

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 Орунгамин

Обучающийся

А.Ю. Певнева

(Инициалы Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

к.т.н., доцент, В.С. Гончаров

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

Тольятти 2024

Содержание

Введение.....	3
1 Литературный обзор.....	7
1.1 Свойства итраконазола и его стабильность	7
1.2 Составы препаратов итраконазола.....	9
1.3 Исследование влияния вспомогательных веществ на электростатический эффект	15
1.3.1 Электростатический эффект в фармацевтической технологии	17
1.3.2 Влияние вспомогательных веществ на электростатический эффект	24
1.4 Патентный обзор использования антифрикционных веществ для снятия электростатического эффекта	38
1.5 Технологический процесс на ООО «ОЗОН».....	45
1.6 Предложение по оптимизации процесса производства	47
2 Расчетная часть.....	53
2.1 Выбор зависимостей для расчета	53
2.2 Расчет уравнения регрессии.....	58
2.3 Экономическая эффективность	65
Заключение	69
Список используемой литературы и используемых источников.....	Ошибка!
Закладка не определена.	
Приложение А Технологическая схема действующего процесса производства лекарственного препарата «Орунгамин капсулы, 100 мг»	

Введение

Актуальность и научная значимость настоящего исследования.

Электростатический эффект – серьезная проблема в фармацевтической технологии, которая может негативно повлиять на качество готовой продукции. Разработка стратегий по контролю электростатического эффекта, включающая выбор подходящих вспомогательных материалов и настройку технологических процессов, является важным шагом для поддержания высоких стандартов качества в фармацевтической промышленности [2].

Сухие смеси, используемые в производстве лекарств, могут электризоваться из-за трения частиц материалов о поверхности различной природы и другие компоненты смесей. Это приводит к снижению технологических свойств смесей по текучести, так как возникающий заряд способствует агломерации (слипанию) и сегрегации (расслаиванию) [22].

Такое влияние на свойства смесей отрицательно сказывается на качестве готовой продукции по показателю «Однородность дозированных форм». При разработке композиций лекарственных форм необходимо учитывать не только влияние на действующее вещество и общие технологические свойства смесей, но и возможное возникновение электростатического эффекта.

Снизить влияние электростатического эффекта можно подбором подходящих вспомогательных веществ. Смазывающие и скользящие компоненты способны компенсировать возникающий заряд, сглаживая поверхность и заполняя неровности. Однако количество используемых смазывающих веществ должно быть экспериментально определено, поскольку они могут сильно повлиять на технологические свойства смесей [8].

Особенно важно учитывать это явление для готовых лекарственных форм в капсулах, поскольку дозирование может быть сильно осложнено возникающим электростатическим эффектом.

Эффективное управление электростатическим эффектом играет ключевую роль в обеспечении качества фармацевтической продукции.

Дальнейшее изучение и разработка новых методов для уменьшения электростатического заряда могут существенно улучшить процесс производства и, как следствие, качество конечного продукта.

Объект исследования: промышленное производство твердой готовой лекарственной формы итраконазола.

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

Цель: Обеспечение качества продукта путем оптимизации технологических параметров процесса, через обеспечение условий однородности дозирования пеллет в капсулы.

Гипотеза исследования состоит в том, что возможно провести оптимизацию процесса получения стабильных показателей однородности дозирования пеллет в капсулы за счет определения влияния состава смеси на ее технологические параметры и при использовании математической модели 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 итраконазола;
- провести серию экспериментов смешения пеллет итраконазола и вспомогательных веществ и представить математическую модель, описывающую изменение коэффициента неоднородности в зависимости от изменения времени и концентрации вспомогательного вещества;
- рассчитать экономическую эффективность предложенной оптимизации процесса производства итраконазола.

Теоретико-методологическую основу исследования составили исследования Desai, Pu, Moore и других авторов.

Базовыми для настоящего исследования явились также: работы по математическому моделированию процессов Кравцовой М.В. и 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:

- в определении параметров оптимизации для получения стабильных показателей однородности дозирования пеллет в капсулы на основе методов математического моделирования для производства итраконазола.

Теоретическая значимость исследования заключается:

- в анализе и систематизации информации по стабильности итраконазола;
- в анализе и систематизации данных по электростатическому эффекту и влияния на него вспомогательных веществ;
- в создании регрессионной модели, описывающей зависимость показателя однородности дозирования пеллет в капсулы.

Практическая значимость исследования заключается в предложении оптимизации процесса производства лекарственного препарата итраконазола за счет изменения концентрации вспомогательного вещества для улучшения показателей однородности.

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 результатов работы «Исследование влияния электростатического эффекта на процесс производства в фармацевтической технологии» принята к публикации в медицинском вестнике Башкортостана.

На защиту выносятся:

- Математическая модель, описывающая зависимость показателя однородности дозирования пеллет в капсулы.
- Оптимизированные условия технологического процесса за счет изменения состава лекарственного препарата итраконазола.

Структура магистерской диссертации. Работа состоит из введения, разделов, заключения, содержит 14 рисунков, 17 таблиц, список использованной литературы (35 источников) и 1 приложение. Основной текст работы изложен на 74 страницах.

1 Литературный обзор

1.1 Свойства итраконазола и его стабильность

Итраконазол – это эффективное противогрибковое средство, принимаемое в виде капсул или жидкости, используемое для борьбы с грибковыми инфекциями, включая дерматофиты, поверхностные и системные грибковые заболевания [11]. Структурная формула итраконазола представлена на рисунке 1. Несмотря на эффективность и широкое применение препарата, информация об анализе его стабильности в литературе весьма ограничена.

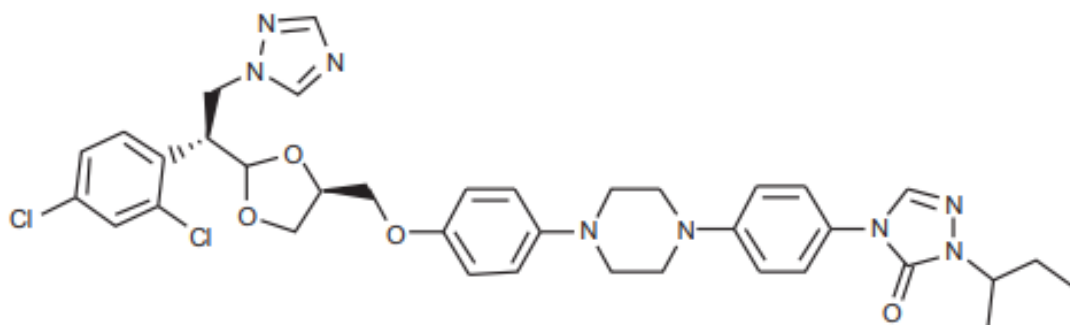


Рисунок 1 – Структурная формула итраконазола

Исследование стабильности активной фармацевтической субстанции в различных условиях позволяет оценить необходимые условия, предъявляемые к технологическому процессу, к композиции вспомогательных веществ и к упаковке готового лекарственного средства.

Авторы статьи по валидации методики ВЭЖХ для определения примесей итраконазола предоставили данные по деградационному исследованию итраконазола [18].

Исследование принудительной деградации субстанции проводилось в различных стрессовых условиях и в результате выявлено влияние различных

сред на действующее вещество. Для исследования авторы использовали лекарственный препарат в виде капсул с дозировкой 100 мг «Itaspor» (производитель «Intas Pharma.», Турция), при этом содержимое капсул растирали в порошок для взятия пробы. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Деграционные исследования итраконазола [18].

Условия деградации	Разложение итраконазола, %
Кислотная среда (1 Н метанольный раствор соляной кислоты, кипячение с обратным холодильником 2 часа при 75°C)	14,07
Щелочная среда (1 Н метанольный раствор натрия гидроксида, кипячение с обратным холодильником 2 часа при 75°C)	1,46
Окислительная среда (30 % раствор перекиси водорода, кипячение с обратным холодильником 2 часа при 75°C)	52,91
Нагревание (Навеску препарата выдерживали на пластине при температуре 80°C в течение 72 часов)	1,43
Видимое и УФ излучение (Раствор препарата в метаноле подвергался одновременному воздействию ультрафиолетового и видимого света в течение 72 часов)	14,07

В ходе исследования лекарственный препарат подвергался воздействию различных факторов, таких как кислоты, щелочи, окислители, высокая температура и ультрафиолетовое излучение. Это было сделано для того, чтобы вызвать частичную деграцию препарата, предпочтительно в диапазоне от 20 % до 40 %. Исследование помогает понять, как препарат ведет себя в условиях стресса при деградации [18].

В результате проведенного исследования деградации итраконазола при различных условиях можно сделать следующие выводы:

- наиболее значительное влияние на стабильность итраконазола оказывает окислительная среда. При воздействии 30 % раствора

перекиси водорода при температуре 75 °С в течение 2 часов наблюдается 52,91 % разложения препарата. Это указывает на высокую окислительную чувствительность итраконазола, что важно учитывать при его хранении и производстве;

- кислотная среда и воздействие видимого и УФ излучения также вызывают заметное разложение итраконазола, в обоих случаях составляющее 14,07 %. Это указывает на то, что препарат также чувствителен к кислотам и излучению, и эти условия могут способствовать его деградации;
- самый маленький процент разложения итраконазола наблюдается при щелочной среде и нагревании, составляющий 1,46 % и 1,43 % соответственно. Это говорит о том, что препарат относительно устойчив при воздействии этих факторов.

Результаты стресс-исследования помогают понять, как препарат ведет себя в условиях стресса и при деградации, и могут быть полезны при разработке методов его хранения и производства препаратов, а также при интерпретации результатов аналитического контроля.

1.2 Составы препаратов итраконазола

С целью определения дополнительных условий для выбора вспомогательных веществ или алгоритма технологического процесса, были проведены исследования составов различных препаратов итраконазола. В таблице 2 приведен список производителей, имеющих регистрационное удостоверение на территории Российской Федерации для препарата итраконазола в форме капсул с дозировкой 100 мг [28]. В таблице 3 представлен анализ составов препаратов итраконазола производителей из таблицы 2. Символ «+» означает присутствие вещества в составе, но конкретное его количество не раскрыто. Символ «-» указывает на отсутствие данного вещества в составе образца.

Анализ таблицы позволяет сделать следующие выводы:

– гипромеллоза является наиболее распространенным наполнителем, используемым в большинстве препаратов (15 из 17). Она обеспечивает необходимую консистенцию и форму, а также улучшает ее растворимость;

– сахароза и сахарная крупка также часто используются в качестве наполнителей, присутствуя в 5 и 4 препаратах соответственно. Они добавляются для улучшения вкуса и текстуры препарата, а также для улучшения его физических свойств;

– в качестве дезинтегранта и лубриканта в некоторых образцах используются полоксамер 188 и натрия лаурилсульфат соответственно. Эти вещества помогают улучшить свойства препарата, такие как его способность распадаться, что способствует улучшению его биодоступности;

– некоторые вещества, такие как парагидроксibenзоаты натрия, присутствуют только в одном или двух образцах. Это может говорить о их специфическом применении, связанном, например, с определенными свойствами активного вещества или с особенностями технологического процесса.

Важно отметить, что выбор вспомогательных веществ для препарата обусловлен не только их функциональными свойствами, но и требованиями к безопасности, стабильности и эффективности лекарственного средства, а также возможностями технологического процесса.

Таблица 2 – Список лекарственных препаратов итраконазола, имеющих регистрационное удостоверение на территории Российской Федерации

№ п/п	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Регистрационный номер
1.	Орунгамин®	Итраконазол	ООО "Озон"	Россия	ЛП-№(000637)-(РГ-RU)
2.	Итраконазол	Итраконазол	ООО "Атолл"	Россия	ЛП-002620
3.	Итразол®	Итраконазол	АО "ВЕРТЕКС"	Россия	ЛП-№(002919)-(РГ-RU)
4.	Румикоз®	Итраконазол	АО "Валента Фарм"	Россия	ЛП-№(001199)-(РГ-RU)
5.	Итраконазол	Итраконазол	ООО "Производство Медикаментов"	Россия	ЛП-007784
6.	Итраконазол	Итраконазол	ООО "Формула-ФР"	Россия	ЛП-007741
7.	Итраконазол	Итраконазол	АВВА Фармасьютикалс Лтд.	Кипр	ЛП-007655
8.	Итраконазол	Итраконазол	ООО "МК Девелопмент"	Россия	ЛП-007526
9.	Итраконазол-Эдвансд	Итраконазол	ООО "Эдвансд Фарма"	Россия	ЛП-007056
10.	Итраконазол	Итраконазол	Русан Фарма Лтд	Индия	ЛС-002112
11.	Итраконазол	Итраконазол	АО "АВВА РУС"	Россия	ЛС-001607
12.	Итраконазол-АКОС	Итраконазол	АО "Биоком"	Россия	ЛП-000018
13.	Текназол®	Итраконазол	Нобел Илач Санайи ве Тиджарет А.Ш.	Турция	ЛСР-002406/10
14.	Кандитрал®	Итраконазол	Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед	Индия	ЛСР-000125/09
15.	Орунит	Итраконазол	АО "ФП "Оболенское"	Россия	Р N002631/01
16.	Ирунин®	Итраконазол	АО "ВЕРОФАРМ"	Россия	Р N001638/01
17.	Орунгал®	Итраконазол	ООО "Джонсон & Джонсон"	Россия	П N013888/01

Таблица 3 – Состав лекарственных препаратов итраконазола, имеющих регистрационное удостоверение на территории Российской Федерации

Ингредиент\№ п/п	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Натрия лаурилсульфат	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сахарные пеллеты	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-
Полоксамер 188	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Полоксамер 188 микронизированный	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Гипромеллоза	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
Сахарная крупка	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Сахароза	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+
Метилпарагидроксибензоат натрия	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Пропилпарагидроксибензоат натрия	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Полисорбат-80	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Карбоксиметилкрахмал натрия	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Повидон К-30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Пропиленгликоль 20000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Эугдрагит Е-100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-
Макрогол	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+
Гидроксипропилметилцеллюлоза	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

Для препарата итраконазола площадки ООО «ОЗОН» известен состав пеллет, используемых в производстве капсул. Состав 1000 г пеллет представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Состав на 1000 г пеллет

Ингредиент\№ п/п	Количество, г
Сахарная крупка (сахароза, патока крахмальная)	347,190
Гипромеллоза	280,530
Сахароза	117,050
Эудрагит Е-100	35,050
Метилпарагидроксибензоат натрия	0,165
Пропилпарагидроксибензоат натрия	0,015

Сравнивая таблицы 3 и 4, можно отметить следующие особенности:

- сахарная крупка и сахароза, которые присутствуют в большом количестве в пеллетах (347,190 г и 117,050 г соответственно), были использованы только в некоторых образцах в предыдущей таблице. Это указывает на их специфическое применение в данном случае, вероятно, для улучшения вкуса и текстуры;
- гипромеллоза, которая присутствовала в большинстве образцов таблицы 3, также присутствует в значительном количестве (280,530 г) в пеллетах. Это подтверждает распространенное использование гипромеллозы как наполнителя в лекарственных препаратах;
- эудрагит Е-100 присутствовал в небольшом количестве в некоторых образцах таблицы 3 и также присутствует в пеллетах (35,050 г). Это может указывать на его специфическую роль в обеспечении определенных свойств смесей;
- метилпарагидроксибензоат натрия и пропилпарагидроксибензоат натрия, которые присутствуют в небольшом количестве в пеллетах (0,165 г и 0,015 г соответственно), были найдены только в одном или двух образцах в предыдущей таблице. Это может говорить о их специфическом применении, связанном, например, с определенными

свойствами активного вещества или особенностями технологического процесса.

Таким образом, анализ данных двух таблиц подтверждает разнообразие выбора вспомогательных веществ в лекарственных препаратах, которое зависит от множества факторов, включая функциональные свойства веществ, требования к безопасности, стабильности и эффективности препарата, а также возможности технологического процесса.

При анализе составов препаратов обратили внимание на вспомогательные вещества, которые могут снижать электростатический эффект. Согласно представленным таблицам, видно, что присутствуют несколько вспомогательных веществ, способных уменьшить статическое электричество.

Лаурилсульфат натрия, анионное ПАВ, используется в трех препаратах. Вещество со способностью уменьшать поверхностное натяжение веществ, таким образом, он может способствовать уменьшению статического электричества.

Полоксамер 188, как в обычной, так и в микронизированной формах, используется в четырех препаратах. Это нейтральное ПАВ и эмульгатор, и таким образом имеет потенциал снижения статики.

Гипромеллоза, также известная как гидроксипропилметилцеллюлоза, широко используется во всем спектре препаратов, появляясь в двенадцати из них. Это универсальное вспомогательное вещество с множественными применениями, включая применение в качестве связующего вещества, образующего пленку и ретардирующего агента, и может способствовать снижению статического электричества в этих формулах.

Сахарные гранулы и сахароза присутствуют в шести и восьми препаратах соответственно. Эти вспомогательные вещества часто используются в качестве наполнителей или подсластителей и могут косвенно способствовать снижению статического электричества, влияя на общие характеристики препарата.

Полисорбат-80 и карбоксиметилкрахмал натрия, каждый из которых присутствует в трех препаратах, оба используются в качестве эмульгаторов и могут помочь в снижении статики.

Эудрагит Е-100 используется в четырех препаратах. Это полимер, зависимый от рН, используемый для контролируемого высвобождения лекарства, и может помочь в снижении статического электричества, образуя гладкую пленку.

1.3 Исследование влияния вспомогательных веществ на электростатический эффект

Все объекты содержат заряженные частицы с положительной и отрицательной полярностью, которые в обычном состоянии находятся в равновесии, что обеспечивает нейтральность тела. Появление заряда связано с нарушением этого равновесия, что инициирует электризацию. Заряды распределены по поверхности объекта. Если объект не заземлен, они будут находиться на контактной поверхности. Заземление помогает быстро устранить статическое электричество. Электризация возникает, когда объект накапливает большое количество зарядов. Промышленные предприятия включают в себя множество различных технологических процессов, многие из которых могут вызывать образование статических зарядов: трение, перекачка или транспорт сухих смесей, заполнение емкостей, дробление, измельчение, смешивание и другие.

Воздействие статического электричества может иметь серьезные последствия на различные производственные процессы. При производстве лекарственных препаратов электростатический эффект может оказать влияние на однородность перемешивания смесей и их однородность дозирования. В процессе производства важно, чтобы все ингредиенты были достаточно однородными по размеру, имели необходимый уровень влажности и обладали нужными технологическими характеристиками.

Когда гранулы сталкиваются со стенками, они электризуются. При этом перенос заряда может характеризоваться работой выхода, передачей электронов, ионов и материала. На электризацию влияет множество факторов, и она усиливается по мере обработки гранул. Количество заряда может достичь насыщения, когда электризация больше не происходит. Это было подтверждено при использовании как отдельных гранул, так и систем транспортировки гранул.

В процессах подачи твердых материалов, когда гранулы соприкасаются друг с другом, энергия гранул стремится к равновесию, основанному на разнице поверхностной энергии материалов. Таким образом, электростатические заряды могут возникать как при соприкосновении гранул, так и по отдельности.

Один из распространенных способов зарядки гранул можно назвать трибоэлектрификацией. Столкновения между гранулами могут переводить захваченные электроны из высокоэнергетического состояния в низкоэнергетическое. Поскольку два разных материала трутся друг о друга с трением, генерируемый электростатический заряд больше, чем без трения [27].

В случае взаимодействия изолятора с изолятором электроны могут перемещаться к электронным дыркам путем туннелирования, когда разница в энергии достаточно велика. Таким образом, движущая сила, способствующая переносу заряда, зависит от разности энергий [27].

Контакт и столкновение между гранулами и их стенками вызывают перенос ионов, а степень этого переноса увеличивается при движении гранул в процессе их производства. Электризация и ее влияние на поток гранул были широко изучены. Однако электростатическая сила часто не учитывалась в соответствующих системах транспортировки гранул.

Электризацию одной гранулы изучена с учетом многих факторов, таких как относительная влажность, модель движения гранул, скорость движения гранул, нормальное напряжение, шероховатость поверхности, размер и форма

гранул. Были найдены состояния электростатического равновесия как для системы транспортировки гранул, так и для одной гранулы. Это позволяет предположить, что электростатический заряд больше не будет увеличиваться по мере достижения насыщенного состояния.

1.3.1 Электростатический эффект в фармацевтической технологии

Явление электризации порошкообразных лекарственных веществ при их обработке и прессовании дают основание сделать вывод, что при рассмотрении природы связи частиц в препаратах наряду с деформационными необходимо принимать во внимание также диэлектрические характеристики. При механическом воздействии будут склонны к поляризации все асимметрические кристаллы, содержащие полярные группы в своей структуре или в адсорбционной водной пленке. Для неполярных веществ образование поверхностных зарядов исключается.

Электрические свойства твердых дисперсных систем определяются их физико-химическими свойствами. У большинства порошкообразных лекарственных веществ диэлектрическая проницаемость невелика и находится в пределах 4,12-6,85, что говорит о сравнительно малой их поляризации и проводимости. По этим значениям таблетлируемые вещества можно отнести к категории характерных твердых диэлектриков – асимметричных кристаллов с молекулярной связью и определенным содержанием полярных групп, в частности, гидроксильных OH^- , входящих в структуру молекулы или в состав адсорбционной пленки воды. Такие вещества в какой-то мере поляризуются при механическом воздействии и на поверхности их частиц образуются заряды.

Факты явления электризации порошкообразных лекарственных веществ при их обработке и прессовании позволяют сделать вывод, что диэлектрические характеристики наряду с деформационными также необходимы при рассмотрении механизма связи частиц в таблетках.

При изучении электрических свойств порошкообразных лекарственных веществ оказалось, что в процессе прессования одновременно с ориентацией

частиц, трением поверхностей, сжатием в каком-либо направлении происходит их поляризация и возникновение поверхностных зарядов. При соприкосновении частиц между собой или со стенкой матрицы электрические заряды, находящиеся на поверхности, притягивают равные по величине и обратные по знаку заряды.

На границе возникает контактная разность потенциалов, величина которой зависит от электропроводимости поверхностей контактирующих частиц и плотности зарядов.

Увеличение контактной разности потенциалов неизменно влечет и увеличение сил когезии. Когезионная способность гидрофильных веществ значительно больше так, как они обладают большей поверхностной электропроводимостью, гидрофобных – меньше.

Активные фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества в большинстве случаев представляют собой органические вещества, которые имеют удельное сопротивление более 10^{13} Ом.

Снижение заряда занимает продолжительное время, что приводит к электростатическому эффекту при производстве. Твердые вещества накапливают заряды во время технологических операций и многократного контакта (таблица 5) [26].

Таблица 5 – Заряды твердых веществ при технологических операциях [26]

Процесс	Массовая плотность заряда (мкКл/кг)
Просеивание	10^{-5} - 10^{-3}
Розлив	10^{-3} - 10^{-1}
Прокручивание	10^{-2} -1
Измельчение	10^{-1} -1
Микронизация	10^{-1} - 10^2
Пневмотранспортирование	1- 10^2

Электростатический заряд влияет на многие технологические процессы в фармацевтической промышленности. Производство препаратов осложняется наличием данного эффекта [5].

Псевдооживление – это важный процесс, который используется в фармацевтической промышленности для гранулирования, сушки и нанесения покрытий на материалы. Во время этого процесса материалы контактируют с воздухом и стенками камеры с псевдооживленным слоем, что приводит к образованию электростатического заряда. Этот заряд можно легко наблюдать, когда материал прилипает к стенкам камеры. Образующийся заряд может быть опасным, так как искры могут вызвать взрыв или, по крайней мере, снизить эффективность процесса [5].

Муртомаа М. и другие исследователи изучали электризацию микрокристаллической целлюлозы и лактозы в камере с псевдооживленным слоем [15]. Оказалось, что микрокристаллическая целлюлоза имеет первоначальный положительный заряд до процесса псевдооживления. Однако, когда она соприкасается со стенкой камеры во время псевдооживления, ее поверхность становится отрицательно заряженной. Лактоза, в свою очередь, изначально несет отрицательный заряд и во время псевдооживления прилипает к поверхности аппарата, придавая ему отрицательный заряд. Частицы лактозы остаются прилипшими к стенкам аппарата, в отличие от микрокристаллической целлюлозы. Было замечено, что заряд, образующийся на стенке камеры с псевдооживленным слоем выше уровня псевдооживления, может быть вызван контактом порошка со стенкой или адгезией заряженного порошка.

В другом исследовании проводилось непрерывное измерение напряженности поля во время псевдооживления, гранулирования и сушки лактозы и кукурузного крахмала. Для этого использовался миниатюрный датчик электростатического поля, описанный в предыдущем разделе [25]. На начальном этапе псевдооживления и гранулирования первоначальный отрицательный заряд лактозы постепенно нейтрализовался с увеличением времени высыхания. Затем регистрировали положительный заряд, когда содержание влаги снижалось до менее 3%. Также было замечено, что более мелкие частицы несли больший заряд.

В технологии распылительной сушки исходный материал растворяется или превращается в дисперсию в растворителе, а затем эта смесь дополнительно распыляется через специальную форсунку [3]. Горячий воздух в камере распылительной сушилки испаряет растворитель, что приводит к затверждению материала. Однако у некоторых материалов может не хватить времени для полной кристаллизации, и тогда образующиеся частицы становятся более аморфными по своей природе.

Характеристики материала, высушенного распылением, сильно зависят от каждого этапа процесса, и электростатический заряд играет важную роль на каждой стадии [16]. Раствор или дисперсия, приготовленные для распылительной сушки, могут быть заряжены еще до попадания в камеру, например, при доставке в пластиковом тюбике. На этапе распыления жидкость также может приобретать заряд. Кроме того, стадии испарения растворителя и отделения частиц от него также подвержены зарядке. В своих экспериментах с распылительной сушкой исследователи сообщили о сложном процессе биполярной зарядки. Раствор заряжался при прохождении через процесс распыления, а частицы – при контакте со стенкой распылительной сушилки в процессе сушки. В целом, оценка заряда с использованием измерений электрического поля и прибора Фарадея показала, что процесс распылительной сушки очень чувствителен к электростатическому заряду.

Эффективная подача порошка является важным аспектом на многих этапах фармацевтического производства. Одним из факторов, влияющих на этот процесс, является плотность загрузки порошка.

Исследователи Пингали и другие провели подробное изучение этого явления [19-21]. Они доказали, что существует прямая связь между электропроводностью фармацевтических смесей, содержащих различные активные ингредиенты и вспомогательные вещества, и их текучестью [19]. Это означает, что чем выше электропроводность, тем лучше текучесть смеси.

Также было установлено, что электрический импеданс, коэффициент текучести и расширение хорошо коррелируют со свойствами текучести. Это

означает, что изменение этих параметров может влиять на способность порошка свободно перемещаться по контейнеру или другому оборудованию. Кроме того, было предложено, чтобы помимо снижения трения, такие добавки, как тальк, стеарат магния, диоксид кремния и кукурузный крахмал, работали в качестве смазочных материалов, поскольку они также снижают статические заряды. Это может помочь улучшить текучесть порошка. Концепция также предполагает, что правильное расположение статических нейтрализаторов может снизить требования к этим добавкам. Также был предложен правильный выбор катионных или анионных добавок для улучшения текучести фармацевтических смесей.

В другом исследовании той же группы были измерены три электрических свойства: плотность монополярного заряда, импеданс и масса прилипания на заряженную поверхность. Было замечено, что деформация сдвига оказывает значительное влияние на электрические свойства фармацевтических смесей. Также было обнаружено, что наличие или отсутствие смазки, стеарата магния, влияет на свойства заряда. В целом, результаты исследования показали, что электрические свойства существенно влияют на свойства фармацевтических порошков и могут предсказывать их текучесть.

Также было изучено влияние диэлектрических электростатических сил, генерируемых неоднородными электрическими областями, на адгезионные и текучие свойства различных материалов, включая фармацевтические порошки [12]. Было замечено, что приложенные неоднородные поля существенно уменьшали поток частиц из бункеров, вызывая агломерацию. Изменения в свойствах текучести из-за электростатического заряда также могут быть причиной изменения содержания лекарственного средства. В этом исследовании исследователи также обнаружили, что небольшое количество заряженных частиц может прилипать к незаряженным частицам и образовывать агломераты. Кроме того, заряженное технологическое оборудование может передавать заряды частицам. При таких условиях

удаление частиц может не решить проблему, если оборудование уже заряжено.

Сравнительно удобно измерять чистый заряд порошков. Однако единичная величина заряда может не оказывать существенного влияния на большинство проблем, связанных с обращением с порошком, таких как застревание частиц, сегрегация и агломерация. Частицы несут не только положительный или отрицательный заряд, но и обе полярности заряда, присутствующие в системе, вносят свой вклад в эти проблемы [20].

Практически во всех процессах фармацевтического производства присутствуют операции смешивания. Электростатический заряд может существенно влиять на качество смешивания. Для более глубокого изучения этого явления было проведено исследование, в котором использовался план эксперимента [10]. В этом исследовании были определены входные переменные, такие как размер частиц, объем блендера или емкости для смешивания и количество мелких частиц. В результате исследования была обнаружена прямая корреляция между электростатическим зарядом и размером смесителя, а также количеством мелких частиц. Кроме того, было выявлено косвенное влияние размера частиц на заряд: с уменьшением размера частиц значение заряда увеличивалось. Также было обнаружено, что материал контейнера и характеристики поверхности, такие как новая поверхность или поверхность, покрытая порошками, влияют на зарядку. В зависимости от времени разряда были выявлены различные условия рассеивания заряда.

Влияние электростатического заряда на однородность смеси также изучалось другими исследователями [9]. Была выдвинута гипотеза, что после достижения однородности смеси электростатический заряд порошковых смесей, собранных из разных пространственных местоположений, будет сходиться, и различия в значениях заряда будут сведены к минимуму. С другой стороны, если смесь не является однородной, то будет замечен широкий диапазон и высокое стандартное отклонение значений электростатического заряда порошковых смесей. В рамках этого исследования

было проведено смешивание кофеина, микрокристаллической целлюлозы, дымящегося диоксида кремния и стеарата магния с помощью V-образного блендера. Измерялось количество порошковых смесей через разные промежутки времени и в разных пространственных точках. В результате была обнаружена сильная корреляция между значениями электростатического заряда и однородностью смеси.

Показано, что электростатический заряд, который возникает в основном из-за контактной электризации, непредсказуемо и значительно влияет на различные фармацевтические процессы и характеристики продукта.

Обычно электростатический заряд частиц порошка, возникающий в процессе производства и использования фармацевтических продуктов, объясняют явлением трибоэлектрификации. Трибоэлектрификация и сопровождающая ее адгезия частиц порошка — это сложные процессы, зависящие от множества факторов [4, 7].

Подробное описание всех ключевых факторов, которые влияют на перенос электростатического заряда и твердость порошка, приведено в таблице 6.

Таблица 6 – Факторы, связанные с электростатическим эффектом [4]

Факторы	Эффект
1	2
Природа и функция контактирующей поверхности	Рабочая функция считается основной движущей силой генерации трибоэлектрического заряда.
Шероховатость контактной поверхности	Гладкая контактная поверхность приводит к большему значению трибоэлектрического заряда.
Загрязнение контактной поверхности	Загрязнение контактирующей поверхности влияет на полярность и величину трибоэлектрического заряда.
Размер частиц	Уменьшение размера частицы увеличивает величину трибоэлектрического заряда. Однако некоторые исследования сообщают об увеличении величины трибоэлектрического заряда с увеличением размера частицы.
Форма и шероховатость частиц	Более шероховатая поверхность частиц приводит к большему значению трибоэлектрического заряда.

Продолжение таблицы 6

1	2
Химия материала	Химическая структура, функциональные группы и поверхностная химия могут значительно повлиять на трибоэлектризацию.
Кристалличность и аморфность	Более высокая кристалличность приводит к более высокой склонности к трибоэлектрическому заряду
Соотношение смеси	Увеличение доли вспомогательных веществ в смесях порошков с субстанцией склонно уменьшать окончательный трибоэлектрический заряд
Частота контактов	Увеличение частоты контактов частиц порошка увеличивает величину трибоэлектрического заряда
Атмосферные условия	По мере уменьшения относительной влажности заряд на образце порошка увеличивается. Однако некоторые исследования сообщают об увеличении склонности к зарядке при увеличении относительной влажности

В различных исследованиях имитированы этапы и условия обработки и измерено количество генерируемых электростатических зарядов. Хотя некоторые исследования предоставили полезную информацию о сложном процессе зарядки, полной теории, которая применима к различным типам зарядки частиц в разных условиях, все еще недостаточно.

Многие исследовательские статьи делают вывод о том, что необходимы дополнительные усилия для объяснения сложной природы электростатического заряда.

1.3.2 Влияние вспомогательных веществ на электростатический эффект

Важную роль в процессе производства препаратов играют скользящие вещества. Они способствуют улучшению текучести порошка или гранулята за счет устранения или уменьшения их шероховатости и снятия электростатического заряда с частиц. Наибольшей эффективностью скольжения обладают частицы, имеющие сферическую форму.

При исследовании поверхностей, применяемых для фармацевтических производств, авторами отмечено влияние на эксперимент магния стеарата. Исследование заключалось в испытании поверхности из боросиликатного стекла и делриновой поверхности на трение. Для эксперимента использовались широко применяемые в технологиях: микрористаллическая

целлюлоза, ксилит и дикальция фосфата дигидрат, которые смазывались и не смазывались магнием стеаратом. В заключении авторы приходят к выводу, что наличие магния стеарата и влажность позитивно повлияли на данные опыта, поскольку вариабельность была меньшей. Авторы это связали с компенсацией электростатического эффекта. При обработке данных, полученных от экспериментов с ксилитом, авторы не нашли взаимосвязь с электростатическим эффектом. В то время как в отношении к микрокристаллической целлюлозе и соли кальция взаимосвязь прослеживается. Однако эта работа показывает, что в данном конкретном случае нельзя пренебрегать электростатическими явлениями. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить возможные связи между этими параметрами [13].

Электростатический эффект в большинстве случаев рассматривается как основная причина слипания порошка, которое приводит к плохой однородности смесей. Данный эффект необходимо учитывать при разработке технологии производства для соответствия продукта нормам качества. В работе Samieі и соавторы приводят исследование нескольких фармацевтических субстанций в смесях с вспомогательными веществами: микрокристаллической целлюлозой и стеаратом магния. На рисунке 2 показаны профили затухания зарядов для испытуемых смесей субстанций. На рисунке 3 показаны ранжированные профили после сравнения заряда и начальных поверхностных характеристик [24].

Наилучшие результаты были получены при более низких начальных поверхностных потенциалах и более высоких скоростях затухания заряда. Смесь 5 обладала наименьшей склонностью к электростатическому заряду, поскольку имела самый низкий начальный поверхностный потенциал -1092 ± 24 В и самую быструю скорость затухания заряда ($t_{10\%} = 1983 \pm 137$ с). Смесь 4 обладала высоким начальным поверхностным потенциалом -1809 ± 40 В, но демонстрировала относительно быструю скорость снижения заряда, достигая $65,1 \pm 3,9\%$ от своего первоначального поверхностного потенциала через 9

часов. Смесь 3 обладает наибольшей склонностью к электростатическому заряду, поскольку обладает самым высоким начальным поверхностным потенциалом -1880 ± 45 В. Она также обладает очень низкой скоростью снижения заряда: через 9 ч сохраняется $96,4 \pm 0,0\%$ от первоначального поверхностного потенциала [24].

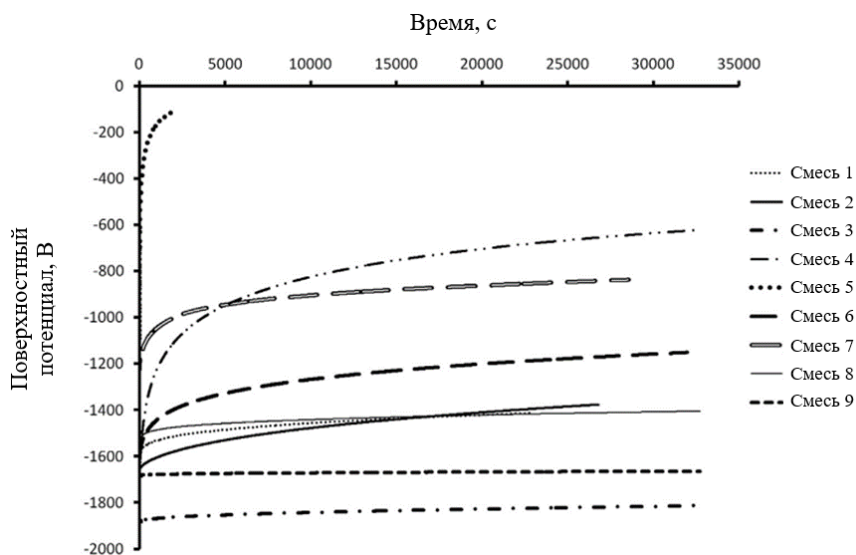


Рисунок 2 – Профили изменения заряда [24]

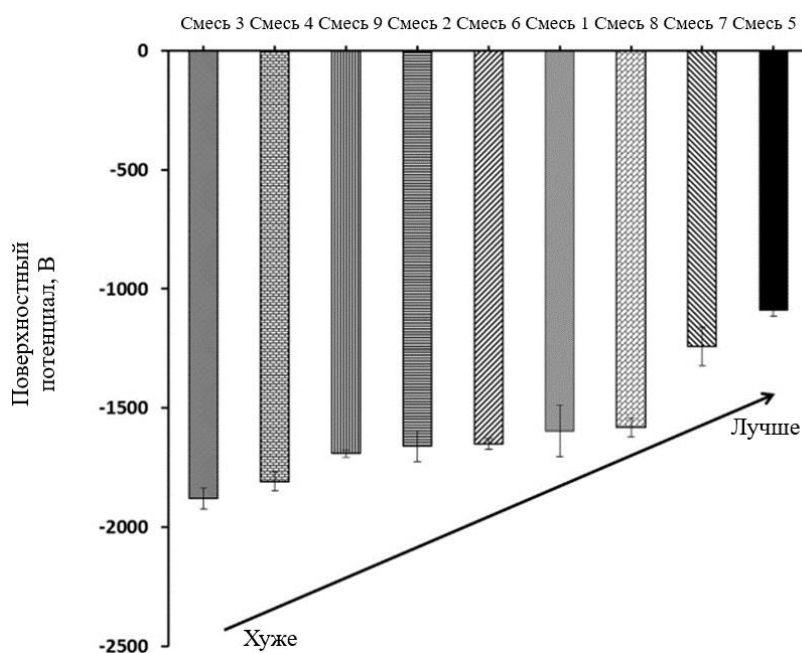


Рисунок 3 – Ранжированные профили изменения зарядов [24]

В результате данного исследования сделан вывод, что субстанции могут быть электростатически заряжены в большей степени, чем вспомогательные вещества. При испытании 10 % смесей субстанций влияние свойств самой субстанции оказывает весомый эффект, что подтверждено рядом экспериментов. В работе показано, что скорость снижения заряда может влиять на склонность к сегрегации [24].

В другом исследовании электростатического эффекта авторами обнаружено, что удельное сопротивление находится в линейной зависимости от концентрации, но характер фрикционной загрузки значительно менялся, когда вместо чистых добавок загружались смеси. В данной работе представлены результаты эксперимента со смесями глюкозы и лактозы. Образцы порошка загружались путем опускания их по трубке в чашу Фарадея. В этой работе было обнаружено, что поведение глюкозы при заполнении стеклянной трубки резко меняется, когда в поток порошка добавляется лактоза. Было также отмечено, что электростатическое разделение прошло по поверхности трубы, а при достижении устойчивого состояния заряда, концентрация порошка не изменились [17].

На рисунке 4 представлена линейная зависимость между удельным сопротивлением смеси порошка и долей лактозы в глюкозе. Из представленных данных следует, что удельное сопротивление смеси порошка обратно пропорционально доле лактозы в глюкозе. Это может быть важным параметром при проектировании процессов, где важно контролировать электрические характеристики материалов, таких как процессы гранулирования, сушки или нанесения покрытий в фармацевтической промышленности [17].

На рисунке 5 показано, что при загрузке в систему смесей вместо чистых порошков заряд улучшился. Из рисунка 5 можно отметить, что глюкоза была положительно заряженной, но при введении лактозы заряд стал отрицательным. Заряд вновь становился положительным при дальнейшем добавлении лактозы свыше 40 % масс.

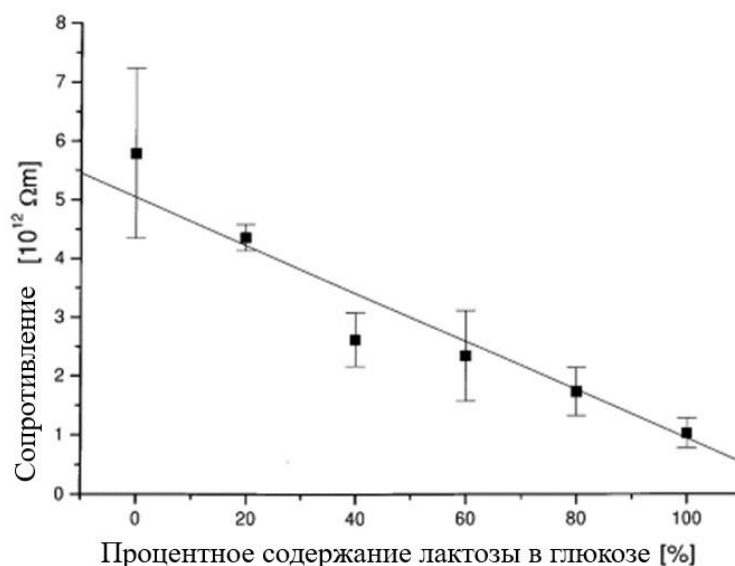


Рисунок 4 – Зависимость удельного сопротивления от содержания лактозы в смеси [17]

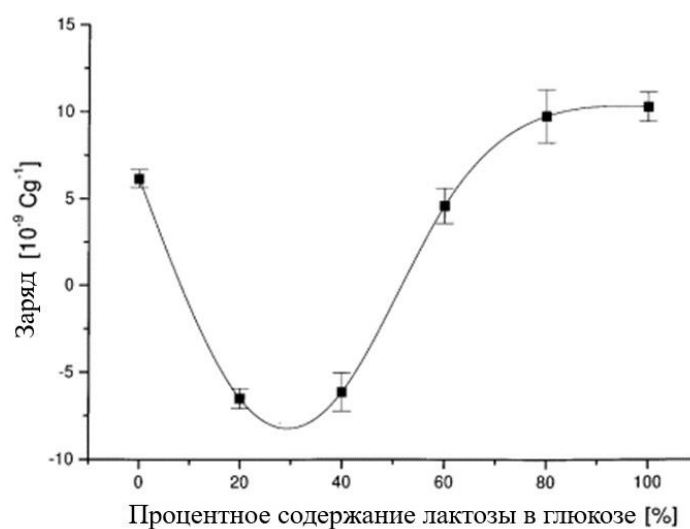


Рисунок 5 – Зависимость заряда от содержания лактозы в смеси [17]

Наблюдаемое поведение объясняется взаимодействием порошка с различными соединениями и контактами порошка с трубкой. При соприкосновении двух непохожих материалов один заряжается положительно, а другой – отрицательно. В данном исследовании оба чистых материала имели положительный заряд, поэтому стеклянная трубка должна

была зарядиться отрицательно. Однако при загрузке порошковой смеси часть образца заряжается отрицательно. Лактоза прилипает к стенке трубки вместо глюкозы, потому что она имеет более положительный заряд, чем глюкоза. Кроме того, частицы лактозы легче, что также способствует ее прилипанию.

Когда поверхность трубки покрывается лактозой, контакты из стеклянного порошка перестают играть существенную роль в процессе зарядов. Заряд происходит благодаря контактам из глюкозы и лактозы как на стенке трубки, так и внутри потока.

Когда доля лактозы составляет от 20 до 40 масс. %, смесь, протекающая по трубопроводу, имеет отрицательный заряд. Это происходит потому, что частицы глюкозы в смеси контактируют с частицами лактозы, которые прилипли к стенке трубопровода и находятся в потоке, вместо стекла.

Частицы лактозы в потоке не соприкасаются со стеклом, но они контактируют с прилипшей лактозой и, таким образом, не получают существенного заряда. Эксперименты показывают, что при трении друг о друга лактоза заряжается положительно, а глюкоза – отрицательно.

Рисунок 5 позволяет предположить, что при добавлении относительно небольшого количества лактозы в поток порошка она прилипает к стенкам трубки и вызывает отрицательный заряд глюкозы, которая является основной фазой в смеси. Когда доля лактозы увеличивается, общий заряд становится положительным. Такое поведение может быть связано с контактами лактозы и глюкозы внутри порошка, а не с прилипшей к порошку лактозой. Как указывалось выше, лактоза заряжается положительно, в то время как глюкоза – отрицательно, и лактоза, которая сейчас является основной фазой в потоке, увеличивает общий заряд смеси [17].

В исследовании Рн описана взаимосвязь электростатического эффекта и однородности перемешивания [23]. В работе исследователи провели эксперимент по изучению влияния электростатического эффекта на однородность смеси. Эксперимент был проведен на смесях лактозы и кофеина.

Более стабильные показатели концентрации и более узкий диапазон изменений концентрации свидетельствуют о более высокой однородности смеси.

На рисунке 6 представлено суммарное частотное распределение изменений концентрации кофеина в зависимости от соотношения заряда и массы для системы смешивания лактозы с 2 масс.% кофеина [23].

Было обнаружено, что образцы с более низким отношением заряда к массе обычно имеют меньшую вариабельность концентрации. Это означает, что избыточный электростатический заряд может негативно повлиять на однородность смеси.

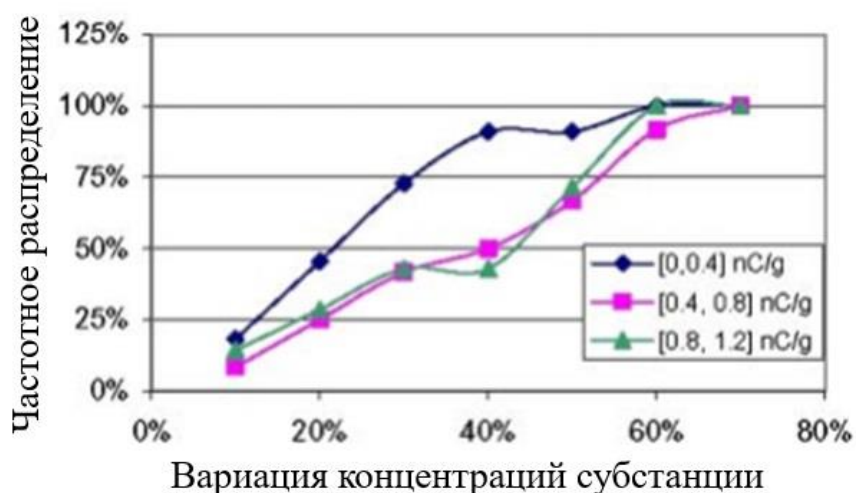


Рисунок 6 – Вариабельность концентраций субстанции [23]

На рисунке 7 показано среднее изменение концентрации в каждой группе по сравнению с соответствующим средним отношением заряда к массе в этой группе. Можно заметить положительную корреляцию между этими двумя показателями: чем выше среднее соотношение загрузки и массы, тем больше среднее изменение концентрации [23].

Экспериментальные данные о соотношении массы и загрузки смешанного порошка в каждом конкретном случае были предсказуемыми,

поскольку общая загрузка порошка отражает обмен зарядом между стенками оборудования и порошковой смесью. Однако в данном случае невозможно определить, происходил ли обмен зарядами между наполнителем и порошком АФИ, так как в чашке Фарадея были собраны образцы обоих порошков.

Данные о соотношении заряда к массе, полученные в ходе этих экспериментов, показали большие расхождения из-за неконтролируемого процесса зарядки и ограниченных возможностей измерительного прибора. Основным недостатком измерений заряда является невозможность измерить распределение заряда порошков на основе отдельных частиц [23].

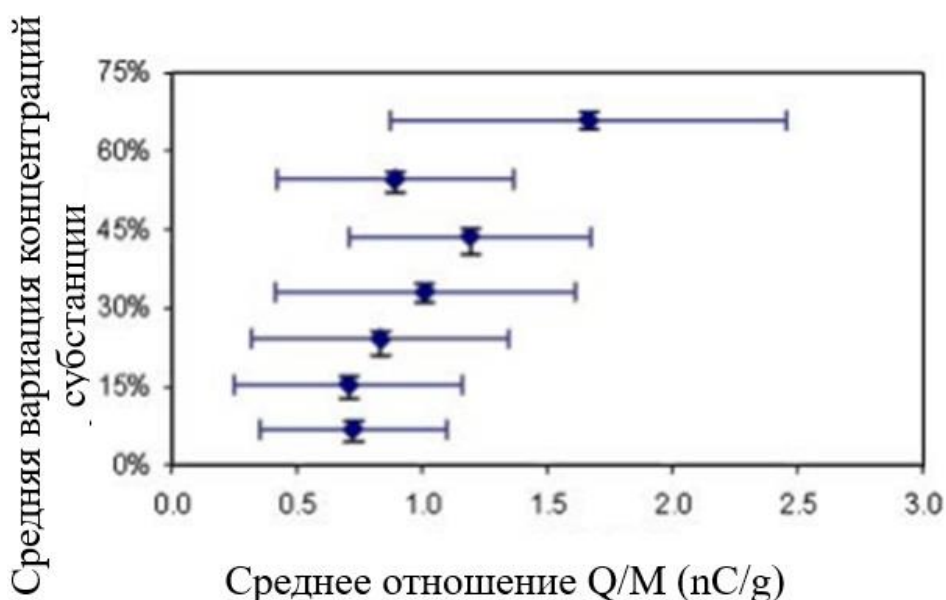


Рисунок 7 – Среднее изменение концентрации в каждой группе [23]

С увеличением среднего отношения заряда к массе среднее изменение концентрации возрастало, как показано на рисунке 8. В ходе экспериментов было обнаружено, что порошки, которые прилипают к поверхности блендера из нержавеющей стали, в основном состоят из частиц кофеина. Их отношение заряда к массе в несколько раз больше, чем на рисунке 5. Суммарная частота изменений концентрации активного фармацевтического ингредиента зависит

от трех различных диапазонов значений соотношения загрузки и массы в системе «лактоза – 2% кофеина по массе».

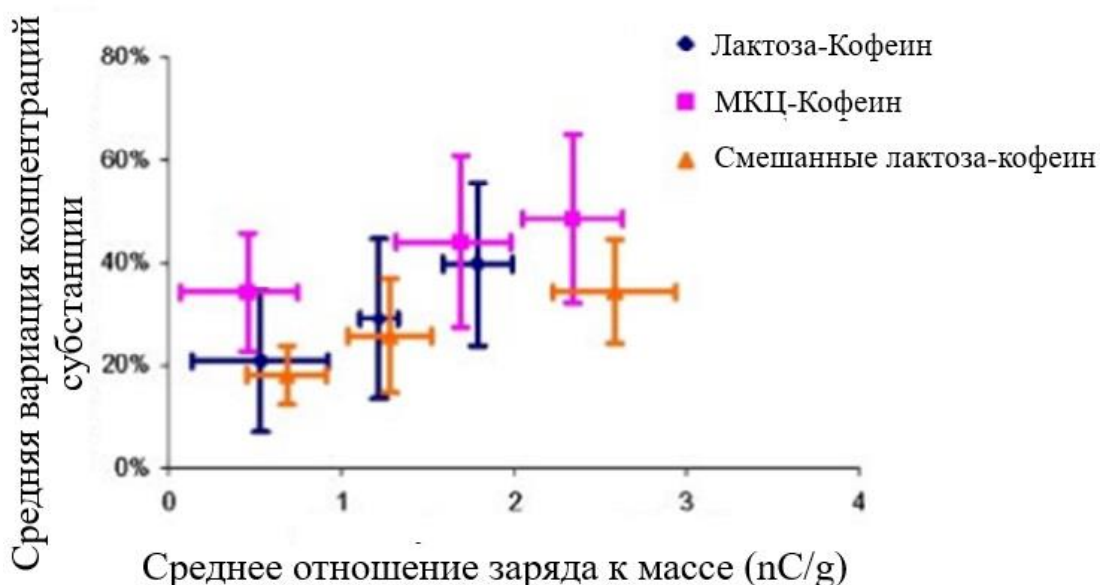


Рисунок 8 – Среднее изменение концентрации [23]

На рисунках 9 а–в представлено сравнение частотного распределения изменения концентрации активного фармацевтического ингредиента при смешивании с нейтрализацией заряда и без нее для смесей лактозы с 2, 5 и 10 % масс. кофеина.

Во всех протестированных системах данные о концентрации субстанции при смешивании с нейтрализацией заряда показали более высокий уровень неравномерности концентрации субстанции в смеси.

Суммарные частотные распределения изменений концентрации субстанции для всех 90 образцов представлены на рисунке 10 как для контрольного эксперимента, так и для смешивания с нейтрализацией заряда [23].

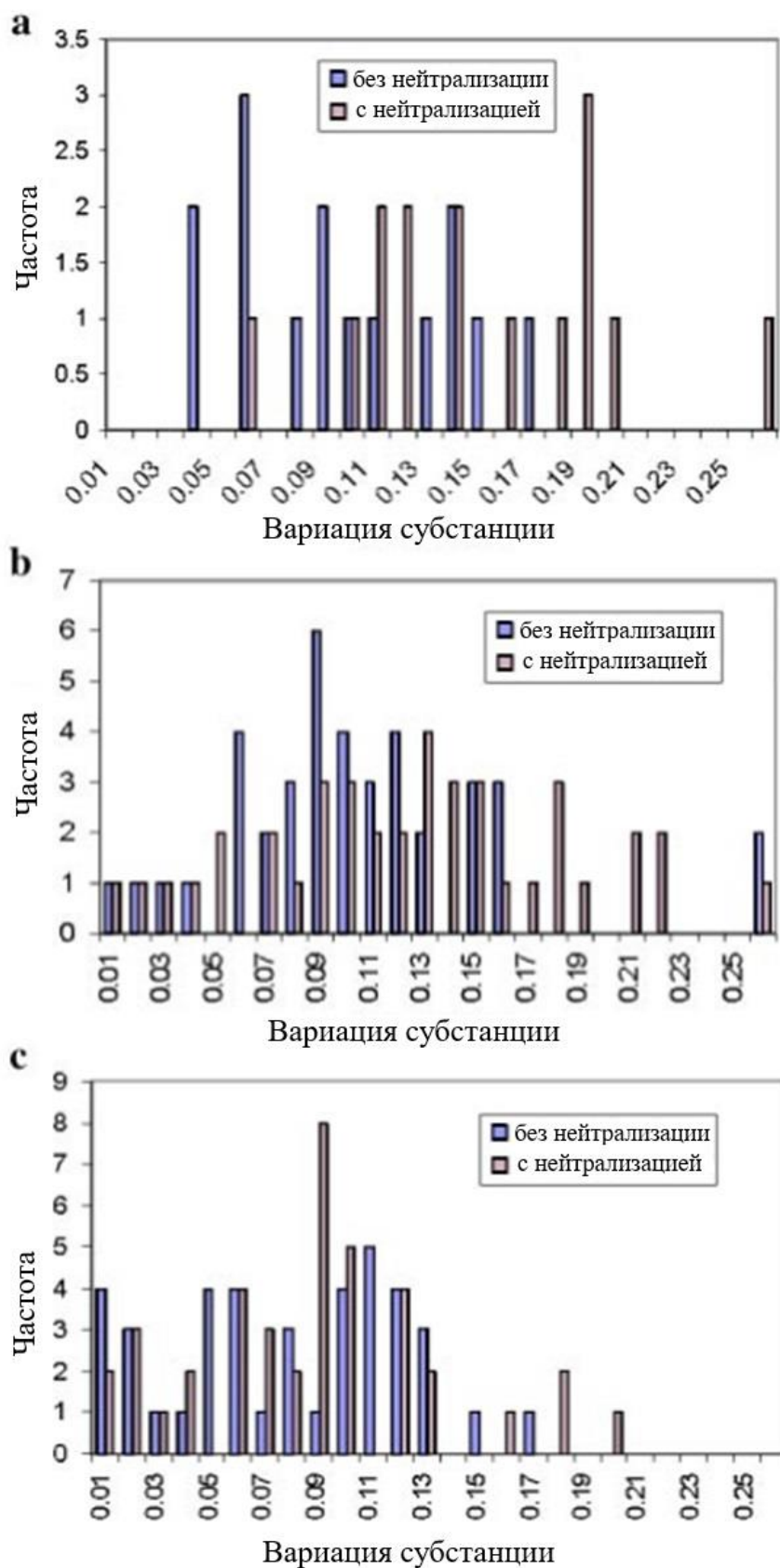


Рисунок 9 – Распределение концентраций API при смешивании с нейтрализацией и без нейтрализации: (а) 2% кофеина с лактозой; (б) 5% кофеина с лактозой; (в) 10% кофеина с лактозой [23].

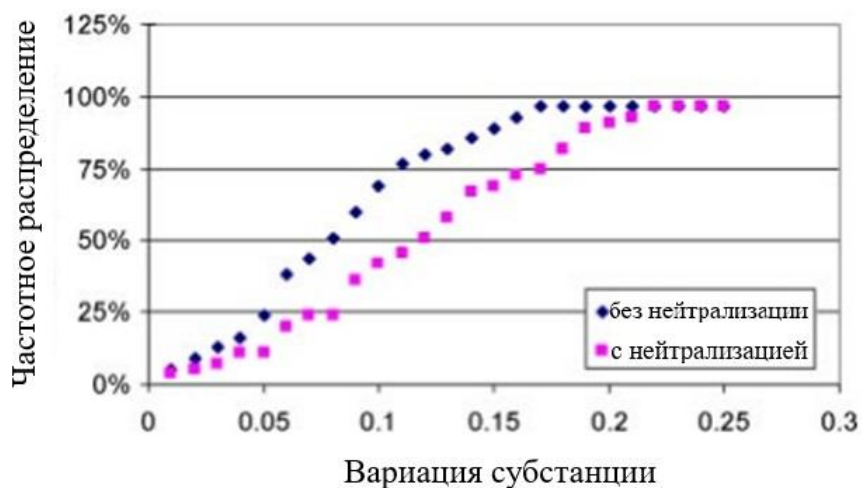


Рисунок 2 – Сравнение однородности смеси при смешивании с нейтрализацией заряда и без нее [23]

При смешивании с нейтрализацией электрического заряда концентрация активного фармацевтического ингредиента может меняться сильнее, чем при обычном смешивании. Однако попытки уменьшить или устранить эффект зарядки в процессе смешивания не улучшили однородность смеси. Наоборот, однородность смеси снизилась.

Эксперименты показали, что электростатический заряд, возникающий в результате столкновений частиц между субстанцией и наполнителем, может положительно влиять на однородность смеси. Силы электростатического притяжения между заряженными частицами лекарственного средства и наполнителя способствуют их взаимодействию в процессе смешивания, что, в свою очередь, улучшает стабильность смеси. Возможно, что нейтрализация электростатических зарядов может привести к разделению частиц и, как следствие, к разделению двух компонентов смеси.

Изменения концентрации субстанции при смешивании с контролем загрузки и без него показано на рисунке 11. Как показано на рисунке 11 а, для системы, состоящей из лактозы и 2% кофеина, когда лактоза была заряжена положительно, а кофеин – отрицательно, однородность смеси значительно улучшилась по сравнению с системой без коронной зарядки [23].

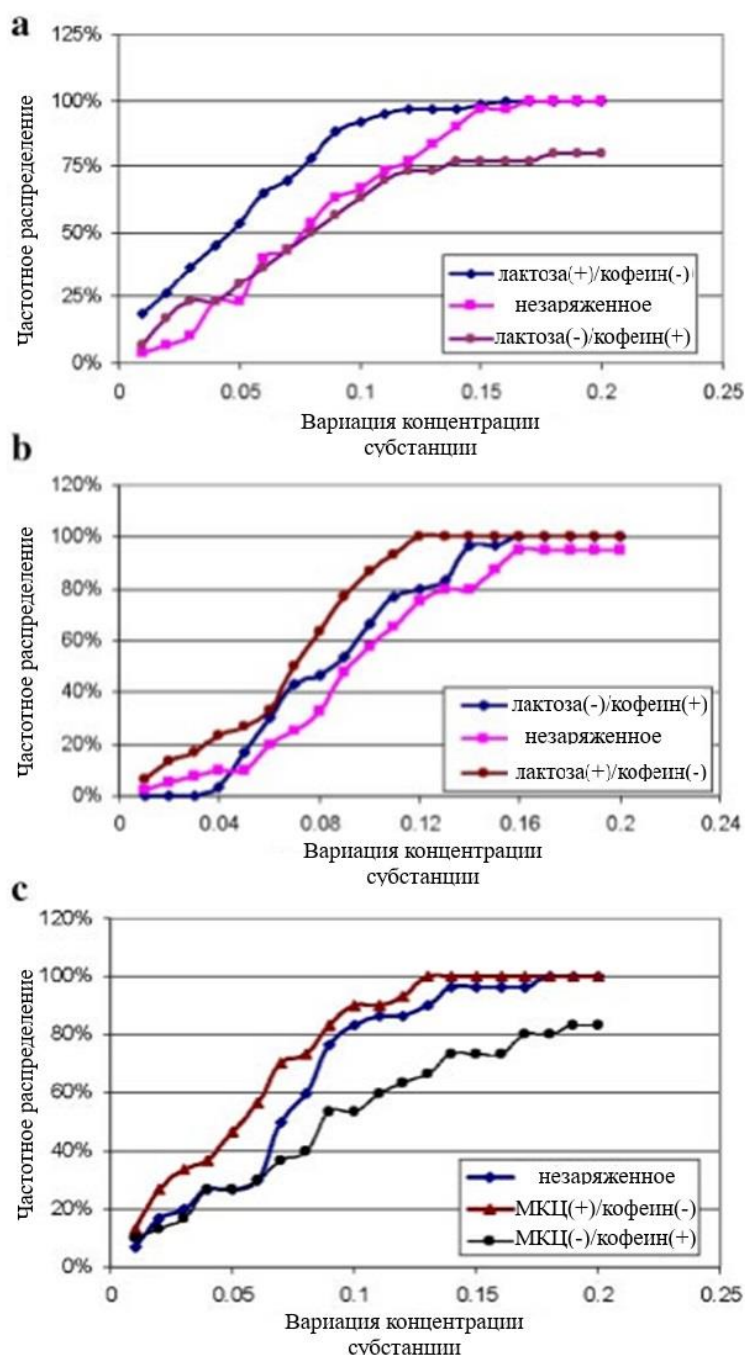


Рисунок 3 – Сравнение изменения концентрации субстанции при смешивании с контролем загрузки и без него: (а) 2 масс.% кофеина при смешивании с лактозой; (б) 5 масс.% кофеина при смешивании с лактозой; (в) 2 масс.% кофеина при смешивании с МКЦ [23]

В ходе эксперимента было выявлено три важных момента. Во-первых, существует тесная взаимосвязь между изменением концентрации активного фармацевтического ингредиента и соотношением загрузки к массе смеси. Во-вторых, электростатические заряды негативно влияют на однородность смеси.

В-третьих, определенный электростатический заряд наполнителя и субстанции может улучшить однородность смеси [23].

Согласно результатам статистического анализа авторов, в процессе обычного смешивания однородность смеси выше, чем при смешивании с нейтрализацией заряда или с коронной загрузкой. Наличие электростатических зарядов может привести к агломерации или расслоению частиц. Даже частицы одного материала могут нести как положительные, так и отрицательные заряды. Нейтрализация заряда отрицательно влияет на однородность смеси, так как уменьшается когезионное взаимодействие между частицами наполнителя и субстанции, что снижает стабильность смеси. Однако при правильном контроле можно улучшить однородность и стабильность смеси. Частицы наполнителя и порошка субстанции с противоположными зарядами притягиваются друг к другу, образуя стабильную смесь [23].

Авторы отмечают, что предыдущее исследование показало, что при смешивании двух порошков разного химического состава происходит трибозарядка частиц. Частицы с более высокой работой выхода заряжаются положительно, а частицы с более низкой работой выхода приобретают отрицательный заряд. Однако, чтобы улучшить однородность смешивания, необходимо провести дополнительные исследования для более глубокого понимания сложного механизма зарядки, включая все переменные и неопределенности в этом процессе [23].

Использование стеаратов наиболее часто встречающегося решения для увеличения текучести смеси, но данные вспомогательные вещества могут отрицательно влиять на соответствие конечного продукта кормам качества по прочности и растворения готовой лекарственной формы.

Как альтернативное решение используют лаурилсульфат натрия и полоксамеры, которые также выполняют роль смазывающих веществ. При исследовании эффективности использования данных веществ в сравнении со стеаратом магния, оказалось, что качество полученного продукта сопоставимо

[6]. Авторы исследования также отмечают, что не наблюдалось снижение прочности таблеток.

Использование натрия лаурилсульфата одобрено Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Америки для различных лекарственных форм, в том числе и таблеток. Вспомогательное вещество применяют в препаратах, например, Brufen®, Janumet®, Nexavar®, Risperdal®, Sustiva® и Tarceva®.

Поскольку натрия лаурилсульфат проявляет функцию солюбилизации, он дополняет лекарственные формы, содержащие плохо растворимые в воде действующие вещества, что увеличивает биодоступность препаратов.

Недостатком использования натрия лаурилсульфата является несовместимость с некоторыми субстанциями. В ходе взаимодействия между ними возможно образование нерастворимых солей, что приведет к отсутствию эффекта препарата. Кроме того, добавление большого количества соли натрия может привести к нарушениям пленочной оболочки.

В исследовании [14] экспериментально проведено сравнение твердости и растворения таблеток полученных от трех вариантов смесей с натрия лаурилсульфатом и одной без него, как контрольной. Натрия лаурилсульфат добавляли в трех разных случаях: с другими веществами перед начальным этапом смешивания, со стеаратом магния перед прессованием и со стеаратом магния перед таблетированием. Авторами отмечено, что при использовании натрия лаурилсульфата может наблюдаться эффект избыточной смазки смеси, что негативно сказывается на ее свойствах. Они отмечают, что необходимо регулировать время перемешивания или концентрацию смазывающего вещества. Соответственно, данный эффект наблюдается при большем времени смешения.

Авторы исследования получили результат по твердости для четырех смесей соответственно: 61 ± 3 , 71 ± 3 , 89 ± 5 и $86. \pm 3$ Н. В результате можем сделать вывод, что для экспериментальной смеси добавление натрия лаурилсульфата рационально только в третьем случае или смесь можно

использовать без него. Однако образцы исследованы на растворение в 900 мл искусственного желудочного сока, что показало больший процент растворенного вещества для образцов, содержащих натрия лаурилсульфат на 5 % [14].

При исследовании влияния факторов на растворение и твердость таблеток было использовано математическое моделирование, при котором определили, что наибольший вклад из всех переменных вносит концентрация смазывающего вещества. В эксперименте использовали магния стеарат и натрия лаурилсульфат. В ходе эксперимента определено, что добавление всего 0,57 % масс. натрия лаурилсульфата достаточно для получения желаемых параметров качества препарата [1].

1.4 Патентный обзор использования антифрикционных веществ для снятия электростатического эффекта

RU2616267C1

В патенте RU2616267C1 приводится использование стеариновой кислоты и/или ее солей в производстве твердых лекарственных форм, включая капсулы индинавира сульфата. Приводится задача получения препарата в виде капсул. Поскольку действующее вещество – индинавир чувствителен к влаге, кислороду и высокой температуре, авторам необходимо было подобрать оптимальную композицию вспомогательных веществ [34].

В качестве опудривающих веществ использовали стеариновую кислоту и ее соли, которые выполняют ключевую роль в процессе производства.

Одним из основных свойств стеариновой кислоты и/или ее солей является способность снимать электростатический заряд с частиц веществ. Это качество важно, так как электростатический заряд может вызвать притяжение или отталкивание между частицами, что в свою очередь может затруднить процесс смешивания и дозирования веществ.

Снятие электростатического заряда улучшает сыпучесть частиц, что является важной характеристикой в процессе производства лекарственных препаратов. Благодаря этому улучшается текучесть капсульной массы, что гарантирует точность дозирования активного вещества и уменьшает износ оборудования.

В документе подчеркивается, что использование стеариновой кислоты и/или ее солей в указанных количествах обеспечивает равномерное истечение капсульной массы из бункера в капсулу. Это также предотвращает налипание капсульной массы на поверхности капсульной машины и слипание частиц капсульной массы между собой.

В целом, особенностью этого патента является усиление внимания на механические и электростатические свойства материалов, используемых в производстве лекарственных средств. Это позволяет улучшить качество конечного продукта и эффективность процесса его изготовления. Предлагаемый состав представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Предлагаемый процентный состав индинавира по патенту

Наименование компонента	Содержание компонента в капсуле (для дозировки 200 мг):		Содержание компонента в капсуле (для дозировки 400 мг):	
	мг	%	мг	%
Индинавира сульфат В пересчете на индинавир	250,00 200,00	71,43	500,00 400,00	74,63
Лактозы моногидрат	52,50	15,00	100,50	15,00
Просолв	40,50	11,57	56,10	8,37
Кроскармеллоза натрия	3,50	1,00	6,70	1,00
Стеариновая кислота и/или ее соли	3,50	1,00	6,70	1,00
Масса содержимого капсул	350,00	100,00	670,00	100,00

RU2353352C1

По аналогии с предыдущим патентом авторы патента RU2353352C1 использовали соль стеариновой кислоты – магния стеарат.

В патенте описан способ производства таблеток кетопрофена и также внимание уделяется вопросам электростатики, поскольку электростатический заряд может влиять на процесс изготовления таблеток и их свойства. В частности, электростатический заряд может затруднять перемешивание компонентов, вызывать налипание таблеточной массы на оборудование и ухудшать сыпучесть таблеточной массы [31].

В патенте предлагается использовать скользящие вещества, в частности аэросил (кремния диоксид коллоидный) и стеарат магния, которые помогают снять электростатический заряд с частиц веществ. Это улучшает сыпучесть и текучесть таблеточной массы, усиливает ее свойства и обеспечивает равномерное истечение массы из бункера в матрицу, что в свою очередь, обеспечивает точность дозирования активного вещества и способствует облегченному выталкиванию таблеток из матрицы.

Это изобретение позволяет обеспечить эффективное использование доступных вспомогательных веществ, учитывая их электростатические свойства, для создания твердой лекарственной формы, которая обладает необходимыми свойствами, включая быстрое высвобождение активного вещества.

Изобретение решает задачу получения твердой лекарственной формы кетопрофена с быстрым высвобождением при использовании доступных вспомогательных веществ и аппаратуры. Предлагаемый авторами состав представлен в таблицах 8 и 9.

Таблица 8 – Предлагаемый процентный состав кетопрофена по патенту

Наименование компонента	Содержание компонента, %
Кетопрофен	30-50
Смесь лактозы с растворимым и нерастворимым поливинилпирролидонами	40-60
Коллоидный диоксид кремния	1-10
Стеариновая кислота и/или ее соли	0,5-1
Крахмал картофельный	остальное

Таблица 9 – Предлагаемый стандартный состав кетопрофена по патенту

Наименование компонента	Содержание компонента, мг
Кетопрофен	150,0
Гидроксипропилметилцеллюлоза	42,0
Кальция гидрофосфат дигидрат	147,5
Коллоидный диоксид кремния	7,0
Магния стеарат	3,5
Масса таблетки	350,0

RU2580312C2

Авторы патента описывают состав сухой порошковой смеси для ингаляции. Данный тип лекарственной формы применяется для лечения респираторных заболеваний, таких как астма, аллергический ринит и другие. Для производства данного типа лекарственной формы важно учитывать электростатический эффект, поскольку от этого зависит работоспособность и эффективность [35].

Сухие порошки имеют склонность к электризации. Трибоэлектризация, происходящая в фармацевтических порошках, является довольно сложным и не полностью изученным явлением, хотя известно, что на нее влияют различные факторы. В процессе проведения разнообразных производственных операций, таких как измельчение, смешивание, транспортировка и заполнение, порошки накапливают электростатические заряды в результате столкновения частиц и их контакта с твердыми

поверхностями, например, стенками сосуда. Электризация, вызванная столкновениями и трением, играет роль в процессах потерь лекарственных средств из-за сегрегации, адгезии и агломерации. Кроме того, чем больше энергии используется в процессе, тем больше материалы имеют тенденцию накапливать значительные уровни электростатических зарядов. В таблице 10 ниже представлены типичные значения заряда сухой порошковой композиции для различных производственных операций.

Таблица 10 – Типичное генерирование заряда во время операций по переработке порошков

Операция	Массовая плотность заряда (мкКл/кг)
Просеивание	10 ⁻³ – 10 ⁻⁶
Засыпание	10 ⁻¹ – 10 ⁻³
Перенос подаваемого материала	1 – 10 ⁻²
Микронизация	10 ² – 10 ⁻¹
Пневматическая -1 транспортировка	10 ³ – 10 ⁻¹

Электростатический заряд, который образуется на порошковой смеси, в большой степени определяется частотой столкновений частиц между собой и с подложкой во время производственного процесса. Это неизбежно приводит к образованию на образце порошка общего заряда, который может быть как положительным, так и отрицательным.

Кроме того, приведен вывод, что снижение электростатического заряда может уменьшить сегрегацию и, соответственно, увеличить текучесть. Это повлияет на однородность доставляемой дозы.

RU2586290C1

Патент содержит информацию о способе получения твердой лекарственной формы прокарбазина. Прокарбазина гидрохлорид обладает плохой сыпучестью, поэтому вопрос подбора оптимальной композиции вспомогательных веществ должен решать эту проблему. В данном патенте

представлен способ решения данного вопроса путем подбора вспомогательных веществ и технологического процессе [33].

Авторы предложили на первом этапе смешать действующее вещество, маннитол и стеарат магния с увлажнением крахмальным водным раствором. Далее производят грануляцию в псевдооживленном слое и опудривание гранулята смесью кукурузного крахмала и талька. Полученный гранулят капсулируют.

Авторы рассматривают проблему сегрегации, которая возникает из-за плохой сыпучести и электростатического эффекта. Проблема важна, поскольку она влияет на равномерность дозирования препарата.

В изобретении в качестве антифрикционного вещества использован стеарат магния. Вещество позволяет избежать налипания гранулята в контактных зонах. Количество магния стеарата сильно влияет на технологические характеристики гранулята. При большем количестве вещества от заявленного в составе возможно ухудшение распадаемости, а при меньшем – ухудшение сыпучести. Данное явление обусловлено гидрофобным свойством вещества.

Использование опудривающих веществ: талька и кукурузного крахмала, также обусловлено улучшением текучести гранулята. Тальк способствует увеличению текучести гранулята за счет сосредоточивания на его поверхности. Кукурузный крахмал предотвращает слипание гранул между собой.

Использование данной смеси обеспечивает равномерное истечение гранулята из бункера в корпус капсулы, за счет чего обеспечивается лучшая однородность дозирования.

Авторами указано, что использование скользящих веществ способствует снятию электростатического эффекта, что позволяет улучшить текучесть гранулята и добиться лучших показателей однородности дозирования. При этом отмечено, что представленная эффективность возможна только при

заявленном количестве вспомогательных веществ. Состав по патенту представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Состав лекарственного средства прокарбазина по патенту RU2586290C1

Наименование компонента	Содержание компонента, мг
Прокарбазина гидрохлорид	58,3
Маннитол	176,0
Кукурузный крахмал	5,7
Магния стеарат	2,5
Тальк	7,5
Номинальная масса капсулы	250,0

RU2397765C2

Авторы патента описывают состав и технологический процесс производства лекарственного средства флуконазола в виде капсул. Принцип технологического процесса состоит в том, что не используется влажная грануляция [32]. Состав лекарственного средства представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Состав лекарственного средства флуконазола по патенту RU2397765C2

Наименование компонента	Содержание компонента, % масс
Флуконазол	18-45
Поливинилпирролидон низкомолекулярный	0,3-1,0
Крахмал прежелатинизированный	0,3-1,0
Коллоидный диоксид кремния	0,1-5,0
Стеариновая кислота и/или ее соли	0,5-1,0
Лактоза	остальное

В качестве вещества, улучшающего текучесть капсульной массы, в изобретении используется коллоидный диоксид кремния. Для предотвращения налипания капсульной массы на стенки пуансонов и обеспечения ее текучести применяется стеариновая кислота и/или ее соли, предпочтительно – стеарат магния. Использование стеарата магния и

коллоидного диоксида кремния в указанных количествах обеспечивает равномерное истечение капсульной массы из бункера в дозировочную камеру. Это гарантирует точность дозирования флуконазола, предотвращает налипание массы на стенки пуансонов и дозировочного диска, а также слипание ее частиц между собой. Кроме того, скользящие вещества снимают электростатический заряд с частиц веществ, что улучшает их сыпучесть. Поскольку стеарат магния является гидрофобным веществом, он затрудняет проникновение жидкости в пористую структуру капсулы, что может ухудшить ее распадаемость. Поэтому использование большего количества стеарата магния может привести к ухудшению распадаемости, а меньшего – к проблемам с сыпучестью.

Авторами было исследовано несколько составов препарата, отличающихся процентным содержанием, по показателям качества и по стабильности препарата в течение 2 лет. Все составы обладают требуемыми характеристиками и удовлетворяют по показателю качества «Однородность дозирования». Испытуемые составы представлены в таблице 13.

Таблица 13– Составы лекарственного средства флуконазола по патенту RU2397765C2 для испытания

Наименование компонента	Содержание компонента, % масс								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Флуконазол	18,00	45,00	20,83	20,83	20,83	42,46	42,46	42,46	42,46
Поливинилпирролидон низкомолекулярный	0,30	1,00	0,50	0,50	0,50	0,30	1,00	0,50	0,50
Крахмал прежелатинизированный	0,50	0,50	0,30	1,00	0,50	0,50	0,50	1,00	0,30
Коллоидный диоксид кремния	2,00	2,00	5,00	0,10	2,00	0,10	0,10	0,10	5,00
Стеариновая кислота и/или ее соли	1,00	1,00	1,00	1,00	0,50	0,50	1,00	1,00	1,00
Лактоза	78,20	50,50	72,37	76,57	75,67	56,14	54,94	54,94	50,74

1.5 Технологический процесс на ООО «ОЗОН»

Описание технологического процесса производства желатиновых капсул с итраконазолом включает несколько ключевых этапов, таких как:

создание смеси пеллет итраконазола, подготовку пеллет, фасовку пеллет, применение натрия лаурилсульфата, смешение и опудривание, процесс капсулирования и обработку капсул.

Технология производства включает в себя несколько этапов, приведенных в таблице 14.

Операцию смешение и опудривание осуществляют в смесителе-опудривателе, в который загружают две части пеллет итраконазола и одну часть опудривателя (предварительно просеянный через сито 0,5 мм натрия лаурилсульфат), данную операцию проводят при продолжительности перемешивания 20 мин и скорости вращения 12 об/мин.

Для наполнения желатиновых капсул используется капсулонаполняющая машина:

- загружают пустые капсулы в пневматический загрузчик для подачи пустых капсул в машину;
- пеллеты для капсулирования из бункера подают на узел подачи продукта капсулонаполняющей машины при помощи подъемной колонны;
- проверяют загруженность системы загрузки пустых капсул и системы загрузки продукта.

После того как капсулы наполнены, они подаются на установку для обеспыливания. Там они подвергаются обработке вращающимися щетками, которые удаляют пыль и одновременно полируют поверхность.

Дозирование пеллет в твердые желатиновые капсулы осуществляется с использованием автоматической капсулонаполняющей машины, снабженной специальным дозирующим узлом (оснасткой). Успешное дозирование пеллет непрямым методом зависит, прежде всего, от постоянства потока пеллет внутри дозирующих элементов.

Основные проблемы при дозировании пеллет возникают из-за электростатического заряда, который приводит к непредсказуемой текучести пеллет и нарушению постоянства потока в дозирующем узле капсулонаполняющей машины. Рассеивание массы наполненных капсул при

дозировании пеллет происходит благодаря наличию агломератов и электростатическому заряду. Дополнительное пленочное покрытие пеллет также может привести к электростатическому заряду и агломерации, что блокирует узел заполнения.

Таблица 14 – Технологический процесс производства препарата Орунгамин

Этап	Описание
Подготовка пеллет	Пеллеты опудриваются просеянным натрия лаурилсульфатом для равномерного покрытия
Фасовка пеллет	Объемный метод на автоматической капсулонаполняющей машине для увеличения эффективности производства и точности дозирования
Процесс капсулирования	Дозирование пеллет в твердые желатиновые капсулы на автоматической капсулонаполняющей машине
Обработка капсул	Капсулы обрабатываются вращающимися щетками для удаления пыли и полировки поверхности

Данный процесс производства позволяет получить желатиновые капсулы итраконазола, отвечающим требованиям нормативной документации, но при этом возникает проблема при дозировании опудренных пеллет в капсулы.

1.6 Предложение по оптимизации процесса производства

Анализ научных источников и патентов показал, что электростатические эффекты необходимо учитывать при разработке производственных технологий. Эти эффекты могут быть относительно изучены для конкретных смесей образцов. Чтобы оптимизировать производство, нужно проанализировать комбинации, которые теоретически могут снизить влияние электростатических эффектов.

Основная проблема в производстве – это электростатический заряд пеллет, который может вызвать непредсказуемую текучесть пеллет и нарушить постоянство потока в дозирующем узле машины. Этот процесс

нужно оптимизировать, чтобы повысить производительность оборудования и точность дозирования пеллет, что в итоге обеспечит высокое качество конечного продукта.

Ранним решением для оптимизации было добавление натрия лаурилсульфата в качестве антифрикционного компонента, который также помогал убрать электростатический эффект. Однако использование натрия лаурилсульфата не обеспечивало полной эффективности процесса, так как происходили забраковки из-за плохих показателей однородности.

Поскольку в препарате итраконазола производства ООО «ОЗОН» используются готовые пеллеты, требуется изучить комбинации вспомогательных веществ вместе с пеллетами. Это связано с тем, что возникающий электростатический эффект с большей вероятностью происходит от вспомогательных веществ в пеллетах.

В соответствии с рассмотренными научными источниками, необходимо экспериментально изучить влияние на однородность нескольких распространённых вспомогательных веществ: магния стеарата, талька и натрия лаурилсульфата – в различных концентрациях. Стандартная концентрация антифрикционного вещества составляет до 1 % масс. Она оптимизируется в зависимости от полученных данных.

Важно также учитывать, что воздействие электростатического эффекта может различаться в зависимости от особенностей производства и свойств используемых веществ. Поэтому необходимо осуществлять постоянный мониторинг и контроль на каждом этапе процесса.

Выявление и устранение возможных причин возникновения электростатического заряда поможет снизить его негативное влияние и повысить качество лекарственного препарата.

Поскольку использование антифрикционных вспомогательных веществ наиболее оптимальное решение для снижения электростатического эффекта, необходимо подобрать композицию для конкретного сырья пеллет итраконазола. В литературном обзоре при рассмотрении натрия

лаурилсульфата было замечено, что его использование в большом количестве может отрицательно повлиять на технологические характеристики смеси, поэтому необходимо подобрать концентрацию вспомогательного вещества для пеллет. При избытке натрия лаурилсульфата возможно появление эффекта избыточной смазки смеси, то есть в нашем случае – пеллет.

Наиболее популярными вспомогательными веществами для устранения влияния электростатического заряда являются стеараты и тальк, которые также экспериментально необходимо проверить совместно с пеллетами, но в данном случае нужно учитывать гидрофобные свойства, так как это может отразиться на показателе «Растворение» для готовой продукции при контроле качества.

В процессе производства пеллеты подвергают опудриванию вспомогательным веществом в течение 20 минут, что так же может влиять как на эффективность гашения электростатического эффекта, так и на его возникновения. В виду данной причины необходимо проверить влияние на показатель однородности продолжительность смешения пеллет и опудривающего вещества.

Наиболее подходящим методом определения зависимости параметров является использование регрессионной модели, поскольку она позволяет оценить вклад переменных в выходной параметр. Для проведения, данного исследование подходящим методом, является применение полного факторного эксперимента. В ходе данного метода моделирования возможно определение влияющих переменных на однородность смеси.

Предлагаемая оптимизация состоит в изменении состава препарата, а именно: в изменении вспомогательного вещества с подбором ориентировочной концентрации и в изменении продолжительности смешения вспомогательного вещества и пеллет.

Вывод по разделу:

Рассмотрена стабильность итраконазола в различных условиях. В результате проведенного исследования деградации итраконазола при различных условиях сделаны следующие выводы:

- наиболее значительное влияние на стабильность итраконазола оказывает окислительная среда. При воздействии 30 % раствора перекиси водорода при температуре 75 °С в течение 2 часов наблюдается 52,91 % разложения препарата. Это указывает на высокую окислительную чувствительность итраконазола, что важно учитывать при его хранении и использовании;
- кислотная среда и воздействие видимого и УФ излучения также вызывают заметное разложение итраконазола, в обоих случаях составляющее 14,07 %. Это может указывать на то, что препарат также чувствителен к кислотам и излучению, и эти условия могут способствовать его деградации;
- самый маленький процент разложения итраконазола наблюдается при щелочной среде и нагревании, составляющий 1,46 % и 1,43 % соответственно. Это говорит о том, что препарат относительно устойчив при воздействии этих факторов.

Рассмотрены составы препаратов итраконазола и сделан следующий вывод:

- гипромеллоза является наиболее распространенным наполнителем, используемым в большинстве препаратов (15 из 17). Она обеспечивает необходимую консистенцию и форму, а также улучшает ее растворимость;
- сахароза и сахарная крупка также часто используются в качестве наполнителей, присутствуя в 5 и 4 препаратах соответственно. Они добавляются для улучшения вкуса и текстуры препарата, а также для улучшения его физических свойств;

- в качестве дезинтегранта и лубриканта в некоторых образцах используются полоксамер 188 и натрия лаурилсульфат соответственно. Эти вещества помогают улучшить свойства препарата, такие как его способность распадаться, что способствует улучшению его биодоступности;
- некоторые вещества, такие как парагидроксibenзоаты натрия, присутствуют только в одном или двух образцах. Это может говорить о их специфическом применении, связанном, например, с определенными свойствами активного вещества или с особенностями технологического процесса.

В разделе рассмотрено явление электростатического эффекта и основные факторы, вызывающие его. Трибоэлектрический заряд зависит от множества факторов. Рабочая функция, природа и функция контактной поверхности играют ключевую роль в генерации заряда. Шероховатость поверхности и размер частиц также влияют на величину заряда - чем поверхность более гладкая и меньше размер частиц, тем больше заряд. Однако, некоторые исследования показывают, что заряд может увеличиваться с увеличением размера частиц. Загрязнение контактной поверхности и химическая структура материала могут значительно изменить полярность и величину заряда. Кроме того, более высокая кристалличность материала повышает склонность к трибоэлектрическому заряду. Соотношение смеси и частота контактов также играют роль, как и атмосферные условия, где влажность может как увеличивать, так и уменьшать заряд.

При анализе научных источников можно сделать вывод о сильной корреляции между электростатическими свойствами и смешиванием фармацевтических материалов. Это подтверждается исследованиями с использованием различных материалов для эксперимента. Аналогичный вывод прослеживается при рассмотрении патентов, поскольку при описании технологии других препаратов авторы также учитывают влияние

электростатического эффекта. Авторы используют вспомогательные вещества антифрикционной группы для уменьшения влияния этого эффекта.

Механизм действия антистатических агентов основан на уменьшении трения или увеличения электропроводности, или обоих механизмах. Электропроводящий антистатический агент должен находиться на поверхности пеллет или гранул для предотвращения накопления электростатического заряда.

Важность учета электростатического эффекта в производстве обусловлена его влиянием на качество препарата. Мониторинг и контроль этого эффекта помогают улучшить качество продукции. Для снижения заряда используются антифрикционные вещества, подбираются соответствующая их концентрация и состав для пеллет итраконазола. Эффективность этого подхода должна проверяться на практике. Процесс опудривания веществом влияет на электростатический эффект и его устранение, поэтому важно контролировать время смешивания пеллет и вещества.

После анализа технологического процесса производства препарата Орунгамин сделано предложение по оптимизации технологического процесса путем изменения состава препарата и продолжительности смешения опудривающего вещества и пеллет для достижения уменьшения электростатического эффекта.

Предложено математическое моделирование процесса для определения влияния факторов на показатель качества однородности.

2 Расчетная часть

2.1 Выбор зависимостей для расчета

В ходе производства препарата итраконазола основным этапом является капсулирование. На данный процесс оказывает сильное влияние электростатический эффект, рассмотренный в литературном обзоре. Для повышения эффективности процесса капсулирования необходимо подобрать вспомогательное вещество так, чтобы снизить влияние электростатического эффекта.

С целью определения однородности проведен эксперимент с тремя вспомогательными веществами: магния стеарат, тальк и натрия лаурилсульфат. Вещества были взяты в количестве 0,05 %, 0,15 % и 0,25 % масс. Для лучшей смеси далее использовано разное время опудривания: 20 минут, 30 минут и 40 минут. Скорость вращения была постоянной. Для описания процесса проведены расчеты отклонения. Для технологических задач рассчитывается среднеквадратичное отклонение в качестве критерия неоднородности. Среднеквадратичное отклонение описывает отклонение относительного содержания ключевого компонента от среднего.

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

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, может быть использован коэффициент неоднородности, который может быть записан в виде:

$$V_c = \frac{\sigma}{\langle c \rangle} \cdot 100\% \quad (2)$$

Для поиска подходящей смеси провели серию экспериментов, результаты которых представлены в таблице 15. В расчетах учитывали, что содержание действующего вещества в пеллетах 100,02 %. Для расчета статистических показателей измерения проводились трижды. Для статистической обработки результатов рассчитали среднее значение, стандартное отклонение, квадратичное отклонение, относительное стандартное отклонение.

Из графиков на рисунке 13 можем сделать вывод о том, что использование натрия лаурилсульфата и магния стерата имеет схожий характер. При этом значения при использовании талька отличается. Наблюдается возрастание и снижение средней концентрации итраконазола при использовании талька и обратная ситуация в случае использования магния стеарата и натрия лаурилсульфата.

При рассмотрении графиков на рисунке 14 видно, что ярко выражен минимум у функции натрия лаурилсульфата. Это объяснимо тем, что при концентрации 0,5 % масс. наблюдается меньшее значение отклонения и, соответственно, лучшая однородность.

Для прогнозирования изменения однородности необходимо проанализировать функцию в качестве математической модели [29, 30].

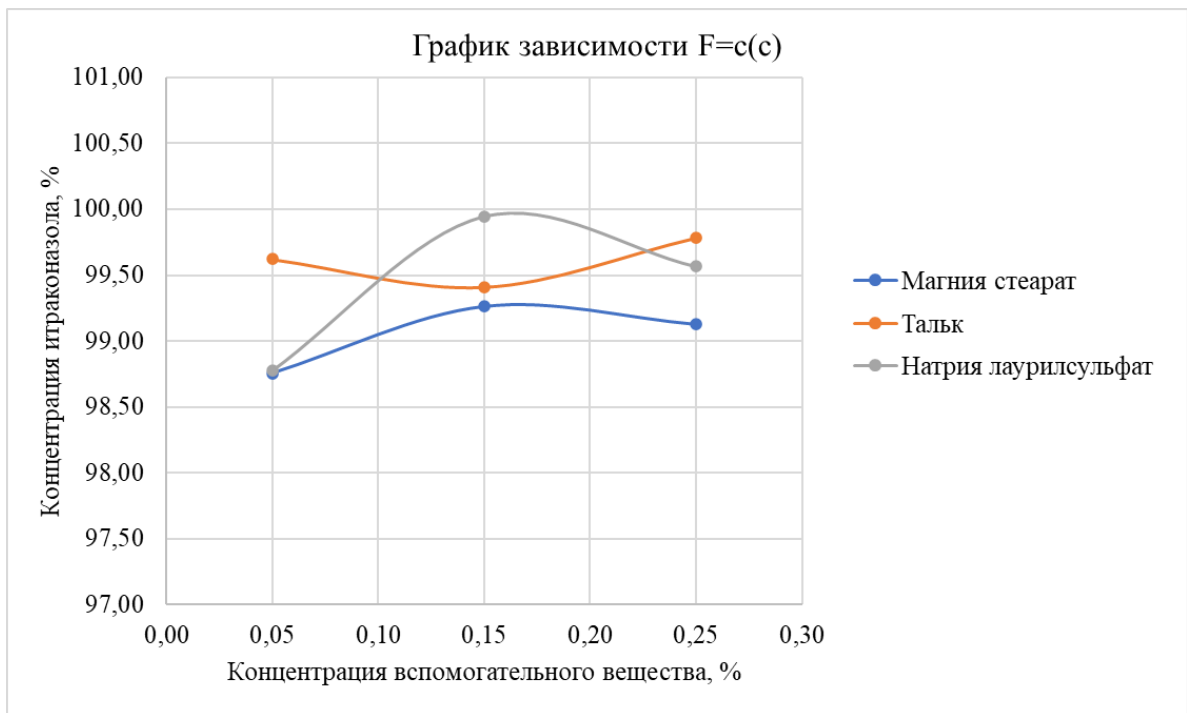


Рисунок 4 – График зависимости концентрации итраконазола от концентрации вспомогательного вещества

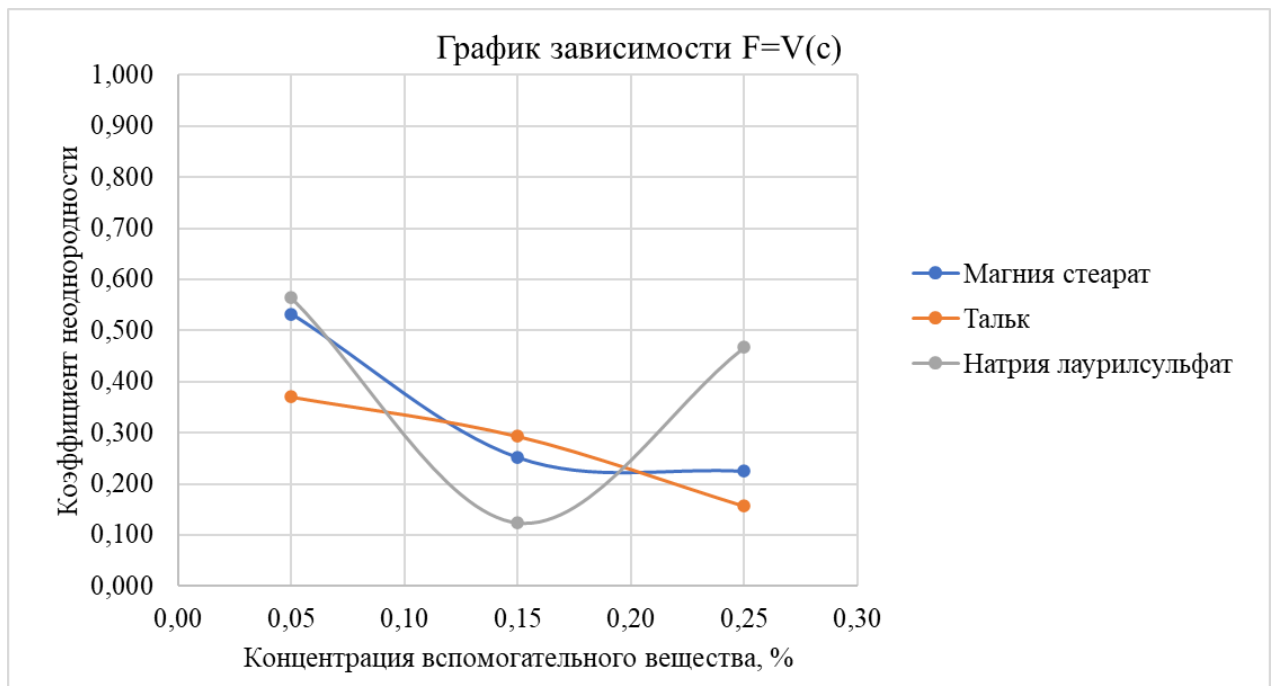


Рисунок 5 – График зависимости коэффициента неоднородности от концентрации вспомогательного вещества

Таблица 15 – Экспериментальные и расчетные данные по однородности смесей

Вспомогательное вещество	Концентрация вспомогательного вещества, %	Средняя концентрация Итраконазола, %	Среднее значение содержания итраконазола	Стандартное отклонение	Относительное стандартное отклонение	Отклонение от теоретической концентрации, %	Среднеквадратичное отклонение относительного содержания	Коэффициент неоднородности	
Магния стеарат	0,05	98,01	98,75	0,64	0,65%	1,28%	0,526	0,532	
	0,05	99,11							
	0,05	99,14							
	Магния стеарат	0,15	99,15	99,26	0,31	0,31%	0,77%	0,250	0,252
		0,15	99,61						
		0,15	99,03						
		0,25	99,05						
		0,25	99,43						
Тальк	0,25	98,90	99,13	0,27	0,28%	0,90%	0,223	0,225	
	0,25	99,05							
	0,05	100,00	99,62	0,45	0,45%	0,41%	0,369	0,371	
	0,05	99,74							
	0,05	99,12							
	Тальк	0,15	99,45	99,41	0,36	0,36%	0,62%	0,291	0,293
		0,15	99,74						
		0,15	99,03						
0,25		100,00							
0,25		99,64							
Натрия лаурилсульфат	0,25	99,71	99,78	0,19	0,19%	0,25%	0,156	0,156	
	0,25	99,00							
	0,05	99,32	98,78	0,68	0,69%	1,25%	0,558	0,565	
	0,05	98,01							
	0,05	99,00							
	Натрия лаурилсульфат	0,15	100,01	99,94	0,15	0,15%	0,09%	0,124	0,124
		0,15	100,05						
		0,15	99,77						
0,25		99,01							
0,25		100,15							
0,25	99,54	99,57	0,57	0,57%	0,46%	0,466	0,468		

Таблица 16 – Экспериментальные и расчетные данные по однородности смесей с натрия лаурилсульфатом

Продолжительность, мин	Концентрация вспомогательного вещества	Средняя концентрация Итраконазола, %	Среднее значение содержания итраконазола	Стандартное отклонение	Относительное стандартное отклонение	Отклонение от теоретической концентрации, %	Среднеквадратичное отклонение относительного содержания	Коэффициент неоднородности
20	0,05	98,99	99,52	0,57	0,57%	0,51%	0,463	0,466
	0,05	99,46						
	0,05	100,12						
	0,15	100,02	100,01	0,14	0,14%	0,02%	0,114	0,114
	0,15	100,15						
	0,15	99,87						
	0,25	99,45	99,40	0,64	0,64%	0,63%	0,520	0,523
	0,25	98,74						
0,25	100,01							
30	0,05	99,32	99,78	0,53	0,53%	0,25%	0,434	0,435
	0,05	99,65						
	0,05	100,36						
	0,15	100,01	100,07	0,25	0,25%	-0,04%	0,204	0,204
	0,15	100,34						
	0,15	99,85						
	0,25	100,14	99,89	0,25	0,25%	0,14%	0,204	0,204
	0,25	99,88						
0,25	99,64							
40	0,05	99,22	99,12	0,39	0,39%	0,91%	0,315	0,318
	0,05	99,44						
	0,05	98,69						
	0,15	100,05	99,89	0,16	0,16%	0,14%	0,127	0,127
	0,15	99,89						
	0,15	99,74						
	0,25	99,24	99,67	0,38	0,38%	0,36%	0,307	0,308
	0,25	99,95						
0,25	99,81							

2.2 Расчет уравнения регрессии

Для поиска корреляции однородности дозирования и концентрации натрия лаурилсульфата воспользуемся уравнением регрессии. Уравнение регрессии устанавливает взаимосвязь между параметрами объекта. В качестве выходного параметра используем коэффициент неоднородности. Входным параметром модели является концентрация натрия лаурилсульфата. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Данные для уравнения регрессии

Время перемешивания, мин	Концентрация, %	Коэффициент неоднородности
20	0,05	0,466
	0,15	0,114
	0,25	0,523
40	0,05	0,318
	0,15	0,127
	0,25	0,308

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

$$N = n^l, \quad (3)$$

где n – число влияющих факторов (входных параметров), l – число уровней, на которых варьируются факторы.

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

$$N = 2^2 = 4 \quad (4)$$

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

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{12}x_1x_2 \quad (5)$$

Для плана эксперимента рассчитываются основной уровень для каждого параметра по формулам:

$$x_1^0 = \frac{t_1^{min} + t_1^{max}}{2} = \frac{20 + 40}{2} = 30 \quad (6)$$

$$x_2^0 = \frac{c_2^{min} + c_2^{max}}{2} = \frac{0,05 + 0,25}{2} = 0,15 \quad (7)$$

Для плана эксперимента рассчитываются интервалы варьирования для каждого параметра по формулам:

$$\Delta x_1 = \frac{t_1^{max} - t_1^{min}}{2} = \frac{40 - 20}{2} = 10 \quad (8)$$

$$\Delta x_2 = \frac{c_2^{max} - c_2^{min}}{2} = \frac{0,25 - 0,05}{2} = 0,10 \quad (9)$$

Условия эксперимента приведены в таблице 18.

Таблица 18 – Условия полного факторного эксперимента

	t, мин	C, %
Верхний уровень	40	0,25
Нижний уровень	20	0,05
Основной уровень	30	0,15
Интервал варьирования	10	0,10

Далее составлена матрица планирования в натуральном масштабе в таблице 19.

Таблица 19 - Матрица планирования

N	T , мин	C , %	V_c
1	40	0,25	Y_1
2	40	0,05	Y_2
3	20	0,25	Y_3
4	20	0,05	Y_4

Для удобства расчетов произвели кодирование переменных, то есть переход от натуральных координат к безразмерным:

$$X_i = \frac{x_i - x_i^0}{\Delta x_i}, \quad (10)$$

где x_i – значение натуральной переменной, x_i^0 – основной уровень переменной, Δx_i – интервал варьирования натуральной переменной.

$$x_1^B = \frac{40 - 30}{10} = 1 \quad (11)$$

$$x_1^H = \frac{20 - 30}{10} = -1 \quad (12)$$

$$x_2^B = \frac{0,25 - 0,15}{0,10} = 1 \quad (13)$$

$$x_2^H = \frac{0,05 - 0,15}{0,10} = -1 \quad (14)$$

Матрица планирования принимает вид (таблица 20)

Таблица 20 – 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 из таблицы 21.

Таблица 21 – Данные для уравнения регрессии

Продолжительность, мин	Концентрация, %	Коэффициент неоднородности
20	0,05	0,466
20	0,05	0,615
20	0,05	0,524
40	0,05	0,318
40	0,05	0,356
40	0,05	0,371
20	0,25	0,523
20	0,25	0,507
20	0,25	0,544
40	0,25	0,308
40	0,25	0,361
40	0,25	0,298

Коэффициенты регрессии рассчитали по методу наименьших квадратов по формулам:

$$b_0 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{oi} y_i \quad (15)$$

$$b_1 = b_2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{iu} y_i \quad (16)$$

$$b_{12} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_{iu} x_{ij} y_i \quad (17)$$

Коэффициенты после расчета:

$$b_0 = 0,433$$

$$b_1 = 0,009$$

$$b_2 = 0,097$$

$$b_{12} = -0,004$$

Уравнение регрессии примет вид:

$$y = 0,433 + 0,009x_1 + 0,097x_2 - 0,004x_1x_2 \quad (18)$$

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

Выборочная дисперсия:

$$S_i^2 = \frac{\sum_{i=1}^m (y_{iu} - \bar{y}_i)^2}{m-1}, \quad (19)$$

где m – число параллельных опытов.

Дисперсия воспроизводимости:

$$S_{\text{воспр}}^2 = \frac{\sum S_i^2}{N} \quad (20)$$

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

$$t_{b_i} = \frac{|b_i|}{S_{b_i}}, \quad (21)$$

Где S_{b_i} – среднее квадратичное отклонение коэффициента, рассчитанное по формуле:

$$S_{b_i}^2 = \frac{S_{\text{воспр}}^2}{N} \quad (22)$$

Полученное значение критерия Стьюдента сравнивается с табличным значением для соответствующего уровня значимости. Если расчетное значение доверительного интервала меньше табличного, то данные коэффициенты при работе с моделью исключаются из уравнения регрессии.

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

$$t_{\text{табл}}(0,95, 4) = 3,182$$

При сравнении с рассчитанными критериями оказалось, что не все коэффициенты значимы, а именно: коэффициенты переменной скорости перемешивания и взаимодействия двух факторов не вносят вклад, в отличие от концентрации натрия лаурилсульфата. Данный вывод подтверждается литературными данными относительно твердости и растворения в исследовании [14].

Критерий Фишера рассчитан по формуле:

$$F = \frac{S_{\text{ост}}^2}{S_{\text{воспр}}^2} \quad (23)$$

$$S_{\text{ост}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^m (y_{iu} - y_{i\text{теор}})^2}{N-l}, \quad (24)$$

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. Вследствие чего, делаем вывод о большем вкладе в процесс концентрации вспомогательного вещества, чем продолжительности перемешивания.

Таблица 17 – Данные статистической обработки

Продолжительность перемешивания, мин	Концентрация натрия лаурилсульфата, %	Коэффициент неоднородности	Среднее значение коэффициента неоднородности	Выборочная дисперсия	Дисперсия воспроизводимости	Среднеквадратичное отклонение	t-критерий	Расчетные значения у	Дисперсия остаточная	F критерий
20	0,05	0,466	0,535	0,0056	0,0020	0,0005	19,495	0,530	0,076	38,52
20	0,05	0,615								
20	0,05	0,524								
40	0,05	0,318	0,348	0,0007			0,409	0,335		
40	0,05	0,356								
40	0,05	0,371								
20	0,25	0,523	0,525	0,0003			4,383	0,530		
20	0,25	0,507								
20	0,25	0,544								
40	0,25	0,308	0,322	0,0011			0,177	0,335		
40	0,25	0,361								
40	0,25	0,298								

Возвращаем натуральные значения параметров:

$$V_c = 0,433 + 0,097 \cdot \frac{C - 0,15}{0,10} \quad (25)$$

$$V_c = 0,283 + 0,97 \cdot C \quad (26)$$

Модель с уравнением (26) является математическим описанием зависимости коэффициента неоднородности, то есть качества однородности смеси, от концентрации натрия лаурилсульфата. В случае статистической обработки показано, что влияние имеет именно концентрация вспомогательного вещества.

2.3 Экономическая эффективность

Для проведения оптимизации процесса производства лекарственного препарата Орунгамин целесообразно изменить концентрацию добавляемого вспомогательного вещества, что приведет к улучшению качества готового продукта по показателю «Однородность дозированных форм». Для расчета экономического эффекта от данной оптимизации необходимо рассчитать затраты на данный этап оптимизации, посчитать сумму возможного убытка от забракованной продукции.

Смешение пеллет и натрия лаурилсульфата производят в смесителе-опудривателе. Расход электроэнергии изменяться не должен, поскольку скорость и продолжительность перемешивания смеси остается не измененными.

Рассчитаем стоимость изменения количества добавляемого натрия лаурилсульфата на 100 кг пеллет. Предлагаемое количество вспомогательного вещества – 0,15 %. Начальное содержание исходя из состава составит:

$$C_1 = \frac{0,220}{455,000} \cdot 100 \% = 0,05 \% \quad (27)$$

$$\Delta C = C_2 - C_1 = 0,10 \% \quad (28)$$

$$m_2 = \frac{\frac{0,220 \cdot 0,15}{0,05} \cdot 100,000}{455,000} = 0,145 \text{ кг} \quad (29)$$

$$\text{Стоимость}_{\Delta} = \left(0,145 - \frac{0,145 \cdot 0,05}{0,15}\right) \cdot 115,000 = 11,155 \text{ руб} \quad (30)$$

При загрузке смеси 400 кг, увеличение затрат составит:

$$\Delta = \text{Стоимость}_{\Delta} \cdot 4 = 44,62 \text{ руб} \quad (31)$$

Кроме изменения стоимости загрузки также необходимо учитывать изменение состава, а значит новую регистрацию препарата. Затраты на новую регистрацию включают: отработку технологии, исследование параметров качества, исследование стабильности и биоэквивалентности, подача досье на регистрацию. Суммарно данная процедура может варьироваться по стоимости и составляет не менее 3 млн руб.

Выход за одну загрузку рассчитали по формуле, исходя из общего теоретического выхода 400 кг с учетом потери по процессу 7 % и без учета веса капсул.

$$G_{\text{вых}} = G_{\text{теор}} - G_{\text{потери}} \quad (32)$$

$$G_{\text{теор}} = \sum m_i = 399,400 + 0,600 = 400,000 \text{ кг} \quad (33)$$

$$G_{\text{потери}} = 400,000 \cdot 0,07 = 28,000 \text{ кг} \quad (34)$$

$$G_{\text{вых}} = 400,000 - 28,000 = 372,000 \text{ кг} \quad (35)$$

Кроме этого, при стоимости таблеток 25000 руб./кг, себестоимость одной загрузки составит:

$$\text{Стоимость} = 400,000 \cdot 25000 = 10000000 \text{ руб} \quad (36)$$

Таким образом, при браке одной партии готовой продукции производство понесет потери в размере 10 млн руб., что является гораздо большей суммой, чем затраты на введение предложенной оптимизации.

Вывод по разделу: Во втором разделе представлен расчет уравнения регрессии по процессу смешения пеллет итраконазола и натрия лаурилсульфата с целью определения влияющего фактора на однородность дозирования опудренных пеллет в капсулы. Основным критерием качества смешения являлся коэффициент неоднородности, по значению которого возможно оценить процесс смешения. Так как составление уравнения регрессии на основе эксперимента является частично вероятностным явлением, в моделировании использовали полный факторный эксперимент.

В ходе этого выбраны входные переменные: продолжительность перемешивания и концентрация натрия лаурилсульфата, а выходной переменной – коэффициент неоднородности. Так же в теоретическом уравнении регрессии учтено возможное взаимодействие входных переменных.

Как показали данные расчетов переменные не взаимодействуют и продолжительность перемешивания не влияет на процесс, то есть на однородность смеси оказывает влияние концентрация натрия лаурилсульфата. Данное явление подтвердилось литературными данными изучения натрия лаурилсульфата как скользящего вспомогательного вещества. Соответственно, полученное уравнение описывает линейную зависимость от концентрации. Данное уравнение адекватно при расчете критерия Фишера.

Для более полного математического описания в дальнейшем исследовании необходимо провести ряд измерений для фиксирования зарядов смеси при различной концентрации вспомогательного вещества, поскольку увеличение концентрации натрия лаурилсульфата может вызывать эффект

избыточной смазки смеси, как было выяснено в ходе литературного обзора. Исходя из проведенного исследования оптимальной концентрацией является 0,15 % масс. натрия лаурилсульфата в отличие от используемых 0,05 % масс.

В данном разделе также рассчитана экономическая эффективность предлагаемого решения. Увеличение стоимость сырья не значительное, в отличие от новой регистрации досье, но гораздо большие затраты могут быть при браке продукции, что может быть вызвано неоднородностью из-за дозирования.

Предлагаемая оптимизация процесса производства препарата итраконазола «Орунгамин капсулы, 100 мг» представляет собой изменение состава препарата по увеличению содержания вспомогательного вещества натрия лаурилсульфата.

Заключение

Разработка стратегий по контролю электростатического эффекта, включающая выбор подходящих вспомогательных материалов и настройку технологических процессов, является важным шагом для поддержания высоких стандартов качества в фармацевтической промышленности.

В исследовании систематизированы данные по стабильности итраконазола из литературных источников. В результате рассмотрения стабильности субстанции в различных условиях выяснили, что итраконазол наиболее стабилен в щелочной среде и при нагревании.

Проведен анализ составов препаратов итраконазола в капсулах, зарегистрированного на территории Российской Федерации. В некоторых образцах в качестве дезинтегранта и лубриканта используются полоксамер 188 и натрия лаурилсульфат.

Для оптимизации технологического процесса производства препарата итраконазола проведен литературный обзор научных источников, в ходе которого рассмотрено явление электростатического эффекта в сухих смесях. Основной причиной возникновения электростатического заряда является процесс трения частиц о поверхности и о другие частицы. Определено, что чем поверхность более гладкая и меньше размер частиц, тем больше заряд. Однако, некоторые исследования показывают, что заряд может увеличиваться с увеличением размера частиц.

При анализе научных источников сделан вывод о сильной корреляции между электростатическими свойствами и смешиванием фармацевтических материалов. Данный вывод подтверждается исследованиями с использованием различных материалов для эксперимента. Аналогичный вывод прослеживается при рассмотрении патентов, поскольку при описании технологии других препаратов авторы также учитывают влияние электростатического эффекта. Авторы использовали вспомогательные вещества антифрикционной группы для уменьшения влияния этого эффекта.

Выдвинуто предложение по оптимизации технологического процесса производства препарата итраконазола Орунгамин путем изменения состава препарата для достижения уменьшения электростатического эффекта. Применение натрия лаурилсульфата сильно влияет на соответствие продукта норме по однородности дозирования.

Представили регрессионную модель входными параметрами которой являлись продолжительность перемешивания гранул и вспомогательного вещества и концентрация натрия лаурилсульфата. Выходным параметром является коэффициент неоднородности, который количественно отражает однородность дозирования.

Как показали данные расчетов переменные не взаимодействуют и продолжительность перемешивания не влияет на процесс, то есть на однородность смеси оказывает влияние концентрация натрия лаурилсульфата. Данное явление подтвердилось литературными данными изучения натрия лаурилсульфата как скользящего вспомогательного вещества. Соответственно, полученное уравнение описывает зависимость коэффициента неоднородности от концентрации вспомогательного вещества.

Для подтверждения экономической эффективности предлагаемого решения произведены расчеты. Необходимое увеличение стоимости сырья не значительное, в отличие от новой регистрации досье с новым составом, но гораздо большие затраты могут быть при браке продукции, что может быть вызвано неоднородностью из-за неравномерного дозирования. Поэтому исходя из расчетов введение данного технологического решения оказывается более выгодным, поскольку потери превысят затраты на оптимизацию в 3 раза.

Предлагаемая оптимизация процесса производства препарата итраконазола «Орунгамин капсулы, 100 мг» представляет собой изменение состава препарата по увеличению содержания вспомогательного вещества натрия лаурилсульфата.

Список используемой литературы и используемых источников

1. Aljaberi A. Understanding and optimizing the dual excipient functionality of sodium lauryl sulfate in tablet formulation of poorly water soluble drug: Wetting and lubrication // *Pharmaceutical Development and Technology*. 2013. № 2 (18). С. 490–503.
2. Brunsteiner M. Can we predict trends in tribo-charging of pharmaceutical materials from first principles? // *Powder Technology*. 2019. (356). С. 892–898.
3. Conte U. Spray dried polylactide microsphere preparation: influence of the technological parametrs // *Drug development and industrial pharmacy*. 1994. № 3 (20). С. 235–258.
4. Conway B. R., Ghorri M. U. Triboelectrification of Pharmaceutical powders: A critical review // *British Journal of Pharmacy*. 2018. № 1 (3).
5. Desai P. Impact of Electrostatics on Processing and Product Performance of Pharmaceutical Solids // *Current Pharmaceutical Design*. 2015. № 40 (21). С. 5923–5929.
6. Dissertation A., To S., Faculty T. H. E. Lubrication in Pharmaceutical Tablet Manufacturing 2020. № March.
7. Engers D. A. Triboelectrification of pharmaceutically relevant powders during low-shear tumble blending // *Journal of Electrostatics*. 2006. № 12 (64). С. 826–835.
8. Gold G., Palermo B. T. Hopper flow electrostatics of tableting material II. Tablet lubricants // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1965. № 10 (54). С. 1517–1519.
9. Hao T. Probing pharmaceutical powder blending uniformity with electrostatic charge measurements // *Powder Technology*. 2013. (245). С. 64–69.
10. Karner S., Urbanetz N. A. Arising of electrostatic charge in the mixing process and its influencing factors // *Powder Technology*. 2012. (226). С. 261–268.
11. Kasagić I. Chemometrically assissted optimization and validation of RP-HPLC method for the analysis of itraconazole and its impurities // *Acta*

Pharmaceutica. 2013. № 2 (63). C. 159–173.

12. LaMarche K. R. Granular flow and dielectrophoresis: The effect of electrostatic forces on adhesion and flow of dielectric granular materials // Powder Technology. 2010. № 2 (199). C. 180–188.

13. Léonard G., Abatzoglou N. Lubrication of pharmaceutical powder/wall interfaces and electrostatic effects // Powder Technology. 2011. № 1 (208). C. 54–62.

14. Moore F. Improving the hardness of dry granulated tablets containing sodium lauryl sulfate // International Journal of Pharmaceutics. 2010. № 1–2 (400). C. 37–41.

15. Murtomaa M. Electrostatic measurements on a miniaturized fluidized bed // Journal of Electrostatics. 2003. № 1 (57). C. 91–106.

16. Murtomaa M. Static electrification of powders during spray drying // Journal of Electrostatics. 2004. № 1 (62). C. 63–72.

17. Murtomaa M., Laine E. Electrostatic measurements on lactose-glucose mixtures // Journal of Electrostatics. 2000. № 2 (48). C. 155–162.

18. Parikh S. Stability Indicating RP-HPLC Method For Determination Of Itraconazole In Bulk Drug And In Capsule Dosage Form // The Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicinal Research. 2021. № 03 (001).

19. Pingali K. C. Use of a static eliminator to improve powder flow // International Journal of Pharmaceutics. 2009. № 1–2 (369). C. 2–4.

20. Pingali K. C. An observed correlation between flow and electrical properties of pharmaceutical blends // Powder Technology. 2009. № 2 (192). C. 157–165.

21. Pingali K. C. Effect of shear and electrical properties on flow characteristics of pharmaceutical blends // AIChE Journal. 2010. № 3 (56). C. 570–583.

22. Pionteck J., Wypych G. Antistatic Agents in Various Industrial Products 2016.C. 287–357.

23. Pu Y. Effects of Electrostatic Charging on Pharmaceutical Powder

Blending Homogeneity // Journal of pharmaceutical sciences. 2009. № 7 (98). С. 2412–2421.

24. Samiei L. The influence of electrostatic properties on the punch sticking propensity of pharmaceutical blends // Powder Technology. 2017. (305). С. 509–517.

25. Watano S. Numerical simulation of electrostatic charge in powder pneumatic conveying process // Powder Technology. 2003. (135–136). С. 112–117.

26. Wong J. Electrostatics in pharmaceutical solids // Chemical Engineering Science. 2015. (125). С. 225–237.

27. Zhao Y. Electrostatics of granules and granular flows: A review // Advanced Powder Technology. 2023. № 1 (34). С. 103895.

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

29. Кравцова М. В. Моделирование технических и природных систем / М. В. Кравцова, 2019. 29–103 с.

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

31. Патент России № RU2353352C1 // 2007.

32. Патент России № RU2397765C2 // 2008.

33. Патент России № RU2586290C1 // 2014.

34. Патент России № RU2616267C1 // 2016.

35. Патент России № RU2580312C2 // 2016.

Приложение А

Технологическая схема действующего процесса производства лекарственного препарата «Орунгамин капсулы, 100 мг»

