

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)

Химия и технология продуктов основного органического и нефтехимического синтеза

(направленность (профиль))

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

на тему Оптимизация технологического процесса производства лекарственного
препарата Капецитабина

Обучающийся

О.А. Гукина

(Инициалы Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

К.п.н, доцент М.В. Кравцова

(ученая степень (при наличии), ученое звание (при наличии), Инициалы и Фамилия)

Содержание

Введение.....	4
1. Литературный обзор	8
1.1 Свойства капецитабина.....	8
1.1.1 Физико-химические свойства капецитабина.....	11
1.1.2 Стабильность капецитабина и его примеси	12
1.2 Составы препаратов капецитабина.....	16
1.3 Исследование влияния технологических параметров сырья на процесс изготовления твердой лекарственной формы	19
1.4 Обзор патентной информации по производству таблеток Капецитабина	27
1.4.1 US2008/0085310 A1.....	27
1.4.2 CN104739800A.....	29
1.4.3 JP6673798B2.....	31
1.4.4 WO2017025894A1	32
1.4.5 CN104644601B.....	33
1.4.6 Отчет об оценке капецитабина. TEVA, Израиль	33
1.5 Технологический процесс на ООО «ОЗОН»	34
1.5.1 Развешивание сырья.....	34
1.5.2 Сушка крахмала.....	35
1.5.3 Приготовление гранулирующего раствора	36
1.5.4 Приготовление концентрата	37
1.5.5 Приготовление смеси для таблетирования.....	37
1.5.6 Смешение и опудривание.....	39
1.5.7 Таблетирование и обеспыливание.....	40

1.5.8 Нанесение оболочки.....	41
1.6 Сравнение технологического процесса производства капецитабина .	44
2. Расчетная часть.....	46
2.1. Выбор зависимостей для расчета	47
2.2. Расчет уравнения регрессии.....	60
2.3 Экономическая эффективность	69
2.3.1. Затраты на электроэнергию	69
2.3.2. Расчет потери при браке загрузки.....	70
Заключение	73
Список используемой литературы	75
Приложение А Технологическая схема действующего процесса производства лекарственного препарата капецитабина	78

Введение

Актуальность и научная значимость настоящего исследования.

Перспективным направлением в фармацевтической промышленности является процесс создания лекарственных препаратов по аналогии с составом оригинального патентованного препарата. В данном случае препарат носит название дженерика или непатентованного лекарственного средства — это лекарство, созданное таким образом, чтобы оно было таким же, как уже продаваемое фирменное лекарство по лекарственной форме, безопасности, силе действия, способу введения, качеству, рабочим характеристикам и предполагаемому использованию. Сходства между ними помогают продемонстрировать биоэквивалентность, что означает, что дженерик работает так же и обеспечивает те же клинические преимущества, что и патентованное лекарство. Другими словами, вы можете принимать непатентованное лекарство в качестве равноценной замены его фирменному аналогу [21], [23], [27], [28], [32].

При регистрации лекарственных препаратов-дженериков проводится тщательная проверка, на предмет соответствия продукта стандартам для одобрения его производства и поступления на рынок. Важно отметить, что дженерик может иметь некоторые незначительные отличия от референтного препарата по составу вспомогательных веществ. В виду этого факта отличие по свойствам должно находиться на допустимом уровне. Эта разница является ожидаемой и клинически приемлемой, независимо от того, тестируется ли одна партия патентованного лекарственного препарата в сравнении с другой серией того же бренда или тестируется непатентованный препарат в сравнении с патентованным лекарственным средством [19], [20], [32].

Одним из эффективных препаратов при метастатическом течении рака молочной железы является капецитабин, представляющий собой производное фторпиримидина карбамата. Данное соединение проявляет свое

противоопухолевое свойство при взаимодействии с ферментами печени и опухоли, превращаясь в 5-фторурацил. Впервые патент на данный препарат с торговым названием «Кселода», получен швейцарской компанией Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд в 1993 году [14]. Ежегодно регистрируют более 1 миллиона случаев выявления рака молочной железы по все миру. Ситуация ухудшается с тем фактом, что диагностировать данное заболевание на ранней стадии клинически практически невозможно. По данным на конец 2020 года, в живых остались около 8 миллионов женщин, которым за последние пять лет был поставлен диагноз рак молочной железы. Соответственно можно сделать вывод о том, что данный вид рака является самым распространенным онкологическим заболеванием в мире, и производство капецитабина является актуальным на данный момент.

Объект исследования: промышленное производство твердой готовой лекарственной формы капецитабина.

Предмет исследования: процесс производства твердой готовой лекарственной формы на действующей площадке ООО «Озон».

Цель: Обеспечение качества продукта путем оптимизации технологических параметров процесса, в частности обеспечение однородности дозирования таблеток.

Гипотеза исследования состоит в том, что возможно провести оптимизацию процесса производства, если:

- изучить влияние состава смеси на ее технологические параметры;
- создать математическую модель процесса, с помощью которой возможно прогнозировать изменение качества смеси в зависимости от параметров процесса.

Для успешной реализации цели были сформулированы следующие задачи:

- провести анализ стабильности действующего вещества и условий его деградации и влияния технологических параметров сырья на производство препарата;

- предложить оптимизацию процесса для производства капецитабина;
- провести серию экспериментов смешения капецитабина и лактозы и представить математическую модель, описывающую изменение коэффициента неоднородности в зависимости от изменения времени и скорости перемешивания субстанции капецитабина и лактозы моногидрата;
- рассчитать экономическую эффективность предложенной оптимизации процесса производства капецитабина.

Теоретико-методологическую основу исследования составили научные работы ученого Łaszcz M., Hirianna S. G. и отчет компании TEVA в области исследования стабильности капецитабина, патенты CN104739800A, JP6673798B2, WO2013030602A1, работы Пчелинцева С. О., Badawy S., Garcia T. P по влиянию вспомогательных веществ на технологический процесс.

Базовыми для настоящего исследования явились также: работы по математическому моделированию процессов Кравцовой М.В., Дрейпера Н., Ушевой Н.В.

Методы исследования:

В исследовании применили практические и теоретические методы, с помощью которых систематизирована информация по теме исследования, определен путь оптимизации действующего технологического процесса производства и создана математическая модель в виде уравнения регрессии. Использовались методы математического анализа с применением статистической обработки, полученного уравнения.

Опытно-экспериментальная база исследования проводилась на базе Тольяттинского государственного университета.

Научная новизна исследования заключается в:

Создание регрессионной модели, описывающей процесс перемешивания смеси субстанции капецитабин и лактозы моногидрата.

Теоретическая значимость исследования заключается в:

— анализ и систематизация информации по стабильности капецитабина, технологии производства и влиянию вспомогательных веществ на технологические характеристики смеси;

— создание регрессионной модели, с помощью, которой возможно прогнозирование протекание процесса перемешивания бинарной системы капецитабин-лактозы моногидрата.

Практическая значимость исследования заключается в предложении оптимизации процесса производства лекарственного препарата капецитабина за счет увеличения времени перемешивания для улучшения однородности бинарной смеси капецитабин-лактозы моногидрата, что улучшит качество таблеток по показателю «Однородность дозированных форм».

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивались: результатами исследований.

Личное участие автора в организации и проведении исследования состоит в поиске и анализе литературы по теме исследования, в проведении расчетов, в создании регрессионной модели и ее статистической обработке, формулировке выводов.

Апробация и внедрение результатов работы велись в течение всего исследования. Статья на основе работы принята к публикации в научно-техническом журнале «Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий» в разделе «Химическая технология».

На защиту выносятся:

— математическая модель процесса перемешивания бинарной смеси капецитабина и лактозы моногидрата;

— оптимизированные условия процесса перемешивания бинарной смеси капецитабина и лактозы моногидрата.

Структура магистерской диссертации. Работа состоит из введения, 2 разделов, заключения, содержит 5 рисунков, 17 таблиц, список использованной литературы (34 источника). Основной текст работы изложен на 75 страницах.

1. Литературный обзор

1.1 Свойства капецитабина

Фторурацил, представляет собой антиметаболит, является широко используемым химиотерапевтическим агентом с активностью при различных твердых опухолях, включая опухоли головы и шеи, молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы, печени, мочевого и желудочно-кишечного трактов. Комбинированная терапия с лучевой терапией улучшила показатели выживаемости при раке головы и шеи, поджелудочной железы, желчевыводящих путей, шейки матки, пищевода и желудка по сравнению с применением одной химиотерапии. Фторурацил первоначально синтезирован в 1957 году. Цитотоксичность вызвана как включением препарата в реплицирующуюся РНК, так и истощением тимидина после связывания с ферментом тимидилатсинтазой. Препарат необходимо вводить внутривенно из-за его вариабельной абсорбции в желудочно-кишечном тракте и быстрой деградации. Фторурацил демонстрирует насыщаемую фармакокинетику, что приводит к концентрациям в плазме, которые зависят от дозы препарата, а также от скорости введения. Обнаружено, что у пациентов с колоректальным раком длительные инфузии продолжительностью от 5 до более 28 дней повышают частоту ответа с 14%, достигаемых при болюсных вливаниях, до 22%. Однако введение препарата с непрерывной инфузией осложняется больничными и/или домашними медицинскими расходами, риском инфицирования внутривенных устройств и общей нагрузкой на пациента. Чтобы преодолеть эти недостатки, но при этом обеспечить преимущества непрерывного инфузионного введения, разработаны пероральные пролекарства фторурацила [5], [16], [17].

Цель разработки состояла в том, чтобы уменьшить время внутривенного введения через пероральную дозированную форму и

повысить безопасность и эффективность путем избирательной доставки активного лекарственного средства в опухолевые клетки-мишени, тем самым щадя здоровые ткани. В 1967 г. разработан фторафур (тегафур) как первое пероральное пролекарство фторурацила. Он продемонстрировал почти полную биодоступность, а исследование фазы I у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта показало паллиативные преимущества. Однако неврологическая токсичность ограничивала дальнейшее распространение этого продукта. В настоящее время проводится оценка комбинации тегафура и урацила, ингибитора основного фермента, ответственного за деградацию фторурацила и выработку активного метаболита в центральной нервной системе.

Доксифлуридин является еще одним пероральным пролекарством, которое использует другой метаболический путь для образования фторурацила. Превращение в активное лекарство происходит с помощью фермента тимидинфосфорилазы. По сравнению со здоровой тканью более высокие уровни этого фермента экспрессируются в опухолевой ткани и кишечном тракте. Последнее приводило к ограничивающей дозе токсичности.

Капецитабин представляет собой карбаматное производное 5-фтордоксифлуридина, которое всасывается через кишечник в форме пролекарства, его структурная формула и метаболитов представлена на рисунке 1. Капецитабин метаболизируется до фторурацила через 3 стадии активации. Тимидинфосфорилаза, последний фермент, ответственный за превращение в активное лекарство, присутствует в опухолевых клетках в более высоких количествах по сравнению со здоровыми тканями. Теоретически это позволяет избирательно активировать препарат и снизить системную токсичность. Капецитабин в настоящее время является единственным пероральным пролекарством фторурацила, одобренным для использования. Препарат хорошо сочетается с фторурацилом у пациентов с метастатическим колоректальным раком с профилем токсичности,

состоящим чаще всего из желудочно-кишечных и дерматологических эффектов.

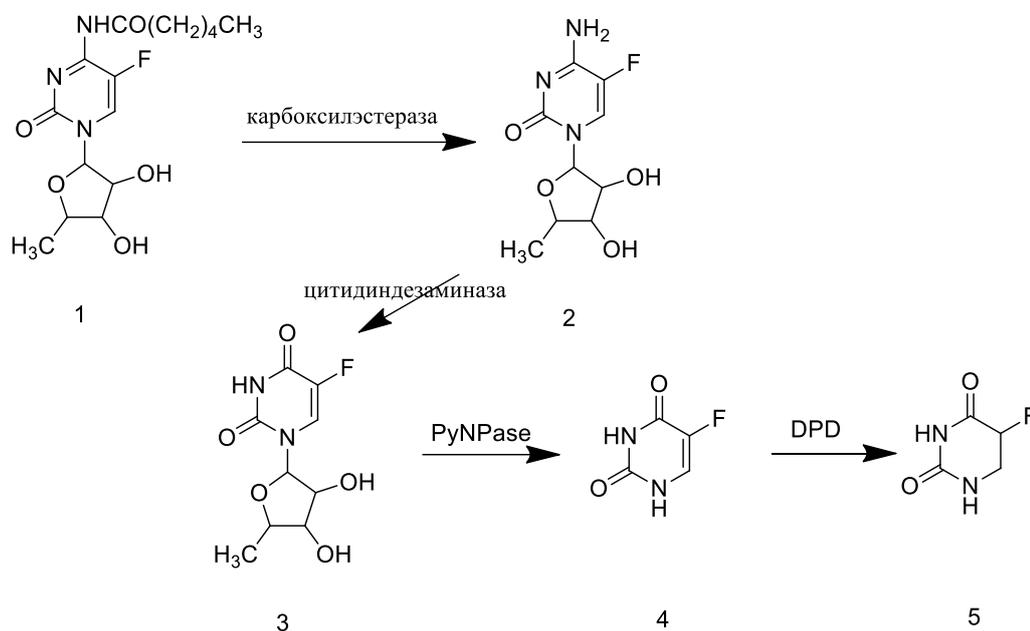


Рисунок 1 – Структурная формула капецитабина и его метаболитов.

Самые крупные исследования проведены у пациентов с метастатическим колоректальным раком и ранее подверженному лечению раком молочной железы, и они дали клинические данные, подтверждающие одобрение для использования в обеих областях. При раке простаты, почечно-клеточном раке, раке яичников и поджелудочной железе большинство доказательств получено в небольших исследованиях фазы II. Комбинированная терапия у этих пациентов оказывается более эффективной, чем монотерапия капецитабином; однако конкретные комбинации и режимы дозирования химиотерапевтических и иммунотерапевтических средств еще предстоит установить. Кроме того, частая необходимость корректировки дозы капецитабина из-за побочных эффектов как у пациентов с колоректальным раком, так и у пациентов с раком молочной железы предполагает, что более низкая начальная доза окажет эффективное действие.

Капецитабин в настоящее время зарегистрирован по четырем показаниям:

- монотерапия в первой линии лечения распространенного колоректального рака;
- адъювантное лечение пациентов со стадией III (стадия Дьюка) рака толстой кишки;
- в комбинации с доцетакселом при лечении местно-распространенного или метастатического рака молочной железы;
- в качестве монотерапии при распространенном раке молочной железы после неэффективности химиотерапии, содержащей таксан и антрациклин, или для пациентов, у которых антрациклин противопоказан.

В качестве перорального препарата капецитабин более удобен для пациентов, медсестер и врачей. Домашняя терапия оказывает положительный социальный и психологический эффект на пациентов и улучшает использование медицинских ресурсов. Рациональная разработка в лаборатории перорального препарата для домашнего применения, эффективность которого, как минимум, не уступает стандартному лечению в клинических условиях, прокладывает путь вперед для разработки современных лекарств против рака [5], [11], [12], [14], [16],[17].

1.1.1 Физико-химические свойства капецитабина

Капецитабин представляет собой белый или почти белый гигроскопичный кристаллический порошок с температурой плавления 110-121°C, растворимость которого в воде составляет 26 мг/мл при 20°C.

Аморфная форма капецитабина может быть получена спрей-сушкой кристаллического капецитабина из раствора в абсолютном этаноле. Показано, что аморфная форма капецитабина обладает аномально низкой скоростью растворения по сравнению с кристаллической.

Капецитабин обладает свойствами раздражителя и является канцерогеном [11].

1.1.2 Стабильность капецитабина и его примеси

В ходе проведения анализа литературы найдены исследования примесей капецитабина, связанных с аналитическими методами изучения стабильности.

Первое исследование проводилось с применением обращенно-фазовой ВЭЖХ, ВЭЖХ-МС системы и спектроскопии ЯМР [7]. В ходе эксперимента обнаружено, что на хроматограмме наблюдались пять пиков с процентным содержанием от 0,05 до 0,12. Стресс-исследование в кислой и щелочной средах показало отношение двух примесей к технологическому процессу получения субстанции, что подтвердили значениями массы и временами удерживания в соответствии со стандартами. Оставшиеся три примеси охарактеризованы дополнительно с помощью масс-спектропии, ЯМР-спектроскопии и ИК-спектроскопии. Согласно исследованию различают три основных родственных соединения:

- 5'-деокси-5-фторцитидин, или родственное соединение А;
- 5'-деокси-5-фторуридин, или родственное соединение В;
- 2',3'-О-карбонил-5'-деокси-5-фтор-N-(пентилоксикарбонил)-цитидин или родственное соединение С.

Хроматографирование образцов показало, что воздействие кислоты привело к увеличению концентрации примеси 1, а воздействие щелочного раствора привело к увеличению концентрации примеси 2, причем площади пиков составили 40% и 18% соответственно.

Идентификация примесей показала, что в качестве примеси 1 обнаружено соединение В (рисунок 2, 7), а в качестве примеси 2 обнаружено соединение А (рисунок 2, 6). Таким образом, воздействие щелочи приводит к деградации капецитабина с образованием соединения А (щелочной гидролиз), скорость деградации капецитабина в кислой среде выше и приводит к образованию соединения В.

На рисунке 2 показаны структурные формулы основных примесей.

Реакционным центром в капецитабине является связь –HN-COOR (карбаматная), при потере эфирной связи и пентанола образуется соединение А. В связи с этим при растворении капецитабина в абсолютном этаноле был обнаружен продукт трансэстерификации. Возможность трансэстерификации требует относиться с осторожностью к выбору вспомогательных веществ, содержащих гидроксильную группу, например, спирты.

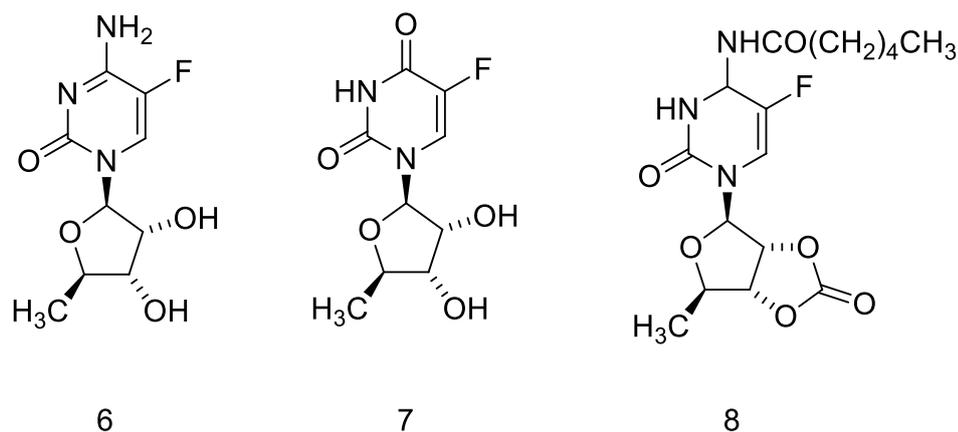


Рисунок 2 – Структурные формулы родственных соединений капецитабина

Стабильность субстанции капецитабина и препарата Кселода в климатической камере при условии ускоренного воздействия ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ и $75 \pm 5\% \text{ RH}$) в разных видах упаковки изучена в работе [9]. После 6 месяцев нахождения в климатической камере в полимерной первичной упаковке площадь пика соединения А в таблетках выросла с 0,02% на 1,9%, в таких же условиях, но в первичной упаковке на только основе алюминиевой фольги площадь пика выросла только на 0,09%. С течением времени кроме примесей увеличивается количество воды, определяемое методом титрования по Карлу Фишеру. Доказано, что основным фактором в процессе деградации капецитабина является сорбция воды, преимущественная при более высоких температуре и влажности.

На данный момент производитель в зависимости от упаковки устанавливает гарантийный срок годности фармацевтической субстанции [33]. Примеры хранения субстанции приведены в таблице 1. В

оригинальном препарате Кселода в условиях «ускоренного старения» обнаружена деградация действующего вещества с образованием соединения А, непроницаемая первичная упаковка позволила снизить скорость деградации, что отчасти связано с гигроскопичностью самой субстанции.

Таблица 1 – Срок годности и условия хранения различных субстанций капецитабина

Производитель	Страна производства	Срок годности	Условия хранения
Арти Индастриз Лимитед	Индия	4 года	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C
Хетеро Лабс Лимитед	Индия	5 лет	В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C
Шилпа Медикэр Лимитед	Индия	3 года	При температуре не выше 25°C
Сикор Сосиэта Италиана Кортикостероиди С.р.л.	Италия	5 лет	В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C, в герметичной упаковке
Квилу Тианхе Фармасьютикал Ко., Лтд.	Китай	2 года	В защищенном от света месте, при температуре не выше 30°C
Общество с ограниченной ответственностью «Натива» (ООО «Натива»)	Россия	2 года	В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C

В показателях качества препарата Кселода можно видеть пределы содержания как раз родственных соединений А и В, на рисунке 2 указаны как 6 и 7, т.е. данные соединения являются продуктами деградации капецитабина при хранении препарата.

Израильская фирма TEVA в 2012 году опубликовала отчет об оценке капецитабина [15]. В отчет вошли несколько пунктов, в том числе описание стабильности субстанции и конечного продукта. Две производственные партии капецитабина были помещены в ускоренные (40°C/75% влажности), промежуточные (30°C/65% влажности) и долгосрочные (25°C/60% влажности) условия в соответствии с руководством ICH. Партии

упаковываются в двойные полиэтиленовые пакеты, помещенные в картонную бочку. Внешний вид, идентичность ВЭЖХ, содержание воды, анализ и сопутствующие вещества контролируются во время исследований стабильности.

Были представлены долгосрочные данные за 24 месяца, промежуточные данные за двенадцать месяцев и ускоренные данные за шесть месяцев. Никаких существенных изменений ни в одном из изученных параметров не наблюдалось, и все результаты находились в пределах предложенных спецификаций как в долгосрочных, так и в промежуточных условиях. Также после шести месяцев работы в ускоренном режиме все результаты по изучаемым параметрам находились в пределах предложенных спецификаций.

Исследования фотостабильности и принудительной деградации лекарственного вещества показали, что лекарственное вещество можно считать фотостабильным в твердом состоянии.

Для готового продукта первичные исследования стабильности в соответствии с руководством ICH были начаты на двух экспериментальных партиях таблеток по 150 и 500 мг соответственно. Партии упакованы в предлагаемую блистерную упаковку из Ал/ПВХ/ПЭ/ПВДХ и хранятся при длительном хранении при температуре 25°C/относительной влажности 60%, промежуточной температуре 30°C/относительной влажности 75% и ускоренном хранении при температуре 40°C/относительной влажности 75%. Используются те же методы, что и для входного тестирования.

Сообщались следующие данные: до 18 месяцев долгосрочных, до двенадцати месяцев промежуточных и шести месяцев ускоренных данных. При длительном хранении таблетки капецитабина, расфасованные в предлагаемую блистерную упаковку, соответствуют всем спецификациям по параметрам, отслеживаемым в исследовании. Видно, лишь незначительное увеличение одной примеси (метаболит) и общего количества примесей. В промежуточном состоянии партии соответствуют спецификациям, и было

замечено только небольшое увеличение одной примеси (метаболит). В ускоренных условиях партии соответствуют всем спецификациям через 6 месяцев. Единственным исключением является увеличение для двух примесей, которые, тем не менее, остаются в установленных пределах. Некоторые результаты, выходящие за пределы спецификации, наблюдались для третьей примеси (метаболитов), общего количества примесей, растворения и анализа в некоторых протестированных партиях.

Исследование фотостабильности в соответствии с руководством ICH было выполнено для одной партии каждой дозировки. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, не считаются светочувствительными, и в связи с этим не требуется особых мер предосторожности при хранении. На основании общих результатов установлены соответствующие сроки годности и условия хранения.

1.2 Составы препаратов капецитабина

С целью определения дополнительных граничных условий возможного выбора вспомогательных веществ или алгоритма технологического процесса представляется необходимым рассмотреть составы ядер и первичной упаковки препаратов. В таблицах 2 и 3 даны составы зарегистрированных препаратов без состава пленочного покрытия [33].

В таблицах представлены составы на препараты, содержащие капецитабин в дозировке 500 мг, для производителей: ООО «ПРОМОМЕД РУС» (1), АО «ВЕРОФАРМ» (2), Dr. Reddy's (3), ООО «Нанофарма Девелопмент» (4), ООО «Озон Медика» (5), ООО «Джодас Экспоим» (6), Зентива к.с. (7), АО «Фармасинтез-Норд» (8). В таблице символ «0» означает отсутствие вещества в составе, «+» - вещество присутствует, но количество не раскрыто.

Как видно из таблицы 2, в составе оригинального препарата в качестве наполнителей используется лактоза безводная и целлюлоза

микрористаллическая, в качестве дезинтегранта выступает кроскармеллоза натрия, в качестве лубрикантов - тальк и магния стеарат, гипромеллоза может использоваться в качестве связующего или второго дезинтегранта.

Таблица 2 – Составы первых 4 препаратов Капецитабина дозировки 500 мг с действующим регистрационным удостоверением

№ производителя Наименование	1	2	3	4
	Состав, мг/таб			
Лактоза безводная	41,9	41,9	+	+
Лактозы моногидрат	0	0	0	0
МКЦ	31	31	112	102
Крахмал	0	0	0	0
Кроскармеллоза натрия	31	31	+	+
КМК натрия	0	0	0	0
PVP	0	0	0	0
CrosPVP	0	0	0	0
CoPVP	0	0	0	0
ГПМЦ	9,9	9,9	6	+
Аэросил	0	0	0	0
Тальк	0	0	0	0
Магния стеарат	6,2	6,2	+	+
ПУ	ПВХ/ПВДХ/Ал	ПВХ/Ал	ПВХ/Аclar/Ал	ПВХ/Ал

Таблица 3 – Составы вторых 4 препаратов Капецитабина дозировки 500 мг с действующим регистрационным удостоверением

№ производителя Наименование	5	6	7	8
	Состав, мг/таб			
Лактоза безводная	0	172	0	0
Лактозы моногидрат	198	0	0	102
МКЦ	260	0	60	52
Крахмал	20	15	0	0
Кроскармеллоза натрия	30	65	25	16
КМК натрия	0	0	0	31
PVP	15	0	0	0
CrosPVP	0	0	0	0
CoPVP	0	0	0	5
ГПМЦ	0	0	25	10
Аэросил	7	8	6	0
Тальк	0	14,5	0	6,5
Магния стеарат	10	8	14	7,5
ПУ	ПВХ/Ал	Ал/Ал	ПВХ/ПВДХ/Ал	ПВХ/Ал

В отчете также в качестве одного из вспомогательных веществ указана вода очищенная. Указание воды очищенной в составе может говорить о использовании влажной грануляции в технологическом процессе производства препарата, например, водным раствором гипромеллозы, или контроле ее содержания в готовой продукции в случае лабильной АФС.

В документе [1] указано, что в процессе производства таблеток Кселода используется влажная грануляция. В работе проводилось таблетирование состава, сходного с оригинальным препаратом. Авторами работы было отмечено, что смесь обладает плохой сыпучестью и таблетлируемостью – таблетки имели довольно низкую прочность на раздавливание, отмечена ламинация таблеток при увеличении усилия прессования. В паспорте качества на препарат «Кселода, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг» нет показателей качества «Вода» или «Потеря в массе при высушивании», что может говорить о устойчивости действующего вещества по отношению к воде.

Указание в составе воды очищенной может свидетельствовать о довольно значительном остаточном содержании воды после осуществления техпроцесса, которое связано с необходимостью обеспечить приемлемую таблетлируемость смеси с высоким содержанием субстанции действующего вещества в таблетках. Гипромеллоза в данном случае используется в качестве связующего, причем из-за низкой растворимости капецитабина в воде, для влажной грануляции необходимо использовать водный раствор гипромеллозы. Можно предположить, что влажной грануляции подвергается только капецитабин без наполнителей и дезинтегранта, так как в качестве одного из наполнителей выступает лактоза безводная., которая коммерчески доступна в основном для «прямого прессования».

Состав большинства дженериков качественно сходен с составом оригинального препарата. Некоторые производители вводят глидант - кремния диоксид коллоидный, для увеличения сыпучести смеси в связи с производством препарата без осуществления влажной грануляции. В

нескольких препаратах в качестве связующего используется повидон или коповидон, которые позволяют увеличить прочность таблеток. Из-за особенности метода получения повидоны содержат на концах полимерной цепи пероксидные группы, что может оказать влияние на стабильность.

Имеются препараты, в составах которых используется лактозы моногидрат вместо лактозы безводной. Использование лактозы моногидрата [25] может быть вызвано стремлением производителей увеличить прочность таблеток, которые покрываются оболочкой.

В оригинальном препарате используется первичная упаковка, представляющая собой блистер, состоящий из прозрачной двухслойной пленки (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) с ячейками под таблетки, к пленке методом термосклеивания приклеивается алюминиевая фольга.

Использование поливинилиденхлорида позволяет несколько снизить проницаемость паров воды и кислорода по сравнению с пленкой из поливинилхлорида. В основном производители дженериков также используют пленки из ПВХ или ПВХ/ПВДХ, однако встречаются пленки из трехслойного композита, содержащие тонкую алюминиевую фольгу (производитель № 6, таблица 3) и пленки на основе фторированных и хлорированных смол (производитель №3, таблица 2).

Последние 2 пленки обладают крайне низкой проницаемостью паров воды и кислорода, необходимость использования которых может быть обоснована климатом страны производителя.

1.3 Исследование влияния технологических параметров сырья на процесс изготовления твердой лекарственной формы

В процессе прессования таблеток важно, чтобы все ингредиенты были достаточно сухими, порошкообразными или гранулированными, достаточно однородными по размеру частиц и свободно текучими. Одно из наиболее важных технологических свойств таблетлируемых порошков – сыпучесть

(текучесть). Порошки с хорошей сыпучестью легко дозируются и смешиваются. Сыпучесть порошков зависит от их влажности, формы и размера частиц, а также гранулометрического состава. Материал, имеющий плохую текучесть в воронке, прилипает к ее стенкам, что нарушает ритм его поступления в матрицу. Это приводит к тому, что заданная масса и плотность таблеток будут колебаться. Порошки со смешанными размерами частиц подвержены разделению во время производственных операций из-за разной плотности, что может привести к получению таблеток с плохой однородностью содержания лекарственного средства или активной фармацевтической субстанции (АФС).

Некоторые АФС могут быть таблетированы в виде чистых веществ, но это бывает достаточно редко; большинство составов включают эксципиенты. Обычно добавляют фармакологически неактивный ингредиент (наполнитель), называемый связующим, чтобы помочь скрепить таблетку и придать ей прочность. Используют широкий спектр связующих веществ, некоторые из наиболее распространенных включают: лактозу, двухосновный фосфат кальция, сахарозу, кукурузный или картофельный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, повидон-поливинилпирролидон и модифицированную целлюлозу (например, гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу).

Часто также необходим ингредиент, который действует как дезинтегрант или разрыхлитель, чтобы способствовать диспергированию таблетки после проглатывания, высвобождая АФС для абсорбции. Некоторые связующие вещества, такие как крахмал и целлюлоза, также являются отличными дезинтегрирующими средствами.

При разработке оптимального состава для лекарственного средства возникает необходимость учитывать свойства вспомогательных веществ одновременно с разных позиций. Таким образом учитывают их взаимодействие с действующим веществом с физической точки зрения, их

свойства для таблетирования и свойства для выполнения функции таблеток [10], [25].

Для предложения оптимизации в процессе производства таблеток капецитабина рассмотрен состав препарата со стороны влияния вспомогательных веществ на каждую стадию. Так на первой стадии происходит смешение субстанции и лактоза моногидрата. При этом получается смесь обладающая плохой текучестью. В результате обращения к литературным источникам найдены работы, рассматривающие взаимосвязь состава, текучести смеси и времени перемешивания. На примере обоснования метода прямого прессования для таблеток S-амлодипина никотината авторы статьи привели зависимость однородности дозирования от состава и времени перемешивания [31]. По проведенному обзору авторы выяснили, что порошок S-амлодипина никотината имеет низкую сыпучесть и частицы разного размера и формы.

Дозировка активного вещества в таблетке низкая (10 мг на таблетку 500 мг), поэтому возникает проблема с однородностью дозирования. Авторы статьи представили 12 модельных составов с разным содержанием вспомогательных веществ, представленных в таблице 4. Смеси готовили по алгоритму: перемешивали субстанцию и наполнитель 5 минут, добавляли Карбопол или ГПМЦ и перемешивали 5 минут, вводили натрия гидрокарбонат, аэросил и магния стеарат и перемешивали еще 1 минуту. По полученном данным, представленным в таблице 5, исследования сыпучести порошка смеси определили, что субстанция не имеет влияние на изменение сыпучести, при этом наличие лактозы оказало большое влияние на уменьшение сыпучести по сравнению с наличием микрокристаллической целлюлозой. При исследовании выяснили зависимости однородности дозирования от продолжительности перемешивания измерения проводили через 5, 10, 15 и 60 минут. Данные по измерениям представлены на рисунке 3. В результате показано, что для составов 1-6 однородность дозирования осталась неизменной после 15 минут, а для составов 7-12, содержащих

лактозу из-за низкой сыпучести выявлена низкая однородность дозирования. Так же можно сделать вывод о прямой зависимости однородности дозирования от высокой сыпучести смеси и времени перемешивания, что дает фактор, который необходимо учитывать в составе препарата и выбранной технологии [31].

Таблица 4 – Состав модельных смесей амлодипина никотината

№ м.с.	АФС	ГПМЦ	Карбопол	Натрия крахмала гликолят	МКЦ	Лактоза	Натрия гидрокарбонат	Магния стеарат	Аэросил
1	10,0	100,0	-	-	307,5	-	77,3	2,6	2,6
2	10,0	-	100,0	-	307,5	-	77,3	2,6	2,6
3	10,0	-	-	100,0	307,5	-	77,3	2,6	2,6
4	10,0	75,0	-	-	332,5	-	77,3	2,6	2,6
5	10,0	-	75,0	-	332,5	-	77,3	2,6	2,6
6	10,0	-	-	75,0	332,5	-	77,3	2,6	2,6
7	10,0	100,0	-	-	-	307,5	77,3	2,6	2,6
8	10,0	75,0	-	-	-	332,5	77,3	2,6	2,6
9	10,0	-	100,0	-	-	307,5	77,3	2,6	2,6
10	10,0	-	75,0	-	-	332,5	77,3	2,6	2,6
11	10,0	-	-	100,0	-	307,5	77,3	2,6	2,6
12	10,0	-	-	75,0	-	332,5	77,3	2,6	2,6

Таблица 5 – Показатели технологических характеристик модельных смесей при наличии и отсутствии АФС

№ М.С.	Модельные смеси (М.С.)			
	Сыпучесть		Насыпная плотность	
	Смесей без АФС, г/с	Смесей с АФС, г/с	Смесей без АФС, г/с	Смесей с АФС, г/с
1	5,9±0,295	5,8±0,290	1,43±0,0715	1,44±0,0720
2	5,7±0,285	5,7±0,285	1,33±0,0665	1,35±0,0675
3	4,9±0,245	4,9±0,245	1,34±0,0670	1,35±0,0675
4	5,5±0,275	5,4±0,270	1,15±0,0575	1,12±0,0560
5	5,0±0,250	4,8±0,240	1,36±0,0680	1,38±0,0690
6	5,4±0,270	5,3±0,265	1,48±0,0740	1,52±0,076
7	3,1±0,155	3,2±0,160	1,42±0,071	1,42±0,071
8	3,3±0,165	3,4±0,170	1,40±0,070	1,41±0,0705
9	3,0±0,150	3,1±0,155	1,41±0,0705	1,43±0,0715
10	2,4±0,120	2,7±0,135	1,42±0,071	1,43±0,0715
11	2,7±0,135	2,8±0,140	1,42±0,071	1,43±0,0715
12	2,9±0,145	3,1±0,155	1,43±0,072	1,44±0,0715

Низкая однородность является результатом неравномерного распределения частиц в смеси. Некоторые исследования сосредоточены на сегрегации во время влажной грануляции.

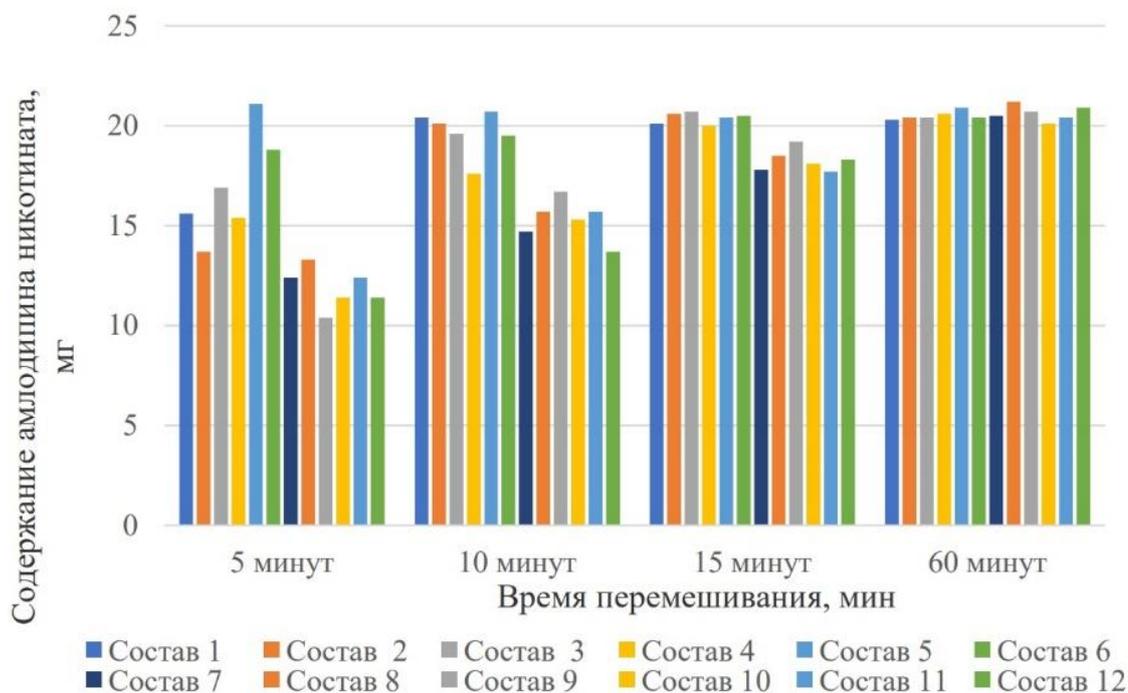


Рисунок 3 – Однородность дозирования массы для таблетирования

Химическая визуализация смесей и таблеток в ближней инфракрасной области использовалась для отслеживания разделения этензамида и лактозы при оптимальной влажной грануляции с высоким усилием сдвига (HSWG) и сверхгрануляции (в зависимости от времени и скорости импеллера). Хотя оптимальный процесс обеспечивал однородное распределение ингредиентов в таблетках, наблюдалась агломерация лактозы из-за чрезмерной грануляции во время фазы объединения, в ходе которой гидрофобные АФС отделялись. Тем не менее однородность как смеси, так и содержимого таблеток была приемлемой [8].

Ока и др. исследовали неоднородное распределение компонентов между фракциями, в которых крупные гранулы были субактивными, когда более мелкие гранулы содержали избыток ацетаминофена. Потенциал

расслоения был ниже при более высокой загрузке лекарственного средства 7% (по сравнению с 3%) и более высокой скорости импеллера (300 по сравнению с 225 об/мин) [13].

Дальнейшее исследование показало, что расслоение инициировалось на стадии сухого смешивания перед добавлением связующего, независимо от времени смешивания и от того, были ли ингредиенты загружены в HSWG в виде полностью разделенных или предварительно смешанных компонентов. Во время этой сухой фазы более мелкие частицы АФС просачивались через слой МКЦ на дно гранулятора. Окончательное неоднородное распределение АФС во фракциях гранул было результатом комбинированного влияния сегрегации в сухом слое и кинетики коалесценции гранул, роста, истирания и массового потока во время процесса HSWG. Что касается HSWG, исследование, посвященное сегрегации фракций гранул по размеру, а не распределению компонентов, изучало влияние разбавителя (лактоза или маннитол), связующего вещества (гидроксипропилметилцеллюлоза, ГПМЦ или повидон, ПВП) и метода добавления связующего (налив, капельное или опрыскивание). Наилучшее сочетание было определено как маннитол и ГПМЦ из-за более низкого содержания тонкодисперсных частиц при добавлении воды путем выливания [6], [9], [18].

По полученным данным авторами можно сделать вывод о сильном влиянии лактозы на однородность смеси. Следует отметить прямую зависимость однородности смеси, содержащей лактозу, от времени перемешивания. При переносе данной взаимосвязи на существующий процесс, возможна его оптимизация с увеличением времени перемешивания субстанции и лактозы. Кроме того, с учетом предложений патента US2008/0085310 A1, который рассмотрен ранее, улучшить показатель однородности возможно при замене лактозы на маннитол или другой подходящий сахарный спирт. В теории такая замена увеличит текучесть смеси и позволит при меньшем времени перемешивания достичь улучшения по однородности смеси.

В книге-справочнике о влажной грануляции собраны материалы из различных научных статей, касающиеся взаимосвязей разных факторов на протекание процесса гранулирования. Одним из важных аспектов процесса является изучение стабильности. В статье проводится исследование стабильности для соединений, подвергающихся деградации путем гидролиза, в сравнении с растворенной АФС в растворе для влажной грануляции. Более выраженная деградация наблюдалась в таблетках, хранившихся при 40°C/75% относительной влажности, по сравнению с условиями хранения при 40°C [3].

Более того, влажная грануляция снижала стабильность таблеток и усиливала разложение CPD-I в таблетках без карбоната натрия при 40°C. Было показано, что стабильность соединения, подвергающегося гидролитическому разложению, зависит от pH микроокружения и производственного процесса [2].

Производственный процесс, который по своей природе является дестабилизирующим для исследуемого соединения, был использован для обеспечения повышенной стабильности для конкретных составов. Выбор надлежащего модификатора pH, который обеспечивал бы желаемый pH для оптимальной стабильности, вместе с соответствующим производственным процессом, максимизирующим его эффект, имел решающее значение для стабильности лекарственной формы. В отсутствие модификатора pH скорость деградации была значительно выше из-за кислой среды, а деградация легко усугублялась потерей кристалличности и/или повышением активности воды.

Вторым направлением оптимизации может служить исследование влияния технологических параметров на стабильность сырья, из-за чего возможно образование большого количества примесей. Ранее в литературном обзоре рассмотрены работы по исследованию стабильности капецитабина и по исследованию его примесей. В виду реакционной способности капецитабина с образованием примесей следует осторожно выбирать

вспомогательные вещества. Доказано, что основным фактором в процессе деградации капецитабина является сорбция воды, преимущественная при более высоких температуре и влажности. При этом деградация наблюдается также в готовой форме.

Влияние процесса влажной грануляции на стабильность CPD-I, представлено на рисунке 4.

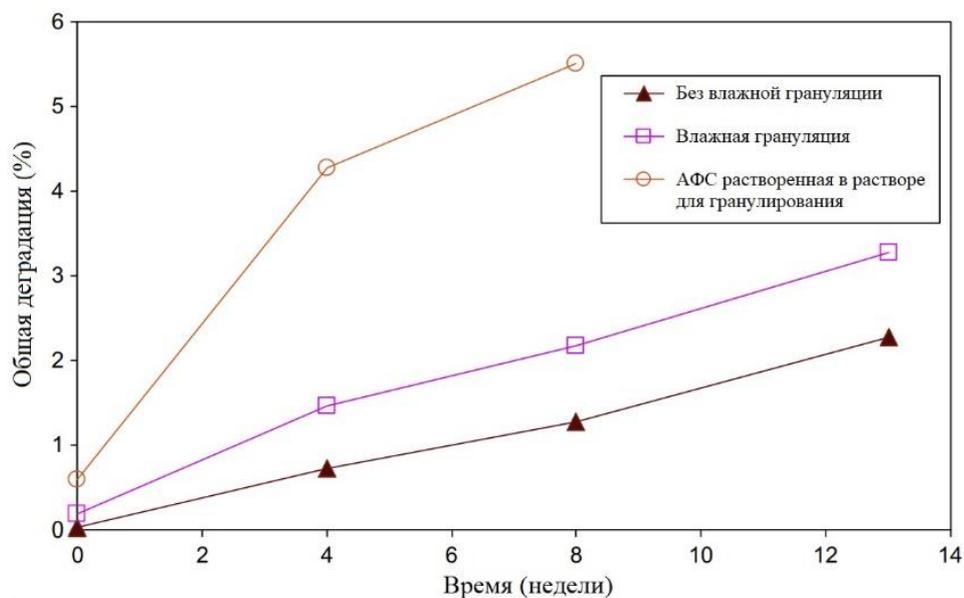


Рисунок 4 – Влияние процесса влажной грануляции на стабильность CPD-I

Поскольку таблетка покрывается пленочной оболочкой, исследование готовой продукции на количество воды не производится. При этом происходит строгий контроль содержания воды в используемой субстанции и после стадии высушивания гранулята для определения остаточной влажности. Соответственно, имеет смысл рассмотреть влияние процессов грануляции и сушки на стабильность субстанции.

1.4 Обзор патентной информации по производству таблеток Капецитабина

1.4.1 US2008/0085310 A1

Держатель патента: Хоффман-Ля Рош.

В патенте на изобретение [1] предложен состав таблетки с пленочной оболочкой, содержащей капецитабин и как минимум один разрыхляющий агент, выбранный из группы, включающей: кросповидон (размер частиц <math><15-400\text{ мкм}</math>), кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, Pharmaburst® или любую их комбинацию вместе с другими вспомогательными веществами. Эта таблетка распадается в воде при 37°C . в аппарате для определения распадаемости согласно Американской фармакопее менее чем за 2 минуты и имеет твердость 8-13 сильных единиц Кобба. В патенте представлены несколько вариантов предполагаемых составов препарата. В том числе авторы патента указывают возможность производства препарата с той же эффективностью без использования лактозы для применения лекарственного средства людям с непереносимостью лактозы.

Для первых предложенных составов 1-6 описан следующий процесс получения.

Смешивают капецитабин с безводной лактозой и частью кросповидона. Растворяют гипромеллозу в очищенной воде.

Гранулируют смесь, полученную на этапе 1, с раствором для гранулирования, полученным на этапе 2. Проводят мокрое измельчение гранулята из шага 3.

Высушивают и измельчают гранулы из шага 4.

Смешивают гранулы, полученные на этапе 5 с Pharmaburst®, остатком кросповидона, маннитолом, микрокристаллической целлюлозой, аспартамом, сахаринатом натрия, ванилином, смесью горького маскирования и клубничным ароматизатором.

Просеивают стеарат магния, добавляют его к смеси, полученной на этапе 6, и перемешивают. Спрессовывают смесь для таблетирования, полученную на этапе 7, в ядра. Готовят суспензию пленочного покрытия путем диспергирования смеси пленочного покрытия в очищенной воде. Наносят пленочное покрытие на ядра из шага 8, используя суспензию для пленочного покрытия из шага 9.

Следующие композиции 7-12 представляют собой предпочтительные составы в пересчете в мг на массу таблетки, в которых лактоза заменена маннитолом.

Процедура аналогична примерам 1-6, за исключением того, что безводную лактозу заменяют маннитолом на этапе 1.

Сравнение времени распада таблеток представленных составов проводили с референтным препаратом Кселода производства Хоффман-Ля Рош. В таблице 6 сведены предлагаемые в патенте составы на препарат.

Таблица 6 – Предлагаемые составы и состав референтного препарата в сравнении по временам распада

Компоненты	Состав 6	Состав 12	Состав 18	Кселода
Капецитабин, мг	500,00	500,00	500,00	500,00
Лактоза безводная, мг	142,88	-	-	н/д
Гипромеллоза, мг	14,28	14,28	14,28	н/д
Кросповидон, мг	150,00	150,00	250,00	н/д
Pharmaburst®, мг	357,20	357,20	-	н/д
Маннитол, мг	92,84	235,72	235,72	н/д
Микрокристаллическая целлюлоза, мг	187,28	187,28	329,04	н/д
Стеарат магния, мг	32,88	32,88	29,64	н/д
Аспартам, мг	62,16	62,16	62,16	н/д
Сахарин натрия, мг	12,88	12,88	12,88	н/д
Ванилин, мг	31,44	31,44	21,44	н/д
Горькая маскирующая смесь, мг	5,88	5,88	5,88	н/д
Клубничный ароматизатор, мг	11,88	11,88	11,88	н/д
Очищенная вода, мг				н/д
Вес ядра, мг	1601,60	1601,60	1482,92	н/д
Пленочная оболочка опадрай розовый, мг	30,03	32,03	29,66	н/д
Очищенная вода, мг	178,10	178,10	168,07	н/д
Общий вес таблетки, мг	1633,63	1633,63	1512,58	н/д
Время распада таблетки, мин	0,9	1,8	1,3	11,6

1.4.2 CN104739800A

Держатель патента: Chengdu Easton Bio Pharmaceuticals Co., Ltd.

Данный патент на изобретение раскрывает состав таблетки капецитабина и способ ее получения [29].

Состав каждой таблетки капецитабина включает следующие исходные вещества: 500,0 мг капецитабина, 24,0 мг лактозы, 20,0 мг натрий карбоксиметилцеллюлозы, 45,0 г гидроксипропилметилцеллюлозы, 10,0 мг поливинилполипирролидона, 10,0 мг высокодисперсного порошка силикагеля и 3,5 мг гидрогенизированное касторовое масло.

Способ получения включает следующие этапы: измельчение, загрузку, смешивание, гранулирование, сушку, гранулирование, полное смешивание, таблетирование и покрытие. Состав таблеток капецитабина оказывает положительный эффект, заключающийся в том, что решаются проблемы больших колебаний массы таблетки и легкости разрушения, вызванные прямым таблетированием порошка; за счет добавления гидрогенизированного касторового масла и тонкоизмельченного порошка силикагеля улучшается подвижная фаза; повышена однородность основных лекарственных средств; добавленный поливинилполипирролидон является разрыхляющим агентом в таблетке; и может быть обеспечено постоянство характеристик растворения таблетки капецитабина и имеющихся на рынке продуктов.

Способ приготовления композиции таблеток капецитабина включает следующие этапы:

— измельчение через сито 60 меш субстанции капецитабина, взвешивание количества капецитабина по составу для последующего использования;

— приготовление для загрузки: лактозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, гипромеллозы - просеивают через сита 60 меш, взвешивают лактозу в количестве, указанном в составе, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гипромеллозу для последующего использования;

взвешивают поливинилполипирролидон нужного количества, смешивают с 5% водным раствором (вес/вес) для последующего использования;

— смешивают полученные смеси на этапе (1) и на этапе (2): каждую из них одновременно добавляют в гранулятор с мокрым смешиванием, смешивают в сухом виде в течение 10 мин;

— гранулирование: в гранулятор с влажным смешиванием добавляют 5% раствор поливинилполипирролидона, перемешивают 5 ~ 10 минут, гранулируют с помощью вибрационного гранулятора с ситом 18 меш;

— высушивание: сушат при 60°C, с контролем влажности 2% ~ 4%;

— гранулирование: гранулируют с поперечным колебанием, гранулят с ситом 18 меш;

— смешение: к гранулам добавляется микропорошок силикагеля и гидрогенизированное касторовое масло в количестве рецепта, используется трехмерный гибридный смеситель, смешивая 10 ~ 30 минут;

— таблетирование: используют роторный таблеточный пресс, давление: 5,0 ~ 7,0 кН. Производится жесткий контроль таблеток: теоретический вес $\pm 5\%$;

— покрытие оболочкой: для раствора покрытия получают Opadry (II 03A14380), добавляют раствор покрытия, который смешивают с водой 12% (вес/вес) и перемешивают для последующего использования. Оболочку предварительно нагревают до 60°C, таблетку высыпают в предварительный нагрев в оболочку (температура листового слоя около 35°C ~ 40°C), начинают гидроструйное покрытие, останавливают во время взвешивания до 1,5% ~ 2,0%.

Достоинство настоящего изобретения заключается в том, что капецитабин становится влажным, горячим и нечувствительным, поэтому возможно влажное гранулирование, решает проблему изменения веса таблетки, которая является большой, легко расщепляется в виду того, что существует прямое прессование порошка. При этом добавление

гидрогенизированное касторовое масло и микропорошок силикагеля, улучшают подвижную фазу гранулы, добавляет однородность основного агента. Поливинилполипирролидон является супер-дезинтегрантом в таблетке, и его добавление может гарантировать, что таблетки капецитабина соответствует указанным требованиям качества.

1.4.3 JP6673798B2

Держатель патента: Nippon Kayaku Co Ltd

Данный патент на изобретение описывает предлагаемый состав и метод получения таблеток капецитабина с пленочной оболочкой [30]. Целью настоящего изобретения является создание фармацевтического препарата с пленочным покрытием, содержащего капецитабин в качестве активного ингредиента, который подавляет задержку элюирования из-за пленочного покрытия.

Приведенный алгоритм получения непокрытой таблетки:

— капецитабин, безводную лактозу, кристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу смешивают и гранулируют в псевдооживленном слое. Грануляцию проводили водным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы;

— полученные гранулы высушивают;

— стеарат магния смешивают с гранулами для получения гранул для таблетирования. Гранулы для таблетирования были изготовлены с помощью таблетировающей машины;

— гидроксипропилметилцеллюлозу, тальк и оксид титана диспергируют в очищенной воде для подготовки жидкости для покрытия. Этот покрывающий раствор напыляют на неподготовленную таблетку таким образом, чтобы масса таблетки после распыления составляла примерно 380 мг.

Полученная таблетка, покрытая пленочной оболочкой, имеет состав:
300 мг капецитабина, 25,5 мг безводной лактозы, 15,0 мг кристаллической целлюлозы, 15,0 мг кроскармеллозы, 7,5 мг

гидроксипропилметилцеллюлозы, 7,0 мг стеарата магния и 8 мг гидроксипропилметилцеллюлозы (ТС-5R).

В результате использования данного состава оболочки подавлена задержка растворения таблеток.

1.4.4 WO2017025894A1

Держатели патента: Intas Pharmaceuticals Ltd.

Настоящее изобретение относится к таблеткам с пролонгированным высвобождением, содержащим капецитабин, где растворение капецитабина из указанных таблеток продлевается по меньшей мере до 12 часов [4]. Кроме того, настоящее изобретение раскрывает способ приготовления указанных таблеток:

- смешивание капецитабина и вспомогательных веществ;
- гранулирование смеси, полученной в этапе 1 с использованием связующего раствора;
- смешивание смазывающего вещества с гранулами, полученными на этапе 2;
- прессование смешанных гранул, полученных на этапе 3, с получением таблеток;
- нанесение покрытия с модифицированным высвобождением на таблетку, полученную на этапе 4.

Один из предлагаемых вариантов состава на таблетку с пролонгированным действием, содержащую 500 мг капецитабина: Капецитабин 500,00 мг; Целлюлоза микрокристаллическая 26,00 мг; Гидроксипропилметилцеллюлоза 70,00 мг; Гидроксипропилметилцеллюлоза 6 сП 20,00 мг; Очищенная вода q.s. ; Гидроксипропилметилцеллюлоза 70,00 мг; Тальк 7,00 мг; Стеарат магния 7,00 мг; Пленочное покрытие 20 мг. Общая масса 1 таблетки с покрытием 720 мг.

Для данного состава описан способ получения:

- капецитабин, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ К4М) тщательно смешивают для получения однородной смеси;
- гидроксипропилметилцеллюлозу 6 сП растворяют в очищенной воде и используют для гранулирования смеси стадии 1;
- гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ К4М) и тальк просеивают и надлежащим образом смешивают с гранулами на этапе 2;
- стеарат магния перемешивают с материалами этапа 3;
- смесь со смазкой, полученная на этапе 4, спрессовывают в таблетку;
- пленочное покрытие наносят на прессованные таблетки этапа 5.

1.4.5 CN104644601B

Держатель патента: Shandong New Time Pharmaceutical Co Ltd

Данный патент на изобретение описывает предполагаемые способы получения стабильных таблеток капецитабина с быстрой распадаемостью [29]. Описанная таблетка капецитабина готовится следующим образом: Капецитабин и разрыхлитель хорошо смешивают, затем добавляют соответствующее количество этанола, гранулируют, сушат; высушенные частицы добавляют в псевдооживленный слой, а второй слой содержит ПВП, раствор ацетата целлюлозы или растворимого спиртового покрытия; после частичного покрытия смешивают с дезинтегрантом, наполнителем, смазкой и спрессовывают в таблетки.

По сравнению с предшествующим уровнем техники таблетка имеет высокую скорость растворения и не подвержена влиянию влажности, проста в обработке и подходит для массового производства.

1.4.6 Отчет об оценке капецитабина. TEVA, Израиль

Данный документ не является патентом на изобретение, но содержит информацию разработке проекта таблетки капецитабина [15].

В отчете представлена информация о разработке капецитабина как продукта. Вспомогательные вещества, вошедшие в состав, являются общими

для данного вида лекарственных форм и их использование можно считать оправданным. Кроме того, вспомогательные вещества ядра таблетки качественно такие же, как и в референтном продукте. Состав был оптимизирован путем изменения количества внутри- и внегранулярных наполнителей. Испытание растворения использовалось в качестве инструмента для выбора подходящих составов, демонстрирующих сходные профили растворения с референтным продуктом. Выбран метод влажной грануляции, чтобы предотвратить сегрегацию и избежать проблемы гомогенности, а окончательная формула и процесс были оптимизированы для достижения приемлемой прессуемости и желаемых профилей растворения. Таблетки упакованы в блистеры из ПВХ/ПЭ/ПВДХ-алюминия [5].

Способ изготовления считается стандартным, включающим смешивание, влажную грануляцию, сушку, смешивание и прессование. Используется стандартное оборудование.

Производственный процесс был проверен на двух опытно-промышленных партиях соответствующей концентрации с использованием промышленного оборудования.

1.5 Технологический процесс на ООО «ОЗОН»

1.5.1 Развешивание сырья

Процесс развешивание сырья осуществляют в помещении развешивания сырья участка твердых нестерильных лекарственных форм.

В отдельные технологические емкости на откалиброванных весах отвешивают сырье, указанное в таблице 7.

Таблица 7 – Сырье для производства лекарственного препарата «Капецитабин»

Сырье	Количество сырья, кг
Капецитабин	171,635
Лактозы моногидрат	67,967
Крахмал картофельный	8,413
МКЦ	87,500
Кремния диоксид коллоидный	2,356
Кроскармеллоза натрия	10,096
Магния стеарат	3,365
Повидон – К25	5,149
Вода очищенная	20,192
Изопропанол	17,163

При взвешивании контролируется внешний вид сырья на отсутствие механических включений согласно требованиям.

1.5.2 Сушка крахмала

Сушку крахмала картофельного осуществляют на установке СГ-30М (СГ).

Перед началом процесса подготавливают сушилку-гранулятор к работе и устанавливают резервуар с крахмалом картофельным в количестве 8,431 кг в сушилку-гранулятор;

Набирают требуемую программу:

- частота встряхивания рукавных фильтров – 2 Гц;
- периодичность встряхивания рукавных фильтров при сушке – 120 с;
- время встряхивания – 3 с;
- температура входящего воздуха – 80 °С;
- время сушки – 60 мин.

После включения вентилятора продукт в камере (резервуаре) сушится псевдооживлением Интенсивность псевдооживления устанавливают вручную путем изменения расхода воздуха заслонкой за счет поворота регулировочной рукоятки, которая находится на боковой поверхности сушилки. Картину «кипения» продукта наблюдают через смотровое окно.

Расход воздуха устанавливают таким образом, чтобы «кипящий» слой продукта находился в пределах резервуара и унос частиц в фильтр должен быть минимальным. Псевдооживление и сушка осуществляется потоком воздуха, создаваемым вентилятором. Воздух, поступающий в камеру псевдооживления, предварительно очищается воздушным фильтром и нагревается до заданной температуры калорифером.

В процессе работы рукавный фильтр периодически по программе встряхивается, накопленный в нем продукт возвращается в резервуар.

Сушка крахмала картофельного происходит до получения остаточной влажности 1,0 %.

Внешний вид крахмала картофельного контролируется на отсутствие механических включений.

1.5.3 Приготовление гранулирующего раствора

Гранулирующим раствором для таблетной смеси Кабецитабина служит раствор повидона, который готовится в реакторе MSP 70.

Перед началом работы внутреннюю поверхность камеры реактора обрабатывают этиловым спиртом 76 %.

В реактор загружают воду очищенную в количестве 20,192 кг, повидон-K25 в количестве 5,149 кг и изопропанол в количестве 17,163 кг. На панели управления, вращая ручку инвентора выставляют обороты мешалки 10 об/мин и перемешивают содержимое в течение 40-80 мин.

После окончания процесса приготовления раствора сливают готовый раствор через капроновую ткань в технологическую емкость.

Внешний вид раствора контролируется на отсутствие механических включений.

Готовый раствор развешивают на 14 частей по 1,145 кг на стадию смешивания и первичной грануляции, и на 14 частей по 1,891 кг на стадию сушки и вторичной грануляции. Раствор используют в течение 8 часов.

1.5.4 Приготовление концентрата

Концентрат готовят в смесителе ЦП-600-01 и калибруют на грануляторе JFZ-500B.

В смеситель загружают капецитабин в количестве 12,260 кг и лактозы моногидрат в количестве 4,855 кг.

Компоненты перемешивают в смесителе в течение 90 секунд при скорости 500 об/мин. По истечении времени выгружают содержимое смесителя и взвешивают.

Внешний вид концентрата контролируется на отсутствие механических включений.

Емкость с концентратом пропускают через гранулятор, на котором устанавливают сетку с диаметром 0,6 мм, суммарную высоту зазора шайб 15-16 мм и скорость вращения шнека 8-9 ед.

Данную операцию повторяют 14 раз. Готовый концентрат, полученный в результате прохождения этой операции, взвешивают и передают на стадию смешивания и первичной грануляции.

1.5.5 Приготовление смеси для таблетирования

Данный процесс включает две стадии:

- смешение и первичная грануляция.
- сушка и вторичная грануляция.

Смешение и первичная грануляция.

Операцию смешение и первичное гранулирование осуществляют в смесителе ЦП-600-01.

В смеситель загружают концентрат в количестве 17,115 кг и через воронку смесителя медленно в течение 60 сек. вводят раствор повидона в количестве 1,145 кг.

Компоненты перемешивают в смесителе, в течение 30 сек. По истечении времени перемешивания выключают смеситель и выгружают содержимое смесителя. Внешний вид смеси контролируется на отсутствие механических включений.

Технологическую операцию смешивания и первичной грануляции повторяют 14 раз. Смесь, полученную в результате прохождения этой операции, передают на стадию сушки и вторичной грануляции.

Сушка и вторичная грануляция.

Процесс сушки и вторичной грануляции осуществляют в сушилке-грануляторе СГ-30 с последующей калибровкой на грануляторе JFZ-500B.

Набирают требуемую программу:

- частота встряхивания рукавных фильтров – 2 Гц;
- периодичность встряхивания рукавных фильтров при сушке – 120 сек;
- время встряхивания – 3 сек;
- температура входящего воздуха – 60 °С;
- время предварительной сушки – 5 мин.

После завершения предварительной сушки, полученный гранулят пропускают через гранулятор, на котором устанавливают сетку с диаметром 2,0 мм, суммарную высоту шайб 15-16 мм и скорость вращения шнека 4-5 ед.

Далее технологическую емкость с откалиброванным гранулятом вновь передают в сушилку-гранулятор на грануляцию. В бак для жидкости заливают раствор повидона в количестве 1,891 кг.

Резервуар с продуктом на тележке устанавливается в сушилку.

Набирают требуемую программу:

- частота встряхивания рукавных фильтров – 2 Гц;
- периодичность встряхивания рукавных фильтров при грануляции – 120 сек;
- периодичность встряхивания рукавных фильтров при сушке – 120 сек;
- время встряхивания – 3 сек;
- время грануляции – 13-15 мин.

После запуска оборудования регулируют интенсивность псевдоожижения путем изменения расхода воздуха за счет постепенного поворота регулятора скорости вентилятора в сторону возрастания значений на дисплее контроллера. Устанавливают расход воздуха таким образом, чтобы «кипение» смеси происходило по всему объему корзины, но верхняя граница «кипящего» слоя продукта находилась на уровне форсунки.

Включают подачу гранулирующего раствора. Регулируя работу насоса-дозатора, устанавливают расход гранулирующего раствора 0,13-0,14 кг/мин.

После израсходования всего количества гранулирующего раствора в баке - закрывают кран подачи раствора, выключают насос-дозатор, останавливают работу сушилки-гранулятора.

Запускают процесс сушки, устанавливая время сушки – 2-10 мин. Сушка гранулята происходит до получения остаточной влажности 0,3-0,7 %.

Внешний вид гранулята контролируется на отсутствие механических включений.

Готовый гранулят выгружают в подготовленную технологическую емкость и пропускают через гранулятор, на котором устанавливают сетку с диаметром 2,0 мм, суммарную высоту зазора шайб 15-16 мм и скорость вращения шнека 4-5 ед.

Технологическую операцию сушки и вторичной грануляции повторяют 14 раз. Калиброванный гранулят, полученный в результате прохождения этой операции, передают на стадию смешения и опудривания.

1.5.6 Смешение и опудривание

Операцию смешение и опудривание осуществляют в двухконусном смесителе DVC 1000.

В смеситель поочередно загружают семь частей гранулята и половину расчетного количества МКЦ, затем остальные семь частей гранулята и вторую половину МКЦ. Устанавливают время перемешивания 20 мин и скорость вращения смесителя 10 об/мин.

Затем через загрузочный люк, вручную стараясь избежать пыления, загружают смесь опудривателей в количестве 15,817 кг и крахмал картофельный сушеный в количестве 6,731 кг. Устанавливают время опудривания 5 мин при той же скорости вращения смесителя.

Готовую опудренную смесь для таблетирования выгружают в бочки с полиэтиленовым пакетом внутри. Измеряется влажность смеси, которая должна составлять от 0,3 до 0,7 % и проверяет внешний вид смеси на отсутствие механических включений.

Отбирается проба для проведения анализа согласно спецификации по показателю «Количественное определение». После получения положительных результатов из контрольной лаборатории бочки со смесью для таблетирования передают на стадию таблетирования и обеспыливания. Потери на стадии смешивания и опудривания составляют 1,0 %.

1.5.7 Таблетирование и обеспыливание

Смесь для таблетирования таблетуют на роторном таблетпрессе КР200/13.

Получают необходимое количество ядер средней массы при минимальном усилии прессования, останавливают пресс, определяют массу, рассчитывают отклонения от средней массы, результаты сверяют с требованиями.

В случае несоответствия значений массы ядер продолжают регулировку массы ядер путем вращения рукоятки глубины заполнения матрицы.

Запускают пресс. Регулируют усилие прессования путем вращения рукоятки регулировки основного давления. Получают необходимое количество ядер, останавливают пресс, измеряют высоту ядер с помощью микрометра, результаты сверяют с требованиями. В случае несоответствия продолжают регулировку усилия прессования. Измеряют прочность ядер с помощью твердомера, которая должна соответствовать спецификации. В случае несоответствия корректируют ее до нужной величины путем

изменения давления прессования. Оценивают внешний вид на соответствие требованиям.

Проводят испытание с помощью устройства контроля распадаемости, сверяют с требованиями. В случае несоответствия полученного результата регулируют давление прессования. В случае несоответствия показателя распадаемости требованиям спецификации после регулировки давления, сообщают мастеру смены.

Убедившись в соответствии качества ядер требованиям спецификации, приступают к основной работе. Выбирают автоматический режим работы прессы.

По мере расхода, смесь для таблетирования периодически загружают вручную совком по стенке загрузочных бункеров машины и следят за тем, чтобы бункеры всегда были заполнены смесью. Это обеспечивает равномерность засыпки гранулята в матрицы, сокращает колебания в массе отдельных ядер и обеспечивает их одинаковую прочность.

Для равномерного распределения смеси в матрицы, загрузка питателя должна быть не более чем на 3/4 своего объема. Во время производственного процесса контроль качества ядер осуществляют в соответствии с требованиями.

Годный полупродукт (обеспыленные ядра) собирают в подготовленную бочку с полиэтиленовым пакетом внутри и передают на стадию нанесения оболочки.

1.5.8 Нанесение оболочки

Приготовление пленочного раствора.

В технологические емкости на откалиброванных весах отвешивают сырье, указанное в таблице 8.

Таблица 8 – Сырье для приготовления пленочного раствора

Сырье	Количество сырья, кг
Гипромеллоза	0,987
Макрогол-4000	0,242
Титана диоксид	0,502
Вода очищенная (на р-р ГПМЦ)	5,712
Вода очищенная (на р-р)	0,635
Изопропанол	6,346

Взвешивание в заданном количестве каждого из перечисленных ингредиентов повторяют семь раз.

В технологическую емкость загружают воду очищенную в количестве 5,712 кг и гипромеллозу в количестве 0,987 кг. Содержимое емкости перемешивают в течение 3 ч.

Затем в технологическую емкость загружают очищенную воду в количестве 0,635 кг и макрогол-4000 в количестве 0,242 кг. Содержимое емкости перемешивают в течение 3 мин.

Полученный раствор гипромеллозы, раствор макрогола, изопропанол в количестве 6,698 кг и титана диоксид в количестве 0,502 кг загружают в коллоидную мельницу АКП. Продолжительность цикла перемешивания 10 мин.

Нанесение оболочки

Нанесение оболочки на ядра капецитабина 150 мг и 500 мг производится на установке ВГ-80 или ВГ-150.

В перфорированный барабан загружают - 1/7 часть ядер для ВГ-80, или 1/4 часть ядер для ВГ-150.

Устанавливают параметры нанесения покрытия аппарата ВГ-80, представленные в таблице 9.

Таблица 9 – Параметры нанесения покрытия

Процессы	нагрев	покрытие	сушка
Время, мин	5-12	180-321	0-10
Скорость вращения барабана, об/мин	1-2	3-6	1
Температура входящего воздуха установленная, °С	65-75	60-65	0
Температура слоя таблеток по прибору, °С	37-39	39-37	25-35
Расстояние от слоя таблеток до форсунок, см.	0	25-26	0
Разряжение в аппарате кПа	-0,01	-0,01	0
	-0,03	-0,05	0
Давление воздуха на каплю, атм.	0	2,0-2,1	0
Давление воздуха на факел, атм.	0	1,8	0
Расход раствора, г/мин	0	45-80	0
Количество раствора, кг	-	14,42	-

Прогревают барабан вместе с таблетками. После прогрева включают воздух на форсунки, включают перистальтический насос для подачи пленочного раствора. При этом площадь покрытия должна иметь форму вытянутого овала. В ходе процесса отслеживается соответствие значений технологических параметров. По окончании пленочного раствора отключают насос. Таблетки сушатся и полируются. Затем отключают подачу воздуха на форсунку, подачу горячего воздуха в барабан, вытяжной воздух из барабана кнопкой, и барабан. Открывают люк рабочей камеры, выводят блок с форсунками, подсоединяют выгрузной патрубков, включают барабан и таблетки выгружают в сухие, чистые и заранее взвешенные бочки с полиэтиленовыми вкладышами внутри. Проводят визуальный осмотр таблеток, покрытых оболочкой. По внешнему виду таблетки должны соответствовать требованиям. Взвешивают среднюю массу таблеток. Бочки закрывают и передают на стадию фасовки и упаковки. Готовый продукт упаковывают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлорида и алюминиевой фольги.

Данный процесс реализуется на производственной площадке ООО «ОЗОН». По технологическому процессу производства готовой твердой

лекарственной формы капецитабина составлена технологическая схема, которая представлена в Приложении А.

1.6 Сравнение технологического процесса производства капецитабина

Наличие данных позволяет оценить технологический процесс оригинального препарата и сделать сравнительный анализ технологического процесса производства препарата «Капецитабин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой» производства ООО «ОЗОН» с аналогичными технологиями производства данного препарата.

Как видно из таблицы 10 технологический процесс производства препарата в целом совпадает с аналогичными технологическими процессами по основным стадиям производства. Из вспомогательных веществ дополнительно используются повидон, крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный и органический растворитель – изопропанол; лактоза безводная заменена на лактозы моногидрат. Явное отличие некоторых технологий заключается в перемешивании на первой стадии не только капецитабина и лактозы, но и МКЦ и другие наполнителей. Далее происходит гранулирование полученной смеси водным раствором гипромеллозы, поливинилполипирролидона или модифицированной целлюлозы, в то время как технология гранулирования препарата ООО «ОЗОН» предусматривает гранулирование водно-спиртовым раствором поливинилполипирролидона.

Таблица 10 – Сравнительный анализ технологических процессов производства препарата Капекитабин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

<p>US2008/0085310 A1 Капекитабин быстро распадающиеся таблетки</p>	<p>CN104739800A Состав таблетки капекитабина и способ ее приготовления</p>	<p>JP6673798B2 Фармацевтический препарат с пленочным покрытием, содержащий капекитабин в качестве активного ингредиента</p>	<p>CN104644601B Капекитабин таблетки</p>	<p>Технологический процесс производства препарата Капекитабин, производитель – ООО «ОЗОН»</p>
<p>1) Смешивают капекитабин с безводной лактозой и частью кросповидона. 2) Растворяют гипромеллозу в очищенной воде. 3) Гранулируют смесь с раствором для гранулирования 4) Проводят измельчение гранулята 5) Высушивают и измельчают гранулят 6) Смешивают гранулят со смесью плацебо 7) Просеивают стеарат магния, добавляют к смеси и перемешивают. 8) Спрессовывают смесь в ядра. 9) Диспергируют смесь для пленочного покрытия в очищенной воде. 10) Наносят пленочное покрытие на ядра.</p>	<p>1) Измельчают субстанцию капекитабина через сито 60 меш 2) Смешивают: лактозу, натрия карбоксиметил-целлюлозу, гипромеллозу и просеивают через сита 60 меш 3) Поливинил-полипирролидон смешивают с 5% водным раствором 4) Смешивают полученные смеси 5) Гранулируют смесь с раствором 5) Сушат гранулят при 60°C, с контролем влажности 2% ~ 4%; 6) Гранулируют с поперечным колебанием с ситом 18 меш; 7) Смешивают гранулят с порошком силикагеля и гидрогенизированным касторовым маслом 8) Таблетируют на роторном таблеточном прессе. Производится жесткий контроль таблеток: теоретический вес $\pm 5\%$; 9) Получают водный раствор Орадгу, нагревают до 60°C и осуществляют гидроструйное покрытие ядер.</p>	<p>1) Капекитабин, безводную лактозу, кристаллическую целлюлозу и кроскармеллозу смешивают 2) Гранулируют в псевдооживленном слое водным раствором гидроксипропилметилцеллюлозы 3) Полученные гранулы высушивают 4) Стеарат магния смешивают с гранулятом 5) Гидроксипропилметилцеллюлозу, тальк и оксид титана диспергируют в очищенной воде 6) Раствор напыляют на ядра</p>	<p>1) Капекитабин и разрыхлитель смешивают, добавляют этанол 2) Гранулируют полученную смесь 3) Сушат полученный гранулят 4) Гранулят добавляют в псевдооживленный слой, второй слой содержит ПВП, раствор ацетата целлюлозы или растворимого спиртового покрытия; 5) После частичного покрытия смешивают с дезинтегрантом, наполнителем и спрессовывают в таблетки.</p>	<p>1) Капекитабин и лактозу перемешивают и просеивают 2) Гранулируют смесь раствором поливинилпирролидона 3) Сушат смесь в кипящем слое 4) Сухой гранулят перемешивают в смесителе с целлюлозой и микрокристаллической смесью опудривателей 5) Опудренную смесь таблетуют 6) Из гипромеллозы, макрогала, диоксида титана и воды готовят суспензию для нанесения пленочного покрытия 7) Наносят оболочку путем распыления на таблетки, вращающиеся в барабане с сушкой их подогретым воздухом 8) Упаковывают готовый продукт в ПВХ/Ал блистеры или банки из ПЭТФ.</p>

Вывод по разделу: в литературном обзоре представлен анализ научной литературы по теме исследования. Представлена информация по стабильности субстанции капецитабина, из которой можно сделать вывод о достаточной стабильности соединения. Капецитабин является фотостабильным соединением, но субстанция является гигроскопичной, что учитывается в упаковке готового продукта. Далее проведен анализ зарегистрированных составов препарата капецитабина, при котором видно, что большинство составов идентичны оригинальному препарату и выявлены незначительные отличия в комбинации вспомогательных веществ. Проведен анализ литературных источников по теме влияния вспомогательных веществ на технологические характеристики смеси, в результате чего найдены работы описывающие зависимости от концентрации вспомогательного вещества и времени перемешивания. Принцип данной работы можно применить к действующему процессу, так как смесь капецитабина и лактозы моногидрата обладает плохой текучестью, что ухудшает качество смешения. В результате сделан вывод о необходимости исследования зависимости качества смешения смеси от времени перемешивания и скорости перемешивания. Так же проведен патентный обзор производства аналогов твердой готовой формы капецитабина, в результате чего приведена таблица сравнения технологий производства с действующим технологическим процессом (Таблица 10). Сделан вывод о идентичности процессов, отличие в которых наблюдается в смешении на первой стадии дополнительно других вспомогательных веществ.

2. Расчетная часть

2.1. Выбор зависимостей для расчета

В ходе производства готовой твердой лекарственной формы основным процессом является смешение сыпучих материалов. Вспомогательные вещества могут подвергаться смешению как отдельно, так и совместно с действующим веществом. От характера смеси и параметров смесителя зависит эффективность перемешивания, которая для может быть оценена с помощью коэффициента неоднородности V_c . Процесс смешения сыпучих материалов представляет собой сложный механизм, который зависит в основном от конструкции смесителя. Процесс можно разложить на несколько простых элементарных процессов:

- перемещение группы частиц из одного положения в другое путем внедрения, скольжения и вмятием;
- перераспределение частиц компонентов смеси через границу раздела;
- сосредоточение частиц с одинаковой массой в соответствующих местах смесителя (сегрегация).

Процесс сегрегации является нежелательным, поскольку он противоположен перемешиванию и ухудшает эффективность перемешивания. При перемешивании сыпучих материалов протекают все три процесса, но доля вклада в процесс для них отличается. Для каждого типа смеси необходимо применять свой подход в расчете оптимальных параметров процесса.

В технологическом процессе получения препарата «Капецитабин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг» первым этапом является смешение лактозы моногидрата с АФС капецитабин. Для поиска взаимосвязей в параметрах данного процесса необходимо создать математическую модель. Для данной задачи воспользовались ячеечной

моделью описания потоков. Сумма ячеек равняется объему реального смесителя и определяется исходным соотношением сырья. Исходя из соотношения АФС к лактозе моногидрату, которое составляет 5:2, принимаем общее количество ячеек равное $z = 7$.

Для использования ячеечной модели приняли следующие допущения:

- отсутствие смешения между ячейками;
- в каждой ячейке поток характеризуется идеальным смешением;
- объемная скорость W остается неизменной;
- объемы ячеек равны V_i ;
- сумма объемов ячеек равна общему объему $V = z \cdot V_i$;
- среднее время пребывания частиц в ячейке находится из

соотношения: $t = V_i/W$.

Для описания процессов смешения в зоне смешения использовали принцип цепей Маркова. Теория изучает эволюцию вероятностей состояния в дискретном пространстве состояний.

Все ячейки имеют равный объем и частицы проходят каждую из них с равной объемной скоростью, в результате чего справедливо равенство (1):

$$W_{1,2} = W_{2,3} = W_{3,4} = W_{4,5} = W_{5,6} = W_{6,7} \quad (1)$$

В начальный момент времени ($t = 0$) первый компонент a находится в первых пяти ячейках, а второй компонент b в оставшихся двух. Так как исходное соотношение 5:2, то справедливо равенство (2):

$$\frac{z_a}{7} = \frac{V_a}{V}; \quad \frac{z_b}{7} = \frac{V_b}{V}, \quad (2)$$

где V_a, V_b - суммарный объем ячеек, которые заняты одним из компонентов;

V – общий объем смеси.

Соответственно, объем каждой ячейки определяется как равенство (3):

$$V_1 = V_2 = \dots = V_7 = \frac{V}{7} \quad (3)$$

Состояние системы ячеечной системы в любой момент времени определяется вектором $Y_a(k)$ (где $k = 0, 1, 2, 3 \dots$) с координатами $g_{ai}(k)$, которые выражают вероятность нахождения компонента a в i -ой ячейке через k элементарных переходов компонентов из ячейки в ячейку. Число переходов k является функцией времени. Суммарное значение этих вероятностей (уравнение 4):

$$\sum_{i=1}^7 g_{ai}(k) = 1 \quad (4)$$

При этом должно соблюдаться условие:

$$0 \leq g_{ai}(k) \leq 1 \quad (5)$$

Векторы вероятностей начального состояния для компонентов с учетом соотношений, ячеек и объемов (уравнения 6,7,8,9):

$$Y_a(0) = [g_1(0); g_2(0); g_3(0); g_4(0); g_5(0); 0; 0] \quad (6)$$

$$Y_b(0) = [0; 0; 0; 0; 0; g_6(0); g_7(0)] \quad (7)$$

где

$$g_{a1}(0) = g_{a2}(0) = g_{a3}(0) = g_{a4}(0) = g_{a5}(0) = \frac{1}{5} \quad (8)$$

$$g_{b6}(0) = g_{b7}(0) = \frac{1}{2} \quad (9)$$

Вероятность нахождения компонентов в начальный момент времени в одной ячейке определяется как (уравнение 20):

$$g_i(0) = \frac{v_i}{V_i}, \quad (10)$$

где v_i – объем компонента в i -ой ячейке.

За малый промежуток времени Δt (время перехода) частицы компонента, находившиеся в i -ой ячейке, могут остаться в ней или перейти в следующую ячейку ($i+1$). Величина Δt – это такой промежуток времени, за который частицы могли бы перейти в следующую ячейку, но не перескочить через нее в следующую. В данном случае вероятность нахождения частиц в следующей ($i+1$) ячейке является функцией состояния только в двух ячейках i и ($i+1$) и не зависит от поведения частиц в других ячейках. Для марковских цепей совместное распределение вероятностей в моменты времени t_i определяется равенством (11):

$$\begin{aligned} P(x_1; x_2; \dots; x_n) &= P(x_1) \cdot P\left(\frac{x_2}{x_1}\right) \cdot P\left(\frac{x_3}{x_1} \cdot x_2\right) = P\left(\frac{x_2}{x_1}\right) \cdot P\left(\frac{x_3}{x_2}\right) \\ &= P(x_1) \prod_{i=1}^n P\left(\frac{x_i}{x_{i-1}}\right), \end{aligned} \quad (11)$$

где x_i – любое возможное значение случайной величины x ;

$P\left(\frac{x_i}{x_{i-1}}\right)$ – условные вероятности перехода, т.е. вероятность того, что случайная величина от значения x_{i-1} перейдет к значению x_i .

Марковская последовательность определяется условным распределением вероятностей для любого состояния системы i (где $i = 1, 2, 3 \dots$) и начальным распределением $P(x_1)$. Из этого соотношения выведем уравнение Колгомова-Чемпена (уравнение 12):

$$P\left(\frac{x_i}{x_{i-1}}\right) - \int_{x_{i-1}} P\left(x_i \cdot \frac{x_i}{x_{i-1}}\right) = \int_{x_{i-1}} P\left(\frac{x_i}{x_{i-1}}\right) \cdot P\left(\frac{x_{i-1}}{x_{i-2}}\right) \quad (12)$$

Применяя данное уравнение последовательно, можем определить условное распределение вероятностей в любой момент времени t_i , т.е. $P\left(\frac{x_i}{x_1}\right)$.

Начальное распределение (уравнение 13):

$$P(x_i) = \int_{x_1} P\left(\frac{x_i}{x_1}\right) \cdot P(x_1) \quad (13)$$

Решение уравнений возможно в матрично-векторной форме. Для данного случая обозначим условную вероятность того, что частица материала, находящаяся в данный момент времени в i -ой ячейке, после перехода окажется в $(i+1)$ ячейке через P_{ik} . Индекс I при P обозначает ячейку, в которой находились частицы, а индекс $(i+1)$ – ячейку, в которую происходит переход. Поскольку частицы в любом случае должны попасть в какую-то ячейку (уравнения 14,15):

$$\sum_{i=1}^7 P_{ik} = 1 \quad (14)$$

$$0 \leq P_{ik} \leq 1 \quad (15)$$

Полную картину вероятностных переходов зададим с помощью матрицы 7×7 (уравнение 16):

$$P = \begin{pmatrix} P_{ii} & P_{i(i+1)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & P_{ii} & P_{i(i+1)} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & P_{ii} & P_{i(i+1)} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & P_{ii} & P_{i(i+1)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & P_{ii} & P_{i(i+1)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & P_{ii} & P_{i(i+1)} \\ P_{i(i+1)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & P_{ii} \end{pmatrix} \quad (16)$$

В матрице величины P_{ii} обозначают вероятность того, что при переходе частицы останутся в той же ячейке, а величины $P_{i(i+1)}$ - вероятность того, что при переходе частицы перейдут в следующую ячейку. Все другие вероятности в матрице равны 0, так как ранее обозначили, что в промежуток времени частицы не могут перескочить через следующую ячейку. Каждая ячейка в данной модели является ячейкой идеального смешивания, для которого можем принять следующий закон распределения вероятностей перехода (уравнение 17):

$$P_{ii} = \exp\left(-\frac{Q_{i(i+1)}}{v_i} \Delta t\right) \quad (17)$$

При малом промежутке времени, за который частицы не смогут перескочить следующую ячейку, вероятность перехода в ячейку $(i+1)$ (уравнение 18):

$$P_{i(i+1)} = 1 - P_{ii} \quad (18)$$

Данное выражение для матрицы будет иметь вид: (уравнение 19)

$$P_{ii} = \exp\left(-\frac{n \cdot z \cdot \Delta t}{60}\right), \quad (19)$$

где n – частота вращения рабочего органа смесителя, об/мин;

z – количество ячеек в модели.

Матрица переходов и вектор вероятностей начального распределения являются полным описанием системы через любые n переходов, к моменту времени $t = \Delta t \cdot n$. С помощью вектора вероятностей в n -й момент времени, можем найти в момент $n+1$ (уравнение 20):

$$Y(n + 1) = Y(n) \cdot P = Y(0) \cdot P^n \quad (20)$$

Из общего уравнения закона распределения вероятностей перехода для i -й ячейки (уравнение 21):

$$P_{ii(\Delta t)} + P_{i(i+1)}(\Delta t) = 1, \quad (21)$$

где $P_{ii(\Delta t)}$ – вероятность того, что частица останется в i -й ячейке за промежуток времени Δt ;

$P_{i(i+1)}(\Delta t)$ - вероятность того, что частица перейдет в $(i+1)$ ячейку за промежуток времени Δt .

Интегральная функция времени пребывания частиц в ячеечной модели за оборот (от первой ячейки до последней) (уравнение 22):

$$F(t) = g_{i+1}(n) = \sum_{i=1}^n g_i(n) \Delta t \quad (22)$$

Распределение компонентов в любой момент времени t_n оцениваем с помощью коэффициента неоднородности (уравнение 22):

$$V_c = 100z \sqrt{\frac{1}{z-1} \sum_{i=1}^7 (g_i(n) - 1/z)^2} \quad (23)$$

где $g_i(n)$ – вероятность нахождения компонента в i -ой ячейке в текущий (через n оборотов) момент времени.

Данное математическое описание описывает переходы для несегрегирующих веществ, в таком случае должно выполняться условие, что сумма элементов в каждой строке матрицы равна единице. В случае наличия сегрегирующего элемента получить полностью однородную смесь невозможно, то есть сумма элементов строки матрицы будет стремиться к единице.

Для смеси, содержащей два компонента, расчет ведется по ключевому компоненту. Однако, если содержание основного веществ более 50 %, то за ключевой компонент принимается второй компонент.

Для исследуемой смеси используем вариант, который так же описывает смешение в нашей системе. Для коэффициента неоднородности необходимо использование программного обеспечения с возможностью программирования, так как расчет подразумевает использование вероятностей. Для технологических задач параметр рассчитывается среднеквадратичное отклонение, что значительно упрощает задачу.

В качестве критерия неоднородности также возможно использовать среднеквадратичное отклонение относительного содержания ключевого компонента в отдельных объемах от среднего (уравнение 24).

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_j^N (c_j - \langle c \rangle)^2}, \quad (24)$$

где c_j – относительное его содержание в j -ом объеме компонента.

При полностью однородной по выделенным локальным объемам смеси все $c_j = 1/N$ и $\sigma = 0$. Из этого следует, что среднеквадратичное отклонение для каждого случая должно стремиться к нулю и выборка будет осуществляться с поиском оптимального минимума функции.

Кроме того, возвращаясь к коэффициенту неоднородности, его вид может быть записан в виде (уравнение 25):

$$V_c = \frac{\sigma}{\langle c \rangle} \cdot 100\% \quad (25)$$

Для поиска оптимальных параметров процесса смешения провели серию экспериментов, в результате которых получили данные, представленные в таблице 11. При этом исходя из загрузки капецитабина 12,260 кг и лактозы моногидрата 4,855 кг ожидаемое распределение около 71,6 % и 28,4 % соответственно.

Эксперимент проводили при разных скоростях перемешивания, отбор трех проб осуществляли на разной глубине через промежутки времени: 30 с, 60 с, 90 с, 120 с. Для статистической обработки результатов рассчитали среднее значение, стандартное отклонение, квадратичное отклонение, относительное стандартное отклонение.

Как видно из кривых графика зависимости концентрации лактозы моногидрата от времени перемешивания смеси (рисунок 5), наилучшие показатели достигнуты при скорости вращения 800 об/мин. Через 60 с достигается значение обозначенной нормы и сохраняется в следующих точках отбора.

Кроме того, удовлетворительные результаты получили при 500 об/мин в точках 90 с и 120 с, при 600 об/мин в точках 90 с и 120 с, при 700 об/мин в точках 90 с и 120 с. При анализе полученных результатов можно сделать вывод о неизменности концентрации при дальнейшем увеличении времени перемешивания.

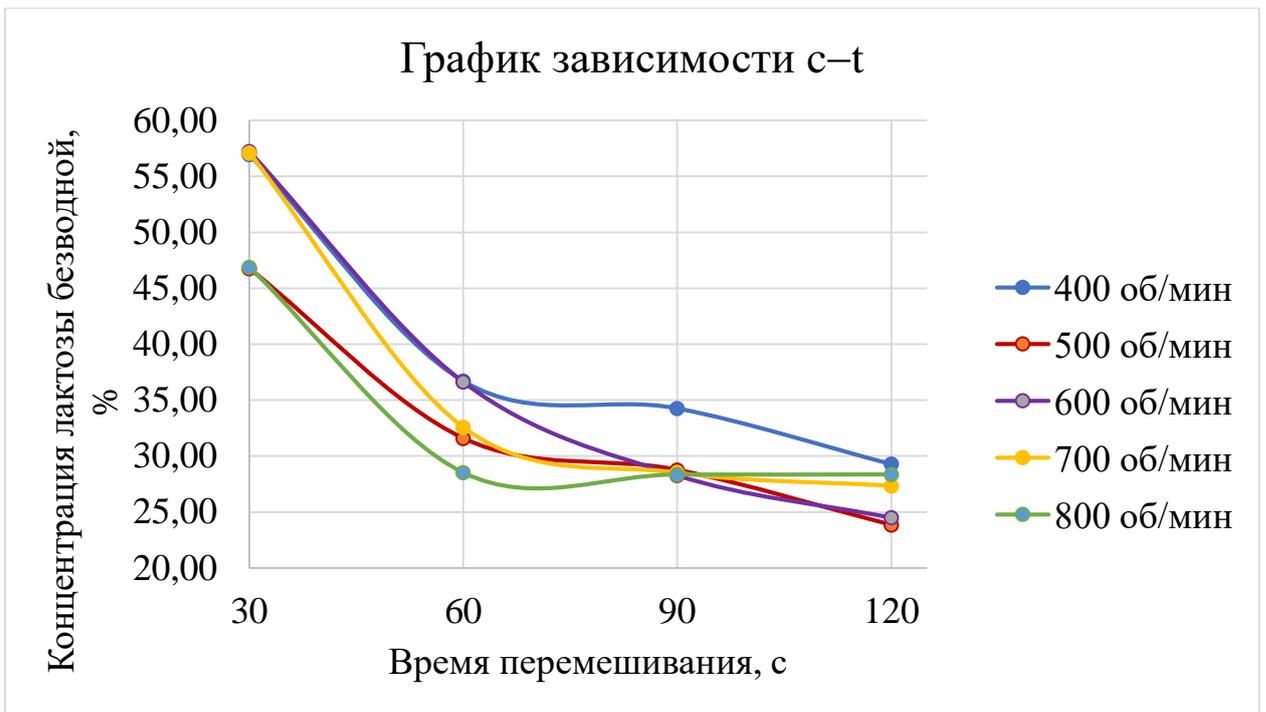


Рисунок 5 – График зависимости концентрации лактозы безводной от времени перемешивания

Таблица 11 – Экспериментальные и расчетные данные при скорости перемешивания 400-800 об/мин и времени перемешивания 30-120 с.

Скорость перемешивания, об/мин	Время перемешивания, с	Концентрация капецитабина, %	Концентрация лактозы моногидрата, %	Среднее значение концентрации лактозы моногидрата, %	Стандартное отклонение	Относительное стандартное отклонение	Отклонение от теоретической концентрации, %	Среднеквадратичное отклонение относительного содержания лактозы моногидрата	Коэффициент неоднородности
400	30	36,38	63,62	56,94	12,35	21,69	-28,54	10,09	17,71
		57,31	42,69						
		35,48	64,52						
	60	61,04	38,96	36,71	3,33	9,08	-8,31	2,72	7,41
		67,12	32,88						
		61,71	38,29						
	90	63,22	36,78	34,27	3,77	10,99	-5,87	3,08	8,98
		70,06	29,94						
		63,90	36,10						
	120	73,71	26,29	29,30	2,80	9,56	-0,90	2,29	7,80
		70,23	29,77						
		68,17	31,83						
500	30	38,11	61,89	46,77	13,27	28,38	-18,37	10,84	23,17
		62,97	37,03						
		58,61	41,39						
	60	63,97	36,03	31,59	3,95	12,49	-3,19	3,22	10,20
		71,52	28,48						
		69,73	30,27						
	90	72,01	27,99	28,76	3,67	26,96	-0,36	3,00	10,42
		67,24	32,76						
		74,46	25,54						
	120	75,78	24,22	23,85	2,75	11,55	4,55	2,25	9,43
		79,07	20,93						
		73,60	26,40						

Продолжение таблицы 11

Скорость перемешивания, об/мин	Время перемешивания, с	Концентрация капецитабина, %	Концентрация лактозы моногидрата, %	Среднее значение концентрации лактозы моногидрата, %	Стандартное отклонение	Относительное стандартное отклонение	Отклонение от теоретической концентрации, %	Среднеквадратичное отклонение относительного содержания лактозы моногидрата	Коэффициент неоднородности
600	30	46,08	53,92	57,24	10,83	18,93	-28,84	8,84	15,45
		51,55	48,45						
		30,66	69,34						
	60	61,27	38,73	36,63	1,82	4,98	-8,23	1,49	4,06
		64,48	35,52						
		64,37	35,63						
	90	74,63	25,37	28,27	2,63	9,29	0,13	2,14	7,58
		69,52	30,48						
		71,03	28,97						
	120	75,14	24,86	24,50	4,04	16,48	3,90	3,30	13,46
		79,71	20,29						
		71,66	28,34						
700	30	62,41	37,59	57,10	20,54	35,96	-28,70	16,77	29,36
		44,81	55,19						
		21,47	78,53						
	60	65,11	34,89	32,58	2,00	6,13	-4,18	1,63	5,01
		68,63	31,37						
		68,51	31,49						
	90	69,83	30,17	28,52	2,53	8,86	-0,12	2,06	7,23
		70,23	29,77						
		74,39	25,61						
	120	71,07	28,93	27,34	3,46	12,67	1,06	2,83	10,34
		76,63	23,37						
		70,27	29,73						

Продолжение таблицы 11

800	30	74,87	25,13	46,89	19,04	40,61	-18,49	15,55	33,16
		39,49	60,51						
		44,98	55,02						
	60	73,18	26,82	28,52	1,74	6,03	-0,12	1,42	4,97
		69,71	30,29						
		71,54	28,46						
	90	73,93	26,07	28,36	2,23	9,92	-0,04	1,82	6,41
		71,52	28,48						
		69,48	30,52						
	120	69,58	30,42	28,37	2,17	9,45	0,03	1,77	6,26
		73,91	26,09						
		71,41	28,59						

На данном этапе возникает вопрос о целесообразности увеличения скорости перемешивания в смесителе или увеличения времени перемешивания при установленной скорости. Для решения данной задачи необходимо проанализировать модель со стороны математической функции [22], [24], [26], [34].

2.2. Расчет уравнения регрессии

Для поиска оптимальных параметров воспользуемся уравнением регрессии. Уравнение регрессии устанавливает взаимосвязь между параметрами объекта. В качестве выходного параметра используем коэффициент неоднородности. Входными параметрами модели являются: скорость перемешивания и время перемешивания. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Данные для уравнения регрессии

Скорость перемешивания, об/мин	Время перемешивания, с	Коэффициент неоднородности
500	30	23,17
	60	10,20
	90	10,42
	120	9,43
800	30	33,16
	60	4,97
	90	6,41
	120	6,26

Для составления уравнения регрессии воспользовались полным факторным экспериментом. Необходимое количество опытов N определили по формуле (26):

$$N = n^l, \quad (26)$$

где n – число влияющих факторов (входных параметров);

l – число уровней, на которых варьируются факторы.

Для планирования приняли значение $l=2$, отсюда:

$$N = 2^2 = 4$$

На процесс влияют два фактора, оказывающих влияние друг на друга, поэтому общая модель может быть записана в виде (уравнение 2):

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}x_1x_2 \quad (27)$$

Для плана эксперимента рассчитываются основной уровень для каждого параметра по формулам (28,29):

$$x_1^0 = \frac{W_1^{min} + W_1^{max}}{2} \quad (28)$$

$$x_2^0 = \frac{t_2^{min} + t_2^{max}}{2} \quad (29)$$

Результаты расчета:

$$x_1^0 = \frac{500 + 800}{2} = 650$$

$$x_2^0 = \frac{30 + 120}{2} = 75$$

Для плана эксперимента рассчитываются интервалы варьирования для каждого параметра по формулам (30,31):

$$\Delta x_1 = \frac{W_1^{max} - W_1^{min}}{2} \quad (30)$$

$$\Delta x_2 = \frac{t_2^{max} - t_2^{min}}{2} \quad (31)$$

Результаты расчета:

$$\Delta x_1 = \frac{800 - 500}{2} = 150$$

$$\Delta x_2 = \frac{120 - 30}{2} = 45$$

Условия эксперимента приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Условия полного факторного эксперимента

	W, об/мин	t, с
Верхний уровень	800	120
Нижний уровень	500	30
Основной уровень	650	75
Интервал варьирования	150	45

Далее составлена матрица планирования в натуральном масштабе в таблице 14.

Таблица 14 – Матрица планирования

N	W	t	V _c
1	800	120	Y1
2	800	30	Y2
3	500	120	Y3
4	500	30	Y4

Для удобства расчетов произвели кодирование переменных, то есть переход от натуральных координат к безразмерным. Формула кодирования имеет вид (формула 32):

$$X_i = \frac{x_i - x_i^0}{\Delta x_i}, \quad (32)$$

где x_i – значение натуральной переменной;

x_i^0 – основной уровень переменной;

Δx_i – интервал варьирования натуральной переменной.

Произвели кодирование переменных:

$$x_1^B = \frac{800 - 650}{150} = 1$$

$$x_1^H = \frac{500 - 650}{150} = -1$$

$$x_2^B = \frac{120 - 75}{45} = 1$$

$$x_2^H = \frac{30 - 75}{45} = -1$$

Матрица планирования принимает вид (таблица 15).

Таблица 15 – Матрица планирования в кодированном виде

N	X ₀	X ₁	X ₂	X ₁ X ₂
1	+1	+1	+1	+1
2	+1	+1	-1	-1
3	+1	-1	+1	-1
4	+1	-1	-1	+1

Для расчета коэффициентов регрессии воспользовались дополнительными данными эксперимента. Общие данные для уравнения регрессии представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Дополнительные данные для уравнения регрессии

Скорость перемешивания, об/мин	Время перемешивания, с	Коэффициент неоднородности
500	30	23,17
500	30	23,97
500	30	23,54
800	30	33,16
800	30	53,63
800	30	50,85
500	120	9,43
500	120	14,13
500	120	7,71
800	120	6,26
800	120	3,67
800	120	4,08

Коэффициенты регрессии рассчитали по методу наименьших квадратов по формулам (33,34,35):

$$b_0 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{oi} y_i \quad (33)$$

$$b_1 = b_2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{iu} y_i \quad (34)$$

$$b_{12} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{iu} x_{ij} y_i \quad (35)$$

Коэффициенты:

$$b_0 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{oi} y_i = \frac{\sum_{i=1}^N \bar{y}_i}{N} = \frac{4,67 + 45,88 + 10,42 + 23,56}{4} = 21,13$$

$$b_1 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{iu} y_i = \frac{\sum_{i=1}^N x_{iu} \bar{y}_i}{N} = \frac{4,67 + 45,88 - 10,42 - 23,56}{4} = 4,14$$

$$b_2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{iu} y_i = \frac{\sum_{i=1}^N x_{iu} \bar{y}_i}{N} = \frac{4,67 - 45,88 + 10,42 - 23,56}{4} = -54,35$$

$$b_{12} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{iu} x_{ij} y_i = \frac{\sum_{i=1}^N x_{iu} x_{ij} \bar{y}_i}{N} = \frac{4,67 - 45,88 - 10,42 + 23,56}{4} = -7,02$$

Уравнение регрессии примет вид (уравнение 36):

$$y = 21,13 + 4,14x_1 - 54,35x_2 - 7,02x_1x_2 \quad (36)$$

Для уравнения по экспериментальным данным проведен статистический анализ по формулам ниже, результаты которого сведены в таблицу 17.

Таблица 17 – Данные статистической обработки

Скорость перемешивания, об/мин	Время перемешивания, с	Коэффициент неоднородности	Среднее значение коэффициента неоднородности	Выборочная дисперсия	Дисперсия воспроизводимости	Среднеквадратичное отклонение	t-критерий	Рассчитанные значения	Дисперсия остаточная	F критерий
500	30	23,17	23,56	0,16	34,11	8,53	2,40	-40,24	6714,97	196,89
500	30	23,97								
500	30	23,54								
800	30	33,16	45,88	123,28			1,42	82,50		
800	30	53,63								
800	30	50,85								
500	120	9,43	10,42	11,04			18,61	-26,20		
500	120	14,13								
500	120	7,71								
800	120	6,26	4,67	1,94			7,24	68,46		
800	120	3,67								
800	120	4,08								

Выборочная дисперсия (уравнение 37):

$$S_i^2 = \frac{\sum_{u=1}^m (y_{iu} - \bar{y}_i)^2}{m-1}, \quad (38)$$

где m – число параллельных опытов.

Дисперсия воспроизводимости (уравнение 39):

$$S_{\text{воспр}}^2 = \frac{\sum S_i^2}{N} \quad (39)$$

Оценка значимости коэффициентов уравнения регрессии производится по t-критерию Стьюдента при доверительном интервале 0,95 (уравнение 40):

$$t_{b_i} = \frac{|b_i|}{S_{b_i}}, \quad (40)$$

где S_{b_i} – среднее квадратичное отклонение коэффициента.

Среднее квадратное отклонение коэффициента рассчитали по формуле (41):

$$S_{b_i}^2 = \frac{S_{\text{воспр}}^2}{N} \quad (41)$$

Если $t_{b_i} > t_{\text{табл}}(q, f), f = N(m - 1)$, то коэффициент значим. В обратном случае коэффициент незначим и параметр влияет не значительно. В таблице нашли значения критерия:

$$t_{\text{табл}}(0,95, 8) = 2,3060$$

При сравнении с рассчитанными критериями оказалось, что коэффициент b_1 не значим.

Получаем уравнение (42):

$$y = 21,13 - 54,35x_2 - 7,02x_1x_2 \quad (42)$$

Для оценки адекватности модели рассчитываем теоретические значения показателя y_{iu} через полученное уравнение в соответствии с матрицей планирования.

Критерий Фишера рассчитан по формулам (43,44):

$$F = \frac{S_{\text{ост}}^2}{S_{\text{воспр}}^2} \quad (43)$$

$$S_{\text{ост}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^m (y_{iu} - y_{i\text{теор}})^2}{N-l}, \quad (44)$$

где $l = n + 1$.

Если $F > F_{\text{табл}}(q, f_1, f_2)$, $f_1 = N - n - 1$, $f_2 = N(m - 1)$, то уравнение регрессии адекватно описывает процесс. В обратном случае модель не подходит.

В таблице нашли значения критерия:

$$F_{\text{табл}}(0,95, 1, 8) = 5,32$$

При этом линейная модель адекватна по отношению к процессу при сравнении критерия Фишера. В следствие чего, делаем вывод о большем вкладе в процесс времени перемешивания, чем скорости вращения.

Возвращаем натуральные значения параметров (уравнение 45):

$$V_c = 21,13 - 54,35 \cdot \frac{t - 75}{45} - 7,02 \cdot \frac{W - 650}{150} \cdot \frac{t - 75}{45} \quad (45)$$

Решение уравнения (45):

$$\begin{aligned}
V_c &= 21,13 - 54,35 \cdot \frac{t - 75}{45} - 7,02 \cdot \frac{W - 650}{150} \cdot \frac{t - 75}{45} = \\
&= 21,13 - 1,21 \cdot (t - 75) - 7,02 \cdot (0,007 \cdot W - 4,33) \\
&\cdot (0,022 \cdot t - 1,67) = \\
&= 21,13 - 1,21 \cdot t + 90,58 - 0,001 \cdot W \cdot t + 0,07 \cdot W + 0,67 \cdot t \\
&- 50,75 = 60,96 + 0,07 \cdot W - 0,54 \cdot t - 0,001 \cdot W \cdot t
\end{aligned}$$

$$V_c = 60,96 + 0,07 \cdot W - 0,54 \cdot t - 0,001 \cdot W \cdot t$$

Модель с уравнением (45) является математическим описанием зависимости коэффициента неоднородности, то есть качества смеси, от скорости и времени смешения. В случае статистической обработки показано, что большую долю влияния имеет время смешения.

2.3 Экономическая эффективность

В результате оптимизации процесса производства лекарственного препарата капецитабина предложили увеличение времени перемешивания субстанции капецитабина и лактозы моногидрата с 90 с до 120 с, что должно привести к улучшению качества готового продукта по показателю «Однородность дозированных форм». Для расчета экономического эффекта от данной оптимизации необходимо рассчитать затраты на энергию и оплату труда на данный этап оптимизации, посчитать сумму возможного убытка от забракованной продукции.

2.3.1. Затраты на электроэнергию

Смешение субстанции капецитабина и лактозы моногидрата производят в смесителе ЦП-600-01, принцип действия которого основан на центробежном перемешивании мелкодисперсных и порошкообразных компонентов. Расход электроэнергии рассчитали по формуле (46):

$$W = P \cdot t \quad (46)$$

где W – расход электроэнергии, кВт·ч;

P – потребление электроэнергии, кВт;

t – время работы оборудования, ч.

Соответственно, при работе смесителя 14 подходов по 90 с расход электроэнергии составит при времени работы:

$$t = \frac{90 \cdot 14}{60 \cdot 60} = 0,35 \text{ ч}$$

$$W_{90} = 5,5 \cdot 0,35 = 1,925 \text{ кВт} \cdot \text{ч}$$

При работе смесителя 120 с расход увеличится и составит:

$$t = \frac{120 \cdot 14}{60 \cdot 60} = 0,47 \text{ ч}$$

$$W_{120} = 5,5 \cdot 0,47 = 2,585 \text{ кВт} \cdot \text{ч}$$

$$\Delta W = W_{120} - W_{90} = 2,585 - 1,925 = 0,66 \text{ кВт} \cdot \text{ч}$$

При этом стоимость рассчитываем по уравнению 15 исходя из базового тарифа на электроэнергию, действующего на территории Самарской области с 1 декабря 2022 года, составит (формула 47):

$$\text{Стоимость} = W \cdot \text{Тариф} \quad (47)$$

Результаты расчета:

$$\text{Тариф} = 5,04 \frac{\text{руб}}{\text{кВт}} \cdot \text{ч}$$

$$\text{Стоимость}_{120} = 2,585 \cdot 5,04 = 13,03 \text{ руб}$$

$$\text{Стоимость}_{\Delta} = 0,66 \cdot 5,04 = 3,33$$

Увеличение времени перемешивания, увеличивает общее время производства на 0,12 ч, при средней оплате труда в месяц 50000 руб, при рабочих 165 ч в месяце и при количестве 10 человек на участке, увеличение затрат составит:

$$\Delta = 0,12 \cdot \frac{50000}{165} \cdot 10 = 364 \text{ руб}$$

По результатам расчетов затраты увеличатся на 364 рубля.

2.3.2. Расчет потери при браке загрузки

Выход за одну загрузку рассчитали по формуле (48), исходя из общего теоретического выхода согласно таблице 7 и потери по процессу 7 %.

$$G_{\text{вых}} = G_{\text{теор}} - G_{\text{потери}} \quad (48)$$

Результаты расчета:

$$\begin{aligned} G_{\text{теор}} &= \sum m_i = \\ &= 171,635 + 67,967 + 8,413 + 87,500 + 2,356 + 10,096 + 3,365 \\ &+ 5,149 + 20,192 + 17,163 = 393,831 \text{ кг} \end{aligned}$$

$$G_{\text{потери}} = 393,831 \cdot 0,07 = 27,268 \text{ кг}$$

$$G_{\text{вых}} = 393,831 - 27,268 = 366,563 \text{ кг}$$

Кроме этого, при стоимости таблеток 15000 руб/кг, себестоимость одной загрузки составит:

$$\text{Стоимость} = 366,563 \cdot 15000 = 5498445$$

Таким образом, при браке одной партии готовой продукции производство понесет потери в размере 5,5 млн руб, что является гораздо большей суммой, чем затраты на введение предложенной оптимизации.

Вывод по разделу: так как смесь капецитабина и лактозы моногидрата обладает плохой текучестью, это ухудшает качество смешения. В результате сделан вывод о необходимости исследования зависимости качества смешения смеси от времени перемешивания и скорости перемешивания. Для анализа зависимости от времени или скорости перемешивания проведен обзор литературы и выбор параметров расчета. Для упрощения описания процесса перемешивания систему разделили на 7 ячеек по принципу цепей Маркова, в результате получили элементарный процесс перемешивания в каждой из них. Основным критерием качества смешения смеси является коэффициент неоднородности, который в идеальной смеси стремится к 0. Поскольку математическое описание в данной теории касается вероятности,

то произвели переход к статистическим параметрам. Приведена формула по расчету среднеквадратичного отклонения и далее переход к расчету коэффициента неоднородности с помощью отклонения, что дает больший допуск в расчете данной бинарной системы. В результате использовали ряд экспериментальных данных, полученных при диапазоне скоростей перемешивания 400-800 об/мин и в диапазоне времени перемешивания 30-120 с шагом 30 с. Произвели ряд расчетов и получили значение коэффициента неоднородности по каждому эксперименту. Далее для определения влияния параметров и составления математического описания произвели создание уравнения регрессии с помощью полного факторного эксперимента. При этом в качестве выходного параметра использовали коэффициент неоднородности. В ходе статистической обработки уравнения регрессии показали, что коэффициент b_1 не значим, а дальнейшая обработка показала адекватность уравнения. В результате сделан вывод о большем вкладе в процесс времени перемешивания, чем скорости перемешивания и предложили изменить время перемешивания с 90 с до 120 с. Данное решение должно привести к небольшим увеличениям расходов, но и должно повлиять на качество смеси и конечного продукта, так как качество смешения смеси влияет на показатель однородности конечного продукта. В итоге брак продукции по показателю «Однородность дозированных форм» должен быть снижен, за счет чего экономический эффект возрастает, так как себестоимость одной партии таблеток составляет 5,5 млн руб.

Заключение

В исследовании систематизированы данные по свойствам и стабильности действующего вещества – капецитабина, с помощью анализа литературных источников. В результате обнаружили, что субстанция достаточно стабильна, но является гигроскопичной и возможно возникновение нежелательных реакций при наличии гидроксильных групп у вспомогательных веществ с сильно выраженными основными свойствами.

Проведен анализ зарегистрированных составов лекарственных препаратов капецитабина, в ходе которого увидели отличия в комбинации вспомогательных веществ.

Далее для работы над оптимизацией технологического процесса проведен анализ литературных источников, которые рассматривают влияние характеристик вспомогательных веществ на технологический процесс. В результате обращения к литературным источникам найдена работа, рассматривающая взаимосвязь состава, текучести смеси и времени перемешивания. На примере обоснования метода прямого прессования для таблеток S-амлодипина никотината авторы статьи привели зависимость однородности дозирования от состава и времени перемешивания. Данная работа является наиболее близкой моделью к нашему процессу. По полученным данным авторами можно сделать вывод о сильном влиянии лактозы на однородность смеси. Следует отметить прямую зависимость однородности смеси, содержащей лактозу, от времени перемешивания. При переносе данной взаимосвязи на существующий процесс, возможна его оптимизация с увеличением времени перемешивания субстанции и лактозы. Однако встал вопрос о целесообразности изменения скорости перемешивания или времени перемешивания.

Для сравнения технологий производства проведен патентный обзор технологий получения аналогов препарата «Капецитабин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг». В результате которого проведено сравнение с

действующей технологией на производственной площадке и сделан вывод о совпадении в целом процесса получения готовой твердой формы препарата капецитабина. Различия найдены в предлагаемых составах препарата и предлагаемой комбинации смешения вспомогательных веществ.

Для оптимизации действующего производственного процесса представили регрессионную модель процесса перемешивания смеси капецитабина и лактозы моногидрата. Данный этап сильно влияет на дальнейшее качество готового продукта по показателю однородности. В качестве выходного параметра использовали коэффициент неоднородности. Входными параметрами модели являлись: скорость перемешивания и время перемешивания. Для получения данной модели получены экспериментальные данные, на основе которых рассчитаны коэффициенты уравнения модели. В ходе расчета при проверке значимости коэффициентов уравнения оказалось, что коэффициент при переменной скорости вращения не является значимым.

Модель с полученным уравнением является математическим описанием зависимости коэффициента неоднородности, то есть качества смеси, от скорости и времени смешения. В случае статистической обработки показано, что большую долю влияния имеет время смешения. Соответственно, выдвинуто предложение по оптимизации процесса за счет увеличения времени перемешивания субстанции и лактозы с 90 с до 120 с.

Рассчитаны затраты на оптимизацию процесса производства на этапе смешения субстанции и лактозы моногидрата, в результате показали, что затраты не являются большими и при снижении количества брака по показателю однородности показывают положительный экономический эффект, поскольку потери в обратном случае превысят в 10^4 раз затраты на увеличение времени перемешивания.

В результате работы показан способ оптимизации производства с помощью увеличения времени перемешивания, что должно увеличить качество смеси, а также качество готового продукта.

Список используемой литературы

1. Васильев А. Н. Качество Лекарственных Препаратов 2014. С. 14–24.
2. Гопиенко И. А. Воспроизведённые лекарственные препараты в онкологии // Качественная клиническая практика. 2019. (4). С. 15–22.
3. Грушевская Л. Н. Разработка состава, технологии изготовления и стандартизация твердой дозированной лекарственной формы нового атипичного нейролептика Дилепта // Вестник Московского университета. 2013. № 5 (54). С. 288–294.
4. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ / Н. Дрейпер, Г. Смит, 1987.
5. Зырянов С. К., Чистяков В. В. Фармакокинетика, безопасность и переносимость первого отечественного дженерика анагрелида в сравнении с референтным препаратом // Клиническая онкогематология. 2020. № 3 (13). С. 346–353.
6. Изменяемой У. С., Камерой Р. Исследование процесса измельчения в смесительно - помольном устройстве с изменяемой рабочей камерой с использованием современных компьютерных технологий 2012. С. 79–81.
7. Ищенко В. И. Промышленная Технология Лекарственных Средств // 2012. 2012. С. 567.
8. Кравцова М. В. Моделирование технических и природных систем / М. В. Кравцова, 2019.
9. Монинец И. Производство твердых лекарственных форм 2005.
10. Орлова О. Л. Современные онкопрепараты для внутреннего применения // Фармация и фармакология. 2018. № 5 (6). С. 440–461.
11. Патент Китая № CN104739800A // 2015. С. 1–10.
12. Патент Японии № JP6673798B2 // 2020. С. 1–10.
13. Пчелинцев С. О. Обоснование метода прямого прессования для

таблеток S-Амлодипина никотината // "Medical & pharmaceutical journal «Pulse». 2020. № 1 (22). С. 75–79.

14. Соколов А. В., Липатова И. С. Оригинальные препараты и дженерики: проблема выбора // Медицинские технологии. 2010. (2). С. 44–48.

15. Средств Г. реестр лекарственных Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

16. Ушева Н. В. Математическое Моделирование Химико-Технологических Процессов 2014. С. 135.

17. Wachynsky M. O. Патент США № US 2008/0085310 A1 // 2008. Т. 1. № 19.

18. Badawy S. Effect of processing and formulation variables on the stability of a salt of a weakly basic drug candidate // Pharmaceutical Development and Technology. 2004. № 3 (9). С. 239–245.

19. Badawy S. I. F. Wet granulation and chemical stability of drug products / S. I. F. Badawy, Elsevier Inc., 2018. 149–172 с.

20. Beijnen J. H., Meulenaar J. WO2013030602A1 // 2013.

21. Careggi A. O., Toxicology D. Oncologist Clinical Pharmacology: Concise Drug Reviews // Cancer. 2007. С. 927–941.

22. Garcia T. P., Prescott J. K. Blending and blend uniformity // Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Third Edition: Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties. 2008. С. 111–174.

23. Hiriyan S. G., Basavaiah K. Impurity profile study of capecitabine // Acta Chromatographica. 2008. № 4 (20). С. 609–624.

24. Jakubowska E., Ciepluch N. Blend segregation in tablets manufacturing and its effect on drug content uniformity—a review // Pharmaceutics. 2021. № 11 (13).

25. Laszcz M. Stability studies of capecitabine // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. 2011. № 3 (105). С. 1015–1021.

26. Maiti S. OSDrC®: A revolution in drug formulation technology //

Journal of PharmaSciTech. 2014. № 1 (4). C. 12–13.

27. Mikhail S. E., Sun J. F., Marshall J. L. Safety of capecitabine: A review // *Expert Opinion on Drug Safety*. 2010. № 5 (9). C. 831–841.

28. NAME D. Capecitabine // *BC CANCER*. 2021. № May. C. 1–9.

29. Oka S. Analysis of the origins of content non-uniformity in high-shear wet granulation // *International Journal of Pharmaceutics*. 2017. № 1–2 (528). C. 578–585.

30. Pentheroudakis G., Twelves C. Capecitabine (Xeloda®): From the laboratory to the patient's home // *Clinical Colorectal Cancer*. 2002. № 1 (2). C. 16–23.

31. Teva C. Assessment report 2012. № February (44).

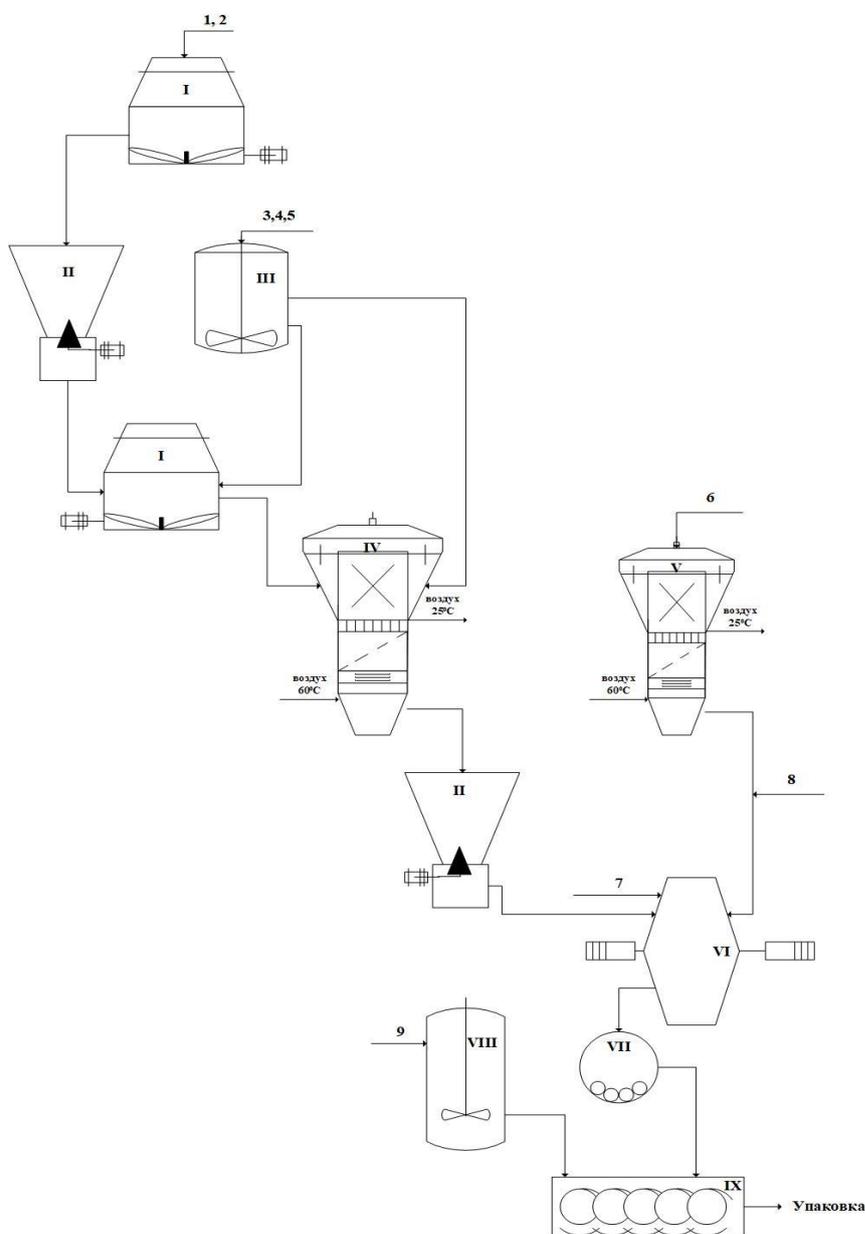
32. Wagstaff A. J., Ibbotson T., Goa K. L. Capecitabine: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of advanced breast cancer // *Drugs*. 2003. № 2 (63). C. 217–236.

33. Walko C. M., Lindley C. Capecitabine: A review // *Clinical Therapeutics*. 2005. № 1 (27). C. 23–44.

34. Zhong L. Trends-process analytical technology in solid oral dosage manufacturing // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020. (153). C. 187–199.

Приложение А

Технологическая схема действующего процесса производства лекарственного препарата капецитабина



№	Обозначение	№	Обозначение
1	Бетагистин дигидрохлорид	I	Смеситель ЦП-600-01
2	Лактозы моногидрат	II	Гранулятор JFZ-500B
3	Вода очищенная	III	Реактор MSP-70
4	Повидон К-25	IV	Свешилка-гранулятор СГ-30
5	Изопропанол	V	Свешилка-гранулятор СГ-30M
6	Крахмал картофельный	VI	Двухконусный смеситель DVC-1000
7	Целлюлоза микрокристаллическая	VII	Роторный таблетпресс КР200/13
8	Смесь для опудривания: кремния диоксид коллоидный, кроскармеллоза натрия	VIII	Емкость для смешения
9	Сырье для пленочного раствора: гипромеллоза, макрогол-4000, титана диоксид, вода очищенная, изопропанол	IX	Котел для нанесения оболочки ВГ-80

Рисунок А - Технологическая схема действующего процесса производства лекарственного препарата капецитабина