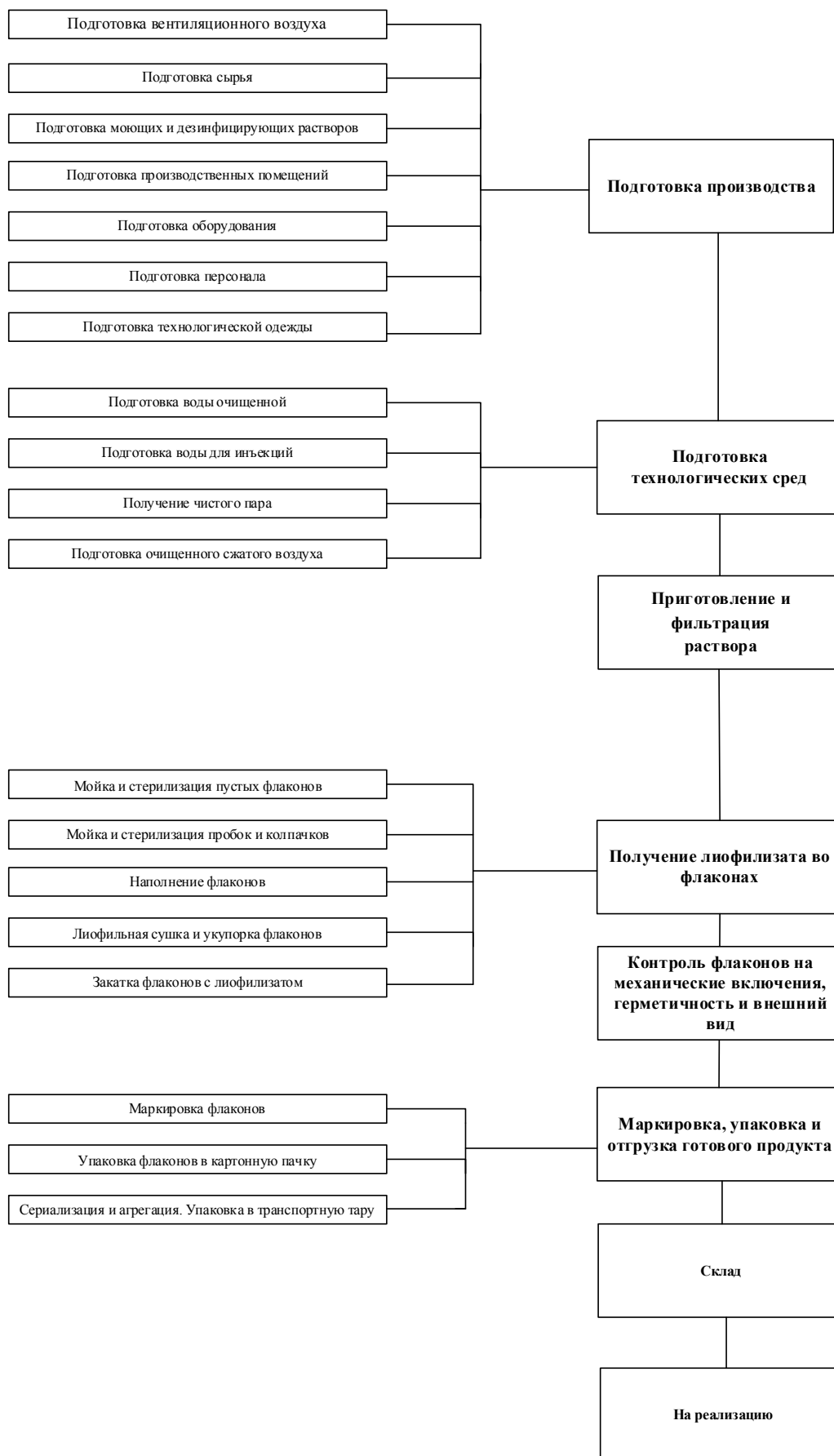


Рисунок 8 – Технологическая блок-схема производства

3.1 Подготовка производства

3.1.1 Подготовка вентиляционного воздуха

Подготовка воздуха для производственного процесса производится на отдельном оборудовании в отдельном помещении.

«Температура производственных помещений поддерживается на уровне от +18 до +24 °С и относительной влажности воздуха от 30 до 60 %.

Система вентиляции спроектирована по принципу «чистого коридора» (первичная изоляция) - в технологическом коридоре участков создается избыточное давление по отношению к рабочим помещениям и окружающей среде (за счет подпора воздуха создается естественный поток, предотвращающий перекрестную контаминацию и проникновение возможных загрязнений из окружающей среды непосредственно в «чистые» помещения)» [15]. Контроль и регулирование требуемых перепадов давлений и приведение его в соответствие с требуемыми параметрами осуществляется автоматически. Для разделения воздушных сред и поддержания в рабочем состоянии принципа «чистого коридора» переход персонала и перемещения материалов между зонами разной чистоты и участками осуществляется через воздушные шлюзы (вторичная изоляция).

Распределение приточного воздуха в «чистых» помещениях осуществляется воздухораспределителями со встроенными в них фильтрами, которые установлены в подвесном потолке.

Техническое обслуживание вентиляционных систем проводится согласно утверждённым графикам.

Контроль микроклимата контролеры проводят ежедневно.

Контроль микробного загрязнения воздуха производственных помещений проводят аспирационным и седиментационным методом на чашке Петри:

- в зоне класса чистоты «А» - в процессе производства;
- в помещениях класса чистоты «В» - ежедневно;

- в помещениях класса чистоты «С» - 1 раз в неделю;
- в помещениях класса чистоты «D» - 1 раз в 2 недели.

Контролируемая зона А создается «чистыми» камерами ламинарного потока стерильного воздуха, который поступает в рабочую зону со скоростью 0,3 – 0,5 м/с.

3.1.2 Подготовка сырья

К технологическому процессу допускается сырье и вспомогательные материалы только при наличии аналитических листов с заключением отдела контроля качества, подтверждающем их соответствие требованиям нормативной документации.

Процесс приема-передачи ТМЦ со склада на производственный участок осуществляет бухгалтер-материалист участка и сотрудник производственного участка. Местом проведения процесса приема-передачи ТМЦ является материальный шлюз.

В материальном шлюзе сырье освобождается от вторичной упаковки, обрабатывается дезинфицирующим раствором и передается в производственные помещения.

3.1.3 Подготовка моющих и дезинфицирующих растворов

«Для санитарной обработки объектов на предприятии применяют моющие, дезинфицирующие и моюще-дезинфицирующие средства, которые в установленном порядке зарегистрированы в России и разрешены к применению на предприятиях химико-фармацевтической промышленности с целью мойки и/или дезинфекции помещений, тары, инвентаря, специального оборудования и других объектов» [15].

Моющие, дезинфицирующие и моюще-дезинфицирующие средства должны обеспечивать обезвреживание объектов от патогенных и сапрофитных микроорганизмов, которые могут быть возбудителями заболеваний и вызывать порчу сырья, полупродуктов и готовой продукции.

Приготовление дезинфицирующих растворов осуществляют работники производственного участка. Контроль приготовления и применения дезинфицирующих растворов осуществляют мастер смены и инженер-технолог.

Контроль содержания действующих веществ растворов в дезинфицирующих средствах проводится с помощью индикаторов типа «Дезиконт». Концентрацию спирта этилового 76% определяют с помощью спиртометра. Контроль дезинфицирующих растворов в лаборатории проводится согласно соответствующим спецификациям. Все растворы антисептиков, используемые для подготовки «чистых» зон контролируются на стерильность. Растворы моющих, дезинфицирующих и моюще-дезинфицирующих средств для санитарной обработки не подлежат повторному использованию. Дезинфицирующие растворы чередуют каждые 2 недели согласно графику ротации с целью предупреждения формирования и распространения устойчивых форм микроорганизмов.

3.1.4 Подготовка производственных помещений

«Под подготовкой производственных помещений к работе подразумевается комплекс мероприятий, состоящий из влажной уборки и дезинфекции стен, полов и других поверхностей, направленный на достижение необходимой чистоты в помещении. Подготовка производственных помещений делится на ежесменную и генеральную» [15].

За организацию процесса санитарной обработки и выполнение требований несет ответственность мастер смены производственного участка.

За общее санитарное состояние производственного участка несет ответственность начальник участка. Контроль общего санитарного состояния участка осуществляет начальник участка и начальник ОКК.

«Стены и потолки производственных помещений покрыты материалом, легко поддающимся обработке моющими средствами с добавлением дезинфицирующих средств» [15].

Уборку и дезинфекцию производственных помещений проводит персонал, работающий на оборудовании в данных помещениях, в той же технологической одежде, что и при производственном процессе.

Определение микробной контаминации проводится во время производственного процесса в соответствии с утвержденным графиком отбора микробиологических проб.

3.1.5 Подготовка оборудования

Подготовка системы приготовления растворов, система стерилизующей фильтрации

«Перед началом производства серии препарата через смотровой люк осмотреть внутреннюю поверхность реактора, состояние запорной арматуры, привода мешалки, трубопроводов, при обнаружении подтеков, нарушений поверхности и других отклонений оповестить мастера. К подготовке приступают после завершения ремонтных работ.

Внутренние поверхности реакторов и систему фильтрации моют и стерилизуют, не разбирая оборудование, в составе линии.

Перед началом розлива препарата в реактор через орошающую головку в течение 5 минут подают ВДИ с температурой 85°С при открытом клапане нижнего слива в канализацию.

Через орошающую головку набирают 100 л ВДИ с температурой 85°С. Включают процесс перемешивания на 10 минут. Затем производят слив промывной воды из реактора в канализацию, смешивая с холодной водой. Продувают реактор стерильным сжатым воздухом при давлении 0,5-1,0 бара.

Промывают реактор через орошающую головку: в течение 5 минут подают ВДИ с температурой 85°С при открытом клапане нижнего слива в канализацию. Продувают реактор стерильным сжатым воздухом при давлении 0,5-1,0 бара» [15].

Систему фильтрации, линию розлива промывают подачей ВДИ с температурой 85°С в течение 15-20 минут. Затем продувают систему

фильтрации, линию розлива, проводят определение целостности стерилизующего фильтра.

По окончании подготовки реактора, системы фильтрации проводят стерилизацию реактора и систему фильтрации чистым паром при температуре $121+3^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут. Повторно проводят определение целостности стерилизующего фильтра.

Система фильтрации расположена на линии подачи между стационарным реактором и напорной емкостью машины асептического розлива и преукупорки STERY-LC.

Система фильтрации 1 состоит из:

- фильтродержатель №1 PALL с картриджем из полипропилена, степень фильтрации 0,6/0,45 мкм;
- фильтродержатель №2 PALL с картриджем из полипропилена, степень фильтрации 0,2 мкм (первая ступень стерилизующей фильтрации);

Система фильтрации 2 состоит из:

- полицейский фильтр PALL с картриджем из полипропилена, степень фильтрации 0,2 мкм, устанавливается перед напорной емкостью машины розлива и укупорки (вторая ступень стерилизующей фильтрации).

Фильтродержатели оснащены манометром, вентклапаном и соединениями для проведения теста на целостность. Группы отвода CIP / SIP перед и после каждого фильтра с автоматическими санитарными клапанами, конденсатоотводчиками, датчиком/преобразователем температуры для проверки SIP.

Подготовка оборудования стадии мойки и стерилизации флаконов

Перед началом производства серии препарата снять защитную крышку с машины мойки флаконов, проверить чистоту, отсутствия боя.

Подготовка паровых стерилизаторов Fedegari

Перед началом производства серии препарата произвести смазку дверного уплотнения силиконовой смазкой.

Подготовка машины для асептического розлива и преукупорки STERY-LC

Для мойки и стерилизации внутренних поверхностей напорной емкости и трубопроводов, дозаторов, трубок и игл включить систему CIP/SIP с пульта управления. После окончания процесса автоматической мойки открывать двери RABs не допускается. Перед началом производства серии препарата подготовить форматные части машины.

Подготовка машины лиофильной сушки Lyomega 200 ST DV-RC.

Перед началом производства серии препарата проводить визуальный осмотр камеры машины лиофильной сушки на отсутствие загрязнений. Осуществить подготовку запорной арматуры, насосов и фильтрующих элементов воды очищенной и воды для инъекций, чистого пара внутренних поверхностей сушильной камеры и конденсора лиофильной сушилки и запустить программу процесса CIP/ SIP.

Подготовка машины закатки флаконов CAPSY-LC.

Перед началом производства серии препарата визуально осмотреть машину на отсутствие загрязнений. Подготовка автоматической инспекционной машины Optrel. Перед началом производства серии препарата визуально осмотреть машину на отсутствие загрязнений. Подготовка инвентаря для взвешивания и загрузки сырья.

«Тару для взвешивания, совки, воронки, мерную посуду мыть под струей воды очищенной при температуре 30-35°C в раковине с помощью ерша и щеток, тщательно ополаскивать ВДИ. Высушить в ламинарной зоне. Перед использованием протереть безворсовой салфеткой, смоченной в спирте этиловом 76%» [15].

3.1.6 Подготовка персонала

Персоналу, работающему в чистых помещениях, запрещается: использовать косметику, носить часы, ювелирные изделия, вносить в помещение личные вещи, курить, принимать пищу или пить, а также хранить пищевые продукты, напитки, табачные изделия и личные лекарственные средства.

Персонал обязан ставить в известность руководство о фактах различных заболеваний.

К работе, связанной с изготовлением, контролем или хранением лекарственных средств, не допускаются носители патогенной микрофлоры, лица с аллергическими, кожными, инфекционными заболеваниями и повреждениями на открытых участках тела.

Персонал должен входить в «чистые» помещения, проходя через санпропускник и шлюз для персонала, соблюдая правила переодевания.

В «чистых» зонах должно находиться минимально необходимое для ведения технологического процесса количество персонала.

Для обработки рук перед работой в «чистых» зонах используют антисептическое моющее средство для рук. Для удаления мыла руки ополаскивают водой и сушат при помощи автоматической сушилки. Для обработки рук в перчатках используют спирт этиловый 76%.

Определение микробной контаминации рук персонала проводится во время производственного процесса в соответствии с утвержденным графиком отбора микробиологических проб.

3.1.7 Подготовка технологической одежды

Для работы в чистых помещениях используют технологическую одежду, изготовленную из материалов с минимальным ворсоотделением (полиэфирные материалы, материалы из полиамида, полипропилена, из смеси полиэфирных и хлопчатобумажных тканей).

Комплект технологической одежды класса «D»: костюм голубой (куртка, брюки, носки белые).

Комплект технологической одежды класса «C»: костюм светло-голубой (брюки, куртка); бахилы светло-голубые; шлем без маски, комплект нательного белья. В комплект нательного белья входят брюки, рубашка, носки белые.

Костюм технологической одежды класса «В»: комбинезон светло-голубой, бахилы светло-голубые, шлем с маской, комплект нательного белья. В комплект нательного белья входят брюки, рубашка, носки белые.

Одежда для «зоны К»: халат/костюм.

Комбинезон/костюм должен быть стянут на поясе, плотно облегать кисти рук и щиколотки ног. Фабричные кромки должны быть заделаны, швы обработаны. На комбинезоне/костюме не должно быть лишних складок, внутренних и наружных карманов. Шлем должен полностью закрывать нос, рот, подбородок. Нижняя часть брюк должна быть заправлена в бахилы, а рукава комбинезона в перчатки.

Одежду разных классов хранят отдельно друг от друга. Стирку, сушку и упаковку технологической одежды осуществляют в специально предназначенных для этого помещениях

Для стирки одежды зон В и С используется вода очищенная и синтетические моющие средства, обладающие низким пенообразованием. Стирают технологическую одежду в автоматической стиральной машине при температуре 50-60°C. Программа стирки включает в себя также автоматическое полоскание и отжим. После стирки технологическую одежду встряхивают и сушат в сушильной машине. Чистую одежду для зон В и С упаковывают в крафт бумагу, затем в индивидуальные пакеты для стерилизации и стерилизуют в автоклаве при температуре 121+3°C и давлении 0,11 МПа в течение 45 минут.

Стирку технологической одежды для зон D и K осуществляют в автоматических стиральных машинах при температуре от 35 до 45°C с использованием водопроводной воды и синтетических моющих средств, обладающих низким пенообразованием. Программа стирки включает также полоскание и отжим. После стирки технологическую одежду встряхивают и сушат в сушильной машине. После сушки каждый комплект одежды тщательно проглаживают утюгом. Чистую одежду упаковывают в полиэтиленовые пакеты.

Качество подготовки и микробную обсемененность комплектов технологической одежды после всех циклов подготовки определяют в помещении прачечной в соответствии с утвержденным графиком отбора микробиологических проб.

3.2 Подготовка технологических сред

3.2.1 Подготовка воды очищенной

Производственный блок имеет внутренние системы водопроводов, которые подключены к наружным коммуникациям водоснабжения. Забор воды питьевой производится из городской системы водоснабжения. Исходная вода поступает на систему водоподготовки с расходом до 3300 л/ч давлением не менее 3 атм. и не более 5 атм. согласно установленному значению на редукторе.

Для производства стерильных лекарственных средств используется вода очищенная. В производственном блоке расположена установка получения воды очищенной с помощью двухступенчатого обратного осмоса STILMAS S.p.A., Италия с производительностью 3000 л/ч по очищенной воде.

Система получения воды очищенной состоит из системы дозирования, системы предфильтрации, обезжелезивающего фильтра, автоматического умягчителя, сорбционного угольного фильтра, установки микрофильтрации, установки двойного обратного осмоса

Техническое обслуживание установок и систем производится в соответствии с эксплуатационной документацией и утвержденными инструкциями.

Отбор проб воды очищенной производит контролер в соответствии с утвержденным графиком отбора воды очищенной на микробиологический и физико-химический анализ.

3.2.2 Подготовка воды для инъекций

Воду для инъекций и получают из воды очищенной.

Получение воды для инъекций производится на многоколонной установке дистилляции воды "PHARMASTILL" "HP" с производительностью 910 л/ч, фирмы «Стилмас», Италия. Система получения воды для инъекций состоит из колонн с верхним кожухотрубчатый испарителем и промежуточных санитарных кожухотрубчатых теплообменников.

Вода очищенная поступает в теплообменник, где подогревается выходящим из последней колонны чистым паром, а затем дополнительно нагревается в шести промежуточных теплообменниках и входит в первую колонну дистиллятора, где с использованием технического пара в испарительных колоннах производится дистилляционная перегонка, после выхода из последней колонны охлаждается в теплообменнике и конденсаторе. «Вода для инъекций хранится в емкости хранения, выполненной по принципу «емкость в емкости», вместимостью 4000 литров. Распределительная система состоит из линии распределения воды для инъекций температурой 85°C и линии распределения воды для инъекций с теплообменником, позволяющим охлаждать ВДИ в автоматическом режиме, объединенных общей возвратной линией» [15].

Отбор проб воды для инъекций производит контролер в соответствии с утвержденным графиком отбора воды для инъекций на микробиологический и физико-химический анализ и на определение бактериальных эндотоксинов».

3.2.3 Получение чистого пара

Чистый пар получают из воды очищенной

Получение чистого пара производится на парогенераторе PSG-DTS фирмы «STILMAS», Италия. Производительность чистого пара 500 л/ч.

«Установка для получения чистого пара состоит из теплообменника с двойной трубной решёткой и вертикального резервуара

(деконтаминационная камера), пар производится по принципу «гравитационной сепарации». Система распределения чистого пара потребителям выполнена из нержавеющей стали с применением метода орбитальной сварки.

Вода очищенная поступает на установку, где в испарительной колонне происходит ее нагрев. Отделение производственного пара от питающей воды посредством колпачкового отделителя происходит в верхней части колонны» [15].

Отбор проб чистого пара производит контролер в соответствии с утвержденным графиком отбора.

3.2.4 Подготовка очищенного сжатого воздуха

Сжатый воздух получают на стационарном винтовом одноступенчатом безмасляном компрессоре серии AQ компании «AtlasCopco» Бельгия.

Очистка воздуха, подаваемого на производственное оборудование, происходит поэтапно:

- на фильтре с очисткой от частиц более 3 мкм;
- на фильтре-маслоотделителе, который отделяет жидкость, масла и твердые частицы размером до 1 мкм;
- на коалесцирующем фильтре, удаляющим из сжатого воздуха пыль, жидкость, аэрозоли и твердые частицы размером до 0,1 мкм;
- на фильтре с очисткой воздуха от водяных паров и частиц более 0,003 мкм.

Для бесперебойной подачи сжатого воздуха потребителям, обеспечения запаса и сглаживания неравномерности потребления после каждого компрессора на линии нагнетания предусматриваются ресиверы.

Система регулирования поддерживает давление в сети в запрограммированных пределах, автоматически нагружая и разгружая компрессоры в зависимости от потребления сжатого воздуха.

Отбор проб сжатого воздуха после стерилизующего фильтра производит контролер в соответствии с утвержденным графиком.

3.3 Приготовление и фильтрация раствора

Таблица 6 – Количество израсходованного на стадии приготвление раствора

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	кг основного в-ва	кг/моль		
Б. Сырье:						
Ацикловир АФС-порошок	100	10,29	10,290	-		-
Натрия гидроксид	100	1,61	1,610	-	До рН 11,7	-
Вода для инъекций	100	134,26	-	-	До 140,000	-
ИТОГО:	-	146,16	-	-	140,000	-

Таблица 7– Количество полученного на стадии приготвление раствора

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	кг основного в-ва	кг/моль		
А. Полупродукты:						
Раствор ацикловир 250 мг, в т.ч. ацикловир	-	143,24	10,084	-	137,2	-
Б. Отходы:						
Отходов не образуется	-	-	-	-	-	-
В. Потери						
Раствор ацикловир 250 мг - отбор проб, в т.ч. ацикловир -потери при фильтрации, в т.ч. ацикловир	-	0,62 2,30	0,044 0,162	-	0,6 2,2	-
ИТОГО:		146,16	10,290		140,0	

Серия препарата «ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 250 мг» равна одному технологическому циклу– 36825 штук флаконов.

Специалисту взвесить ацикловир, натрия гидроксид на весах с термопечатью серии ВПМ-50-1 и ВПМ-6.2-Ф/ВПМ-15.2-Ф согласно маршрутной карты. Загрузить в реактор 112 ± 10 л воды для инъекций с температурой $25 \pm 5^\circ\text{C}$.

Установить на панели управления реакторами скорость мешалки 250 об/мин, время перемешивания 10 минут. Загрузить навеску натрия гидроксида $1,0 \pm 0,005$ кг через вакуумный загрузчик в реактор. Ополоснуть тару водой для инъекции, полученный раствор натрия гидроксида загрузить в реактор.

Установить на панели управления реакторами время перемешивания 10 минут. Загрузить навеску ацикловира $1,610 \pm 0,005$ кг через вакуумный загрузчик в реактор.

Ополоснуть тару водой для инъекции, полученный раствор ацикловира загрузить в реактор. Измерить рН раствора. При несоответствии значения рН показателям спецификации определить количество натрия гидроксида для корректировки раствора. Загрузить в реактор через вакуумный загрузчик навеску натрия гидроксида до соответствующего рН.

Установить на панели управления реакторами время перемешивания 10 минут. Произвести расчет загрузки ВДИ до объема 140 л. Загрузить в реактор расчетное количество ВДИ с температурой 30°C через спрей бол. Установить скорость мешалки 300 об/мин, время перемешивания 10 минут. По окончании перемешивания раствора, создать в реакторе давление сжатым воздухом 0,3 бар.

Через пробоотборник отобрать репрезентативную пробу для определения плотности, количественного содержания ацикловира, рН и описания раствора в контрольную лабораторию.

– При содержании ацикловира меньше 225 мг провести расчет количества ацикловира, необходимого для корректировки раствора.

– При содержании ацикловира больше 275 мг произвести расчет количества ВДИ, необходимого для корректировки раствора.

Подать раствор из реактора под давлением стерильного сжатого воздуха 0,5-1,0 бар, через систему фильтрации подают на полицейский фильтр перед напорной емкостью машины асептического розлива и укупорки.

Перед началом розлива отобрать пробу для определения микробиологической нагрузки» для определения показателя: общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) и передать в бактериологическую лабораторию.

3.4 Получение лиофилизата во флаконах

3.4.1 Мойка и стерилизация пустых флаконов

Таблица 8– Количество израсходованных материалов на стадии мойки и стерилизации пустых флаконов

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	кг основного в-ва	кг/моль		
А. Материалы:						
Флаконы 15R						40554
ИТОГО:						40554

Таблица 9 – Количество полученного на стадии мойки и стерилизации пустых флаконов

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	кг основного в-ва	кг/моль		
А. Материалы						
Флаконы 15R						40353
Б. Отходы:						
Флаконы 15R						201
ИТОГО:						40554

Мойка флаконов осуществляется шприцевым методом в ротационной машине мойки флаконов WR24, стерилизация флаконов проводится в стерилизационном туннеле NeriDepyg 601. «Необходимо загрузить пустые флаконы в загрузочный лоток машины, не допуская опустошения лотков. Посредством душирующей установки флаконы наполняются водой, что препятствует их всплыванию в ультразвуковой ванне, где происходит отделение частиц загрязнений.

Далее флаконы, предварительно перевернутые «горлом вниз», проходят следующие этапы очистки: мойка оборотной водой для инъекций дважды изнутри, один раз снаружи; продувка стерильным сжатым воздухом изнутри; полоскание водой для инъекций изнутри; продувка стерильным сжатым воздухом» [31].

Затем чистые флаконы поворачиваются «горлом вверх» и с помощью передающего устройства поступают в стерилизационный туннель проходного типа NeriDepyg 601. Специалисту контролировать флаконы на выходе из машины мойки, при обнаружении разбитых или имеющих отклонения флаконов, удалить их в контейнер маркированный «Брак».

В стерилизационном туннеле флаконы проходят три зоны:

- зону сушки;
- 2 зоны стерилизации (при температуре $300 \pm 5^\circ\text{C}$ 10-20 мин);

- зону охлаждения.

Во все зоны туннеля подается стерильный воздух, прошедший через высокотемпературные фильтры тонкой очистки типа «HEPA». Охлажденные до комнатной температуры стерильные флаконы перемещаются транспортером на машину для асептического розлива и предекупорки флаконов STERY-LC.

3.4.2 Стерилизация пробок и колпачков

Таблица 10 – Количество израсходованных материалов на стадии стерилизации пробок и колпачков

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	кг основного в-ва	кг/моль		
А. Материалы:						
Пробки резиновые						40554
Колпачки алюминиевые						40554
ИТОГО:						

Таблица 11 – Количество полученного на стадии стерилизации пробок и колпачков

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
		кг	кг основного в-ва	кг/моль		
А. Материалы						
Пробки резиновые						40353
Колпачки алюминиевые						40353
Б. Отходы:						
Пробки резиновые						201
Колпачки алюминиевые						201
ИТОГО:						40554

При производстве препарата «ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 250 мг» используются пробки и колпачки, подготовленные к стерилизации.

Коробки с пробками/колпачками специалист освобождает от внешней упаковки и укладывает в стерилизационных мешках пробки на поддоны во внутреннюю тележку стерилизатора. По завершении загрузки стерилизатора оператор запускает программу стерилизации.

Стерилизацию проводят в стерилизаторе насыщенным паром проходного типа. Термическая стерилизация проводится при избыточном давлении 0,12 МПа (1,2 кгс/см²) и температуре 120-122°C в течение 45 минут по рецепту «РЕСЕРТ121/45».

Запуск режима стерилизации производится при помощи сенсорной панели, путем выбора рецепта из сохраненного списка. По окончании процесса стерилизации при отсутствии отклонений в процессе, на панели появится сообщение, что цикл окончен, и можно открыть дверь стерилизатора. По внутренней связи сообщает об этом специалисту из чистой зоны, который затем открывает дверь выгрузки и с помощью внешней тележки извлекает внутреннюю тележку с пробками/колпачками на поддонах.

Затем тележку с поддонами перемещают к блоку, где ее идентифицируют стеллажной карточкой, содержащей: наименование препарата, номер серии, дату стерилизации, номер стерилизации, количество поддонов и мешков.

3.4.3 Наполнение флаконов

Производство препарата «ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 250 мг» проводят в асептических условиях.

Специалисту загрузить бункер для пробок машины для асептического розлива и предукупорки STERY-LC. Установить форматные части в

соответствии с инструкцией по эксплуатации машины розлива и прекупорки STERY-LC. На панели управления установить объем рабочей дозы 3,3 мл.

Таблица 12 – Количество израсходованного продукта на стадии наполнение флаконов

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		масса			объем, л	количество, штук
		кг	кг основного вещества	г/моль		
А. Полупродукты:						
Раствор ацикловир 250 мг		143,24	10,084		137,2	–
Б. Вспомогательные материалы:						
Флаконы 15R	–	–	–	–	–	40353
Пробки резиновые	–	–	–	–	–	40353
Итого:	–	143,24	10,084		137,2	

Таблица 13 – Количество полупродуктов, отходов и потерь на стадии наполнение флаконов

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	кг основного в-ва	кг/моль		
А. Полупродукты						
Раствор ацикловир 250 мг во флаконах, в т.ч. ацикловир		137,51	9,681		131,7	38739
Б. Отходы:						
Отбракованные флаконы, бой стекла						1614

Продолжение таблицы 13

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	кг основного в-ва	кг/моль		
В. Потери						
Раствор ацикловир 250 мг во флаконах, в т.ч. ацикловир на контроль	-	5,31	0,374	-	5,1	-
в т.ч. ацикловир	-	0,42	0,029	-	0,4	-
ИТОГО:	-	143,24	10,084	-	137,2	40353

Открыть вентили подачи сжатого воздуха, используя меню на панели управления. Проверить ориентацию игл подачи раствора.

При готовности линии наполнения подать раствор ацикловира из реактора под давлением стерильного сжатого воздуха от 0,4 до 0,5 бар через систему фильтрации. Раствор ацикловира из реактора под давлением стерильного сжатого воздуха от 0,5 до 1,0 бар (от 0,05 до 0,1 МПа) через систему фильтрации поступает в напорную емкость машины розлива и укупорки флаконов STERY-LC, и далее на насосы-дозаторы.

Произвести пробный розлив восьми флаконов, настроить диапазон высот предукупорки пробок на флакон, массу (дозу) раствора. В ходе розлива и предукупорки через определенные промежутки (каждый 10 флакон) проверяется автоматически на наличие и вес содержимого. При наличии отклонений флакон с содержимым отбраковывается, о чем сигнализируется световой и звуковой сигнализацией.

В ходе производства проводить контроль высоты укупорки флаконов и дозировки раствора. Контроль проводить при запуске машины розлива и предукупорки, после каждой остановки процесса и каждые 2 часа в процессе работы.

Разлитые и прекупоренные флаконы по транспортировочной ленте перемещаются в систему загрузки-выгрузки флаконов, где происходит загрузка машины лиофильной сушки Lyomega 200 ST DV.

3.4.4 Лиофильная сушка и укупорка флаконов

Таблица 14 – Количество израсходованных материалов на стадии лиофильная сушка и укупорка флаконов

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		масса			объем, л	количество, штук
		кг	кг основного вещества	г/моль		
А. Полупродукты:						
Раствор ацикловира		137,51	9,681		131,7	–
Б. Вспомогательные материалы:						
Флаконы 15R	–	–	–	–	–	38739
Пробки резиновые	–	–	–	–	–	38739
Итого:	–	137,51	9,681		131,7	

Таблица 15 – Количество полученного полупродукта на стадии лиофильная сушка и укупорка флаконов

Наименование полупродуктов, отходов и потерь	Содержание основного вещества, %	Получено				
		масса			объем, л	количество, штук
		кг	кг основного вещества	г/моль		
1	2	3	4	5	6	7
А. Полупродукты:						
Лиофилизат ацикловир 250 мг во флаконах		9,87	9,681	–	–	38739
Б. Отходы:						
Вода(конденсат)	–	127,64	–	–	122,26	–
Бой флаконов и отбракованные флаконы	–	–	–	–	–	-
Раствор ацикловира во флаконах		-	-	–	-	-

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5	6	7
Лиофилизат ацикловира 250 мг во флаконах		-	-	-	-	-
В. Потери:						
Раствор ацикловир 250 мг механические потери		-	-		-	
Итого	-	137,51	9,681	-	-	38739

По завершении загрузки машины лиофильной с пульта управления включить установку машины лиофильной сушки Lyomega 200 ST DV согласно заданной программе.

Процесс лиофильной сушки ведется автоматически. Температура полок и конденсатора, вакуум в сублимационной камере регистрируется с помощью датчиков, входящих в комплект лиофильной сушилки, и фиксируется в виде распечатки параметров и кривой сушки на диаграмме. Производить контроль работы системы не реже 1 раза в 2 часа в течение всего процесса.

По окончании сушки отключают работу программы, выбрать опцию вентиляции камеры для сброса вакуума сжатым воздухом, Производить процесс вентиляции до достижения значения давления в камере 0,9 Бар. При достижении значения давления 0,9 Бар отключить вентиляцию камеры. Начать процесс укупорки флаконов, После укупорки выбрать опцию вентиляции камеры для сброса вакуума сжатым воздухом. Продолжать процесс вентиляции до достижения значения давления в камере 1 Бар.

По завершении процесса вентиляции включают устройство укупорки флаконов. Процесс ведется автоматически по заданной программе. По окончании укупорки начинают процесс выгрузки и включают автоматическую систему загрузки-выгрузки флаконов. Флаконы с

лиофилизатом ацикловира попадают на транспортировочную ленту и далее на машину закатки флаконов.

3.4.5 Закатка флаконов

Таблица 16 – Количество израсходованного материала на стадии закатки флаконов

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		масса			объем, л	количество, штук
		кг	кг основного вещества	г/моль		
А. Полупродукты:						
Лиофилизат ациклоvir 250 мг во флаконах укупоренный		9,87	9,681	–	–	38739
Б. Вспомогательные материалы:						
Колпачки алюминиевые	–	–	–	–	–	38739
Итого:	–	9,87	9,681	–		

Таблица 17 – Количество полученного полупродукта на стадии закатки флаконов

Наименование полупродуктов, отходов и потерь	Содержание основного вещества, %	Получено				
		масса			объем, л	количество, штук
		кг	кг основного вещества	г/моль		
А. Полупродукты:						
Лиофилизат ациклоvir 250 мг во флаконах закатанный колпачками алюминиевыми		9,67	9,487	–	–	37964
Б. Отходы:						
Колпачки алюминиевые	–	–	–	–	–	775
В. Потери:						
Лиофилизат ациклоvir 250 мг во флаконах		0,2	0,194	–	–	775
Итого	–	9,87	9,681	–		38739

Закатка флаконов с лиофилизатом проводится стерильными алюминиевыми колпачками в асептических условиях на машине CAPSY-LC.

По завершении процесса лиофильной сушки специалист забирает внешнюю тележку и с помощью нее выкатывает внутреннюю тележку с простерилизованными колпачками из стерилизатора и перевозит к шкафу. Далее перегружает мешок с колпачками в шкаф, где происходит избавление колпачков от упаковки и загрузка их в приемный бункер машины для закатки. Пуск машины для закатки в работу производится при помощи сенсорной панели, путем выбора рецепта из сохраненного списка. И затем начинается процесс выгрузки из лиофильной сушилки укупоренных флаконов. В ходе производства производят контроль внешнего вида лиофилизата, укупорки и закатки.

Выгрузка закатанных флаконов происходит в пластиковые кассеты. В ходе производства в каждую кассету вкладывают идентификационную карточку. Заполненные кассеты оператор помещает в корзину, которая расположена на тележке. После заполнения корзин кассетами, тележку перемещают в помещение инспекции.

3.5 Контроль флаконов на механические включения, герметичность и внешний вид

Таблица 18 – Перечень израсходованного полупродукта на стадии контроль флаконов

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	кг осн. в-ва	кг/моль		
А. Полупродукты:						
Лиофилизат ацикловир 250 мг во флаконах	100	9,67	9,487	–	–	37964
ИТОГО:		9,67	9,487	–	–	37964

Таблица 19 – Количество полученного полупродукта на стадии контроль флаконов

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	кг осн. в-ва	кг/моль		
А. Полупродукты						
Лиофилизат ацикловир 250 мг во флаконах, прошедший инспекцию в т.ч. ацикловир	100	9,38	9,202			36825
Б. Отходы:						
Отбракованные флаконы, бой стекла	100					1139
В. Потери						
Лиофилизат ацикловира 250 мг во флаконах в т.ч. ацикловира	100	0,29	0,285			
ИТОГО:		9,67	9,487	–	–	37964

Первичный контроль 100 % флаконов на механические включения, герметичность и внешний вид проводится на автоматической инспекционной машине фирмы «Optrel», модель PLUS200 FDHGA .

Флаконы, прошедшие контроль на наличие механических включений, косметических и функциональных дефектов, по конвейеру поступают на узел контроля герметичности флаконов.

Специалисту собирать в пластиковые короба флаконы, прошедшие инспекцию. В каждый короб вкладывать идентификационную карточку. Пластиковые короба укладывать на поддон. Контролеру осуществить вторичный контроль технологических серий, прошедших инспекцию, для чего производит выборку флаконов и контроль механических включений.

После контроля на соответствие спецификации передать годные флаконы на стадию упаковки.

По окончании серии рассчитать баланс по стадии на основании данных зарегистрированных в маршрутной карте.

3.6 Маркировка и упаковка готового продукта

Таблица 20 – Количество израсходованных материалов на стадии маркировка и упаковка готового продукта

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг (м)	кг осн. в-ва	кг/моль		
А. Полупродукты						
Лиофилизат ацикловира во флаконах 250 мг, прошедший инспекцию, в т.ч. ацикловира		9,38	9,202			36825
Б. Упаковочные материалы						
Этикетка Лиофилизат ацикловира во флаконах 250 мг,						38000
Лента термотрансферная		2475				
Пленка ПВХ-СТЕР		233,182				
Картонная упаковка Лиофилизат ацикловира во флаконах 250 мг, №5						7600
Инструкция Лиофилизат ацикловира во флаконах 250 мг						7600
Б. Упаковочные материалы						
Гофращик						321
Групповая этикетка Лиофилизат ацикловира во флаконах 250 мг,						963
Скотч логотип «Озон» синий		509,028				
ИТОГО:						

Таблица 21 – Перечень полученных продуктов и отходов на стадии маркировка и упаковка готового продукта

Наименование полупродуктов и сырья	Содержан ие основного вещества, %	Получено				
		Масса			Объем, л	Колич ество, шт.
		кг (м)	кг осн. в- ва	кг/мол ь		
А. Готовый продукт						
Препарат «ацикловир лиоф. д/п/р-ра/д/инф 250 мг №5 в т.ч. ацикловира	100	9,28	9,109			7291
Б. Отходы						
Флаконы некондиционные						370
Лиофилизат ацикловира во флаконах 250 мг, в т.ч ацикловира		0,1	0,093			
ИТОГО:		9,38	9,202			
Наименование полупродуктов и сырья	Содержан ие основного вещества, %	Получено				
		Масса			Объем, л	Колич ество, шт.
		кг (м)	кг осн. в- ва	кг/мол ь		
1	2	3	4	5	6	7
В. Потери (упаковочные материалы)						
Этикетка Лиофилизат ацикловира во флаконах 250 мг						36455
Лента термотрансферная		2450,25				
Пленка ПВХ-СТЕР		72,33				
Картонная упаковка Лиофилизат ацикловира во флаконах 250 мг, №5						7291
Инструкция Лиофилизат ацикловира во флаконах 250 мг,						7291
Гофроящик						35
Групповая этикетка Лиофилизат ацикловира во флаконах 250 мг, №5						105
Скотч логотип «Озон» синий		5,09				

Перед началом работы провести настройку автоматической этикетировочной машины, специалист проверяет соответствие этикетки требованиям. Если этикетка соответствует требованиям, установить на термопечатном устройстве переменную информацию (номер серии и срок годности), согласно данным в маршрутной карте. Включить пробный запуск машины, проверить, качество нанесения переменной информации.

«Этикетировочная машина оснащена системами контроля фарм-кода и наличия переменной информации. Флаконы, имеющие этикетки с фарм-кодом, отличным от установленного, или без переменной информации, автоматически отбраковываются.

Специалист маркирует флаконы, прошедшие инспекцию, на автоматической этикетировочной машине и вручную выгружает флаконы из кассет на ленточный транспортер этикетировочной машины, на котором осуществляется наклеивание этикеток» [31].

На каждый флакон наклеивается этикетка самоклеящаяся в соответствии с ГОСТ 7625-86 или этикетка аналогичного качества.

Контроль работы системы контроля фарм-кода на этикетировочной машине проводится не реже 1 раз в 4 часа.

Промаркированные флаконы по конвейеру поступают на моноблочный термоформер контурных ячейковых упаковок и картонажную машину. Моноблок с конструкцией балконного типа состоит из интегрированных секций термоформовки и картонирования. Оснащен 2 роботизированными устройствами питания и расположения продукции на лотке, а также перемещения на цепной транспортер для картонирования.

Автоматическая одноуровневая механическая машина пошагового действия. Ее секции, такие как термоформовка, картонирование и роботизированные питатели, управляются промышленным ПК Siemens. Термоформовочная секция формирует из пленки ПВХ контурные ячейковые упаковки и помещает в нее 5 флаконов. Машина формирует контурные ячейковые упаковки, загружает продукцию в них посредством

интегрированной роботизированной системы и перемещает закрытые упаковки на выпуск с ковшового конвейера. Секция картонирования - машина с автономным механическим приводом пошагового действия.

Транспортировка пачек осуществляется горизонтально, привод от серводвигателей, может открывать 3 простых или подгибаемых внутрь клапана пачки, закрывать их и выгружать (заклеивание горячим клеем предлагается в качестве опции). Рабочая зона балконного типа, отделена от механического отсека, расположенного в тыльной части машины. Ленточные транспортеры с регулируемыми ковшиками.

Контурные ячейковые упаковки подаются роботизированным устройством с непосредственным перемещением от питающего конвейера секции термоформовки на цепной транспортер картонажной машины.

Магазин пачек с механическими ленточными толкателями и эргономичной системой открытия пачек кулисой и механической подачей пачек прямо на зубчатую транспортировочную ленту. Магазин инструкций и возможностью подачи предварительно сложенных инструкций и для несложенных инструкций.

Ввод упаковки в пачку толкателем, установленным с противоположной оператору стороны. После закрытия пачки перемещаются боковыми лентами на выгрузку.

Моноблок оснащен системой контроля фарм-кодов картонных упаковок (пачек) и инструкций по применению. Картонные упаковки и инструкции по применению, имеющие фарм-код, отличный от установленного, автоматически отбраковываются.

В процессе работы производится контроль маркировки, наполняемости и внешнего вида картонной упаковки, наличия инструкций в картонной упаковке, контроля работы датчиков считывания фарм-кода согласно требованиям.

На картонной упаковке (пачке) указывают торговое наименование лекарственного препарата (совпадает с международным непатентованным

наименованием), наименование держателя регистрационного удостоверения и наименование производителя лекарственного препарата, адрес производителя лекарственного препарата (страна, область, сельское поселение), электронный адрес и сайт производителя, адрес держателя регистрационного удостоверения (страна), лекарственную форму, дозировку в мг, количество флаконов в упаковке, информацию о составе лекарственного препарата (наименование действующего вещества и его количество, перечень вспомогательных веществ и их количество), номер серии (включающий месяц и год производства), дату истечения срока годности (годен до: месяц и год), условия хранения, условия отпуска, номер регистрационного удостоверения, логотип производителя и/или заказчика, фарм-код, штриховой код, двумерный штриховой код с полной или частичной расшифровкой информации, содержащейся в двумерном штриховом коде, «Стерильно».

Далее на упаковке указываются «Смотри инструкцию по медицинскому применению (листок-вкладыш)», «По истечении срока годности не должно применяться», «Хранить в недоступном для детей месте», наличие на картонной упаковке торгового наименования и дозировки с использованием шрифта Брайля.

Затем пачки по конвейеру передаются на моноблок сериализации и агрегации, где QR-код на картонную упаковку наносится методом струйной печати.

Далее пачка по конвейеру передается на стадию групповой упаковки. На этой стадии происходит упаковка пачек в гофроящик, проверяются пачки на наличие QR кодов, наклеивается групповая этикетка.

Далее гофроящик переносится на поддон не более 5 рядов и паллетируется и сдают на центральный склад со статусом «КАРАНТИН».

Упакованную продукцию предъявляют на контроль на соответствие требованиям нормативной документации «ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 250 мг».

Сводная таблица материального баланса представлена в приложении 1.

Выводы по 3 разделу

Использование подобранной концентрации активного вещества в разделе 2 позволяют перенести положительный опыт использования процесса лиофилизации при концентрации активного вещества 7,5 % на масштабное производство с применением контроля качества, изготавливать в промышленных масштабах препарат с наименьшими потерями готового вещества, минимизации отходов при производстве препарата (в том числе брак).

Рассчитанный материальный баланс показал, что при загрузке 140 л раствора ацикловира мы получаем 9,28 кг готового лиофилизированного продукта. (36825 шт флаконов - 7291 упаковок).

Заключение

Эффективные и безопасные лекарственные средства позволяют решить ряд задач здравоохранения. При этом остается актуальной проблема поиска наиболее безопасной и качественной формы препарата, обеспечивающей лекарственный препарат высокой конкурентоспособностью и востребованностью. В ходе патентного поиска было обнаружено, что разработаны технологии, использующие в том числе вспомогательные вещества (для повышения всасываемости часть ацикловира растворяют в воде и пропипенгликоле), а также использование УФ-фильтра Escalol 567, кремнийорганический эластомера DC 9045, циклометикона DC 345, кератолитика мочевины, трометамола, консервантов.

В процессе выполнения работы были проведены эксперименты по изменению технологического процесса производства лекарственного препарата ацикловир на базе предприятия ООО «Озон».

В ходе анализа данных современной фармакологии нами была выявлена потребность поиска новых форм препаратов, позволяющих преодолеть лекарственную устойчивость. Разработка и применение новых форм противовирусных препаратов и технологий их изготовления является актуальной задачей фармацевтических компаний, производящих в том числе препаратов-генериков.

На примере препарата ацикловир в лиофилизированной форме, который является противовирусным лекарственным средством, нами была рассмотрена возможность совершенствования процесса производства лекарственного средства. В ходе работы был выполнен анализ концентраций активного вещества в препарате-генерике, проведена лиофильная сушка и аналитический анализ возможных вариантов состава, выявлена оптимальная для промышленного производства концентрация 7,5 % активного вещества.

При данной концентрации объем наполнения составляет 3,33 мл, что позволяет оптимально замораживать и сушить продукт и не позволяет выпадать осадку во флаконах в условиях промышленного производства.

Произведен перенос технологии на производственный участок и рассчитан материальный баланс процесса лиофилизации препарата ацикловир лиофилизат во флаконе с дозировкой 250 мг.

Использование метода лиофилизации при использовании концентрации 7,5 % активного вещества позволяет производить в промышленных масштабах препарат с наименьшими потерями готового вещества.

Исходя из полученных результатов были внесены изменения в технологический процесс производства на стадии лиофилизации, которые помогли снизить промышленные финансовых затраты и перенести технологию без потерь ресурсов и сделать процесс производства препарата более экономичным.

Проведен анализ с целью снижения контакта человека с препаратом и повышения качества производимого продукта основного оборудования – лиофильной сушки с выявлением недостатков и предложен вариант модернизации для снижения рисков. Процесс производства на производственной площадке лекарственного препарата соответствует стандартам GMP.

Процессе исследования заключался в доказательстве возможности производства качественного референтного препарата ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 250 мг на предприятии ООО«Озон».

Список используемой литературы и используемых источников

1. Алешин С.В. , Амбросов И.В. , Матело С.К. , Шохин И.Е. Разработка методики определения фрагмента ацикловира в составе инновационного лекарственного препарата ациклогерманий методом ВЭЖХ. Идентификация основной примеси // Журнал «Сорбционные и хроматографические процессы». 2016 Т. 16 № 1, С. 93-99.
2. Андрианова Г.Н. Материалы конференции Фармация и общественное здоровье // Екатеринбург: УГМУ. 2014, С. 25-35.
3. Бобрицкая Л.О., Киенко Л. С., Злагода В. С. Методологические аспекты создания Мягкой лекарственной формы противовирусного действия // Управление экономики дл обеспечения качества фармакологии. 2021. №1, С. 21-26.
4. Бобрицкая Л.О., Киенко Л. С., Злагода В. С. Физико-химическое исследование активных фармацевтических ингредиентов в мягкой лекарственной форме с противовирусным действием // Украинский биофармацевтический журнал. 2019, №2, С. 24-28.
5. ГОСТ Р52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».
6. Жиликова Е.Т., Баскакова А.В., Новикова М.Ю. Разработка технологической методики повышения растворимости ацикловира // Журнал «Фундаментальные исследования». 2013. №6, С. 646-650.
7. Изможерова Н.В. Клиническая фармакология: уч. пособие // ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург: УГМУ, 2018. — 108 С.
8. Козлова Н. О. «Анализ и исследование метода лиофилизации при изготовлении препарата-генерика» // Внедрение передового опыта и практическое применение результатов инновационных исследований: сборник статей Международной научно-практической конференции // Уфа: Аэтерна, 2021. – 347 с.

9. Коровина А.Н., Кочеткова С.Н., Куханова М.К. Поиск ингибиторов репликации вируса герпеса: 30 лет после ацикловира // *Biotechnol. Acta*. 2013. № 6(4), С. 78-85.
10. Коровина А.Н., Кочеткова С.Н., Куханова М.К. Вирус простого герпеса человека: жизненный цикл и поиск ингибиторов // *Успехи биологической химии*. 2014, Т. 54, С. 457–494.
11. Лукьянов С. В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства: проблема выбора // *Зам. главного врача*. 2007. № 1. С. 62-67.
12. Мандра Ю.В., Ваневская Е.А. Анализ эффективности новой фармакологической композиции и мази ацикловир для лечения герпетического гингивостоматита // *Журнал «Проблемы стоматологии»*. 2014. №3, С. 16-20.
13. Могилюк В. Аспекты лиофилизационной сушки водных растворов // *Фармацевтическая отрасль*. 2014. № 5 (46), С. 46-53.
14. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» // *Консультант Плюс. Законодательство. ВерсияПроф* [Электронный ресурс] / АО «Консультант Плюс». – М., 2013.
15. Правила производства и контроля качества лекарственных средств: ГОСТ Р 52249-2009. — Введ. 2010-01-01. — М.: Изд-во стандартов, 2010. — 139 С.
16. Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 года № 965, стр. 37. // *Консультант Плюс. Законодательство. ВерсияПроф* [Электронный ресурс] / АО «Консультант Плюс». — М., 2009.
17. Савенкова М.С. Лечение вирусных инфекций: проблема выбора эффективных противовирусных препаратов // *Педиатрия*. 2012. № 6(91), С. 70-77.
18. Сеткина С.Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // *Вестник*

Витебского Государственного Медицинского Университета. 2014. № 4(13), С. 162-172.

19. Balfour H.H., Bean B. Acyclovir in immunocompromised patients with cytomegalovirus disease. //Am. J. of Med., 1983, Vol. 73, №1a, P. 241-248.

20. Boivin G., Erice A., Crane D. D., Dunn D. L., Balfour Jr H. H. Acyclovir susceptibilities of herpes simplex virus strains isolated from solid organ transplant recipients after acyclovir or ganciclovir prophylaxis // antimicrobial agents and chemotherapy. 1993. №2, P. 357-359.

21. Bullock and Harrison S.G. and Essential oil, Eugenol. Anti-herpes simplex virus activities of *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) // Y.Tragoolpua, A.Jatisatienr // Phytotherapy research. 2007. №21, P. 1153-1158.

22. De Miranda P., Blum M.R. Pharmacokinetic of acyclovir after intravenous and oral administration. //J. Antimicrob. Chemother., 1983, Vol. 12, Suppl. B., P. 29-37.

23. Hasler-Nguyen N., Shelton D., Ponard G., Bader M., Schaffrik M., Mallefet P. Evaluation of the in vitro skin permeation of antiviral drugs from penciclovir 1% cream and acyclovir 5% cream used to treat herpes simplex virus infection // Dermatology, BMC. 2009. №9, P. 3.

24. Kimberlin D. W. Acyclovir derivatives and other new antiviral agents // Seminars in Pediatric Infections Diseases. 2001. №12 (3) P.224-234.

25. Piret J., Laval University. Resistance of Herpes Simplex Viruses to Nucleoside Analogues:Mechanisms, Prevalence, and Management. Antimicrobialagentsandchemotherapy // Feb. 2011, P. 459–472.

26. Schaffer H.J. Acyclovir chemistry and spectrum of activity. // The Am. J. of Med., 1983, Vol. 73, №1a, p. 4-6.

Приложение А

Графики серий лиофильных сушек ацикловира

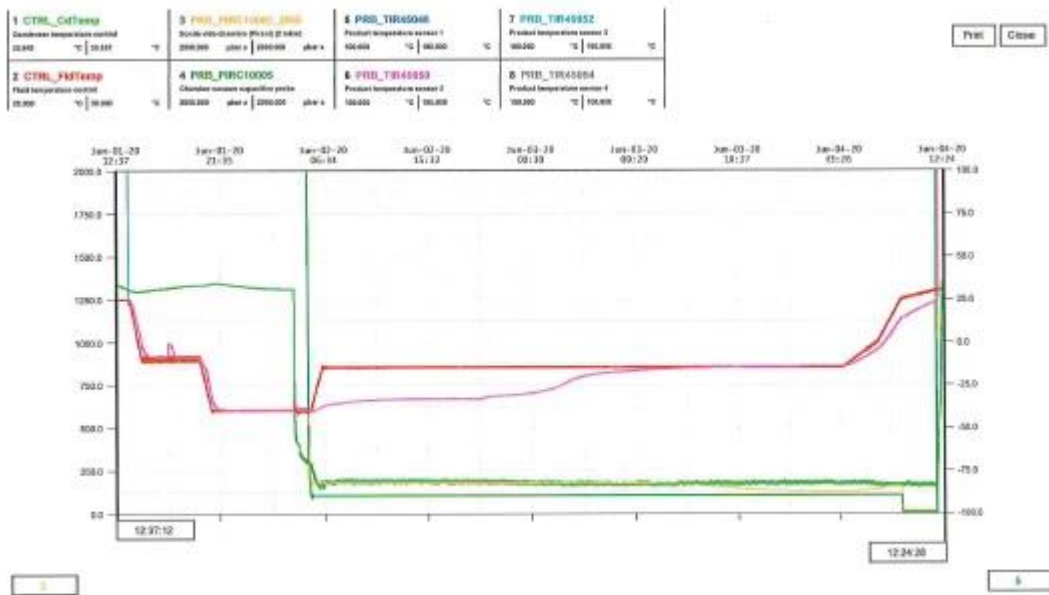


Рисунок А 1 – серия 060520 препарата ацикловир

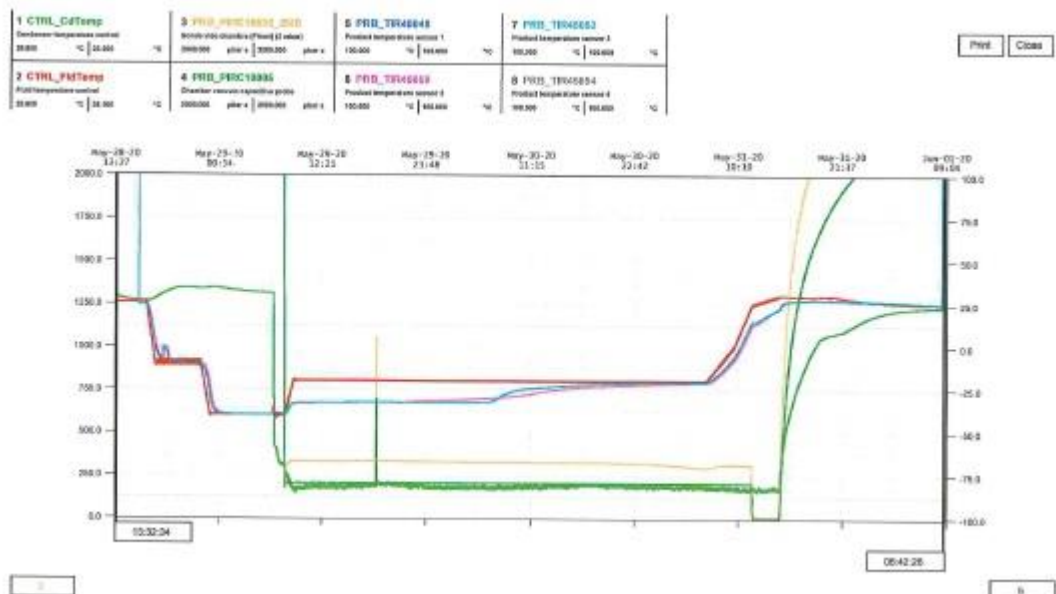


Рисунок А 2 – серия 050520 препарата ацикловир

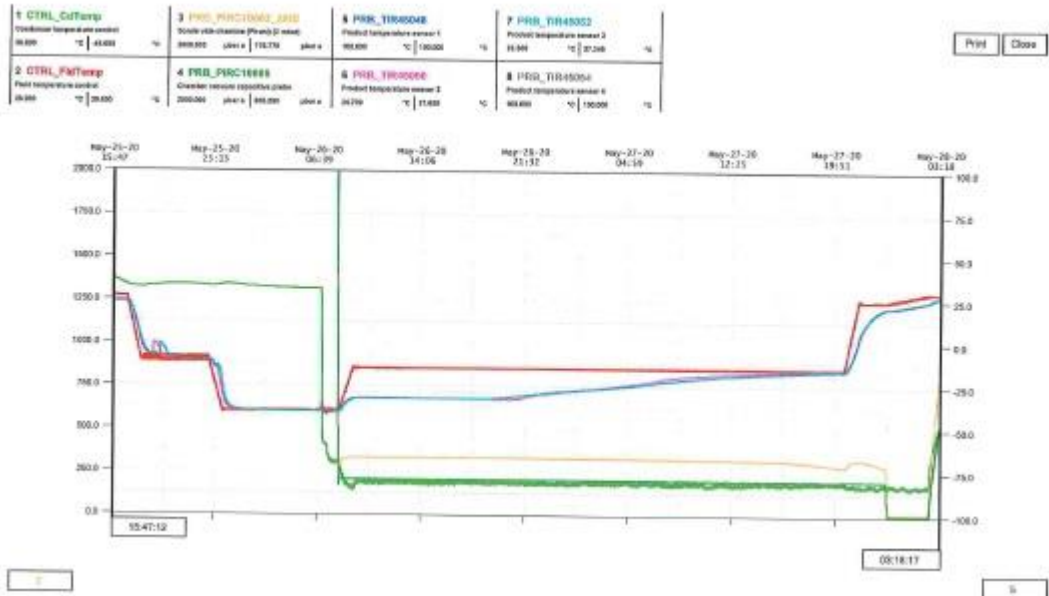


Рисунок А 3 – серия 040520 препарата ацикловир

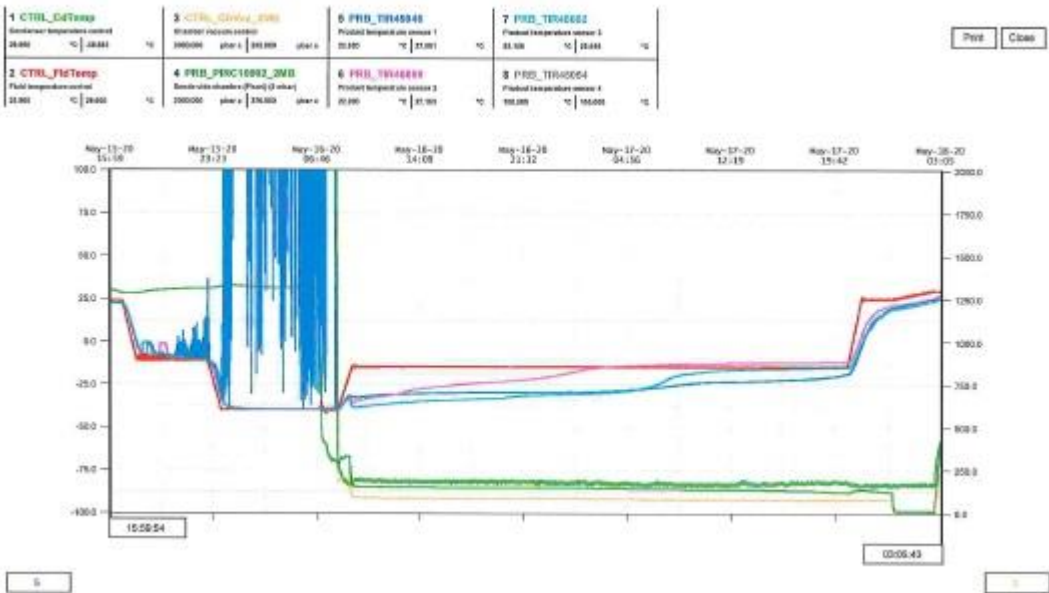


Рисунок А 4 – серия 030520 препарата ацикловир

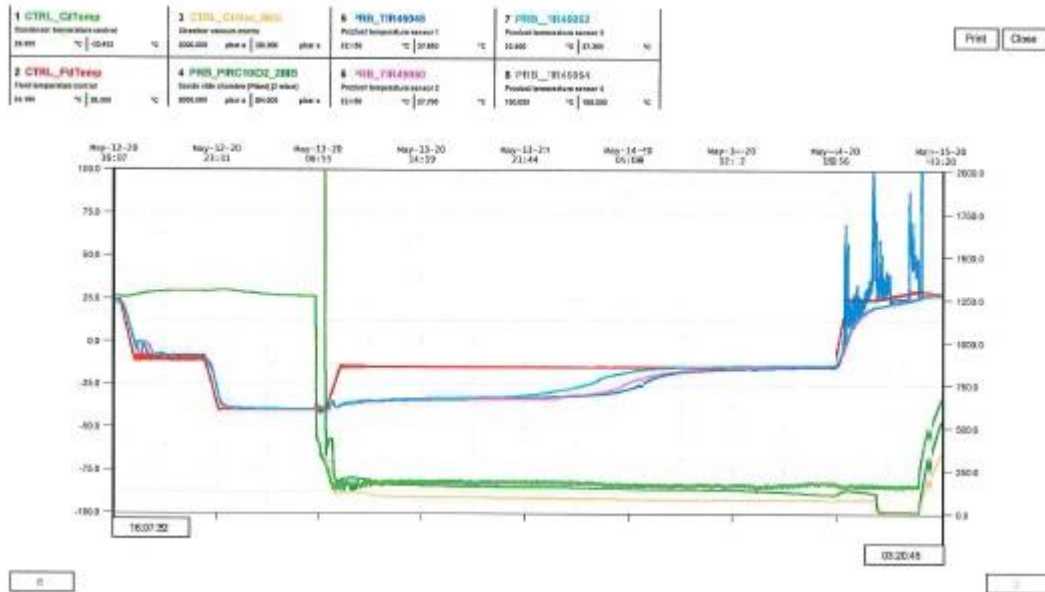


Рисунок А 5 – серия 210719 препарата ацикловир

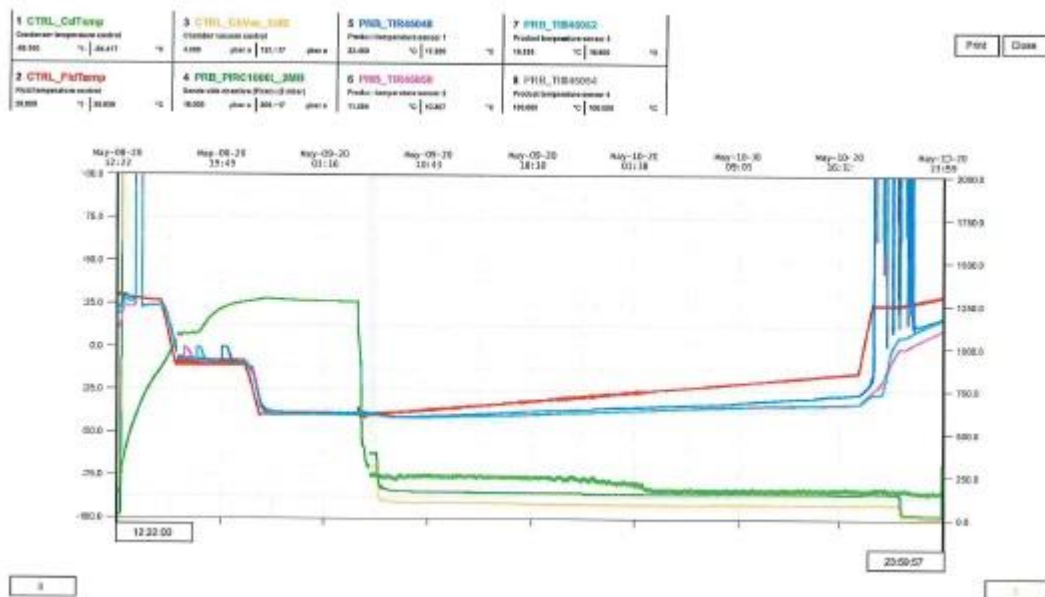


Рисунок А 6 – серия 020520 препарата ацикловир

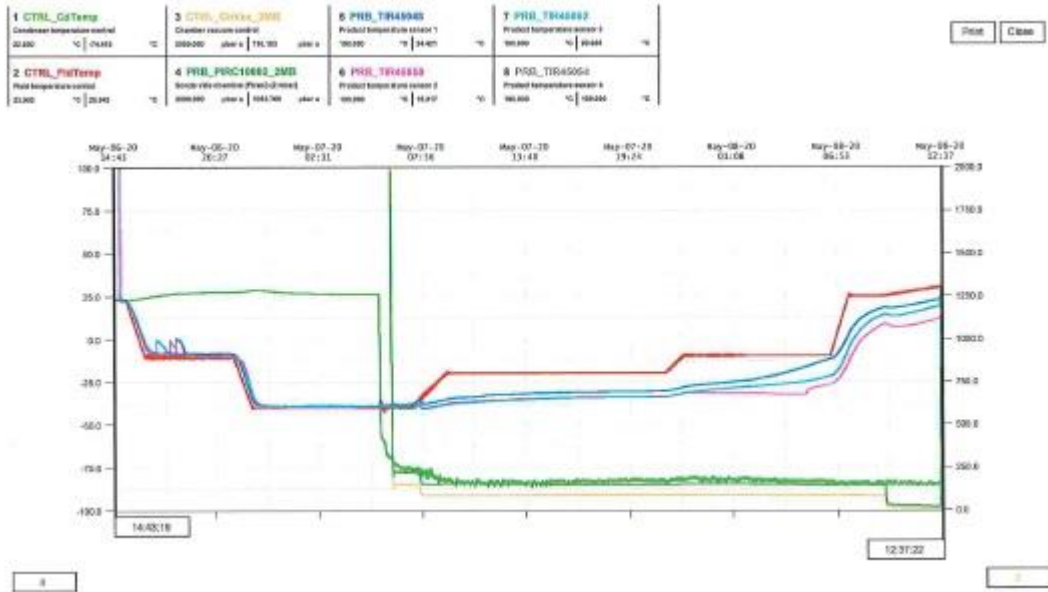


Рисунок А 7 – серия 010520 препарата ацикловир

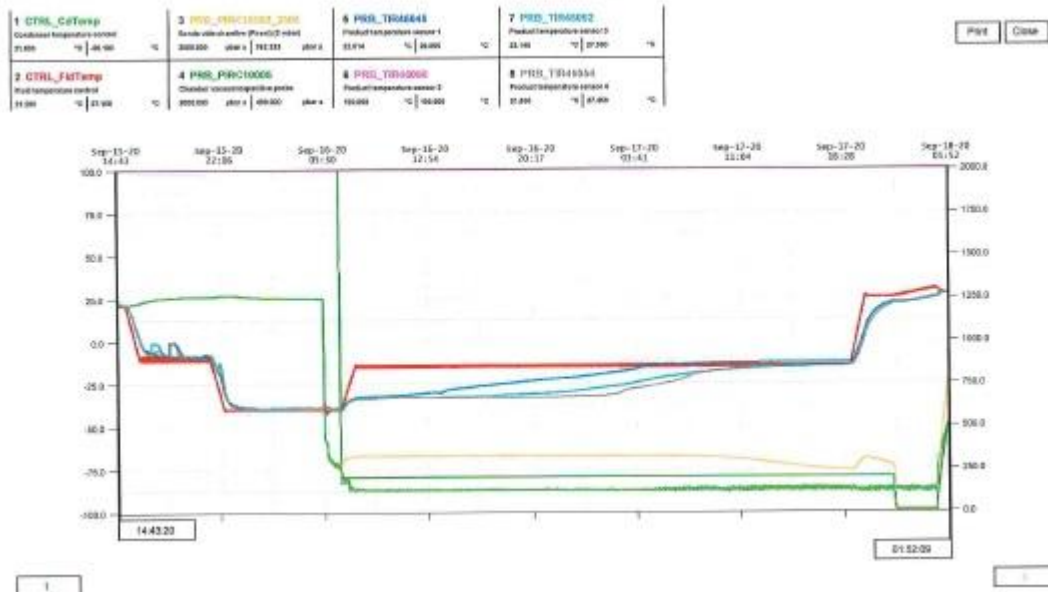


Рисунок А 8 – серия 020920 препарата ацикловир

Приложение Б
Материальный баланс

Ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 250 мг №5

Таблица Б 1 – Материальный баланс

Наименование сырья и полупродуктов	Заданная масса единицы лек. формы, мг	Рассчитанный объем серии (количество единиц лек. формы, шт.)	Рассчитанная загрузка сырья		Получено		
			кг	л	Кол-во ед. лек. формы, шт.	Масса, кг	Объем, л
А. Сырье: 1. Ацикловир (АФС-пор.) д/стер. 2. Натрия гидроксид д/стер. 3. Вода для инъекций	250 До pH 11,5-11,7		10,29 1,610 134,26	До 140	В. Готовый продукт: «Ацикловир лиофилизат для приготовления раствора для инфузий» 250 мг №5 36455 флаконов 7291 уп. № 5 в т.ч. ацикловир	9,28 9,11	
Б. Материалы: 1. Флаконы 15R 2. Пробки резиновые 3. Колпачки алюминиевые		40554 40554 40554					
					Г. Потери: 1. Ацикловир раствор 250 мг в т.ч. ацикловир 2. Ацикловир раствор 250 мг во флаконах 15R в т.ч. ацикловир 3. Ацикловир лиофилизат 250 мг во флаконах 15R в т.ч. ацикловир 4. Вода (конденсат)	2,92 0,206 5,73 0,403 0,59 0,579 127,64	2,8 5,5 131,7
ИТОГО:			146,16	140,0		146,16	140,0