

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 кафедры полностью)

18.03.02 Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии  
и биотехнологии  
(код и наименование направления подготовки, специальности)

Рациональное природопользование, рециклинг и утилизация отходов  
(направленность (профиль))

## ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)

на тему: «Оптимизация технологического процесса производства  
лекарственного препарата Итраконазола»

Обучающийся

К.С. Петрова  
(Инициалы, Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

Ю.Н. Шевченко

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

Тольятти 2025

## Аннотация

Тема выпускной квалификационной работы: «Оптимизация технологического процесса производства лекарственного препарата Итраконазола».

Научный руководитель бакалаврской работы: Шевченко Юлия Николаевна.

Целью выпускной квалификационной работы является доказательство соответствия требованиям производства качества продукции после оптимизации процесса производства препарата итраконазол, путем добавления в состав вспомогательного вещества натрий лаурилсульфат, посредством анализа теста «Кинетики» показателя «Растворение».

Задачи:

- провести литературный обзор процесса производства лекарственного препарата итраконазол, используемой активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ;
- рассмотреть и проанализировать основные этапы технологического процесса производства лекарственного препарата итраконазол;
- рассмотреть проведенный процесс оптимизации производства итраконазола;
- обосновать проведенную оптимизацию статистическим расчетом экономической эффективности оптимизации производства итраконазола;
- определить условия проведения испытаний сравнительного анализа теста «Кинетики» показателя «Растворение» в сравнении препарата итраконазол оптимизированного производства и до оптимизации;
- провести испытания, выполнить расчет сравнения;
- проанализировать полученный результат и сделать вывод

соответствия продукта после оптимизации стандартам производства.

Выпускная квалификационная работа состоит из 73 страниц, 3 приложения, 4 частей, 59 рисунков, 10 таблиц, 55 формул, использовано 30 источников литературы.

В работе рассматривается состав и текущая технология производства при получении лекарственного препарата Итраконазола в фармацевтической компании ООО «ОзонФарм» на промышленном оборудовании.

В работе приводится сравнительный анализ теста кинетики препаратов до оптимизации и после оптимизации на соответствие стандартам качества, которые предъявляются к производству и составу лекарственного средства итраконазола.

В главе № 1. «Литературный обзор» рассматривается состав лекарственного препарата итраконазол, его область применения. Приводится информация о качествах и назначении активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

В главе № 2. «Основные этапы технологического процесса» рассматриваются основные этапы производства лекарственного препарата итраконазол, возникающая проблема возникновения электростатического заряда, введенный способ решения данной проблемы и экономическая эффективность проведенной оптимизации.

В главе № 3. «Экспериментальный раздел» описываются условия проведения испытаний выпускаемой продукции для подтверждения надлежащего качества, описывается ход эксперимента, статистические результаты, валидация используемой аналитической методики.

В главе № 4. «Результаты» проводится аналитическое сравнение результатов испытаний продукции до оптимизации и после оптимизации процесса производства лекарственного препарата итраконазол с последующими выводами о целесообразности оптимизации.

## Annotation

The topic of the final qualifying work is "Optimization of the technological process of manufacturing the drug Itraconazole".

Scientific supervisor of the bachelor's thesis: Yulia Nikolaevna Shevchenko.

The purpose of the final qualification is to prove compliance with the production requirements of product quality after optimizing the production process of the drug itraconazole, by adding sodium lauryl sulfate to the excipient, by analyzing the "Kinetics" test of the "Dissolution" indicator.

Tasks:

- to conduct a literature review of the manufacturing process of the drug itraconazole, the active pharmaceutical substance used and auxiliary substances;
- to consider and analyze the main stages of the technological process of manufacturing the drug itraconazole;
- to review the process of optimizing the production of itraconazole;
- to substantiate the optimization carried out by statistical calculation of the economic efficiency of optimizing the production of itraconazole;
- to determine the test conditions for the comparative analysis of the "Kinetics" test of the "Dissolution" indicator in comparison with the drug itraconazole of optimized production and before optimization;
- conduct tests, perform a comparison calculation;
- analyze the result and conclude that the product meets the production standards after optimization.

The final thesis consists of 73 pages, 3 supplements, 4 parts, 59 figures, 10 tables, 55 formulas, and 30 literature sources.

The paper considers the composition and current production technology for the preparation of the drug Itraconazole in the pharmaceutical company OzonFarm LLC on industrial equipment.

The paper provides a comparative analysis of the kinetics test of drugs before and after optimization for compliance with quality standards that apply to the production and composition of the drug itraconazole.

Chapter 1. "Literature review" discusses the composition of the drug itraconazole, its field of application. Information is provided on the qualities and purpose of active pharmaceutical substances and excipients included in the preparation.

Chapter No. 2. "The main stages of the technological process" discusses the main stages of the production of the drug itraconazole, the emerging problem of electrostatic charge, the introduced method of solving this problem and the economic efficiency of the optimization.

Chapter 3. "Experimental section" describes the conditions for testing products to confirm proper quality, describes the course of the experiment, statistical results, and validation of the analytical methodology used.

Chapter 4. "Results" provides an analytical comparison of the results of product testing before and after optimization of the itraconazole drug production process, with subsequent conclusions about the feasibility of optimization.

## Содержание

Введение .....	8
1 Литературный обзор.....	10
1.1 Обзор активной фармацевтической субстанции итраконазол .....	10
1.2 Обзор вспомогательных веществ .....	12
1.2.1 Титана диоксид.....	12
1.2.2 Желатин .....	13
1.2.3 Краситель индигокармин .....	14
2 Основные этапы технологического процесса.....	15
2.1 Описание основных этапов технологического процесса производства лекарственного препарата итраконазол.....	15
2.1.1 Процесс смешивания в смесителе типа ЦП-600-01.....	17
2.1.2 Увлажнение .....	18
2.1.3 Протирание .....	18
2.1.4 Сушка.....	19
2.1.5 Процесс капсулирования .....	20
2.1.6 Процесс блистерования.....	21
2.1.7 Упаковка .....	21
2.2 Описание процесса оптимизации .....	23
2.3 Экономическая эффективность .....	26
3 Экспериментальный раздел.....	28
3.1 Условия проведения испытания.....	28
3.2 Статистическая обработка результатов .....	34
3.3 Краткое описание валидации используемой аналитической методики .	57
4 Результаты .....	58
4.1 Полученные результаты.....	58
Заключение .....	69
Список используемой литературы .....	70

Приложение А Спектры стандартных растворов .....	74
Приложение Б Спектры растворов исследуемого препарата в каждой временной точке .....	78
Приложение В Спектры растворов препарата сравнения в каждой временной точке .....	102

## Введение

«Озон Фармацевтика» — российский производитель лекарственных средств, который представлен во всех фармацевтических нишах: традиционной низкомолекулярной фармацевтике, производстве высокотоксичных препаратов против онкологии и сложных наукоёмких лекарственных препаратов в сфере биотехнологий.

Производство ООО «ОзонФарм» насчитывает шесть производственных участков(ПУ): производство твердых нестерильных лекарственных средств (ПУ № 101, ПУ № 102, ПУ № 104), производство твердых стерильных лекарственных средств (лиофилизатов) (ПУ № 103), производство жидких нестерильных лекарственных средств (ПУ № 105), научно-исследовательский отдел (ПУ № 106).

Стадия производства лекарственных препаратов в форме капсул представлена на производственном участке № 101 в помещении капсулирования.

Одним из выпускаемых лекарственных препаратов (далее по тексту: ЛП) является «Итраконазол капсулы 100 мг». Итраконазол помогает от грибка благодаря своему механизму действия. Он подавляет выделение эргостерола — главного структурного компонента стенки грибковой клетки. Это приводит к нарушению целостности грибка, а соответственно, его растворению [30].

Актуальность и научная значимость настоящего исследования.

Актуальность оптимизации итраконазола на производстве «Озон Фарм» связана с необходимостью выполнения плана производства, обеспечения населения качественными и доступными лекарственными препаратами.

Сухие смеси, используемые в производстве лекарств, в том числе итраконазола, могут электризоваться из-за трения частиц материалов о поверхности различной природы и другие компоненты смесей — данное явление определяется как «электростатический эффект».

Электростатический эффект – серьезная проблема в фармацевтической технологии, которая может негативно повлиять на качество готовой продукции [23]. Возникновение данного явления приводит к снижению технологических свойств смесей по текучести, так как возникающий заряд способствует слипанию и расслаиванию гранул, забиванию образующимися налипаниями дозирующих узлов, съемных и форматных частей оборудования, технологической тары для хранения и транспортировки полупродукта между стадиями [22].

Проблема электростатического эффекта при производстве ЛП итраконазола влечет за собой увеличение количества простоев производства, их длительности при необходимости очистки оборудования от налипаний АФС, увеличение брака полупродукта. Очистка оборудования требует проведения ряда действий, в ходе которых востребован человеческий ресурс (сотрудник участка), материальные ценности: вода очищенная, спирт этиловый 76%, безворсовые салфетки, сжатый воздух. В свою очередь, процедуры очистки составляют в соответствии со стандартами GMP, в связи с чем простой оборудования во время очистки может составлять от 35 минут до 1,5 часа. Соответственно, оптимизация производственного процесса позволяет сократить: простои производства, трудозатраты человеческого трудового ресурса, затраты компонентов процесса очистки и энергопотребление.

Решением для оптимизации было добавление натрия лаурилсульфата в качестве антифрикционного компонента, который также помогает убрать электростатический эффект [3].

## 1 Литературный обзор

### 1.1 Обзор активной фармацевтической субстанции итраконазол

Итраконазол был запатентован в 1978 году. Данный препарат, используется для лечения ряда грибковых заболеваний, включая аспергиллез, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и паракокцидиоидомикоз.

Итраконазол был одобрен для медицинского применения в Соединённых Штатах в 1992 году. Он был признан редким препаратом как Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA), так и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

Итраконазол — это синтетическое противогрибковое средство широкого спектра действия. Ингибирует цитохром Р450-зависимый синтез стерол — необходимого компонента клеточной пленки гриба.

Биодоступность более 80 %, с белками связывается на 99,8 %, биотрансформируется в печени, продукт гидроксилирования фармакологически активен, выведение двухфазное: почками выводится 35 %, кишечником — 3-18 %. Обладает противогрибковым и биоцидным действием, активен в отношении грибка, дрожжевых и плесневых [1].

Итраконазол выпускается под разными торговыми наименованиями в трех лекарственных формах. В аптечном ассортименте встречаются:

Капсулы Орунгал. Прием препарата внутрь показан для лечения поражений кожи грибками, раздражений и разрушений слизистых оболочек и ногтей, а также системных микозов – распространения инфекции на несколько систем органов(например, кожу и внутренние органы);

Итраконазол таблетки вагинальные (Ирунин). Данную разновидность часто именуют как «Итраконазол от соор» и «Итраконазол свечи». Согласно инструкции, вагинальные таблетки от грибка Итраконазол показаны для лечения кандидоза, в том числе рецидивирующего [26].

Ирунин (он же итраконазол) включён в список основных лекарственных средств всемирной организации здравоохранения.

Раствор для приема внутрь Итраконазол (Орунгал). Жидкая форма применяется для терапии молочницы, кандидоза полости рта и/или пищевода у больных с иммунодефицитом и ВИЧ-инфекцией, а также профилактики системных грибковых поражений у пациентов со злокачественными заболеваниями [2]. На рисунке 1 предоставлена структурная формула Итраконазола.

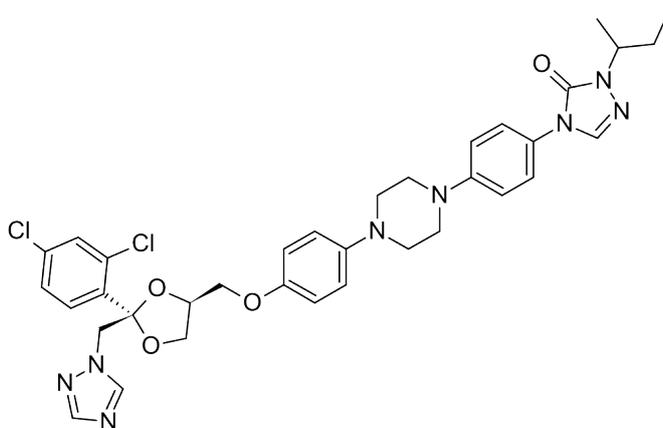


Рисунок 1 – Структурная формула Итраконазола

Химическое название

4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил]метокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-(1-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он

Химическая формула:  $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

Характеристика

Белый или слегка желтоватый порошок. Нерастворим в воде, очень мало растворим в спиртах, легко растворим в дихлорметане. Гидрофобный, коэффициент распределения (октанол/вода при pH 8,1) — 5,66. Молекулярная масса — 705,64 [10].

## 1.2 Обзор вспомогательных веществ

Лекарственный препарат Итраконазол производства ООО «ОзонФарм» выпускается в форме капсул. При производстве используются капсулы твердые желатиновые № 0 в роли вспомогательных веществ для удобства приёма внутрь, удобства хранения, транспортировки, защиты ЛП от внешних воздействий в т.ч. ультрафиолетового излучения.

Состав корпуса капсулы:

- желатин – до 100 %.

Состав крышечки капсулы:

- титана диоксид – 1,0 %,
- краситель индигокармин – 0,0471 %,
- желатин – до 100 %.

### 1.2.1 Титана диоксид

Диоксид титана в природе встречается в виде минералов рутила (татраганальная форма), минерала (татраганальная структура), брукита (ромбическая сингония) [16]. На рисунке 2 предоставлена структурная формула титана диоксида.

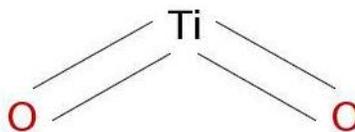


Рисунок 2 – Структурная формула титана диоксида

Химическое наименование: диоксотитан.

Описание: не имеет правильного кристаллического строения, аморфный, негигроскопичный порошок, не имеющий вкуса и запаха. Средний

размер частиц менее 1 мкм. Встречается в нескольких кристаллических формах:

- рутил,
- брукит,
- анатаз.

Последняя форма чаще всего применима в фармацевтике.

Применение: широко используется в качестве белого пигмента.

Благодаря своему высокому показателю преломления диоксид титана обладает светорассеивающими свойствами, которые используют в качестве белого пигмента и затемнителя. Диапазон рассеиваемого света может быть изменен путем изменения размера частиц порошка. Также допустимо смешивание титана диоксида с другими пигментами. Также используется в качестве поглощающего, антиадгезивного, загустителя, стабилизатора, улучшает скольжение и имеет функции антикомкователя для сыпучих смесей, обладает возможностью улучшения прочности, а также свойств распадаемости таблеток.

Получают либо сульфатным, либо хлоридным способами. При сульфатном производстве титан содержащую руду подвергают ферментации в серной кислоте, после следует растворение сульфатов в воде, затем осаждение водорастворимого диоксида титана с помощью гидролиза, далее продукт прокалывают при высокой температуре. В процессе хлорирования сухую руду хлорируют при высокой температуре с образованием тетрахлорида титана, который впоследствии окисляется с образованием диоксида титана [5].

### **1.2.2 Желатин**

Желатин — это набор пептидов и белков, получаемых путём частичного гидролиза коллагена, извлечённого из кожи, костей и соединительных тканей таких животных, как домашний скот, куры, свиньи и рыбы. В процессе гидролиза разрываются некоторые связи между

компонентами и внутри них. Его химический состав во многом схож с составом исходного коллагена [2]. Желатин для фотографии и фармацевтических целей обычно получают из костей крупного рогатого скота и свиной кожи. Желатин классифицируется как гидрогель [15].

### 1.2.3 Краситель индигокармин

Индигокармин — динатриевая соль индиго-5,5'-дисульфокислоты. Индигокармин одобрен для использования в качестве пищевого красителя в США и Европейском союзе. Он имеет номер E132. Помимо этого, индигокармин используется как индикатор pH. На рисунке 3 предоставлена структурная формула красителя индигокармин.

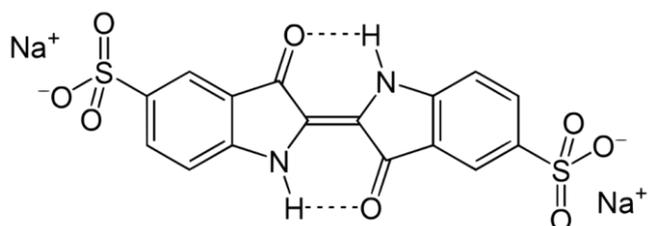


Рисунок 3 - Краситель индигокармин

Индигокармин получают путём сульфирования индиго. Представляет собой динатриевую соль индиго-5,5'-дисульфокислоты, химическая формула —  $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$  [17].

Индигокармин легко растворяется в воде. Обладает свойствами кислотно-основного индикатора, интервал pH области перехода от синей формы к жёлтой — 11,6-14,0.

При дозах, меньших или равных 500 мг/кг массы тела/день в исследованиях не было выявлено никаких побочных эффектов в исследованиях острой и хронической токсичности, токсичности для репродуктивной системы и развития, а также изменений гематологических и биологических параметров.

## **2 Основные этапы технологического процесса**

### **2.1 Описание основных этапов технологического процесса производства лекарственного препарата итраконазол**

Начало процесса производства каждого лекарственного препарата начинается с развеса сырья активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, которые предварительно проходят проверку на соответствие в собственных лабораториях предприятия (Контрольная лаборатория, Микробиологическая лаборатория).

При производстве лекарственных средств необходимо обеспечение очистки воздуха в производственных помещениях (Воздухоподготовка), вод различной степени очистки (Водоподготовка), а так же системы фильтрации при сливах отработанных вод в канализационную систему. Данные этапы подготовки отображены в технологической схеме на рисунке 4, производства капсулируемых препаратов из внутренней документации компании, разработанной в соответствии со стандартами GMP.

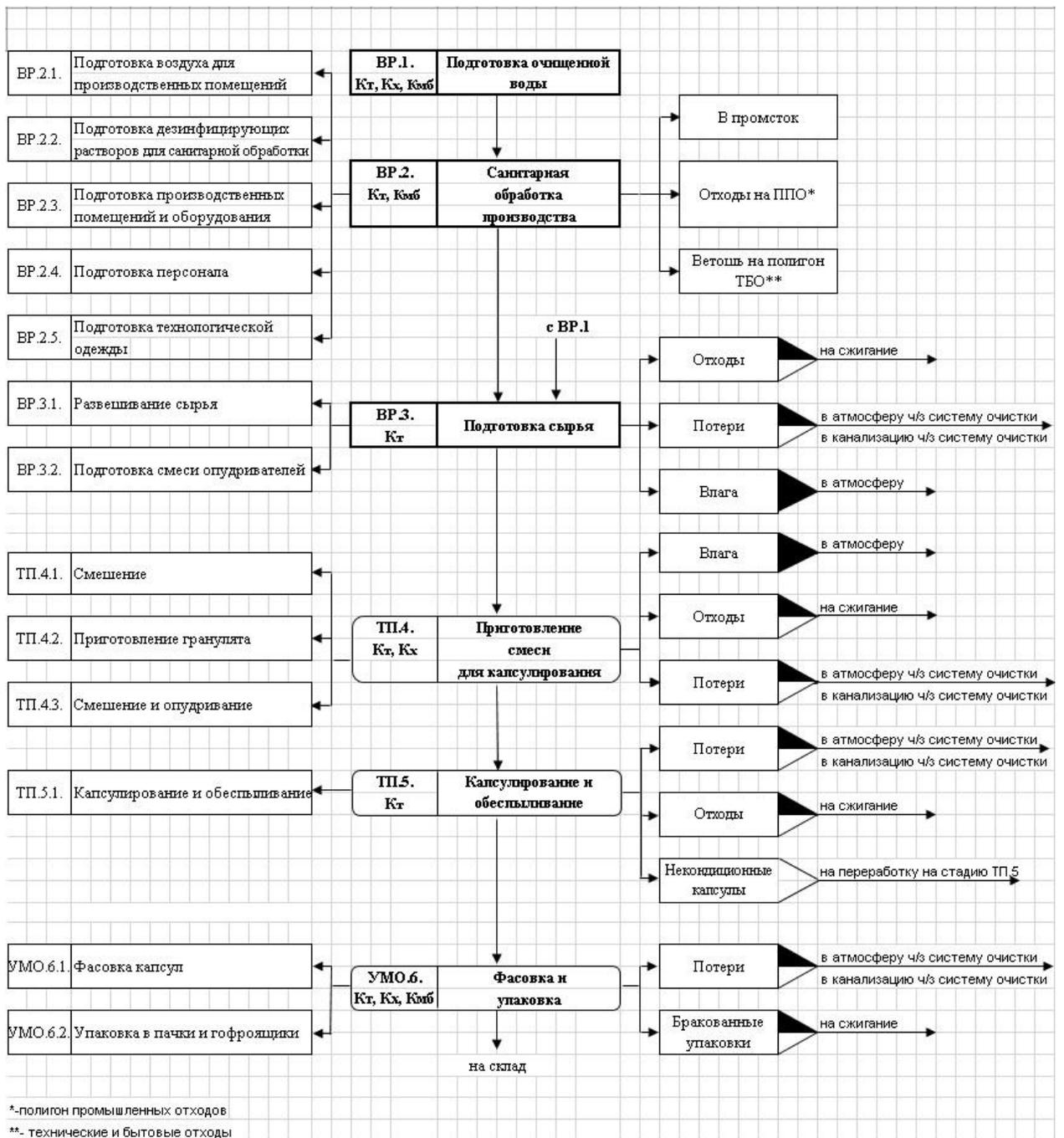


Рисунок 4 – Схема производства твердых нестерильных лекарственных форм (капсулы – препараты, не требующие специального выделения в отдельное производство)

При производстве лекарственных препаратов на Озон Фарм предусмотрены следующие виды уборки производственных и вспомогательных помещений:

- влажная,
- ежесменная,
- генеральная.

Помимо регламентированных категорий уборок существует так же переодическая, при которой происходит очистка оборудования и рабочих поверхностей в случае необходимости устранения загрязнений производственного брака.

### 2.1.1 Процесс смешивания в смесителе типа ЦП-600-01

Составляющие таблеточную смесь лекарственного и вспомогательного вещества необходимо тщательно смешивать для равномерного распределения их в общей массе. Получение однородной по составу таблеточной смеси является очень важной и довольно сложной технологической операцией. В связи с тем, что порошки обладают различными физико-химическими свойствами: дисперсностью, насыпной плотностью, влажностью, текучестью и др. На этой стадии используют смесители периодического действия лопастного типа, на рисунке 5 показана форма лопастей, которая может быть различной, но чаще всего червячная или зееобразной [21].

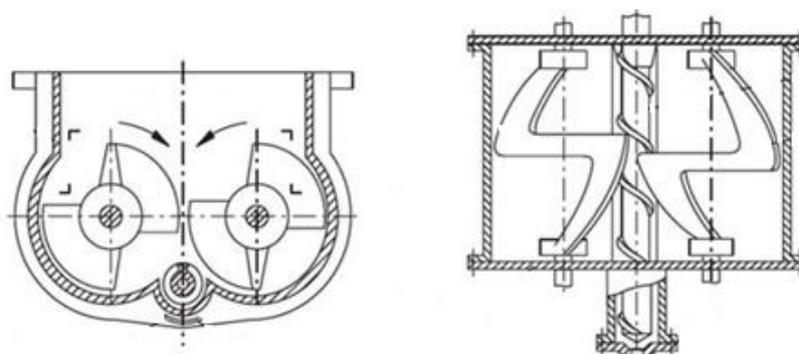


Рисунок 5 – Смесители периодического действия лопастного типа

После смешивания веществ смесь проходит процесс гранулирования, это процесс превращения порошкообразного материала в зерна определенной

величины, что необходимо для улучшения сыпучести таблетлируемой смеси и предотвращения ее расслаивания. Гранулирование может быть «влажным» и «сухим». Первый вид гранулирования связан с использованием жидкостей - растворов вспомогательных веществ; при сухом гранулировании к помощи смачивающих жидкостей или не прибегают, или используют их только на одной определенной стадии подготовки материала к таблетированию.

Влажное гранулирование состоит из следующих операций:

- измельчения веществ в тонкий порошок;
- увлажнение порошка раствором связывающих веществ;
- протираание полученной массы через сито;
- высушивание и обработки гранулята.

### **2.1.2 Увлажнение**

В качестве связывающих веществ рекомендуют применять воду, спирт, сахарный сироп, раствор желатина и 5% крахмальный клейстер. Необходимое количество связывающих веществ устанавливают опытным путем для каждой таблетлируемой массы. Для этого, чтобы порошок вообще гранулировался, он должен быть увлажнен до определенной степени. О достаточности увлажнения судят так: небольшое количество массы (0,5 – 1 г) сжимают между большим и указательным пальцем; образовавшаяся «лепешка» не должна прилипать к пальцам (чрезмерное увлажнение) и рассыпаться при падении с высоты 15 - 20 см (недостаточное увлажнение). Увлажнение проводят в смесителе с S - образными лопастями, которые вращаются с различной скоростью: передняя - со скоростью 17 - 24 об/мин, а задняя - 8 – 11 об/мин, лопасти могут вращаться в обратную сторону. Для опорожнения смесителя корпус его опрокидывают и массу выталкивают с помощью лопастей [25].

### **2.1.3 Протираание**

Гранулирование производят путем протираания полученной массы через сито 3 – 5 мм. Применяют пробивные сита из нержавеющей стали, латуни или бронзы. Не допускается употребление тканых проволочных сит во избежание

попадания в таблеточную массу обрывков проволоки. Протирание производят с помощью специальных протирочных машин - грануляторов. В вертикальный перфорированный цилиндр насыпают гранулируемую массу и протирают через отверстия с помощью пружинящих лопастей.

#### **2.1.4 Сушка**

Полученные гранулы рассыпают тонким слоем на поддонах и подсушивают иногда на воздухе при комнатной температуре, но чаще при температуре 30-40 °С в сушильных шкафах или сушильных помещениях. Остаточная влажность в гранулах не должна превышать 2 %.

Это мы рассмотрели операции метода влажного гранулирования путем протирания или продавливания. Обычно операции смешивания и равномерного увлажнения порошкообразной смеси различными гранулирующими растворами совмещают и проводят в одном смесителе. Иногда в одном аппарате совмещаются операции смешивания и гранулирования (высокоскоростные смесители - грануляторы).

Смешивание обеспечивается за счет энергичного принудительного кругового перемешивания частиц и сталкивания их друг с другом. Процесс перемешивания для получения однородной по составу смеси длится 3 – 5'. Затем к предварительно смешиваемому порошку в смеситель подается гранулирующая жидкость, и смесь перемешивается еще 3 – 10'. После завершения процесса гранулирования открывают разгрузочный клапан, и при медленном вращении скребка готовый продукт высыпается. Другая конструкция аппарата для совмещения операций смешивания и гранулирования - центробежный смеситель - гранулятор.

По сравнению с сушкой в сушильных шкафах, которые являются малопроизводительными и в которых длительность сушки достигает от 20 до 24 часов, более перспективной считается сушка гранул в кипящем (псевдооживленном) слое. Основными ее преимуществами являются: высокая интенсивность процесса; уменьшение удельных энергетических затрат;

возможность полной автоматизации процесса. На данном этапе добавляем опудривание натрием лаурисульфатом, для избежания электростатического эффекта, что позволит еще быстрее высушить наши гранулы [24].

Если операции влажного гранулирования выполняются в отдельных аппаратах, то после сушки гранул следует операция сухого гранулирования. После высушивания гранулы не представляют собой равномерной массы и часто содержат комки из слипшихся гранул. Поэтому гранулы повторно поступают в протирочную машину. После этого от гранулы отсеивают образовавшуюся пыль.

Поскольку гранулы, полученные после сухой грануляции, имеют шероховатую поверхность, что затрудняет в дальнейшем их высыпание из загрузочной воронки в процессе таблетирования, а кроме этого, гранулы могут прилипать к матрице и пуансонам таблетпресса, что вызывает, помимо нарушения веса, изъяны в таблетках или капсулах, прибегают к операции «опудривания» гранулы. Эта операция осуществляется свободным нанесением тонко измельченных веществ на поверхность гранул. Путем опудривания в таблетмассу вводят скользящие и разрыхляющие вещества [29].

### **2.1.5 Процесс капсулирования**

На стадии капсулирования происходит наполнение капсул в капсулонаполняющей машине IMA «Practika» 7. Капсулы и таблетки мы не производим, они поступают в готовом виде. Машина в автоматическом режиме раскрывает капсулу, иглы-наполнители отбирают необходимый объем вещества или пеллет, затем наполняют раскрытую капсулу. За 1 такт поворота этой машины происходит загрузка и наполнение с последующим закрытием 12 капсул. Контроль веса капсул происходит встроенными аналитическими весами автоматически.

### **2.1.6 Процесс блистерования**

На стадии блистерования получившиеся таблетки или капсулы загружаются в бункер блистерной машины. Блистерная машина из ПВХ-плёнки формирует специальные ячейки под таблетки или капсулы с помощью пресс-формы и сжатого воздуха. При формировании ячеек блистера нагрева ПВХ практически не происходит. Таблетки или капсулы укладываются в сформированные ячейки блистера, проходят визуальный контроль машиной в автоматическом режиме на предмет сколов, неправильной ориентации в ячейке, цвета, инородных включений, затем открытая блистерная лента накрывается фольгой, прижимается прессом, кратковременно нагревается, за счет чего происходит запаивание блистерной ленты с фольгой, на которую наносится первичная маркировка. После маркировки, блистерная лента в вертикальном положении проходит через пресс вырубки. Вырубленный блистер по средством присосок переносится на транспортерную ленту, по которой переносится на стадию упаковки [9].

### **2.1.7 Упаковка**

На стадии упаковки сотрудники укладывают в картонажную машину картонные упаковки, инструкции и гофроящики. Картонажная машина раскрывает картонную упаковку, укладывает в нее блистер, сворачивает и укладывает инструкцию. Каждая пачка и инструкция содержит фарм-код, который считывается машиной и проверяется на соответствие упаковываемому лекарственному препарату.

Машина сканирует QR-код каждой пачки, сотрудник видит всю информацию на мониторе. По транспортерной ленте упаковка с блистером и инструкцией внутри перемещается и укладывается в гофроящик, на который так же наносится QR-код, который содержит информацию о всех находящихся в нем пачках [11].

На рисунке 6 предоставлен весь вышеописанный технологический процесс производства препарата Итраконазол.

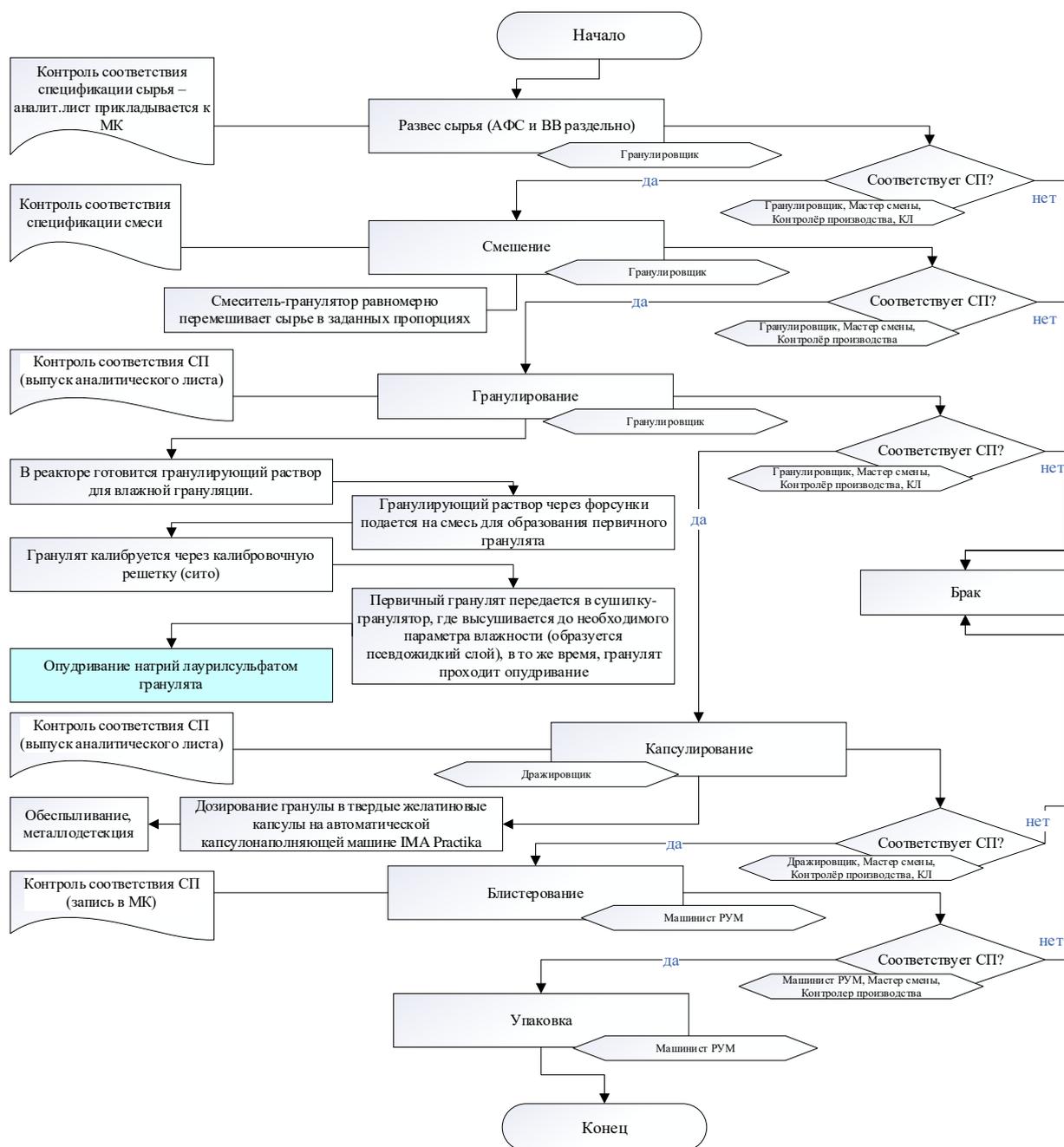


Рисунок 6 – Технологический процесс производства препарата Итраконазол

На данной схеме голубым цветом представлен вводимый этап технологического процесса для оптимизации производства ЛП Итраконазол

## 2.2 Описание процесса оптимизации

Одна из проблем, возникающих при производстве ЛП Итраконазол в форме капсул – это возможность непредсказуемого возникновения электростатического эффекта. Электростатический эффект выражен в налипаниях пеллет или гранулята на стенках дозирующего узла капсулонаполняющей машины под действием возникающих разноименных электростатических зарядов, которые приобретают мелкие частицы во время прямого контакта друг с другом и со стенками оборудования. Непредсказуемый характер возникновения данной проблемы, высокий риск брака полупродукта и увеличение количества и длительности простоев производства сказываются на себестоимости препарата для компании и повышают риск выпуска некачественной продукции.

Качество выпускаемого ЛП Итраконазола в том числе зависит и от проблемы электростатического эффекта, поскольку воздействие электростатики на пеллеты или гранулят приводят к его качественному расслоению, возможному попарному спаиванию, налипание, что в свою очередь влияет на растворение препарата при попадании в организм человека, а так же на сроки возможного безопасного хранения полупродукта, сокращая возможный временной предел хранения в открытом виде в несколько раз.

Налипания так же снижают возможности дозирующего узла, что снижает объем наполнения капсул. С учетом встроенных аналитических весов в самой капсулонаполняющей машине, такая «недозаполненная» капсула не пройдет в бин сбора подходящего полупродукта, а будет автоматически выброшена в брак в составе 12 инспектируемых капсул за 1 такт поворота игл-наполнителей.

Непредсказуемый характер возникновения так же отрицательно влияет на безопасность процесса, поскольку электростатический заряд полупродукта может привести к образованию искр, что может грозить самопроизвольным

воспламенением. Данное явление очень опасно, поскольку мельчайшие частицы в том числе сыпучие вещества крайне быстро переносят огонь при пожаре, а кипение смеси в псевдожидком слое является так же произвольным источником угрозы всполоха или взрыва [18].

Образования электростатического эффекта возможно избежать путём опудривания пеллет или гранулята дополнительным вспомогательным веществом, снижающим электростатические свойства пеллет. Был выбран натрий лаурилсульфат в качестве опудривателя среди всех исследуемых вспомогательных веществ в процессе оптимизации производства ЛП итраконазол.

Перевод смеси гранулята в псевдо-жидкое состояние – это важный этап производства на стадии смешения и гранулирования, который осуществляется в сушилке-грануляторе. Оборудование позволяет варьировать по порядку этапы опудривания, смешения, сушки, однородного перемешивания при формировании серии препарата. Для снижения электростатики при оптимизации производства ЛП Итраконазол было принято решение использовать натрий-лаурилсульфат в качестве опудривателя, однако надо учитывать на каком этапе данное опудривание будет наиболее эффективным. При перемешивании пеллет образуются электростатические заряды в связи с трением поверхностей пеллет, следовательно, данное явление можно так же использовать для увеличения эффективности опудривания, если увеличить скорость перемешивания пеллет и создать условия для электростатики. Для проведения оптимизации путём опудривания пеллет был выбран этап псевдожидкого слоя на стадии смешения и гранулирования. Особенность такого выбора заключается в том, что опудривание проводится непосредственно перед доведением смеси до однородности, для чего используется фармацевтический смеситель, в котором так же формируется серия ЛП (формирование серии – это совокупность операций по объединению сырья или полупродукта в бине объемом 2000 литров).

Добавление опудривания позволяет снизить риск возникновения электростатического эффекта, что снижает необходимость проведения внеплановой очистки частей оборудования от налипания АФС пеллет в съемных/форматных частях, иглах-дозаторах капсулонаполняющей машины. На рисунке 7 предоставлен оптимизированный процесс производства препарата.

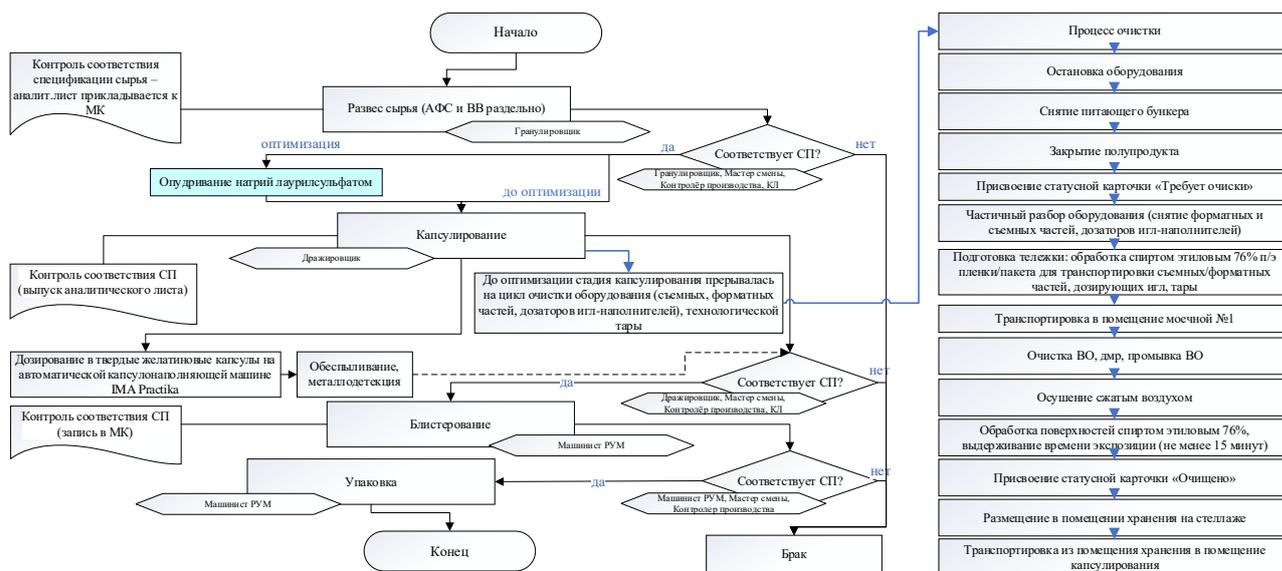


Рисунок 7 – Оптимизированный процесс производства ЛП Итраконазол

Использование натрия лаурилсульфата одобрено Управлением 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®,
- Tarceva® [27].

Поскольку натрия лаурилсульфат проявляет функцию сольубилизации,

он дополняет лекарственные формы, содержащие плохо растворимые в воде действующие вещества, что увеличивает биодоступность препаратов [7].

### **2.3 Экономическая эффективность**

Расчет экономического эффекта приводится как совокупность затрат на организацию и проведение оптимизации в совокупности с суммами возможных убытков при браке продукции.

При расчетах невозможно статистически определить % забракованного полупродукта – производственный цикл содержит множество стадий и факторов, которые невозможно будет предугадать в силу их неопределенности, например: на каком этапе была забракована серия ЛП?

В случае, если серия ЛП была забракована после стадии упаковки, то в стоимость потерь будет закладываться так же себестоимость картонной упаковки, инструкции, ПВХ-пленки (поливинил-хлорид) блистерной ленты, рулоны ФОЛ (фольга для запаивания блистерной ленты), а так же затраты на производство в виде электроэнергии и человеческих трудовых ресурсов.

В то же время, если учитывать отбраковку только от стадии смешения и гранулирования – затраты на упаковочные материалы не будут учитываться в расчетах. Но учет и отбраковка зависят напрямую от причины брака, которыми может послужить к примеру сокращение сроков годности при расслоении АФС за счет электростатики. В таком случае затраты будут максимальные.

Для того, что бы исключить фактор неопределенности, обусловим стоимость полной потери партии ЛП Итраконазол. Серия ЛП, что составляет около 800 кг готовой продукции по себестоимости в качестве затрат на отбраковку принесут убытки для компании на сумму около 10 млн руб.

Энергозатраты на стадии смешения и гранулирования при работе оборудования остаются неизменными и не влияют на увеличение или

уменьшение стоимости конечного продукта при проведении оптимизации.

При производстве ЛП Итраконазол количество добавляемого натрий лаурилсульфата на 400 кг гранулята/пеллет для опудривания по стоимости составляет всего 44 руб. Таким образом, для приготовления одной серии затраты на добавление опудривателя составят менее 100 руб к себестоимости сырья.

При смене состава препарата, даже незначительной, необходимо учитывать необходимость регистрации нового Регистрационного Удостоверения лекарственного препарата.

Затраты на новую регистрацию включают:

- отработку технологии,
- исследование параметров качества,
- исследование стабильности и биоэквивалентности,
- подача досье на регистрацию [8].

Суммарно данная процедура может варьироваться по стоимости и составляет не менее 3 млн руб. [9].

Таким образом, увеличение стоимость сырья незначительное, в отличие от новой регистрации досье, но гораздо большие затраты могут быть при браке полупродукта. Проведенная оптимизация процесса производства препарата итраконазола представляет собой изменение состава препарата по увеличению содержания вспомогательного вещества натрия лаурилсульфата. Поэтому исходя из проведенной оценки введение данного технологического решения оказывается более выгодным, поскольку потери превысят затраты на оптимизацию в 3 раза.

### 3 Экспериментальный раздел

#### 3.1 Условия проведения испытания

Высвобождение итраконазола из исследуемых препаратов осуществляли в соответствии с требованиями ФЕАЭС, 2.1.9.3. «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм» и проекта НД на регистрируемое лекарственное средство. Выбор среды растворения осуществляли в соответствии с «Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов» (Решение Коллегии ЕЭК от 03.11.2016 г. № 85) [12].

Используемое основное и вспомогательное оборудование, средства измерений и материалы:

- спектрофотометр фирмы «Agilent», марка 8453, зав.номер 22808485;
- тестер растворения фирмы «ERWEKA», марка DT126, зав.номер 305164;
- весы аналитические фирмы «Mettler-Toledo», марка MS205DU/A, зав.номер B726292156;
- pH-метр фирмы «Mettler-Toledo», марка S220, зав.номер B652498306;
- УЗ-ванна;
- мерные колбы;
- пипетки Мора;
- стаканы вместимостью 100 мл;
- кюветы с толщиной слоя 10 мм;
- мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,45 мкм.

Условия проведения анализа на оборудование тестера Растворения указаны в таблице 1

Таблица 1 – Условия проведения анализа

Прибор	«Лопастная мешалка»
Среда растворения	1) солянокислый буферный раствор рН 1,2; 2) ацетатный буферный раствор рН 4,5; 3) фосфатный буферный раствор рН 6,8; 4) искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД).
Температура среды растворения	(37,0 ± 0,5) °С.
Объем среды растворения	1000 мл.
Скорость вращения мешалки	100 об/мин.
Количественное определение	УФ-спектрофотометрия.
Количество единиц препарата	12
Точки отбора проб (для солянокислого буферного раствора рН = 1,2)	5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин.
Точки отбора проб (для ацетатного буферного раствора рН = 4,5)	5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин.
Точки отбора проб (для фосфатного буферного раствора рН = 6,8)	5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин.
Точки отбора проб (для искусственного желудочного сока (среда для контроля качества по НД))	5, 10, 15, 30, 45 и 60 мин.

Реактивы и стандартные образцы:

- хлороводородная кислота – квалификации ACS или качеством выше;
- натрия хлорид – квалификации ACS или качеством выше;
- натрия ацетат – квалификации ACS или качеством выше;
- уксусная кислота ледяная – квалификации ACS или качеством выше;
- натрия дигидрофосфат – квалификации ACS или качеством выше;
- натрия гидроксид – квалификации ACS или качеством выше;
- фосфорная кислота – квалификации ACS или качеством выше;

- порошок пепсина – квалификации ACS или качеством выше;
- метанол – квалификации ACS или качеством выше.

Стандартный образец Итраконазола – USP RS, кат. № 1354251, лот R118F0, P = 99,9.

0,2 М раствор натрия хлорида. 11,69 г натрия хлорида Р растворяют в воде Р и доводят до объема 1000,0 этим же растворителем.

10% раствор хлороводородной кислоты. 32 г хлороводородной кислоты Р доводят водой Р, до объёма 100 мл.

Солянокислый буферный раствор рН 1,2. 250,0 мл 0,2 М раствора натрия хлорида смешивают с 425,0 мл 0,2 М хлороводородной кислоты и доводят водой Р до объема 1000,0 мл. При необходимости доводят рН раствора до  $1,20 \pm 0,05$  с помощью раствора 10 % хлороводородной кислоты Р (потенциометрически).

Раствор используют в течение 8 ч.

2 М раствор уксусной кислоты. 120,0 г уксусной кислоты ледяной Р доводят водой Р до объема 1000,0 мл.

Раствор используют в течение 8 ч.

Ацетатный буферный раствор с рН 4,5. 2,99 г натрия ацетата Р растворяют в воде Р, прибавляют 14,0 мл 2 М раствора уксусной кислоты и доводят водой Р до объема 1000,0 мл и перемешивают. При необходимости доводят рН раствора до  $4,50 \pm 0,05$  с помощью уксусной кислоты ледяной Р (потенциометрически).

Раствор используют в течение 8 ч.

0,2 М раствор натрия дигидрофосфата. 31,20 г натрия дигидрофосфата Р растворяют в воде Р и доводят до объема 1000 мл этим же растворителем и перемешивают.

Раствор используют в течение 8 ч.

0,2 М раствор натрия гидроксида. 8,50 г натрия гидроксида Р растворяют в воде Р и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем и перемешивают.

Раствор используют в течение 8 ч.

Фосфатный буферный раствор с рН 6,8. 250,0 мл 0,2 М раствора натрия дигидрофосфата Р смешивают с 112,0 мл 0,2 М раствора натрия гидроксида доводят водой Р до объема 1000 мл и перемешивают. При необходимости доводят рН раствора до  $6,80 \pm 0,05$  с помощью фосфорной кислоты Р (потенциометрически) [13].

Раствор используют в течение 8 ч.

Искусственный желудочный сок. 2 г натрия хлорида и 7 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 700 мл воды Р, перемешивают, доводят объем раствора водой Р до метки и перемешивают. При необходимости, доводят рН раствора до  $1,2 (\pm 0,2)$  с помощью хлористоводородной кислоты разведенной 10 %.

Раствор используют в течение 1 сут.

Опытный раствор. В каждый сосуд для растворения помещают по одной капсуле с дозировкой 100 мг. Через заданные промежутки времени отбирают пробу раствора объемом 50 мл, фильтруют через мембранный фильтр из регенерированной целлюлозы с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

5,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1 мл метанола для хроматографии Р, доводят объем раствора средой растворения до метки и тщательно перемешивают.

Раствор используют в течение 8 ч.

После каждого отбора проб, восполняют объем среды растворения до 1000 мл.

Раствор стандартного образца итраконазола. 50,0 мг стандартного образца итраконазола (USP RS) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют около 60 мл метанола для хроматографии Р, встряхивают в течении 30 минут при нагревании (35-40 °С) до полного растворения, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора до метки и перемешивают.

1,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объём раствора средой растворения до метки и перемешивают.

Раствор используют в течение 8 ч.

Измеряют оптическую плотность раствора СО итраконазола и испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны  $255 \pm 2$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве раствора сравнения используют смесь среды растворения и метанола в соотношении 49:1.

Количество итраконазола, перешедшего в раствор в среде растворения (солянокислый буферный раствор с рН 1,2, ацетатный буферный раствор рН 4,5, фосфатный буферный раствор рН 6,8, искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД) из капсулы в процентах ( $X_n$ ) от заявленного содержания вычисляют по формуле:

$$X_5 = \frac{A \times a_0 \times 1 \times 1000 \times 50 \times P \times 100}{A_0 \times 100 \times 50 \times L \times 5 \times K} = \frac{A \times a_0 \times 200 \times P}{A_0 \times L \times K}, (1)$$

$$X_{10} = \frac{A \times a_0 \times 1 \times 1000 \times 50 \times P \times 100}{A_0 \times 100 \times 50 \times L \times 5 \times K} + X_5 \times \frac{50}{1000} = \frac{A \times a_0 \times 200 \times P}{A_0 \times L \times K} + \frac{X_5}{20}, (2)$$

$$X_{15} = \frac{A \times a_0 \times 1 \times 1000 \times 50 \times P \times 100}{A_0 \times 100 \times 50 \times L \times 5 \times K} + (X_5 + X_{10}) \times \frac{50}{1000} = \frac{A \times a_0 \times 200 \times P}{A_0 \times L \times K} + \frac{X_5 + X_{10}}{20}, (3)$$

$$X_{30} = \frac{A \times a_0 \times 1 \times 1000 \times 50 \times P \times 100}{A_0 \times 100 \times 50 \times L \times 5 \times K} + (X_5 + X_{10} + X_{15}) \times \frac{50}{1000} = \frac{A \times a_0 \times 200 \times P}{A_0 \times L \times K} + \frac{X_5 + X_{10} + X_{15}}{20}, (4)$$

$$X_{45} = \frac{A \times a_0 \times 1 \times 1000 \times 50 \times P \times 100}{A_0 \times 100 \times 50 \times L \times 5 \times K} + (X_5 + X_{10} + X_{15} + X_{30}) \times \frac{50}{1000} = \frac{A \times a_0 \times 200 \times P}{A_0 \times L \times K} + \frac{X_5 + X_{10} + X_{15} + X_{30}}{20}, (5)$$

$$X_{60} = \frac{A \times a_0 \times 1 \times 1000 \times 50 \times P \times 100}{A_0 \times 100 \times 50 \times L \times 5 \times K} + (X_5 + X_{10} + X_{15} + X_{30} + X_{45}) \times \frac{50}{1000} =$$

$$= \frac{A \times a_0 \times 200 \times P}{A_0 \times L \times K} + \frac{X_5 + X_{10} + X_{15} + X_{30} + X_{45}}{20}, \quad (6)$$

где,

$A$  – оптическая плотность испытуемого раствора;

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}, \quad (7)$$

где:

$n$  – число временных точек;

$R_j$  – количество лекарственного средства, перешедшее в раствор из препарата сравнения в  $j$ -той точке (в среднем, в процентах);

$T_j$  – количество лекарственного средства, перешедшее в раствор из исследуемого препарата в  $j$ -той точке (в среднем, в процентах);

Кинетика растворения лекарственного средства считается эквивалентной, если значение  $f_2$  лежит в пределах от 50 до 100. В том случае, когда более 85 % лекарственного средства переходит в раствор в течение 15 мин, кинетика растворения считается эквивалентной без математической оценки [14].

Условия применимости фактора подобия (сходимости):

- количество принимаемых в расчет временных точек – не менее 3;
- одинаковые временные точки для обоих сравниваемых препаратов;
- в каждой временной точке для обоих сравниваемых препаратов - не менее 12 значений степени высвобождения действующего вещества;
- для каждого из сравниваемых препаратов не более одного случая, когда среднее значение степени высвобождения действующего вещества превышает 85 %;

- относительное стандартное отклонение степени высвобождения действующего вещества для любого из сравниваемых препаратов не более 20 % в первой временной точке и не более 10 % во всех последующих.

Кинетика растворения лекарственного средства считается эквивалентной, если значение  $f_2$  лежит в пределах от 50 до 100. В том случае, когда более 85 % лекарственного средства переходит в раствор в течение 15 мин, кинетика растворения считается эквивалентной без математической оценки [29].

### 3.2 Статистическая обработка результатов

Расчет результатов проводится в соответствии с формулами, описанными в разделе (3.1) – формулы (1), (2), (3), (4), (5), (6). Ниже приводятся расчеты – для простоты нумерации, соответствующий блок расчетной части по одному буферу одной точки нумеруется одним порядковым номером.

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 1 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 12,36 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,36}{20} = 47,96 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,21 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,36 + 47,96}{20} = 79,1 \%$$

$$X_{30} = \frac{0,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,36 + 47,96 + 79,1}{20} = 86,99\%$$

$$X_{45} = \frac{0,30 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,36 + 47,96 + 79,1 + 86,99}{20} = 98,38\%$$

$$X_{60} = \frac{0,31 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,36 + 47,96 + 79,1 + 86,99 + 98,38}{20} =$$

$$= 109,82\%, (8)$$

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 2 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 12,84 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,1 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,84}{20} = 48,56 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,23 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,84 + 48,56}{20} = 79,45 \%$$

$$X_{30} = \frac{0,31 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,84 + 48,56 + 79,45}{20} = 87,4\%$$

$$X_{45} = \frac{0,36 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,84 + 48,56 + 79,45 + 87,4}{20} = 98,61\%$$

$$X_{60} = \frac{0,43 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,84 + 48,56 + 79,45 + 87,4 + 98,61}{20} =$$

$$= 109,92\%, (9)$$

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 3 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,08 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 11,54 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,1 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,54}{20} = 48,51 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,19 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,54 + 48,51}{20} = 79,56\%$$

$$X_{30} = \frac{0,33 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,54 + 48,51 + 79,56}{20} = 87\%$$

$$X_{45} = \frac{0,37 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,54 + 48,51 + 79,56 + 87}{20} = 97,96\%$$

$$X_{60} = \frac{0,46 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,54 + 48,51 + 79,56 + 87 + 97,96}{20} =$$

$$= 109,47\%, (10)$$

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 4 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 11,63 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,08 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,63}{20} = 48,66 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,1 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,63 + 48,66}{20} = 79,78\%$$

$$X_{30} = \frac{0,22 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,63 + 48,66 + 79,78}{20} = 87,7\%$$

$$X_{45} = \frac{0,29 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,63 + 48,66 + 79,78 + 87,7}{20} = 98,56\%$$

$$X_{60} = \frac{0,36 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,63 + 48,66 + 79,78 + 87,7 + 98,56}{20} =$$

$$= 108,2\%, (11)$$

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 5 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 13,56 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{13,56}{20} = 49,91 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,09 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{13,56 + 49,91}{20} = 81,16\%$$

$$X_{30} = \frac{0,18 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{13,56 + 49,91 + 81,16}{20} = 88,6\%$$

$$X_{45} = \frac{0,24 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{13,56 + 49,91 + 81,16 + 88,6}{20} = 101,17\%$$

$$X_{60} = \frac{0,33 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{13,56 + 49,91 + 81,16 + 88,6 + 101,17}{20} =$$

$$= 108,26\%, (12)$$

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 6 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,06 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 11,19 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,19}{20} = 52,1 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,09 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,19 + 52,1}{20} = 77,76\%$$

$$X_{30} = \frac{0,2 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,19 + 52,1 + 77,76}{20} = 89,78\%$$

$$X_{45} = \frac{0,22 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,19 + 52,1 + 77,76 + 89,78}{20} = 102,41\%$$

$$X_{60} = \frac{0,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{11,19 + 52,1 + 77,76 + 89,78 + 102,41}{20} =$$

$$= 107,53\%, (13)$$

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 7 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 14,92 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,92}{20} = 54,32 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,08 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,92 + 54,32}{20} = 77,38\%$$

$$X_{30} = \frac{0,1 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,92 + 54,32 + 77,38}{20} = 90,4\%$$

$$X_{45} = \frac{0,2 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,92 + 54,32 + 77,38 + 90,4}{20} = 100\%$$

$$X_{60} = \frac{0,25 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,92 + 54,32 + 77,38 + 90,4 + 100}{20} =$$

$$= 108,4\%, (14)$$

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 8 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 12,88 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,88}{20} = 55,23 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,08 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,88 + 55,23}{20} = 76,64\%$$

$$X_{30} = \frac{0,09 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,88 + 55,23 + 76,64}{20} = 86,24\%$$

$$X_{45} = \frac{0,18 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,88 + 55,23 + 76,64 + 86,24}{20} = 101,74\%$$

$$X_{60} = \frac{0,27 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,88 + 55,23 + 76,64 + 86,24 + 101,74}{20} = 106,15\%, (15)$$

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 9 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,06 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 14,24 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,06 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,24}{20} = 49,54 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,08 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,24 + 49,54}{20} = 82,53\%$$

$$X_{30} = \frac{0,11 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,24 + 49,54 + 82,53}{20} = 89,03\%$$

$$X_{45} = \frac{0,16 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,24 + 49,54 + 82,53 + 89,03}{20} = 99,58\%$$

$$X_{60} = \frac{0,25 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,24 + 49,54 + 82,53 + 89,03 + 99,58}{20} = 107,27\%, (16)$$

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 10 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,06 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 13,56 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,06 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{13,56}{20} = 50,86 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,09 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{13,56 + 50,86}{20} = 83,92\%$$

$$X_{30} = \frac{0,18 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{13,56 + 50,86 + 83,92}{20} = 85,4\%$$

$$X_{45} = \frac{0,22 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{13,56 + 50,86 + 83,92 + 85,4}{20} = 100,86\%$$

$$X_{60} = \frac{0,34 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{13,56 + 50,86 + 83,92 + 85,4 + 100,86}{20} =$$

$$= 105,22\%, (17)$$

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 11 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 12,55 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,55}{20} = 51,49 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,08 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,55 + 51,49}{20} = 80,17\%$$

$$X_{30} = \frac{0,16 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,55 + 51,49 + 80,17}{20} = 86,55\%$$

$$X_{45} = \frac{0,26 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,55 + 51,49 + 80,17 + 86,55}{20} = 100,37\%$$

$$X_{60} = \frac{0,39 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{12,55 + 51,49 + 80,17 + 86,55 + 100,37}{20} =$$

$$= 109,46\%, (18)$$

Расчеты по буферу 1,2 до оптимизации точка 12 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{0,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} = 14,92 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,08 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,92}{20} = 52,96 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,09 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,92 + 52,96}{20} = 80,7\%$$

$$X_{30} = \frac{0,14 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,92 + 52,96 + 80,7}{20} = 86,09\%$$

$$X_{45} = \frac{0,19 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,92 + 52,96 + 80,7 + 86,09}{20} = 101,24\%$$

$$X_{60} = \frac{0,26 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,366 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{14,92 + 52,96 + 80,7 + 86,09 + 101,24}{20} =$$

$$= 108,68\%, (19)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 1 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,18 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 17,54 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,16 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,54}{20} = 53,79 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,24 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,54 + 53,79}{20} = 84,76 \%$$

$$X_{30} = \frac{0,27 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,54 + 53,79 + 84,76}{20} = 99,01 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,27 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,54 + 53,79 + 84,76 + 99,01}{20} = 105,66\%$$

$$X_{60} = \frac{0,27 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,54 + 53,79 + 84,76 + 99,01 + 105,66}{20} =$$

$$= 106,87\%, (20)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 2 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 17,3 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,23 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,3}{20} = 54,21 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,31 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,3 + 54,21}{20} = 85,32 \%$$

$$X_{30} = \frac{0,42 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,3 + 54,21 + 85,32}{20} = 96,67 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,44 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,3 + 54,21 + 85,32 + 96,67}{20} = 106,25\%$$

$$X_{60} = \frac{0,52 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,3 + 54,21 + 85,32 + 96,67 + 106,25}{20} =$$

$$= 107,5\%, (21)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 3 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,49 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 17,58 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,22 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,58}{20} = 54,21 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,29 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,58 + 54,21}{20} = 85,49 \%$$

$$X_{30} = \frac{0,33 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,58 + 54,21 + 85,49}{20} = 99,75 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,39 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,58 + 54,21 + 99,75}{20} = 103,38\%$$

$$X_{60} = \frac{0,43 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{17,58 + 54,21 + 99,75 + 103,38}{20}$$

$$= 107,87\%, (22)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 4 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,55 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 18,08 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,24 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,08}{20} = 54,55 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,27 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,08 + 54,55}{20} = 85,92 \%$$

$$X_{30} = \frac{0,38 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,08 + 54,55 + 85,92}{20} = 99,47 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,44 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,08 + 54,55 + 85,92 + 99,47}{20} = 103,09\%$$

$$X_{60} = \frac{0,56 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,08 + 54,55 + 85,92 + 99,47 + 103,09}{20} =$$

$$= 108,58\%, (23)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 5 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,38 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 18,65 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,34 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,65}{20} = 55,18 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,42 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,65 + 55,18}{20} = 82,69 \%$$

$$X_{30} = \frac{0,49 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,65 + 55,18 + 82,69}{20} = 98,69 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,52 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,65 + 55,18 + 82,69 + 98,69}{20} = 100,58\%$$

$$X_{60} = \frac{0,63 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,65 + 55,18 + 82,69 + 98,69 + 100,58}{20} =$$

$$= 109,33\%, (24)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 6 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,43 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 16,95 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,38 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,95}{20} = 53,06 \%$$

$$X_{15} = \frac{0,43 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,95 + 53,06}{20} = 86,23 \%$$

$$X_{30} = \frac{0,52 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,95 + 53,06 + 86,23}{20} = 100,04 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,61 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,95 + 53,06 + 86,23 + 100,04}{20} = 103,68\%$$

$$X_{60} = \frac{0,73 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,95 + 53,06 + 86,23 + 100,04 + 103,68}{20} =$$

$$= 109,88\%, (25)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 7 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,55 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 19,67 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,44 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{19,67}{20} = 51,84\%$$

$$X_{15} = \frac{0,48 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,67 + 51,84}{20} = 81,56 \%$$

$$X_{30} = \frac{0,54 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,67 + 51,84 + 81,56}{20} = 97,84 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,54 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,67 + 51,84 + 81,56 + 97,84}{20} = 106,8\%$$

$$X_{60} = \frac{0,72 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,67 + 51,84 + 81,56 + 97,84 + 106,8}{20} =$$

$$= 109,43\%, (26)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 8 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,19 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 16,61 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,32 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,61}{20} = 56,44\%$$

$$X_{15} = \frac{0,38 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,61 + 56,44}{20} = 87,74 \%$$

$$X_{30} = \frac{0,42 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,61 + 56,44 + 87,74}{20} = 103,65 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,48 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,61 + 56,44 + 87,74 + 103,65}{20} = 106,84\%$$

$$X_{60} = \frac{0,53 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,61 + 56,44 + 87,74 + 103,65 + 106,84}{20} =$$

$$= 108,82\%, (27)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 9 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,21 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 18,99 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,99}{20} = 59,27\%$$

$$X_{15} = \frac{0,33 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,99 + 59,27}{20} = 84,95 \%$$

$$X_{30} = \frac{0,37 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,99 + 59,27 + 84,95}{20} = 96,31 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,41 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,99 + 59,27 + 84,95 + 96,31}{20} = 103,84\%$$

$$X_{60} = \frac{0,52 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,99 + 59,27 + 84,95 + 96,31 + 103,84}{20} =$$

$$= 108,08\%, (28)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 10 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,58 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 20,34 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,38 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{20,34}{20} = 57,98\%$$

$$X_{15} = \frac{0,43 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{20,34 + 57,98}{20} = 87,32\%$$

$$X_{30} = \frac{0,47 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{20,34 + 57,98 + 87,32}{20} = 98,13 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,51 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{20,34 + 57,98 + 87,32 + 98,13}{20} = 106,43\%$$

$$X_{60} = \frac{0,62 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{20,34 + 57,98 + 87,32 + 98,13 + 106,43}{20} =$$

$$= 109,04\%, (29)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 11 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,48 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 18,31 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,43 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,31}{20} = 54,83\%$$

$$X_{15} = \frac{0,47 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,31 + 54,83}{20} = 85,03\%$$

$$X_{30} = \frac{0,52 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,31 + 54,83 + 85,03}{20} = 96,74 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,22 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,31 + 54,83 + 85,03 + 96,74}{20} = 107,36\%$$

$$X_{60} = \frac{0,59 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{18,31 + 54,83 + 85,03 + 96,74 + 107,36}{20} =$$

$$= 108,67\%, (30)$$

Расчеты по буферу 1,2 после оптимизации среднее точка 12 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{5,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,29773 \cdot 97,12 \cdot 100} = 16,27 \%$$

$$X_{10} = \frac{0,38 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,27}{20} = 55,74\%$$

$$X_{15} = \frac{0,42 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,27 + 55,74}{20} = 85,31\%$$

$$X_{30} = \frac{0,48 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,27 + 55,74 + 85,31}{20} = 97,38 \%$$

$$X_{45} = \frac{0,52 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,27 + 55,74 + 85,31 + 97,38}{20} = 105,64\%$$

$$X_{60} = \frac{0,58 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{16,27 + 55,74 + 85,31 + 97,38 + 105,64}{20} =$$

$$= 106,85\%, (31)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 1 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,96 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,86 \%$$

$$X_{10} = \frac{4,77 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,86}{20} = 1,43 \%$$

$$X_{15} = \frac{7,57 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,86 + 1,43}{20} = 2,46 \%$$

$$X_{30} = \frac{8,30 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,86 + 1,43 + 2,46}{20} = 2,8\%$$

$$X_{45} = \frac{8,22 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,86 + 1,43 + 2,46 + 2,8}{20} = 2,86\%$$

$$X_{60} = \frac{9,71 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,86 + 1,43 + 2,46 + 2,8 + 2,86}{20} =$$

$$= 3,45\%, (32)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 2 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,87 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,99\%$$

$$X_{10} = \frac{4,54 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,99}{20} = 1,38 \%$$

$$X_{15} = \frac{7,11 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,99 + 1,38}{20} = 2,34 \%$$

$$X_{30} = \frac{8,31 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,99 + 1,38 + 2,34}{20} = 2,82\%$$

$$X_{45} = \frac{8,34 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,99 + 1,38 + 2,34 + 2,82}{20} = 2,84\%$$

$$X_{60} = \frac{9,41 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,99 + 1,38 + 2,34 + 2,82 + 2,84}{20} =$$

$$= 3,51\%, (33)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 3 приводятся в формулах:

$$X5 = \frac{2,86 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,99\%$$

$$X10 = \frac{4,48 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,99}{20} = 1,62 \%$$

$$X15 = \frac{7,08 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,99 + 1,62}{20} = 2,42 \%$$

$$X30 = \frac{8,22 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,99 + 1,62 + 2,42}{20} = 2,77\%$$

$$X45 = \frac{8,31 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,99 + 1,62 + 2,42 + 2,77}{20} = 2,95\%$$

$$X60 = \frac{9,32 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,99 + 1,62 + 2,42 + 2,77 + 2,95}{20} =$$

$$= 3,57\%, (34)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 4 приводятся в формулах:

$$X5 = \frac{2,61 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,77\%$$

$$X10 = \frac{4,74 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,77}{20} = 1,58 \%$$

$$X15 = \frac{7,61 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,77 + 1,58}{20} = 2,56 \%$$

$$X30 = \frac{8,18 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,77 + 1,58 + 2,56}{20} = 2,82\%$$

$$X45 = \frac{8,44 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,77 + 1,58 + 2,56 + 2,82}{20} = 3,05\%$$

$$X60 = \frac{9,21 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,77 + 1,58 + 2,56 + 2,82 + 3,05}{20} =$$

$$= 3,59\%, (35)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 5 приводятся в формулах:

$$X5 = \frac{2,58 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,74\%$$

$$X10 = \frac{4,68 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74}{20} = 1,64 \%$$

$$X_{15} = \frac{7,47 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,64}{20} = 2,84 \%$$

$$X_{30} = \frac{8,09 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,64 + 2,84}{20} = 2,73 \%$$

$$X_{45} = \frac{7,84 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,64 + 2,84 + 2,73}{20} = 2,68 \%$$

$$X_{60} = \frac{8,18 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,64 + 2,84 + 2,73 + 2,68}{20} =$$

$$= 3,09 \%, (36)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 6 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,8 \%$$

$$X_{10} = \frac{4,54 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74}{20} = 1,4 \%$$

$$X_{15} = \frac{7,38 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,64}{20} = 2,92 \%$$

$$X_{30} = \frac{8,16 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,64 + 2,84}{20} = 2,97 \%$$

$$X_{45} = \frac{7,38 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,64 + 2,84 + 2,73}{20} = 2,78 \%$$

$$X_{60} = \frac{8,84 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,64 + 2,84 + 2,73 + 2,68}{20} =$$

$$= 3,26 \%, (37)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 7 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,54 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,96 \%$$

$$X_{10} = \frac{4,68 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,96}{20} = 1,34 \%$$

$$X_{15} = \frac{7,84 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,96 + 1,34}{20} = 2,71 \%$$

$$X_{30} = \frac{8,73 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,96 + 1,34 + 2,71}{20} = 2,75 \%$$

$$X_{45} = \frac{7,35 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,96 + 1,34 + 2,71 + 2,75}{20} = 2,73\%$$

$$X_{60} = \frac{8,81 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,96 + 1,34 + 2,71 + 2,75 + 2,73}{20} = 3,33\%, (38)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 8 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,13 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 1,02\%$$

$$X_{10} = \frac{4,75 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{1,02}{20} = 1,53 \%$$

$$X_{15} = \frac{7,89 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{1,02 + 1,53}{20} = 2,78\%$$

$$X_{30} = \frac{8,51 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{1,02 + 1,53 + 2,78}{20} = 2,61\%$$

$$X_{45} = \frac{7,75 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{1,02 + 1,53 + 2,78 + 2,61}{20} = 2,59\%$$

$$X_{60} = \frac{8,48 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{1,02 + 1,53 + 2,78 + 2,61 + 2,59}{20} = 3,24\%, (39)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 9 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,26 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,93\%$$

$$X_{10} = \frac{4,69 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,93}{20} = 1,47 \%$$

$$X_{15} = \frac{7,46 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,93 + 1,47}{20} = 2,65\%$$

$$X_{30} = \frac{8,47 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,93 + 1,47 + 2,65}{20} = 2,66\%$$

$$X_{45} = \frac{7,84 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,93 + 1,47 + 2,65 + 2,66}{20} = 2,92\%$$

$$X_{60} = \frac{8,16 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,93 + 1,47 + 2,65 + 2,66 + 2,92}{20} =$$

$$= 2,97\%, (40)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 10 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,12 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,74\%$$

$$X_{10} = \frac{4,51 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74}{20} = 1,61 \%$$

$$X_{15} = \frac{7,57 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,61}{20} = 2,74\%$$

$$X_{30} = \frac{8,61 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,61 + 2,74}{20} = 2,39\%$$

$$X_{45} = \frac{7,72 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,61 + 2,74 + 2,39}{20} = 3,09\%$$

$$X_{60} = \frac{8,16 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,61 + 2,74 + 2,39 + 3,09}{20} =$$

$$= 3,09\%, (41)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 11 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,07 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,68\%$$

$$X_{10} = \frac{4,61 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,68}{20} = 1,49 \%$$

$$X_{15} = \frac{7,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,49}{20} = 2,79\%$$

$$X_{30} = \frac{8,66 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,49 + 2,79}{20} = 2,56\%$$

$$X_{45} = \frac{7,59 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,49 + 2,79 + 2,56}{20} = 2,91\%$$

$$X_{60} = \frac{8,22 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,49 + 2,79 + 2,56 + 2,91}{20} =$$

$$= 3,02\%, (42)$$

Расчеты по буферу 4,5 до оптимизации точка 12 приводятся в формулах:

$$X5 = \frac{2,65 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32503 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,83\%$$

$$X10 = \frac{4,45 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,83}{20} = 1,65 \%$$

$$X15 = \frac{7,11 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,65}{20} = 2,78\%$$

$$X30 = \frac{8,47 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,65 + 2,78}{20} = 2,89\%$$

$$X45 = \frac{7,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,65 + 2,78 + 2,89}{20} = 2,66\%$$

$$X60 = \frac{8,61 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,32509 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,65 + 2,78 + 2,89 + 2,66}{20} = 3,23\%, (43)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 1 приводятся в формулах:

$$X5 = \frac{2,96 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,59\%$$

$$X10 = \frac{4,77 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,59}{20} = 1,54\%$$

$$X15 = \frac{7,57 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,59 + 1,54}{20} = 2,24 \%$$

$$X30 = \frac{8,30 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,59 + 1,54 + 2,24}{20} = 3,03\%$$

$$X45 = \frac{8,22 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,59 + 1,54 + 2,24 + 3,03}{20} = 2,99\%$$

$$X60 = \frac{9,71 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,59 + 1,54 + 2,24 + 3,03 + 2,99}{20} = 3,14\%, (44)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 2 приводятся в формулах:

$$X5 = \frac{2,84 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,56\%$$

$$X_{10} = \frac{4,76 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,56}{20} = 1,42\%$$

$$X_{15} = \frac{7,48 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,56 + 1,42}{20} = 2,26 \%$$

$$X_{30} = \frac{8,16 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,56 + 1,42 + 2,26}{20} = 2,9\%$$

$$X_{45} = \frac{8,86 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,56 + 1,42 + 2,26 + 2,9}{20} = 2,89\%$$

$$X_{60} = \frac{9,48 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,56 + 1,42 + 2,26 + 2,9 + 2,89}{20} =$$

$$= 3,22\%, (45)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 3 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,82 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,74\%$$

$$X_{10} = \frac{4,46 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74}{20} = 1,4\%$$

$$X_{15} = \frac{7,24 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,4}{20} = 1,96 \%$$

$$X_{30} = \frac{8,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,4 + 1,96}{20} = 2,98\%$$

$$X_{45} = \frac{8,37 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,4 + 1,96 + 2,98}{20} = 3,1\%$$

$$X_{60} = \frac{9,12 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,4 + 1,96 + 2,98 + 3,1}{20} = 3,2\%, (46)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 4 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,76 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,52\%$$

$$X_{10} = \frac{4,24 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74}{20} = 1,45\%$$

$$X_{15} = \frac{7,51 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,4}{20} = 1,95 \%$$

$$X_{30} = \frac{8,32 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,4 + 1,96}{20} = 2,71\%$$

$$X_{45} = \frac{8,47 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,4 + 1,96 + 2,98}{20} = 3,02\%$$

$$X_{60} = \frac{9,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,4 + 1,96 + 2,98 + 3,1}{20} =$$

$$= 3,17\%, (47)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 5 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,51 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,68\%$$

$$X_{10} = \frac{4,27 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,68}{20} = 1,33\%$$

$$X_{15} = \frac{7,58 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,68 + 1,33}{20} = 2,2 \%$$

$$X_{30} = \frac{7,32 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,68 + 1,33 + 2,2}{20} = 2,93\%$$

$$X_{45} = \frac{8,23 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,68 + 1,33 + 2,2 + 2,93}{20} = 2,73\%$$

$$X_{60} = \frac{9,38 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,68 + 1,33 + 2,2 + 2,93 + 2,73}{20} =$$

$$= 3,27\%, (48)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 6 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,62 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,62\%$$

$$X_{10} = \frac{4,26 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,62}{20} = 1,51\%$$

$$X_{15} = \frac{7,36 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,62 + 1,51}{20} = 2,11 \%$$

$$X_{30} = \frac{7,95 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,62 + 1,51 + 2,11}{20} = 3,05\%$$

$$X_{45} = \frac{8,36 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,62 + 1,51 + 2,11 + 3,05}{20} = 3,08\%$$

$$X_{60} = \frac{9,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,62 + 1,51 + 2,11 + 3,08}{20} = 3,36\%, (49)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 7 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,11 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,65\%$$

$$X_{10} = \frac{4,61 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,65}{20} = 1,3\%$$

$$X_{15} = \frac{7,86 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,65 + 1,3}{20} = 2,07\%$$

$$X_{30} = \frac{7,44 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,65 + 1,3 + 2,07}{20} = 2,79\%$$

$$X_{45} = \frac{8,38 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,65 + 1,3 + 2,07 + 2,79}{20} = 2,93\%$$

$$X_{60} = \frac{9,29 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,65 + 1,3 + 2,07 + 2,79 + 2,93}{20} = 3,39\%, (50)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 8 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,31 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,74\%$$

$$X_{10} = \frac{4,54 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74}{20} = 1,58\%$$

$$X_{15} = \frac{7,39 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,58}{20} = 2,34\%$$

$$X_{30} = \frac{7,56 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,58 + 2,34}{20} = 2,89\%$$

$$X_{45} = \frac{8,34 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,58 + 2,34 + 2,89}{20} = 2,94\%$$

$$X_{60} = \frac{9,39 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,74 + 1,58 + 2,34 + 2,89 + 2,94}{20} = 3,46\%, (51)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 9 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,48 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,77\%$$

$$X_{10} = \frac{4,92 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,77}{20} = 1,64\%$$

$$X_{15} = \frac{7,54 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,77 + 1,64}{20} = 2,25\%$$

$$X_{30} = \frac{7,93 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,77 + 1,64 + 2,25}{20} = 2,76\%$$

$$X_{45} = \frac{8,29 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,77 + 1,64 + 2,25 + 2,76}{20} = 2,96\%$$

$$X_{60} = \frac{9,48 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,77 + 1,64 + 2,25 + 2,76 + 2,96}{20} = 3,42\%, (52)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 10 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,64 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,83\%$$

$$X_{10} = \frac{4,54 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,83}{20} = 1,46\%$$

$$X_{15} = \frac{7,69 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,83 + 1,46}{20} = 2,03\%$$

$$X_{30} = \frac{7,88 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,83 + 1,46 + 2,03}{20} = 2,5\%$$

$$X_{45} = \frac{8,64 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,83 + 1,46 + 2,03 + 2,5}{20} = 2,97\%$$

$$X_{60} = \frac{9,86 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,83 + 1,46 + 2,03 + 2,5 + 2,97}{20} = 3,3\%, (53)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 11 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,45 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,8\%$$

$$X_{10} = \frac{4,74 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8}{20} = 1,49\%$$

$$X_{15} = \frac{7,51 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,49}{20} = 2,06\%$$

$$X_{30} = \frac{7,54 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,49 + 2,06}{20} = 2,97\%$$

$$X_{45} = \frac{8,78 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,49 + 2,06 + 2,97}{20} = 2,99\%$$

$$X_{60} = \frac{9,85 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,8 + 1,49 + 2,06 + 2,97 + 2,99}{20} = 3,39\%, (54)$$

Расчеты по буферу 4,5 после оптимизации точка 12 приводятся в формулах:

$$X_5 = \frac{2,11 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} = 0,59\%$$

$$X_{10} = \frac{4,65 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,59}{20} = 1,26\%$$

$$X_{15} = \frac{7,75 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,59 + 1,26}{20} = 1,82\%$$

$$X_{30} = \frac{7,66 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,59 + 1,26 + 1,82}{20} = 2,53\%$$

$$X_{45} = \frac{8,75 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,59 + 1,26 + 1,82 + 2,53}{20} = 2,72\%$$

$$X_{60} = \frac{9,28 \cdot 50,3 \cdot 200 \cdot 100}{0,3452 \cdot 97,12 \cdot 100} + \frac{0,59 + 1,26 + 1,82 + 2,53 + 2,72}{20} =$$

$$= 3,07\%, (55)$$

Статистическая обработка результатов эксперимента проведена в соответствии с требованиями ГФ РФ [19].

Различия определены при 0,05 % уровне достоверности. Для всех данных применена описательная статистика: подсчитаны среднее арифметическое значение и относительное стандартное отклонение.

### **3.3 Краткое описание валидации используемой аналитической методики**

Для проведения ТСКР использована аналитическая методика контроля качества лекарственного препарата по показателю «Растворение» проекта НД на регистрируемое лекарственное средство. Основные параметры, подлежащие исследованию в ходе валидации аналитической методики:

- специфичность,
- проверка пригодности хроматографической системы,
- прецизионность,
- правильность,
- линейность,
- диапазон,
- робастность.

Отчет о валидации аналитических методик является частью регистрационного досье, раздел 3.2.Р.5.3. Валидация аналитических методик [4].

## 4 Результаты

### 4.1 Полученные результаты

Результаты приводятся в таблицах 2-9.

Таблица 2 – Индивидуальные и усредненные значения количества итраконазола (%), высвободившегося из испытуемого препарата «Итраконазол капсулы 100 мг», (серия 010422) ООО «Озон Фарм» Россия. В среде растворения – солянокислый буферный раствор с рН 1,2

Номер опыта	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	17,54	53,79	84,76	99,01	105,66	106,87
2	17,30	54,21	85,32	96,67	106,25	107,50
3	17,58	54,21	85,49	99,75	103,38	107,87
4	18,08	54,55	85,92	99,47	103,09	108,58
5	18,65	55,18	82,69	98,69	100,58	109,33
6	16,95	53,06	86,23	100,04	103,68	109,88
7	19,67	51,84	81,56	97,84	106,80	109,43
8	16,61	56,44	87,74	103,65	108,84	106,82
9	18,99	59,27	84,95	96,31	103,84	108,02
10	20,34	57,98	87,32	98,13	106,43	109,04
11	18,31	54,83	85,03	96,74	108,36	107,67
12	16,27	55,74	85,31	97,38	105,64	106,85
Стандартное отклонение	1,23	2,05	1,72	2,01	2,38	1,08
Среднее значение	18,02	55,09	85,19	98,64	105,21	108,16
Относительное стандартное отклонение, %	6,82	3,73	2,02	2,04	2,26	1,00

Таблица 3 – Индивидуальные и усредненные значения количества итраконазола (%), высвободившегося из препарата сравнения «Итраконазол капсулы 100 мг», (серия 010120) ООО «Озон» Россия. В среде растворения – солянокислый буферный раствор с pH 1,2

Номер опыта	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	12,36	47,96	79,10	86,99	98,38	109,82
2	12,84	48,56	79,45	87,40	98,61	109,92
3	11,54	48,51	79,56	87,00	97,96	109,47
4	11,63	48,66	79,78	87,70	98,56	108,20
5	13,56	49,91	81,16	88,60	101,17	108,26
6	11,19	52,10	77,76	89,78	102,41	107,53
7	14,92	54,32	77,38	90,40	100,00	108,40
8	12,88	55,23	76,64	86,24	101,74	106,15
9	14,24	49,54	82,53	89,03	99,58	107,27
10	13,56	50,86	83,92	85,40	100,86	105,22
11	12,55	51,49	80,17	86,55	100,37	109,46
12	14,92	52,96	80,70	86,09	101,24	108,68
Стандартное отклонение	1,26	2,41	2,09	1,55	1,46	1,46
Среднее значение	13,02	50,84	79,84	87,60	100,07	108,20
Относительное стандартное отклонение, %	9,68	4,75	2,61	1,77	1,46	1,35

На рисунке 8 предоставлены среднее значения из таблицы 3

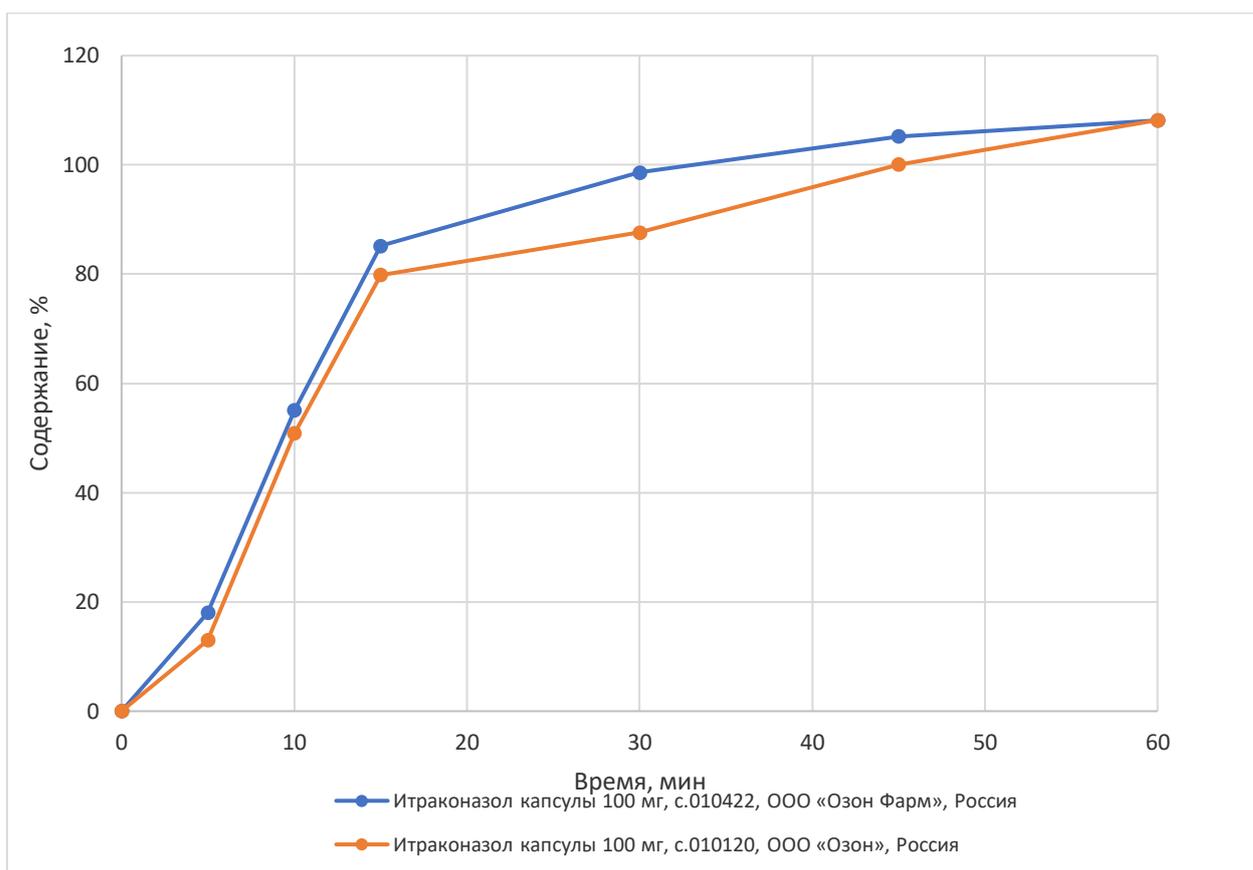


Рисунок 8 – Усредненные профили высвобождения итраконазола из препаратов «Итраконазол капсулы 100 мг» (серия 010422) ООО «Озон Фарм» Россия и «Итраконазол капсулы 100 мг» (серия 010120) ООО «Озон» Россия в среде растворения – солянокислый буферный раствор с pH 1,2

Таблица 4 – Индивидуальные и усредненные значения количества итраконазола (%), высвободившегося из испытуемого препарата «Итраконазол капсулы 100 мг», (серия 010422) ООО «Озон Фарм» Россия. В среде растворения – ацетатный буферный раствор с pH 4,5

Номер опыта	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	0,86	1,43	2,46	2,80	2,86	3,45
2	0,99	1,38	2,34	2,82	2,84	3,51
3	0,99	1,62	2,42	2,77	2,95	3,57
4	0,77	1,58	2,56	2,82	3,05	3,59
5	0,74	1,64	2,84	2,73	2,68	3,09
6	0,80	1,40	2,92	2,97	2,78	3,26
7	0,96	1,34	2,71	2,75	2,73	3,33
8	1,02	1,53	2,78	2,61	2,59	3,24
9	0,93	1,47	2,65	2,66	2,92	2,97

Продолжение таблицы 4

Номер опыта	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
10	0,74	1,61	2,74	2,39	3,09	3,09
11	0,68	1,49	2,79	2,56	2,91	3,02
12	0,83	1,65	2,78	2,89	2,66	3,23
Стандартное отклонение	0,11	0,11	0,18	0,16	0,16	0,21
Среднее значение	0,86	1,51	2,67	2,73	2,84	3,28
Относительное стандартное отклонение, %	13,34	7,23	6,84	5,78	5,48	6,49

Таблица 5 – Индивидуальные и усредненные значения количества итраконазола (%), высвободившегося из препарата сравнения «Итраконазол капсулы 100 мг», (серия 010120) ООО «Озон» Россия. В среде растворения – ацетатный буферный раствор с рН 4,5

Номер опыта	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	0,59	1,54	2,24	3,03	2,99	3,14
2	0,56	1,42	2,26	2,90	2,89	3,22
3	0,74	1,40	1,96	2,98	3,10	3,20
4	0,52	1,45	1,95	2,82	3,02	3,17
5	0,68	1,33	2,20	2,93	2,73	3,27
6	0,62	1,51	2,11	3,05	3,08	3,36
7	0,65	1,30	2,07	2,79	2,93	3,39
8	0,74	1,58	2,34	2,89	2,94	3,46
9	0,77	1,64	2,25	2,76	2,96	3,42
10	0,83	1,46	2,03	2,50	2,97	3,30
11	0,80	1,49	2,06	2,97	2,99	3,39
12	0,59	1,26	1,82	2,53	2,72	3,07
Стандартное отклонение	0,10	0,11	0,15	0,18	0,12	0,12
Среднее значение	0,67	1,45	2,11	2,85	2,94	3,28
Относительное стандартное отклонение, %	15,23	7,92	7,30	6,26	4,02	3,75

На рисунке 9 предоставлены среднее значения из таблицы 5.

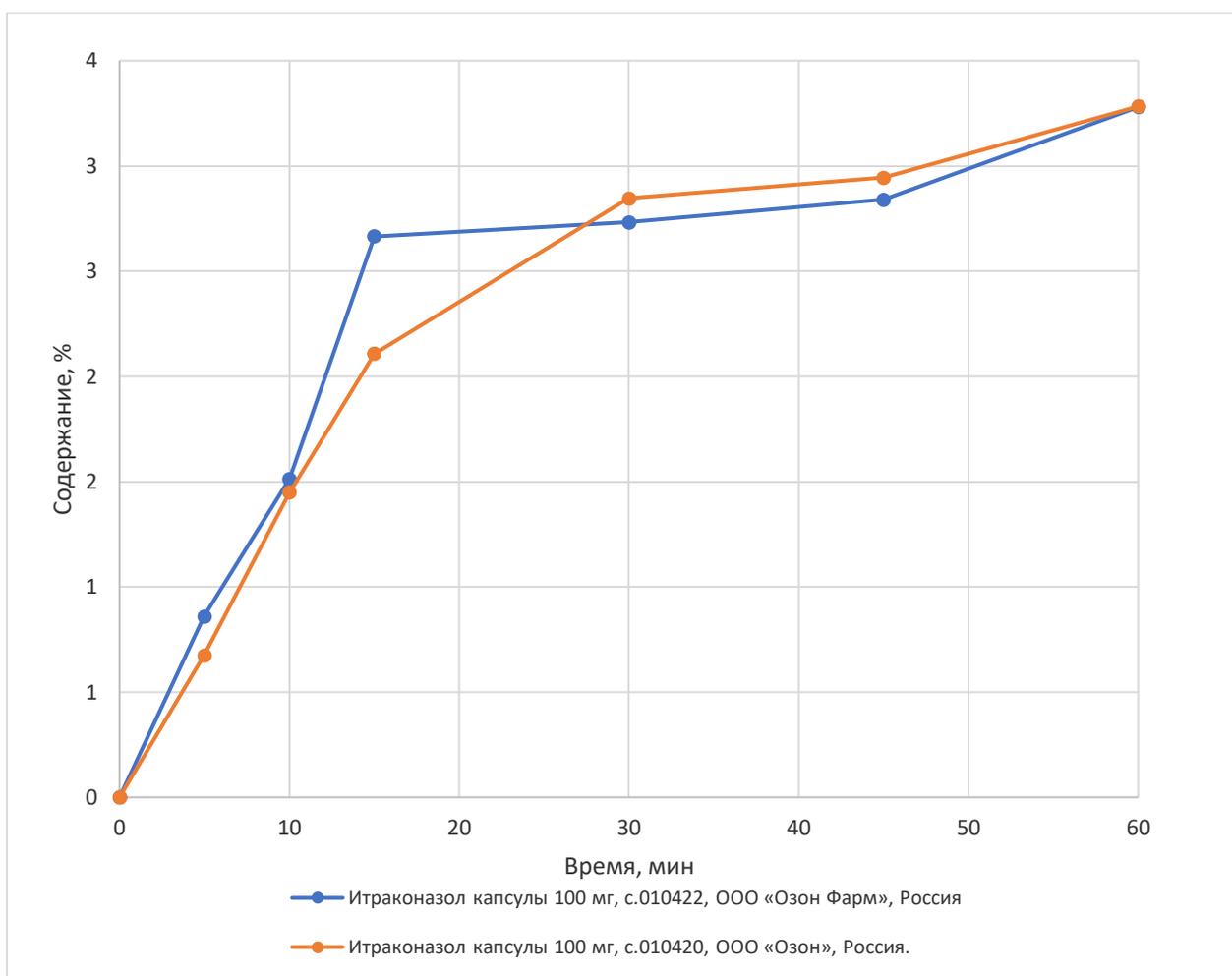


Рисунок 9 – Усредненные профили высвобождения итраконазола из препаратов «Итраконазол капсулы 100мг» (серия 010422) ООО «Озон Фарм» Россия и «Итраконазол капсулы 100 мг» (серия 010120) ООО «Озон» Россия. В среде растворения – ацетатный буферный раствор pH 4,5

Таблица 6 – Индивидуальные и усредненные значения количества итраконазола (%), высвободившегося из испытуемого препарата «Итраконазол капсулы 100 мг», (серия 010422) ООО «Озон Фарм» Россия. В среде растворения – фосфатный буферный раствор с pH 6,8

Номер опыта	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	1,04	2,39	3,17	3,07	3,22	3,70
2	1,01	2,29	2,76	3,26	3,30	3,83
3	1,03	2,12	3,43	3,44	3,54	3,84
4	1,27	2,53	2,64	3,34	3,43	3,79
5	1,02	2,16	2,92	3,07	3,58	3,73
6	1,25	2,37	3,08	3,33	3,20	3,88
7	1,15	2,06	3,19	2,89	3,23	3,39

Продолжение таблицы 6

Номер опыта	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
8	1,09	2,52	3,31	3,01	3,59	3,50
9	1,12	2,62	3,44	3,16	3,31	3,58
10	1,22	2,10	3,46	3,27	3,42	3,67
11	1,25	2,43	3,01	2,97	3,36	3,68
12	1,35	2,27	3,34	3,11	3,50	3,84
Стандартное отклонение	0,12	0,19	0,27	0,17	0,14	0,15
Среднее значение	1,15	2,32	3,15	3,16	3,39	3,70
Относительное стандартное отклонение, %	10,07	7,98	8,60	5,36	4,17	4,08

Таблица 7 – Индивидуальные и усредненные значения количества итраконазол (%), высвободившегося из препарата сравнения «Итраконазол капсулы 100 мг», (серия 010120) ООО «Озон» Россия. В среде растворения – фосфатный буферный раствор с рН 6,8

Номер опыта	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	0,68	2,04	2,91	2,80	3,22	3,78
2	0,70	2,27	3,16	2,97	2,95	3,83
3	0,82	2,11	3,26	2,84	3,74	3,51
4	0,88	2,18	2,85	3,14	3,61	3,29
5	0,92	2,15	3,25	3,08	3,56	3,54
6	0,76	2,34	3,05	2,81	3,21	3,44
7	0,66	2,04	3,29	3,19	3,16	3,81
8	0,69	2,50	3,38	2,99	3,37	3,89
9	0,79	2,61	2,97	3,11	3,34	3,73
10	0,89	2,08	3,14	3,04	3,22	3,58
11	0,72	2,40	3,18	2,78	3,38	3,65
12	0,82	2,25	3,28	2,72	3,48	3,79
Стандартное отклонение	0,09	0,18	0,17	0,16	0,22	0,18
Среднее значение	0,78	2,25	3,14	2,96	3,35	3,65
Относительное стандартное отклонение, %	11,47	8,17	5,32	5,45	6,56	5,02

На рисунке 10 предоставлены среднее значения из таблицы 7.

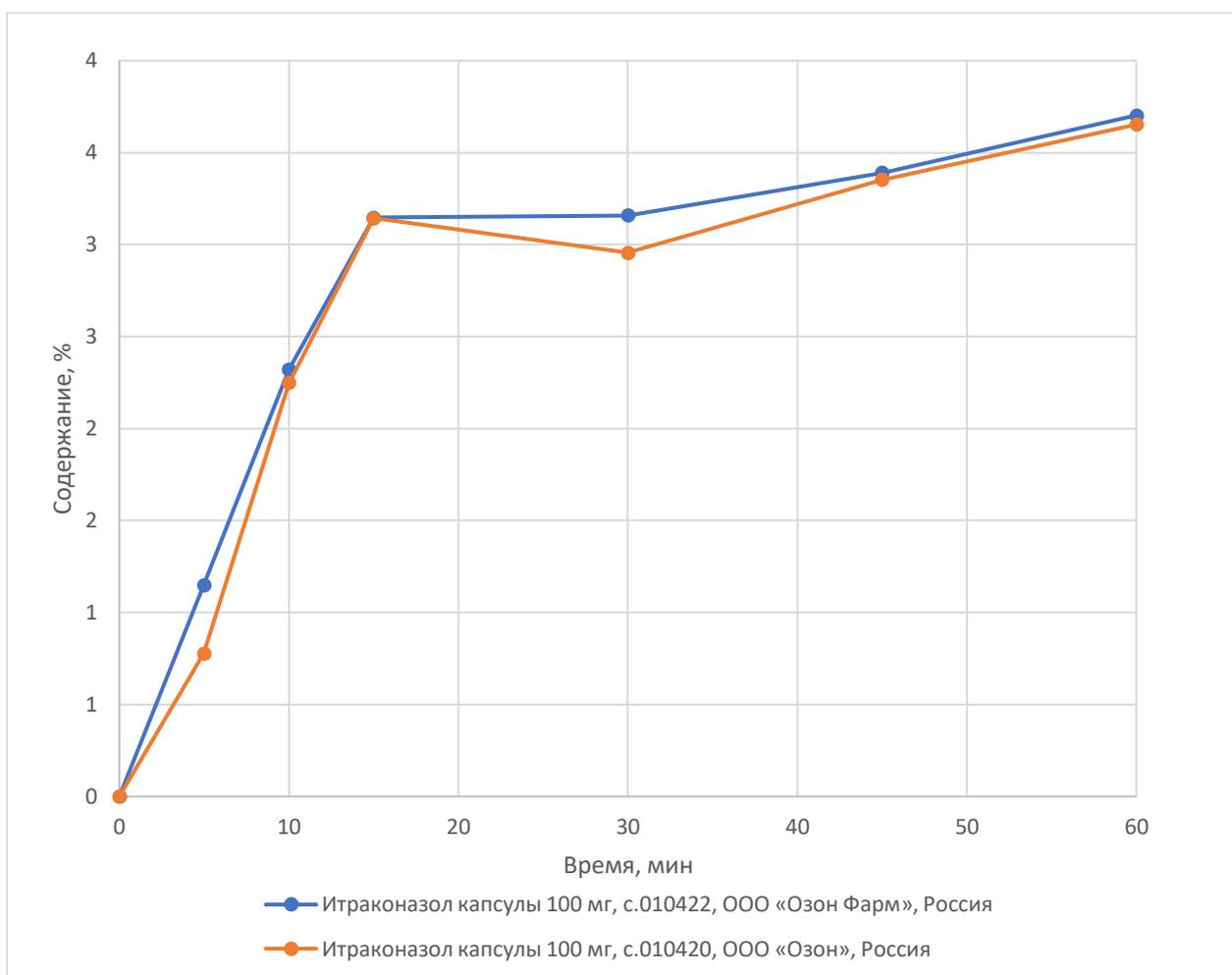


Рисунок 10 – Усредненные профили высвобождения итраконазола из препаратов «Итраконазол капсулы 100 мг» (серия 010422) ООО «Озон Фарм» Россия и «Итраконазол капсулы 100 мг» (серия 010120) ООО «Озон» Россия. В среде растворения – фосфатный буферный раствор pH 6,8

Таблица 8 – Индивидуальные и усредненные значения количества итраконазола (%), высвободившегося из испытуемого препарата «Итраконазол капсулы 100 мг», (серия 010422) ООО «Озон Фарм» Россия. В среде растворения – искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД)

Номер опыта	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	18,04	44,03	57,19	66,79	76,37	95,77
2	21,09	42,95	56,86	66,13	80,53	97,47
3	20,21	44,64	55,99	68,42	80,20	92,88
4	22,38	47,97	54,56	66,49	78,46	93,98
5	18,77	44,25	58,01	67,41	81,61	96,52
6	20,93	43,64	60,26	70,13	81,21	98,27
7	19,49	47,17	56,75	66,81	77,73	94,25

Продолжение таблицы 8

Номер опыта	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
8	21,66	45,84	57,51	64,72	78,06	94,96
9	23,10	48,44	59,52	69,35	80,40	95,25
10	22,02	49,10	60,22	66,48	81,36	96,25
11	19,85	45,03	60,99	65,49	82,11	95,24
12	20,93	47,25	60,80	69,61	79,23	96,77
Стандартное отклонение	1,50	2,06	2,09	1,70	1,79	1,53
Среднее значение	20,71	45,86	58,22	67,32	79,77	95,63
Относительное стандартное отклонение, %	7,24	4,50	3,59	2,53	2,25	1,60

Таблица 9 – Индивидуальные и усредненные значения количества итраконазола (%), высвободившегося из препарата сравнения «Итраконазол капсулы 100 мг», (серия 010120) ООО «Озон» Россия. В среде растворения – искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД)

Номер опыта	5 мин	10 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
1	22,72	37,44	45,11	67,47	79,08	87,10
2	22,35	42,50	45,78	69,60	84,12	91,85
3	28,57	39,60	49,06	68,53	80,83	87,13
4	28,15	42,40	46,52	65,35	79,28	91,17
5	22,02	40,08	44,61	70,30	76,71	92,09
6	23,46	39,07	43,55	70,99	81,40	94,13
7	24,54	40,57	46,57	68,75	81,93	93,97
8	25,63	40,98	47,36	71,39	81,09	92,37
9	20,93	37,14	47,66	73,14	79,69	86,92
10	22,38	41,54	48,67	68,79	79,09	88,10
11	24,90	40,23	45,85	70,88	82,72	90,83
12	25,27	42,41	45,61	72,08	84,34	93,61
Стандартное отклонение	2,40	1,81	1,62	2,15	2,24	2,76
Среднее значение	24,24	40,33	46,36	69,77	80,86	90,77
Относительное стандартное отклонение, %	9,90	4,49	3,50	3,08	2,77	3,04

На рисунке 11 предоставлены среднее значения из таблицы 9

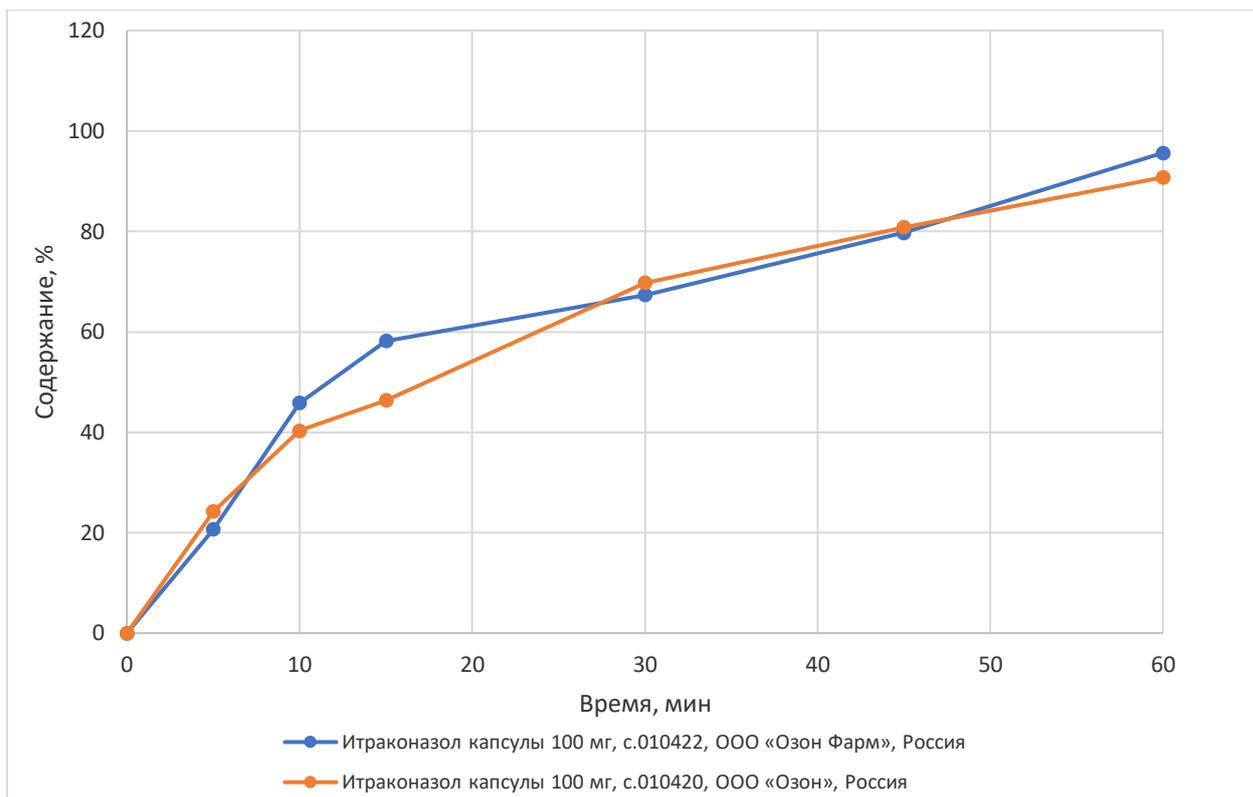


Рисунок 11 – Усредненные профили высвобождения итраконазола из препаратов «Итраконазол капсулы 100 мг» (серия 010422) ООО «Озон Фарм» Россия и «Итраконазол капсулы 100 мг» (серия 010120) ООО «Озон» Россия. В среде растворения – искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД)

#### 4.2 Результаты сравнительного анализа профилей растворения

Результаты сравнительного анализа профилей растворения приводятся в таблице 10:

Таблица 10 - Результаты сравнительного анализа профилей растворения

Испытуемое	Исследуемый препарат Итраконазол капсулы 100 мг ООО «Озон Фарм», Россия (произведен после изменения состава оболочки)		Препарат сравнения Итраконазол капсулы 100 мг ООО «Озон», Россия (произведен по действующему составу)	
Серия	010422		010120	
Солянокислый буферный раствор pH 1,2				
Время, мин	Среднее значение, %	ОСО, %	Среднее значение, %	ОСО, %
5	18,02	6,82	13,02	9,68
10	55,09	3,73	50,84	4,75
15	85,19	2,02	79,84	2,61
30	98,64	2,04	87,60	1,77
45	105,21	2,26	100,07	1,46
60	108,16	1,00	108,20	1,35
Фактор подобия $f_2$	$f_2 = 60,60$			
Ацетатный буферный раствор pH 4,5				
Время, мин	Среднее значение, %	ОСО, %	Среднее значение, %	ОСО, %
5	0,86	13,34	0,67	15,23
10	1,51	7,23	1,45	7,92
15	2,67	6,84	2,11	7,30
30	2,73	5,78	2,85	6,26
45	2,84	5,48	2,94	4,02
60	3,28	6,49	3,28	3,75
Фактор подобия $f_2$	Математическая обработка данных не проводилась ввиду низкого высвобождения действующего вещества*			
Фосфатный буферный раствор pH 6,8				
Время, мин	Среднее значение, %	ОСО, %	Среднее значение, %	ОСО, %
5	1,15	10,07	0,78	11,47
10	2,32	7,98	2,25	8,17
15	3,15	8,60	3,14	5,32
30	3,16	5,36	2,96	5,45
45	3,39	4,17	3,35	6,56
60	3,70	4,08	3,65	5,02
Фактор подобия $f_2$	Математическая обработка данных не проводилась ввиду низкого высвобождения действующего вещества*			
Искусственный желудочный сок				
Время, мин	Среднее значение, %	ОСО, %	Среднее значение, %	ОСО, %
5	20,71	7,24	24,24	9,90

Продолжение таблицы 10

Время, мин	Среднее значение, %	ОСО, %	Среднее значение, %	ОСО, %
10	45,86	4,50	40,33	4,49
15	58,22	3,59	46,36	3,50
30	67,32	2,53	69,77	3,08
45	79,77	2,25	80,86	2,77
60	95,63	1,60	90,77	3,04
Фактор подобия $f_2$	$f_2 = 60,87$			

Вывод:

Одинаково низкое высвобождение действующего вещества из исследуемого препарата и препарата сравнения в буферных растворах с рН 4,5, рН 6,8 обусловлено низкой растворимостью итраконазола в данных растворах.

## Заключение

Для оптимизации технологического процесса производства препарата итраконазола проведен литературный обзор активной фармацевтической субстанции итраконазол и вспомогательных веществ, 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.

Описана оптимизация технологического процесса производства препарата итраконазола путем изменения состава препарата, добавлением вспомогательного вещества натрия лаурилсульфата для достижения уменьшения электростатического эффекта.

Следствия проведенной оптимизации производства итраконазола на производстве «Озон Фарм»:

- понизился процент брака полупродукта;
- сократилось время и количество простоев на производстве;
- сократились затраты ТМЦ на очистку оборудования, энергозатраты в т.ч. человеческий труд: вода очищенная, спирт этиловый 76%, безворсовые салфетки, сжатый воздух;
- повысились затраты на производство ЛП итраконазола за счёт добавления опудривания;
- оптимизация производства ЛП итраконазола путём добавления опудривания натрий лаурилсульфатом на качество продукции не повлияло.

На основании проделанной работы можно сделать вывод, что оптимизация производства препарата итраконазол включением вспомогательного вещества натрий лаурилсульфат целесообразна.

## Список используемой литературы

1. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. М.: Наука, 1971. 287 с. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-rezhima-granulirovaniya-i-sostava-toplivnyh-pellet-na-ih-prochnostnye-svoystva> (дата обращения: 07.09.2024).
2. Ажчихин И.С. Технология лекарств. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2022. 440 с. URL: <https://alsi-ft.ru/technology/sposoby-proizvodstva-tabletok/> (дата обращения: 29.12.2024).
3. Альтшуль Стивен, Гиш Уоррен, Миллер Уэбб и др. Базовый инструмент поиска локального выравнивания // Журнал молекулярной биологии. 1990. Т. 215, № 3. С. 403–410. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5404> (дата обращения: 24.03.2025).
4. Белова О.И., Карчевская В.В., Кудаков Н.А. Технология лекарственных форм : учебник для вузов : в 2 т. Т. 1. [Б.м.], 2020. 44 с. URL: <http://elar.ssmu.ru/bitstream/20.500.12701/2099/1/tut-ssmu-2020-14.pdf> (дата обращения: 13.01.2025).
5. Бобылев Р.В., Грядунова Г.П., Иванова Л.А. Технология готовых лекарственных форм: в 2 т. Т. 2. Л.: Медицина, 1991. 543 с. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/itraconazole> (дата обращения: 30.09.2024).
6. Винклер Дж. Диоксид титана. Ганновер, Германия, 2003. 76 с. URL: <https://atamanchemicals.com/titanium-dioxide-rc-823-u25763/?lang=RU> (дата обращения: 19.09.2024).
7. Дубровинская Н.А., Дубровинский Л.С., Ахуджа Р. и др. Экспериментальное и теоретическое определение нового TiO<sub>2</sub> / Н.А. Дубровинская [и др.] // [Электронный ресурс]. URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Titanium-dioxide> (дата обращения: 26.10.2024).
8. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Раменская Г.В. и др. Оценка эквивалентности *in vitro* воспроизведенных препаратов бетагистина как

инструмента, определяющего эффективность фармакотерапии // [Электронный ресурс]. 2024. Т. 118, № 11. С. 43–48. URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2018/11/1199772982018111043> (дата обращения: 06.12.2025).

9. Йескомб Э.Р. Изд-во Альпина PRO, 2022. 91 с. URL: <https://www.alt-invest.ru/lib/proekty-snizheniya-zatrat/> (дата обращения: 20.11.2024).

10. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М.: Академия, 2024. 88 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://kazedu.com/referat/115420> (дата обращения: 13.01.2025).

11. Меньшутина Н.В., Мишина Ю.В., Алвес С.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства. М.: Бином, 2022. 328 с. URL: <https://bstudy.net/1008816/tehnika/sushka> (дата обращения: 28.02.2025).

12. Методология валидации аналитических методик [Электронный ресурс]. URL: <https://medexpert.group/upload/medialibrary/Legislation/> (дата обращения: 11.09.2024).

13. Полное руководство по процессу грануляции в псевдооживленном слое (обновлено) [Электронный ресурс]. URL: <http://m.ru.trustarpack.com/info/a-definitive-guide-to-fluid-bed-granulation-pr-37843426.html> (дата обращения: 15.09.2024).

14. Приказ Минздрава России от 21.09.2016 № 725н (ред. от 03.10.2018) «Об утверждении Административного регламента Министерства здравоохранения РФ по предоставлению госуслуги по регистрации лекарственных препаратов» (Зарегистрировано в Минюсте России 23.01.2017 № 45357). URL: <https://www.consultant.ru/document/cons-doc-LAW-28165/8aced853579bd8c90c0878b5d4b3d09fb209af96/> (дата обращения: 13.11.2024).

15. Промышленная технология лекарств : электронный учебник / В.И.

Чуешов, Е.В. Гладух, О.А. Ляпунова [и др.]. Харьков: Национальный фармацевтический университет, 2021. С. 111–130. [Электронный ресурс]. URL: <https://руни.рф/Лаурилсульфат–натрия> (дата обращения: 30.09.2024).

16. Рукавишникова В.М. Микозы стоп. М.: ЭликсКом, 2003. 317 с. URL: <https://megapteka.ru/specials/guide-itraconazol-instrukciya-po-1444> (дата обращения: 16.01.2025).

17. Руководящий нормативный документ РД 0000 1910-14-92 «Материалы, применяемые для упаковки лекарственных средств» [Электронный ресурс]. URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/16sr0085/> (дата обращения: 12.11.2024).

18. Рынкевич М. Промышленная технология лекарств // Вестник ВНИИМЖ. 2013. № 3(11). С. 181–187. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=22742> (дата обращения: 20.02.2025).

19. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Сергеев А.Ю. и др. Исследование современной эпидемиологии онихомикоза // Вестник дерматологии и венерологии. 2002. № 3. С. 31–35. URL: <https://www.rmj.ru/articles/dermatologiya/Opyt-uspeshnogo-lecheniya-onihomikozov-itraconazolom-Itrazol/> (дата обращения: 09.01.2025).

20. Справочник химика 2024. 262 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.chem21.info/info/186330/> (дата обращения: 22.09.2024).

21. Статистическая обработка результатов химического эксперимента в Государственной фармакопее Российской Федерации : ОФС.1.1.0013.15.

22. Технология изготовления таблеток // Образовательный портал «Справочник». 2023. С. 34–49. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.kazbad.kz/ru/news/1502-tehnologija-proizvodstva-tabletok/> (дата обращения: 13.10.2024).

23. Тихонов А.И., Ярных Т.Г. Технология лекарств. М.: Изд-во НФАУ, 2022. С. 118–124. URL: <https://studwood.net/1814973/tovarovedenie/apparaturное-obespechenie-processa->

упаковки-лекарственных-средств (дата обращения: 09.01.2025).

24. Фармакопейная статья (ФС) [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ataman-chemicals.com/ru/products/zhelatin-2384.html> (дата обращения: 18.09.2024).

25. ФС.2.1.0105. Фармакопейная статья. Итраконазол : утв. Приказом Минздрава России от 20.07.2023 № 377 // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. [Электронный ресурс]. URL: <https://meganorm.ru/mega-doc/norm/gosudarstvennaya-farmakopeya/1/fs-2-1-0105-farmakopeynaya-statya-itakonazol-utv-i-vvedena.html> (дата обращения: 26.01.2025).

26. Чернышева Т.В. Индигокармин // Химическая энциклопедия : в 5 т. / Под ред. И.Л. Кнунянца (т. 1–3), Н.С. Зефирова (т. 4–5). М.: Большая Российская энциклопедия, 2019–2024. С. 56–62. URL: <https://ru.ruwiki.ru/wiki/Индигокармин> (дата обращения: 18.09.2024).

27. Что такое блистер: свойства и характеристики блистерной упаковки [Электронный ресурс]. URL: <https://www.inpolimer.ru/articles/5383/что-такое-блистер-свойства-и-характеристики-блистерной-упаковки?utm-referrer=https%3A%2F%2Fyandex.ru%2F> (дата обращения: 06.12.2025).

28. Чуев В.И. Промышленная технология лекарств [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1/1-4/1-4-1/rastvory/> (дата обращения: 14.12.2024).

29. Cham P.M., Chen S.C., Grill J.P., Warshaw E.M. Validity of self-reported nail counts in patients with onychomycosis: A retrospective pilot analysis // J. Am. Acad. Dermatol. 2024. Vol. 58(1). С. 136–141. URL: <https://ssd-engine.com/poleznye-stati/elektrostantsii-na-pelletah-tehnologii-proizvodstva-preimushhestva-i-perspektivy-razvitiya/> (дата обращения: 10.12.2024).

30. Pionteck J., Wyruch G. Antistatic Agents in Various Industrial Products // [Title of the book or journal]. – 2016. – P. 287–357.

# Приложение А

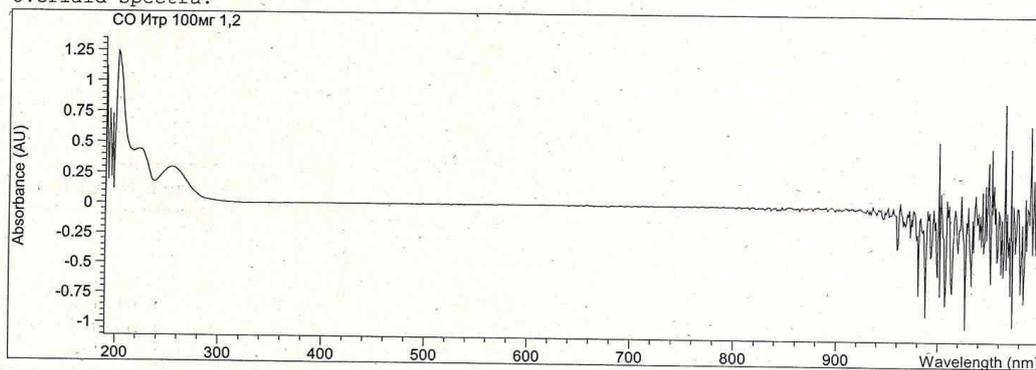
## Спектры стандартных растворов

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 12:08:29 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг 1\_2\_CO.SD  
Created : 12/13/22 10:47:01

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>
1	CO Итр 100мг 1,2	0.29773

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок А.1 – стандартный раствор – солянокислый буферный раствор рН 1,2

## Продолжение Приложения А

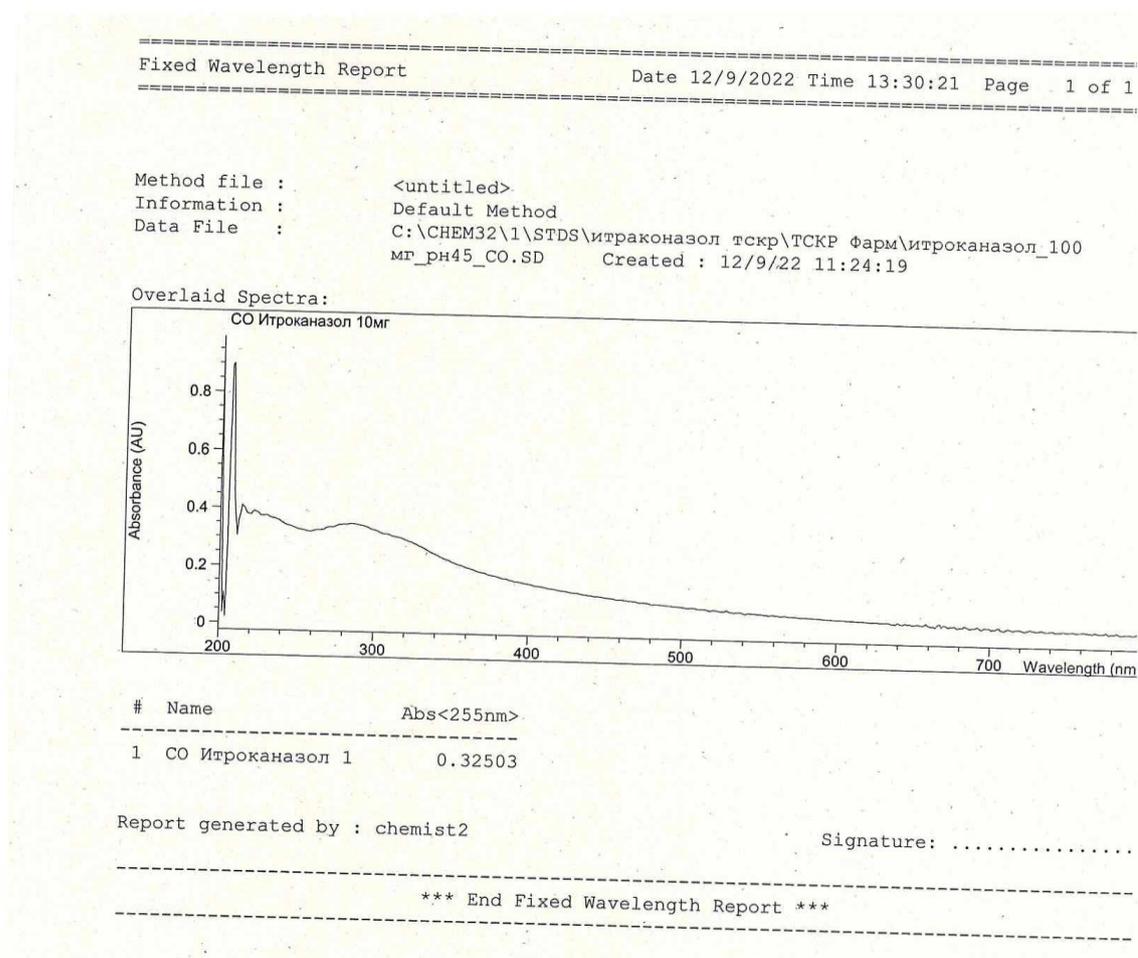


Рисунок А.2 – стандартный раствор – ацетатный буферный раствор рН 4,5

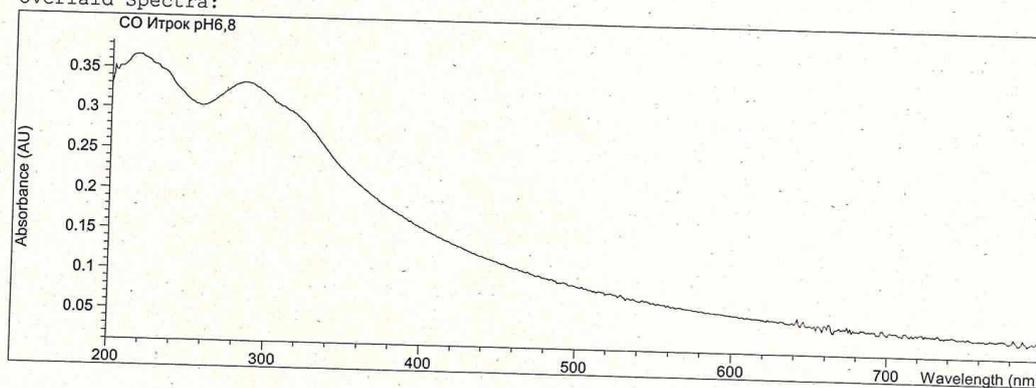
## Продолжение Приложения А

Fixed Wavelength Report

Date 12/9/2022 Time 16:03:21 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итроканазол\_100  
мг\_рн6\_8\_CO.SD Created : 12/9/22 13:56:25

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>
1	CO Итрок рН6,8	0.30505

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок А.3 – стандартный раствор – фосфатный буферный раствор рН 6,8

## Продолжение Приложения А

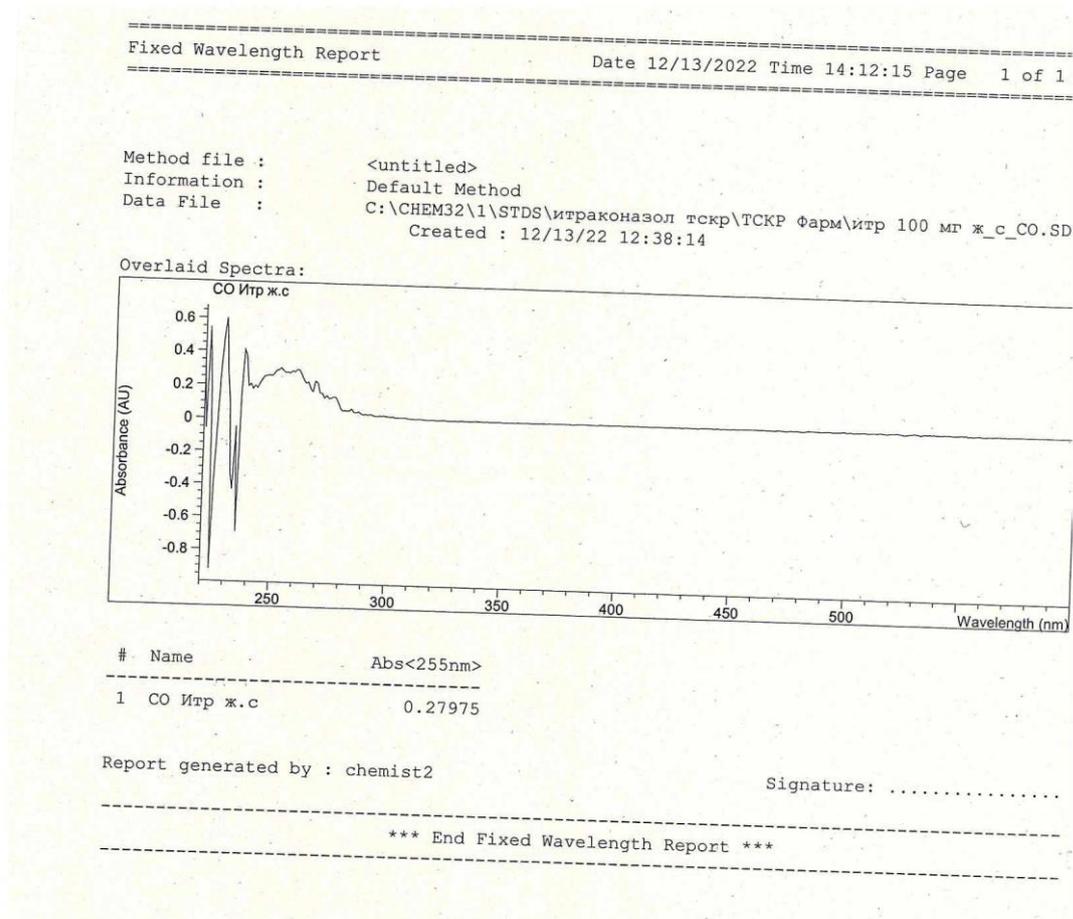


Рисунок А.4 – стандартный раствор – искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД)

**Приложение Б**  
**Спектры растворов исследуемого препарата в каждой временной точке**

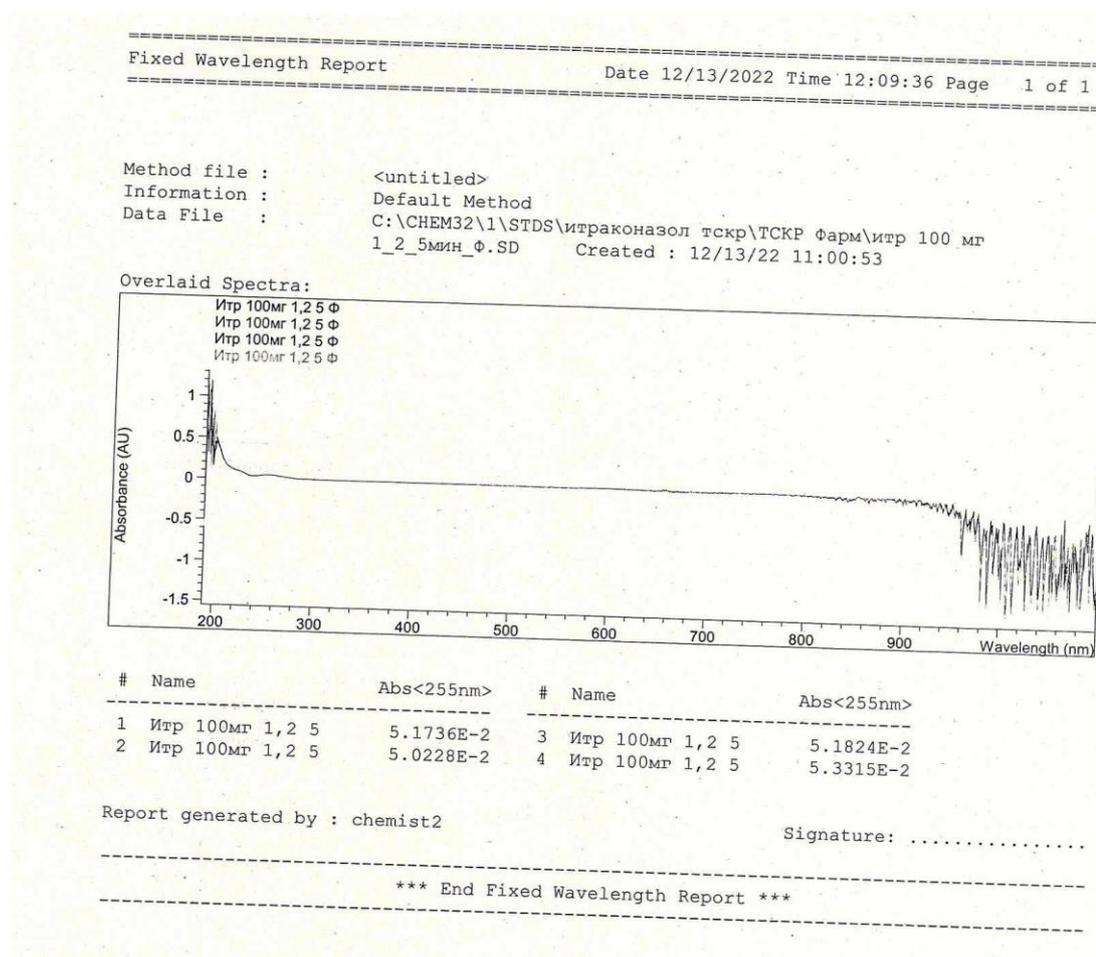


Рисунок Б.1 – Исследуемый препарат 5 мин – солянокислый буферный  
раствор pH 1,2

## Продолжение Приложения Б

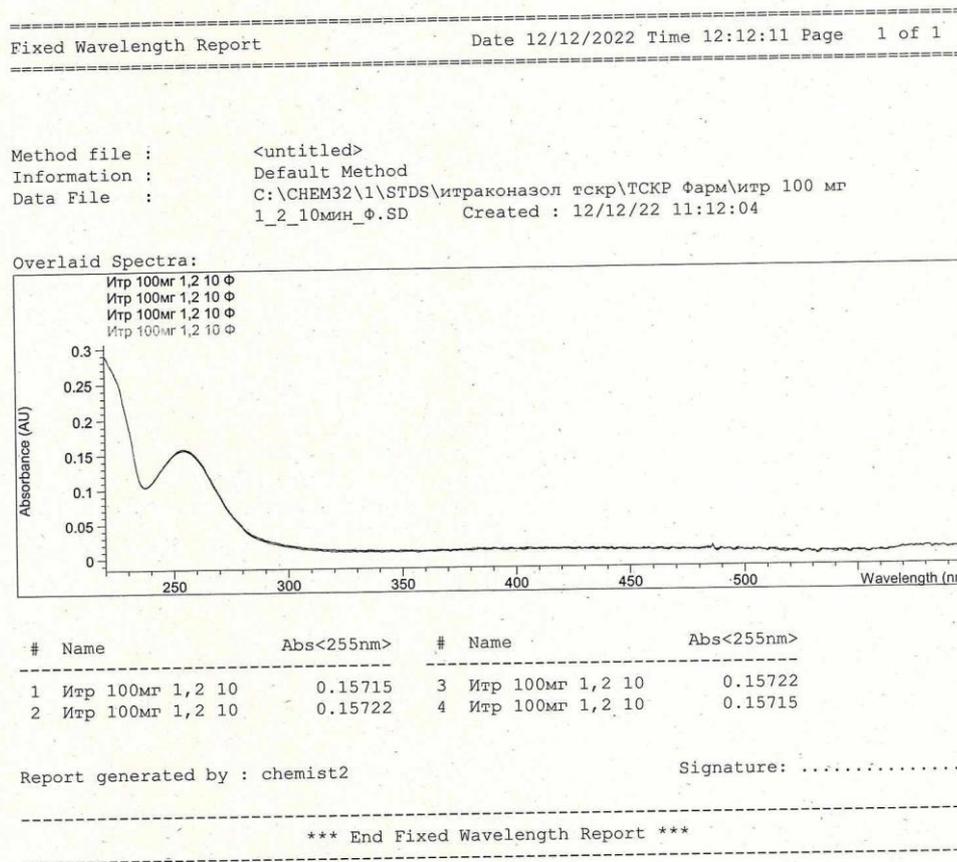


Рисунок Б.2 – Исследуемый препарат 10 мин – солянокислый буферный раствор pH 1,2

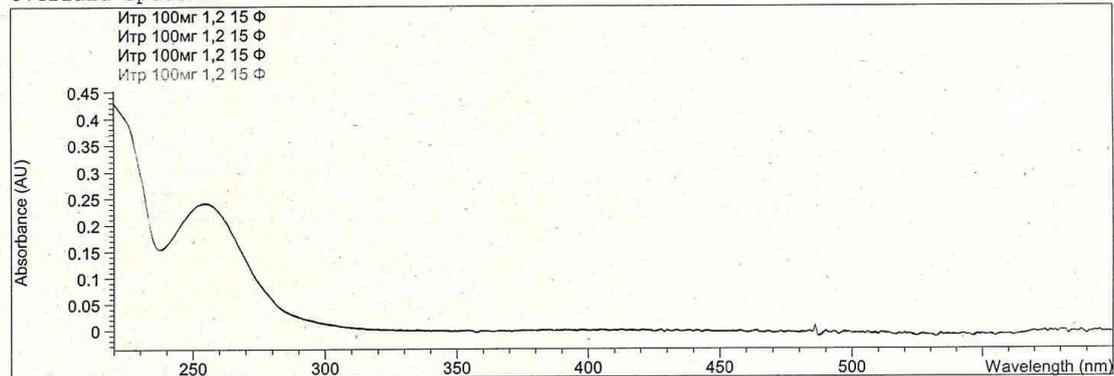
## Продолжение Приложения Б

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 12:18:40 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\СHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг  
1\_2\_15мин\_Ф.SD Created : 12/13/22 11:18:07

### Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 1,2 15	0.23946	3	Итр 100мг 1,2 15	0.24155
2	Итр 100мг 1,2 15	0.24109	4	Итр 100мг 1,2 15	0.24270

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок Б.3 – Исследуемый препарат 15 мин – солянокислый буферный раствор pH 1,2

## Продолжение Приложения Б

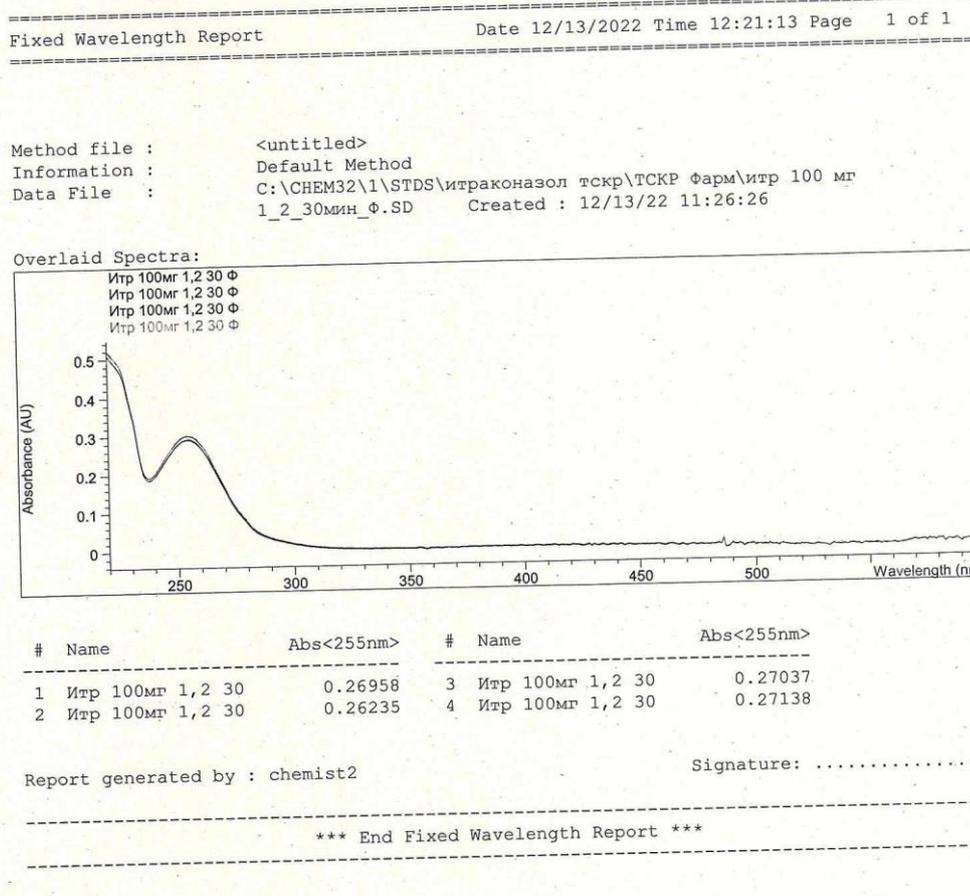


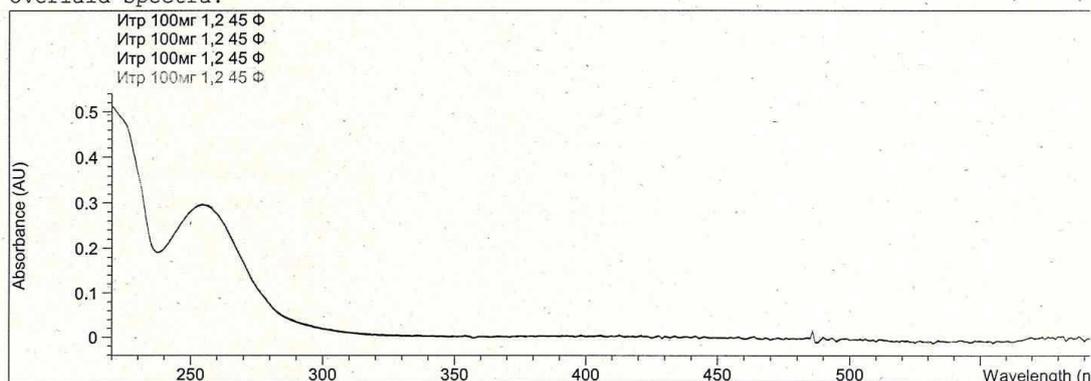
Рисунок Б.4 – Исследуемый препарат 30 мин – солянокислый буферный раствор pH 1,2

## Продолжение Приложения Б

Fixed Wavelength Report Date 12/13/2022 Time 12:22:37 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг  
1\_2\_45мин\_Ф.SD Created : 12/13/22 11:34:39

### Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 1,2 45	0.27489	3	Итр 100мг 1,2 45	0.26782
2	Итр 100мг 1,2 45	0.27601	4	Итр 100мг 1,2 45	0.26603

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

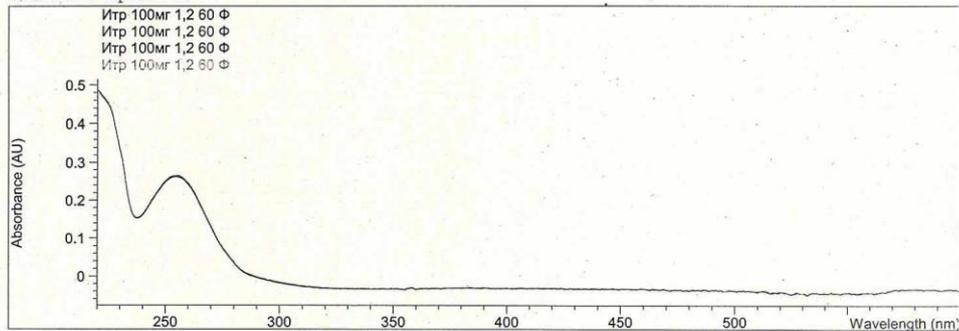
Рисунок Б.5 – Исследуемый препарат 45 мин – солянокислый буферный раствор pH 1,2

## Продолжение Приложения Б

Fixed Wavelength Report Date 12/13/2022 Time 12:24:01 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг  
1\_2\_60мин\_Ф.SD Created : 12/13/22 11:52:00

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 1,2 60	0.26228	3	Итр 100мг 1,2 60	0.26500
2	Итр 100мг 1,2 60	0.26423	4	Итр 100мг 1,2 60	0.26705

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок Б.6 – Исследуемый препарат 60 мин – солянокислый буферный раствор pH 1,2

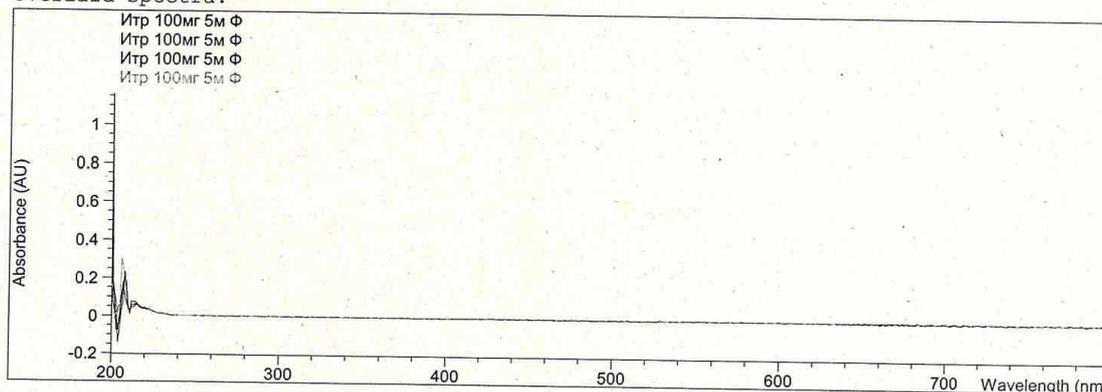
## Продолжение Приложения Б

Fixed Wavelength Report

Date 12/9/2022 Time 13:31:41 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итроканазол\_100  
мг\_рн45\_5мин\_Ф.SD Created : 12/9/22 11:30:36

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 5м Ф	2.8424E-3	3	Итр 100мг 5м Ф	3.2024E-3
2	Итр 100мг 5м Ф	3.2606E-3	4	Итр 100мг 5м Ф	2.5544E-3

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок Б.7 – Исследуемый препарат 5 мин – ацетатный буферный раствор  
рН 4,5

## Продолжение Приложения Б

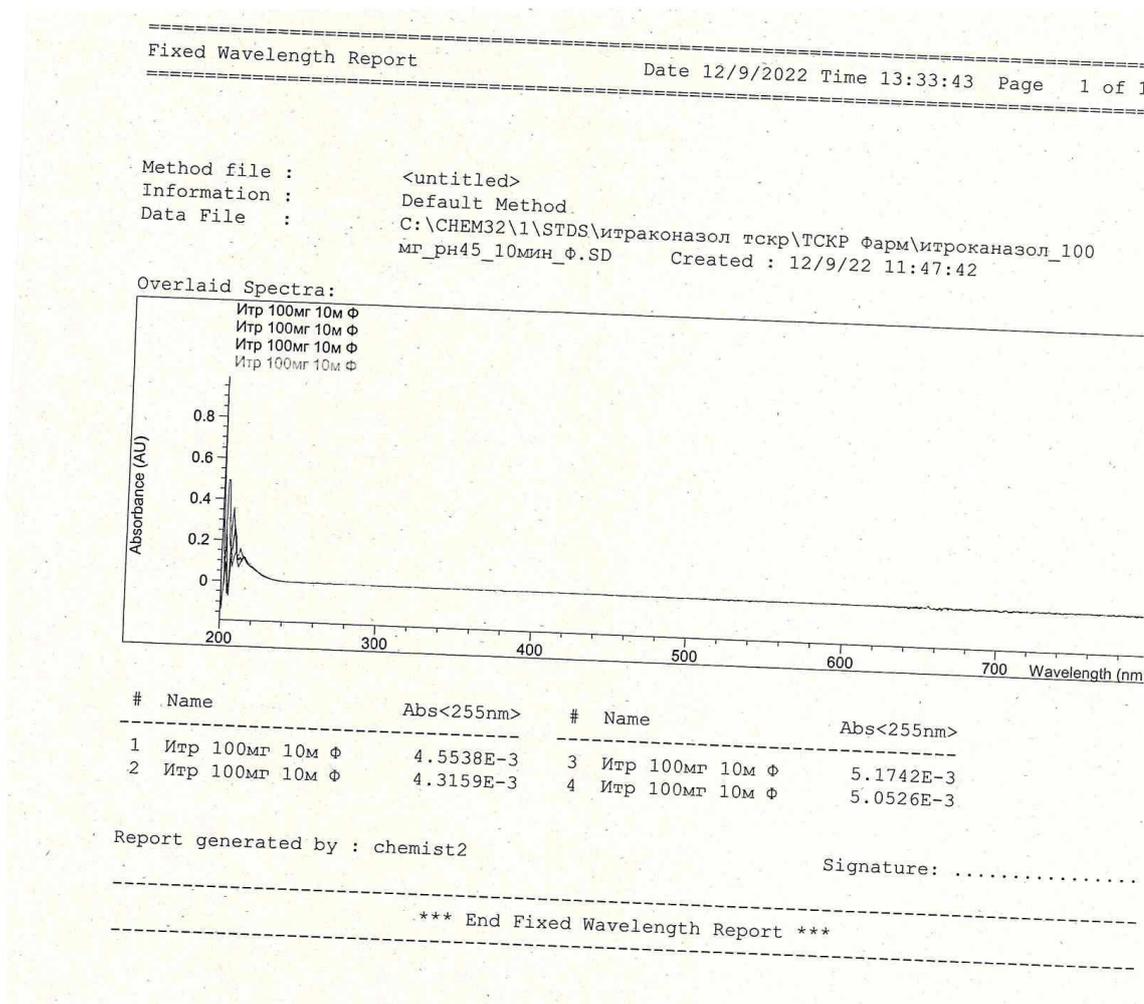


Рисунок Б.8 – Исследуемый препарат 10 мин – ацетатный буферный раствор  
рН 4,5

## Продолжение Приложения Б

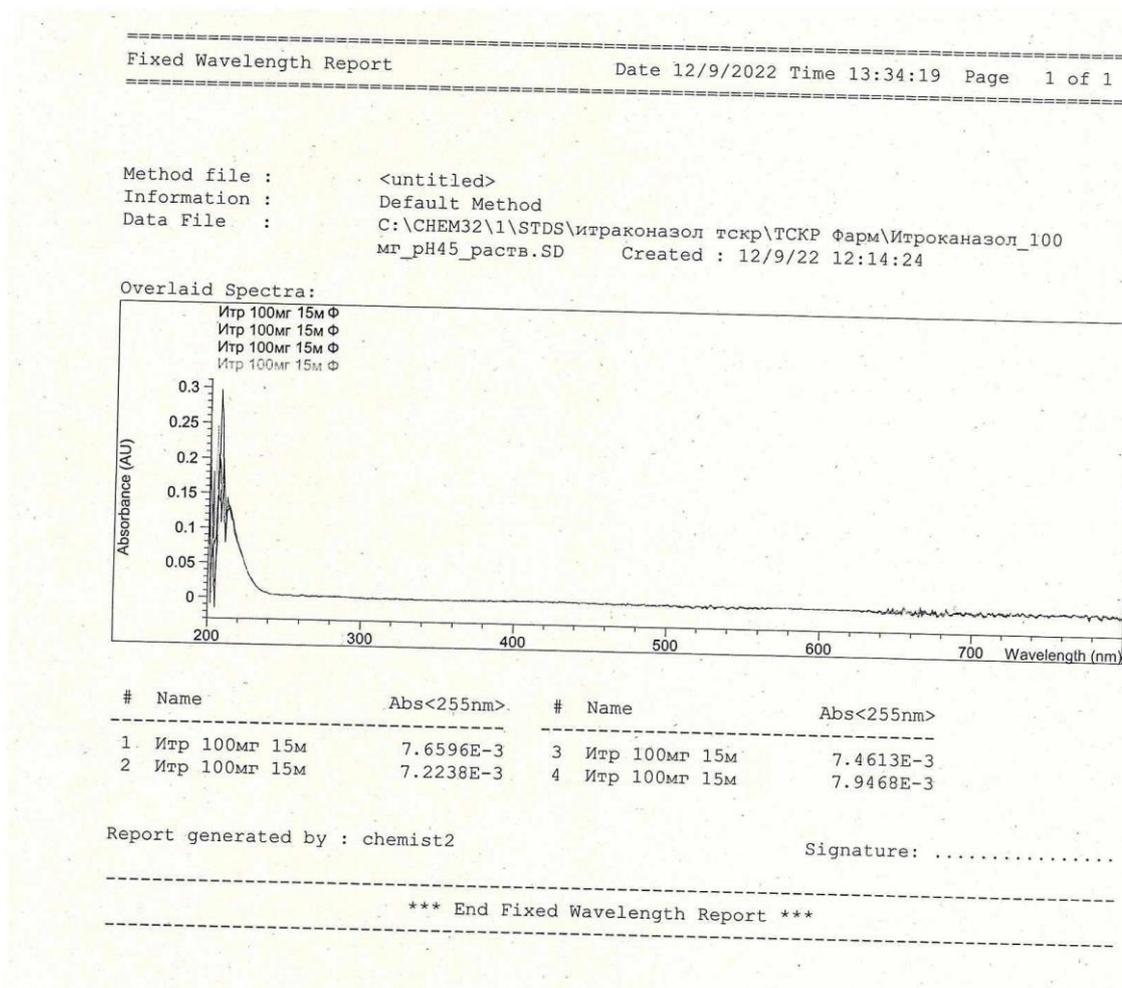


Рисунок Б.9 – Исследуемый препарат 15 мин – ацетатный буферный раствор  
рН 4,5

## Продолжение Приложения Б

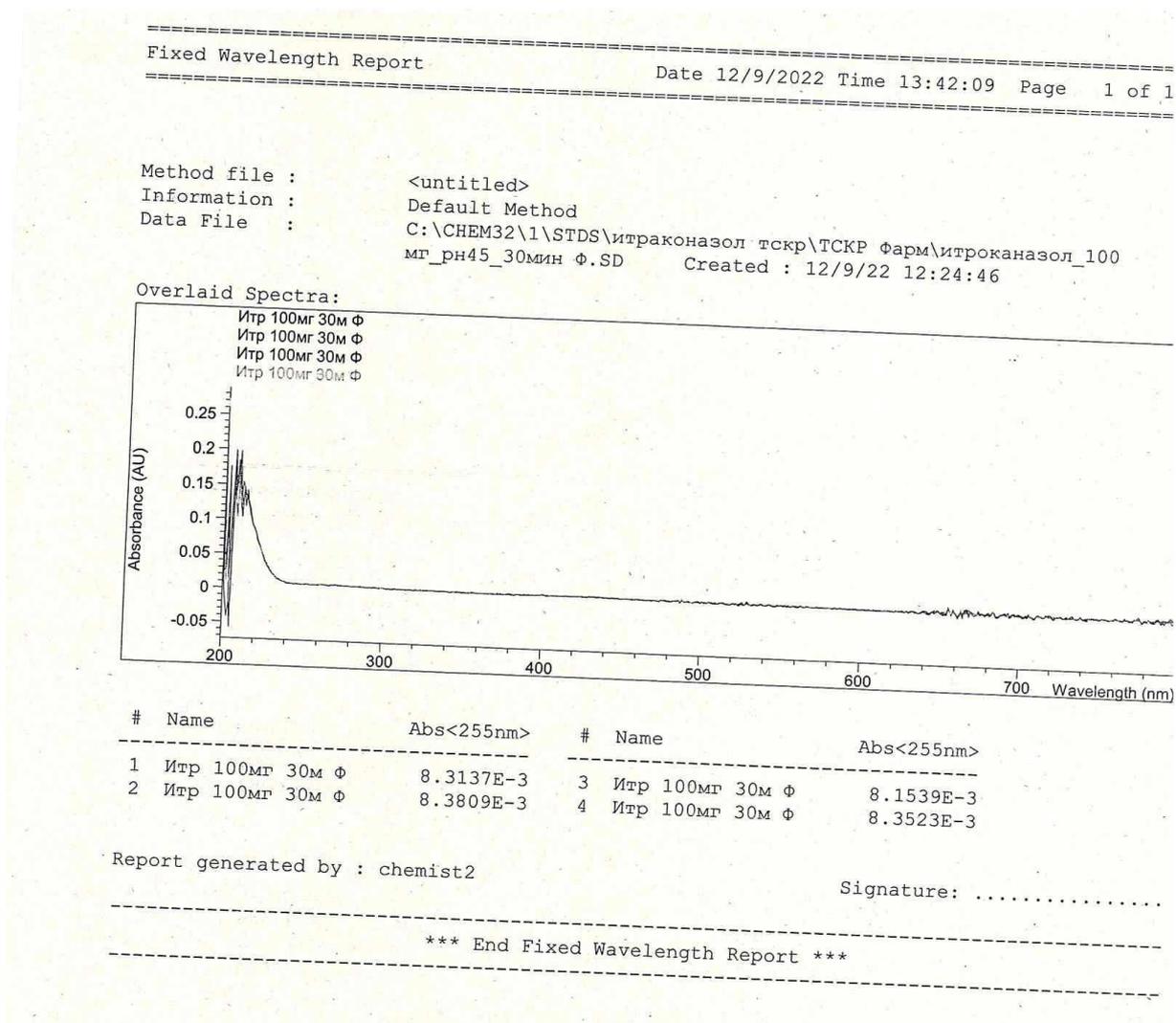


Рисунок Б.10 – Исследуемый препарат 30 мин – ацетатный буферный раствор  
рН 4,5

## Продолжение Приложения Б

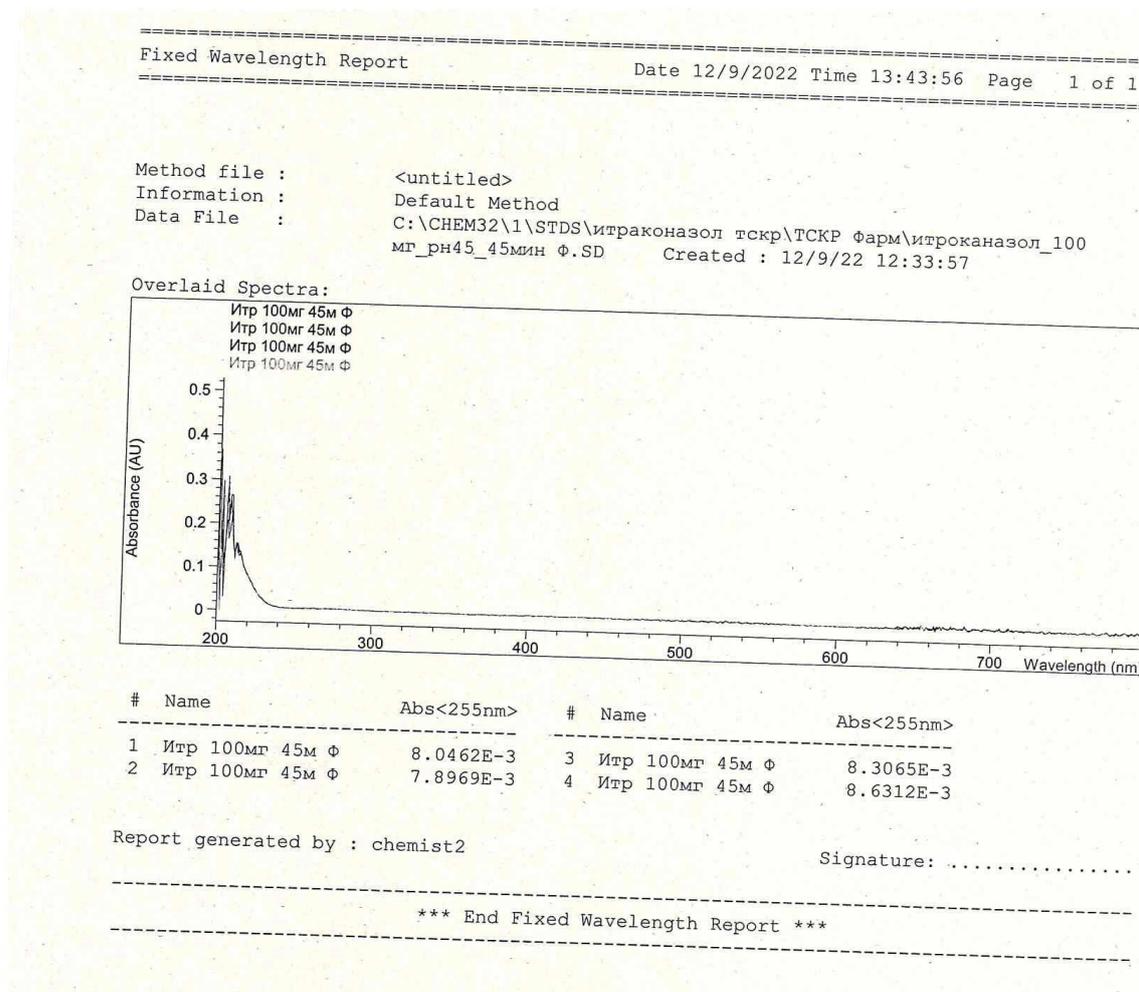


Рисунок Б.11 – Исследуемый препарат 45 мин – ацетатный буферный раствор  
рН 4,5

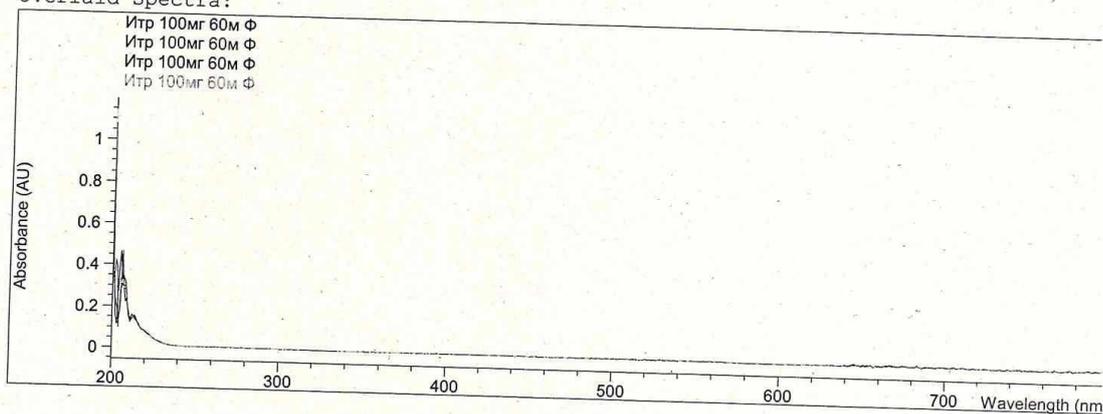
## Продолжение Приложения Б

Fixed Wavelength Report

Date 12/9/2022 Time 13:45:31 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\Итраконазол\_100  
мг\_pH45\_раств. SD Created : 12/9/22 12:39:19

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 60м Ф	9.4719E-3	3	Итр 100мг 60м Ф	9.8071E-3
2	Итр 100мг 60м Ф	9.6769E-3	4	Итр 100мг 60м Ф	9.8906E-3

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок Б.12 – Исследуемый препарат 60 мин – ацетатный буферный раствор  
pH 4,5

## Продолжение Приложения Б

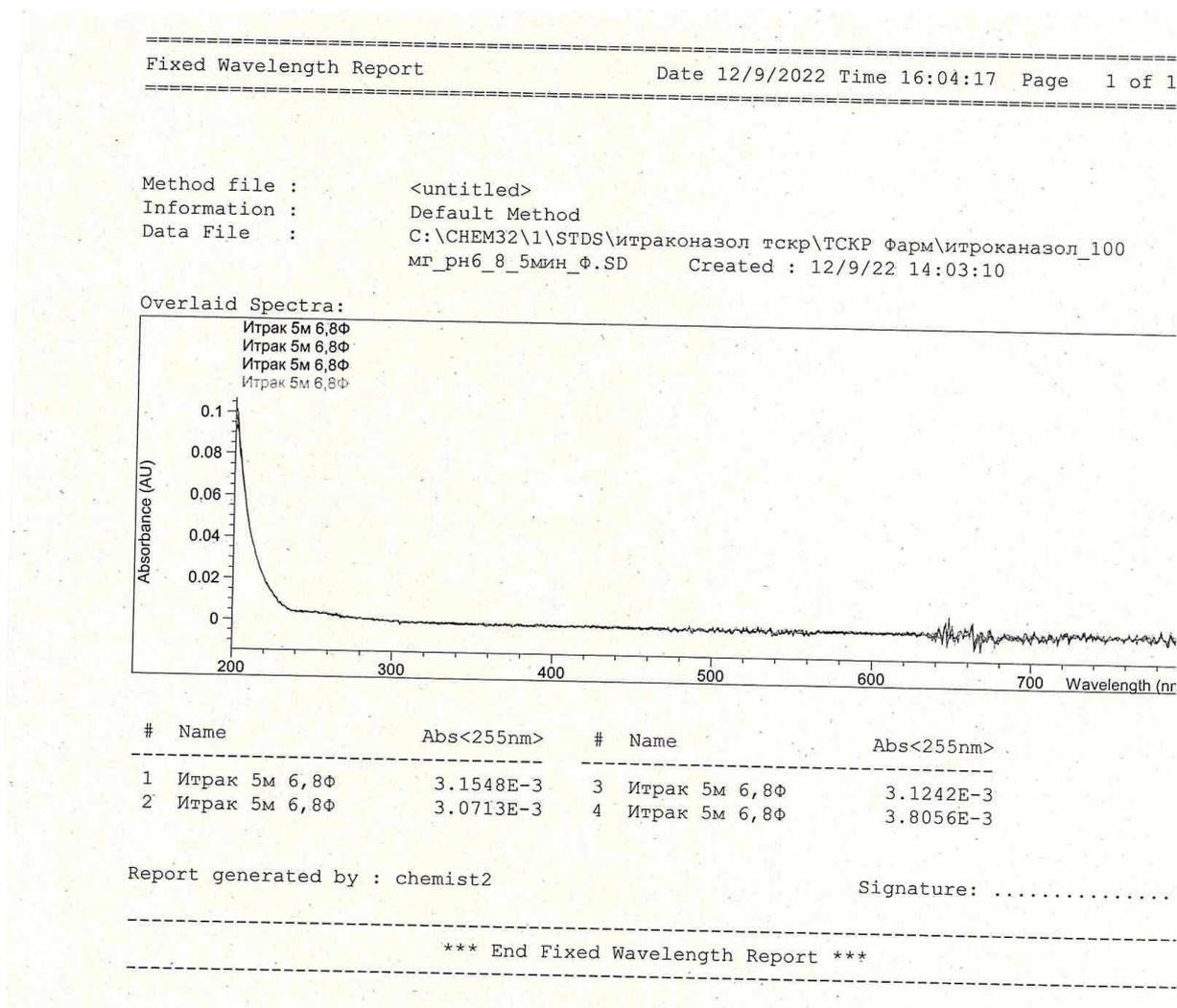


Рисунок Б.13 – Исследуемый препарат 5 мин – фосфатный буферный раствор  
рН 6,8

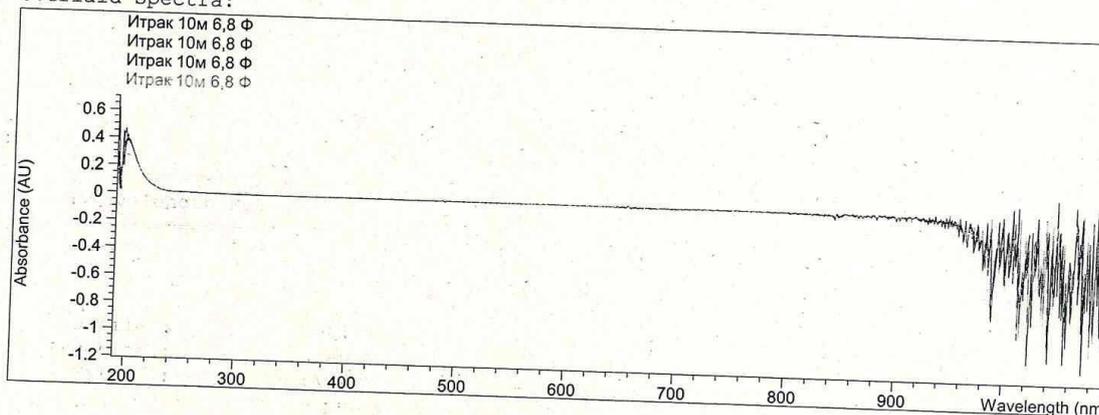
## Продолжение Приложения Б

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 10:22:26 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\СHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итроканазол\_100  
мг\_рн6\_8\_10мин\_Ф.SD Created : 12/9/22 14:27:22

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итрак 10м 6,8 Ф	7.1224E-3	3	Итрак 10м 6,8 Ф	6.3568E-3
2	Итрак 10м 6,8 Ф	6.8902E-3	4	Итрак 10м 6,8 Ф	7.4625E-3

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок Б.14 – Исследуемый препарат 10 мин – фосфатный буферный раствор pH 6,8

## Продолжение Приложения Б

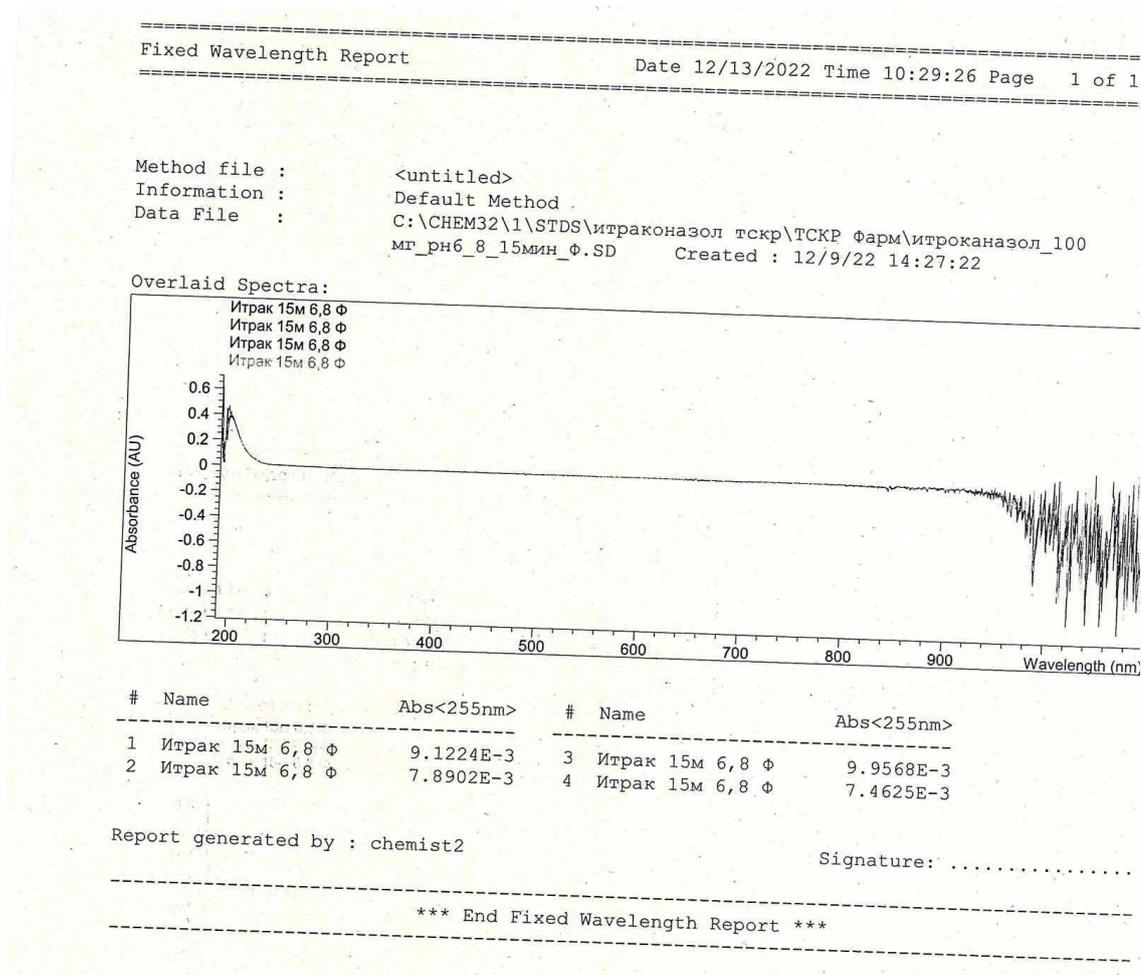


Рисунок Б.15 – Исследуемый препарат 15 мин – фосфатный буферный раствор pH 6,8

## Продолжение Приложения Б

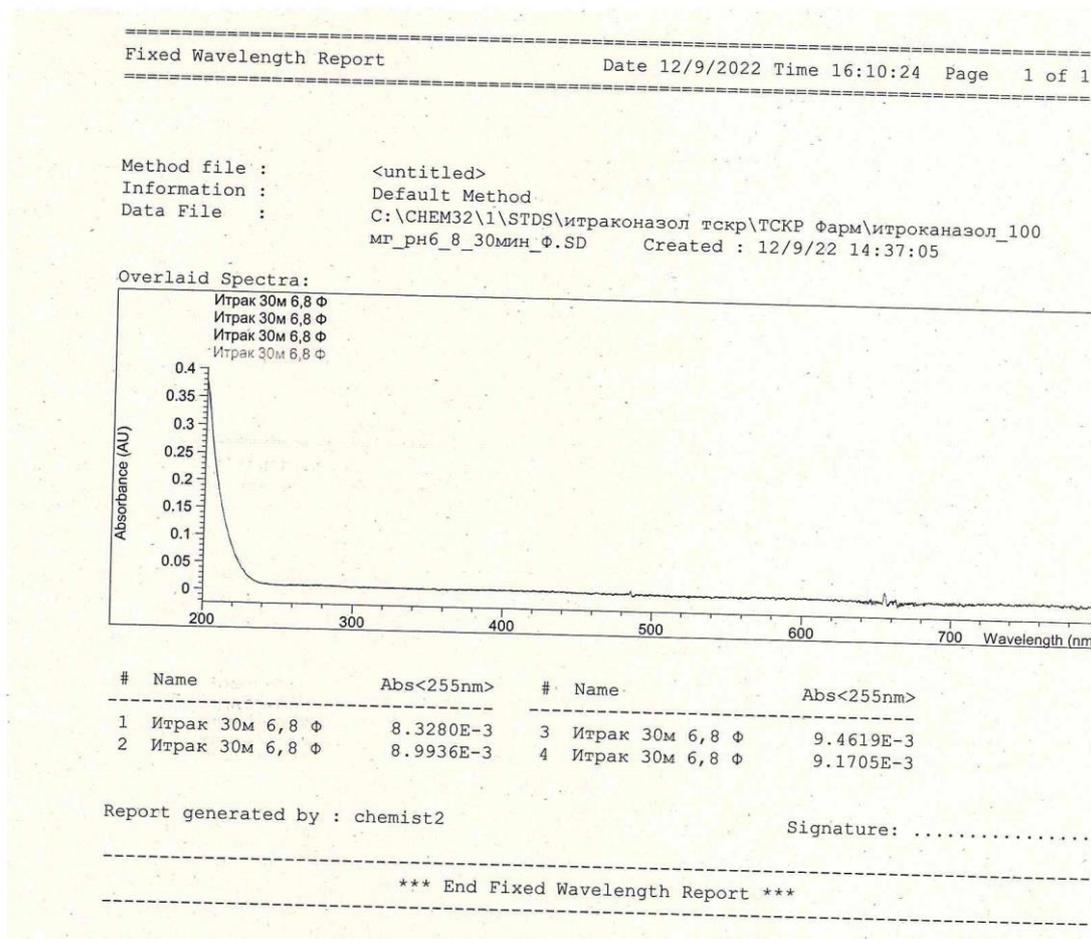


Рисунок Б.16 – Исследуемый препарат 30 мин – фосфатный буферный раствор рН 6,8

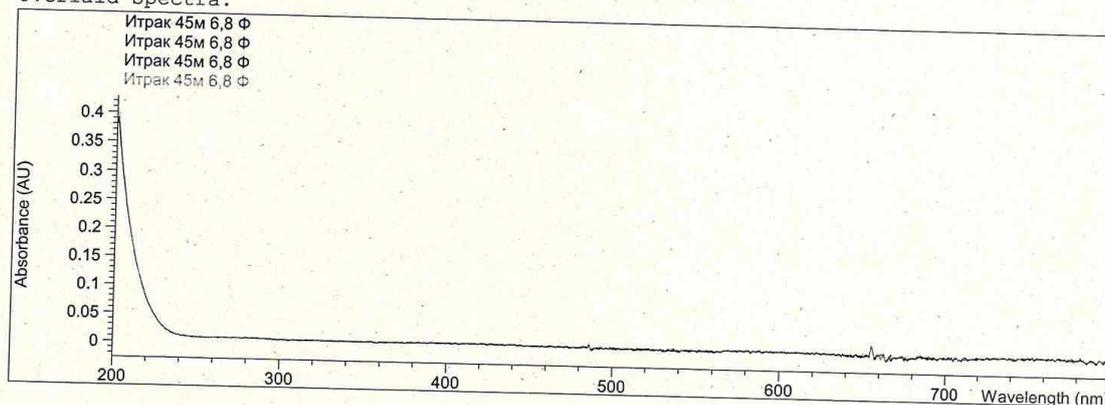
## Продолжение Приложения Б

Fixed Wavelength Report

Date 12/9/2022 Time 16:12:00 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраканазол тскр\ТСКР фарм\итроканазол\_100  
мг\_рн6\_8\_45мин\_ф.SD Created : 12/9/22 15:01:19

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итрак 45м 6,8 ф	8.3051E-3	3	Итрак 45м 6,8 ф	9.2258E-3
2	Итрак 45м 6,8 ф	8.6274E-3	4	Итрак 45м 6,8 ф	8.9345E-3

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок Б.17 – Исследуемый препарат 45 мин – фосфатный буферный раствор pH 6,8

## Продолжение Приложения Б

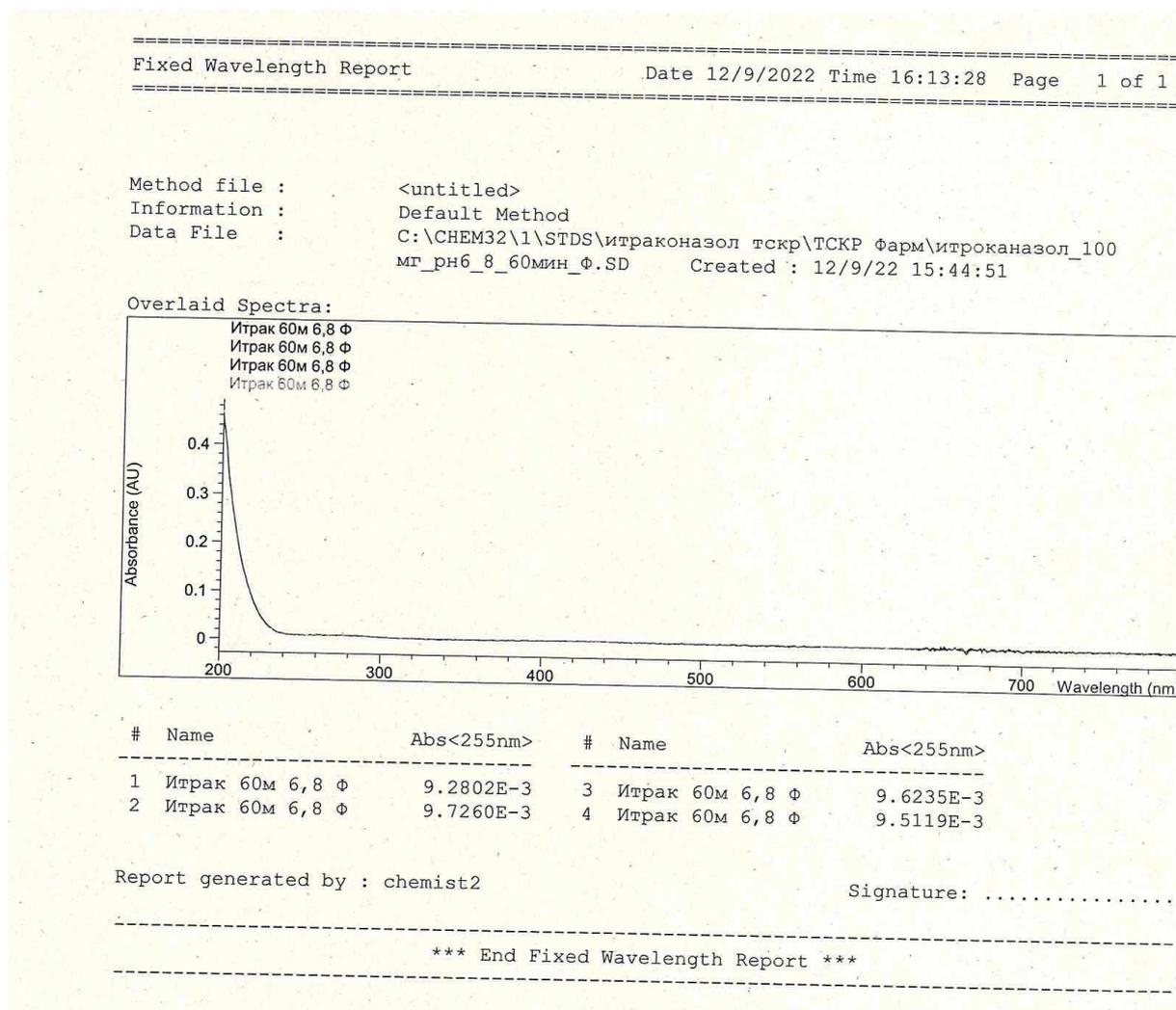


Рисунок Б.18 – Исследуемый препарат 60 мин – фосфатный буферный раствор pH 6,8

## Продолжение Приложения Б

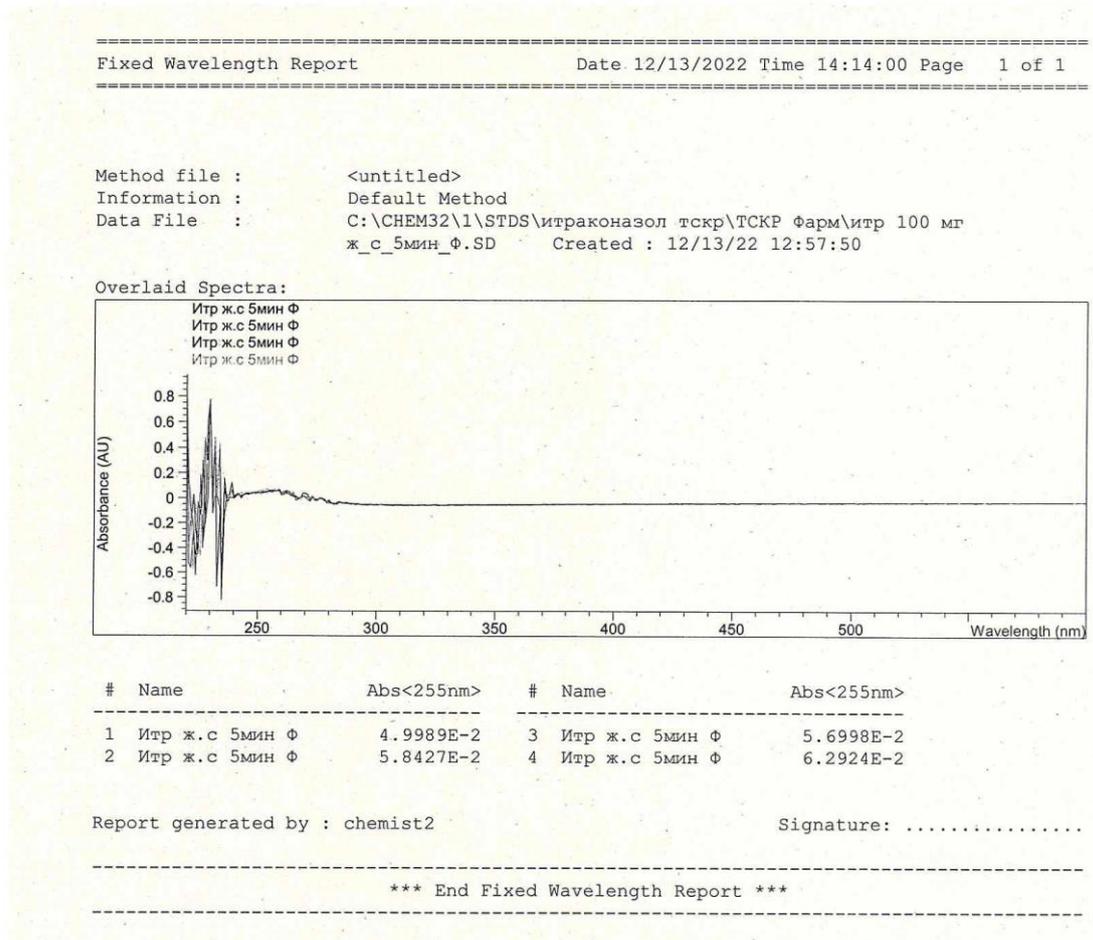


Рисунок Б.19 – Исследуемый препарат 5 мин – искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД)

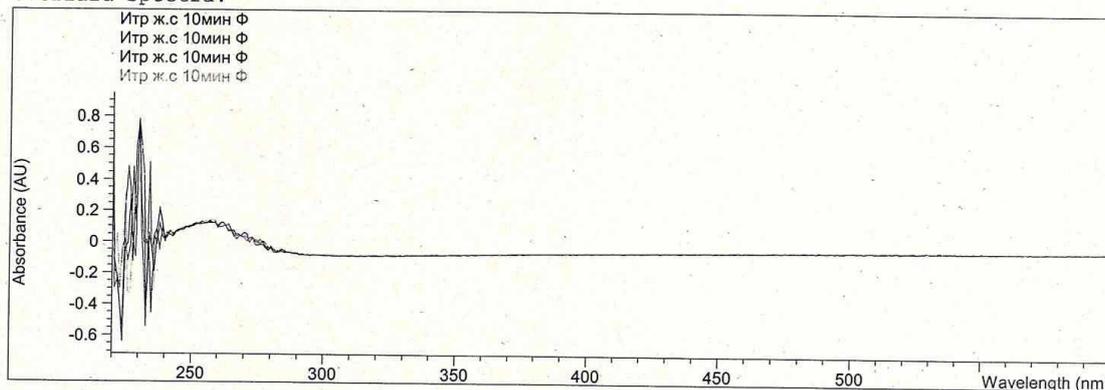
## Продолжение Приложения Б

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 14:15:42 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг  
ж\_с\_10мин\_Ф.SD Created : 12/13/22 14:01:36

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр ж.с 10мин Ф	0.11949	3	Итр ж.с 10мин Ф	0.12088
2	Итр ж.с 10мин Ф	0.11609	4	Итр ж.с 10мин Ф	0.12980

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок Б.20 – Исследуемый препарат 10 мин – искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД)

## Продолжение Приложения Б

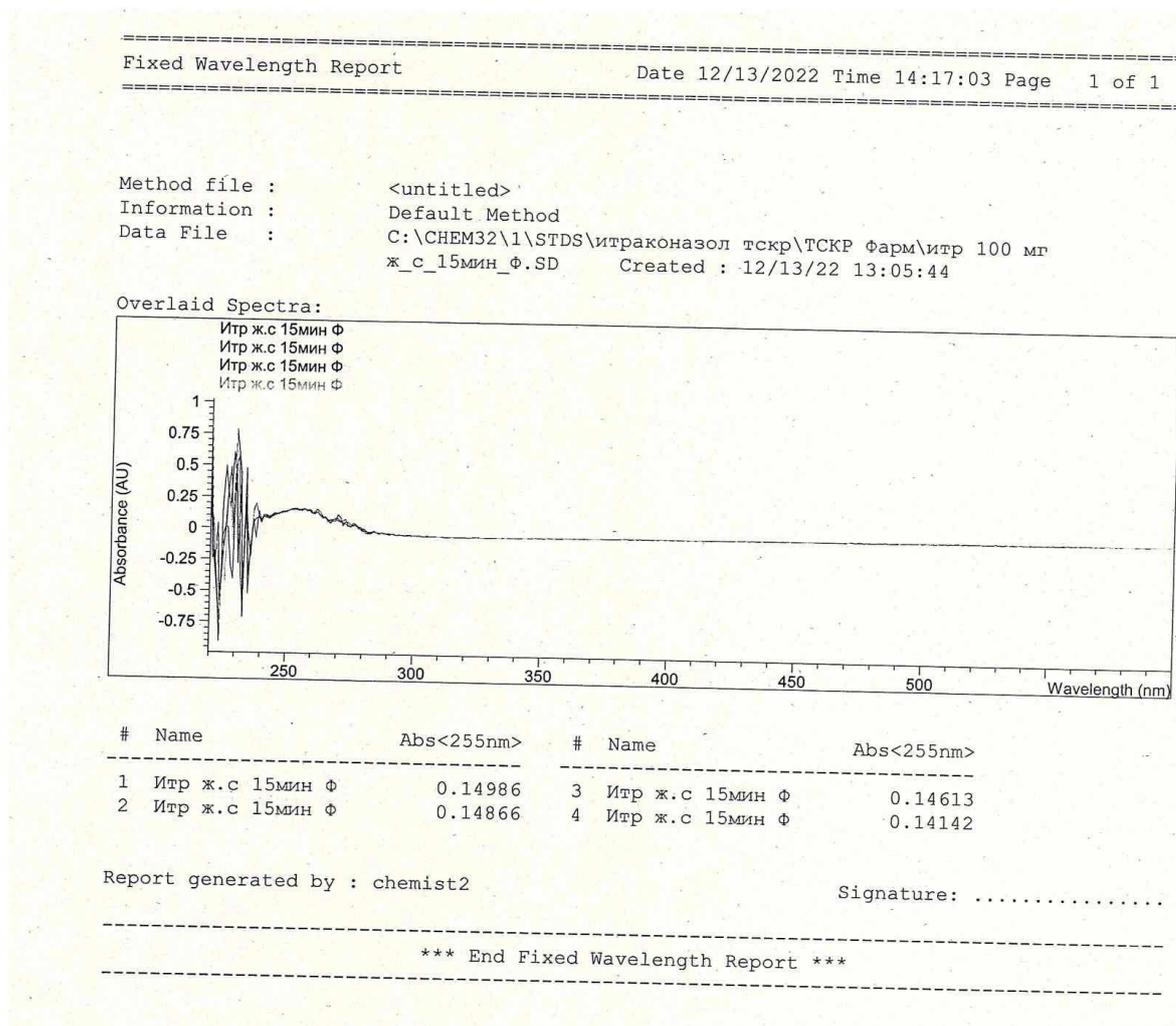


Рисунок Б.21 – Исследуемый препарат 15 мин – искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД)

## Продолжение Приложения Б

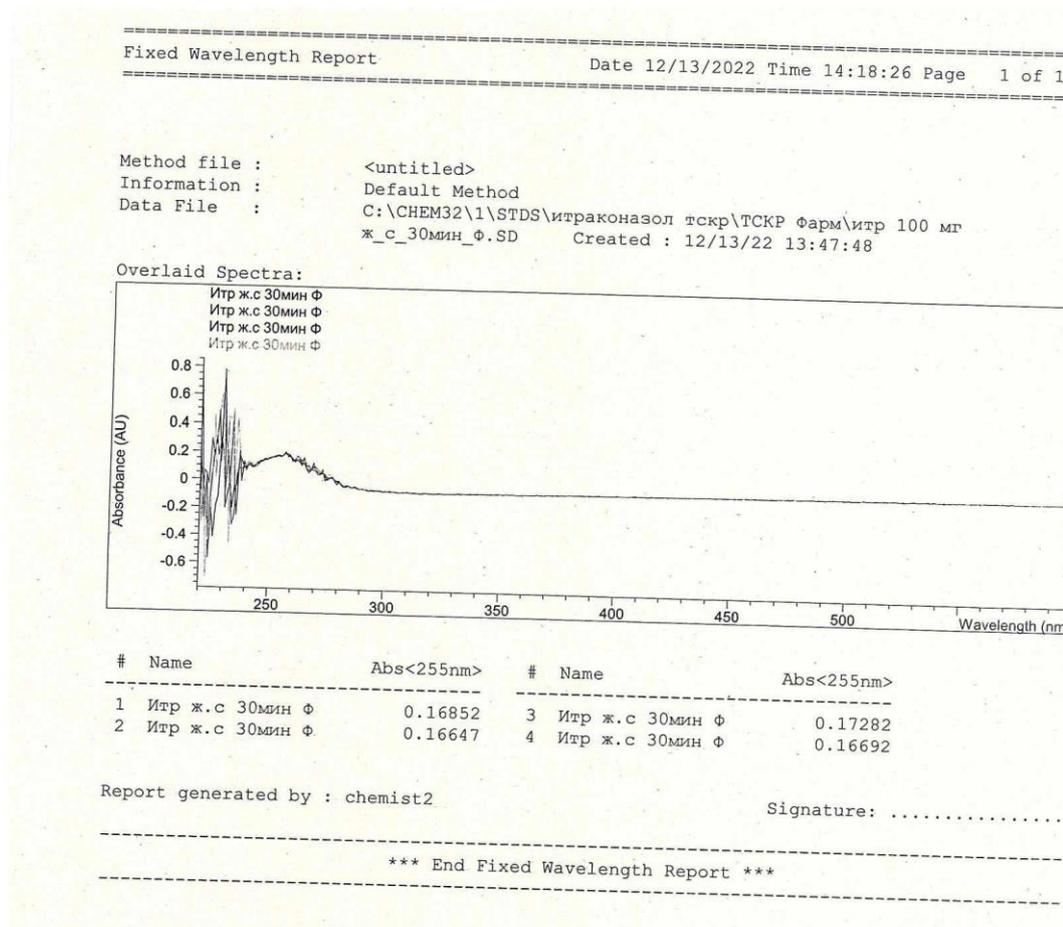


Рисунок Б.22 – Исследуемый препарат 30 мин – искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД)

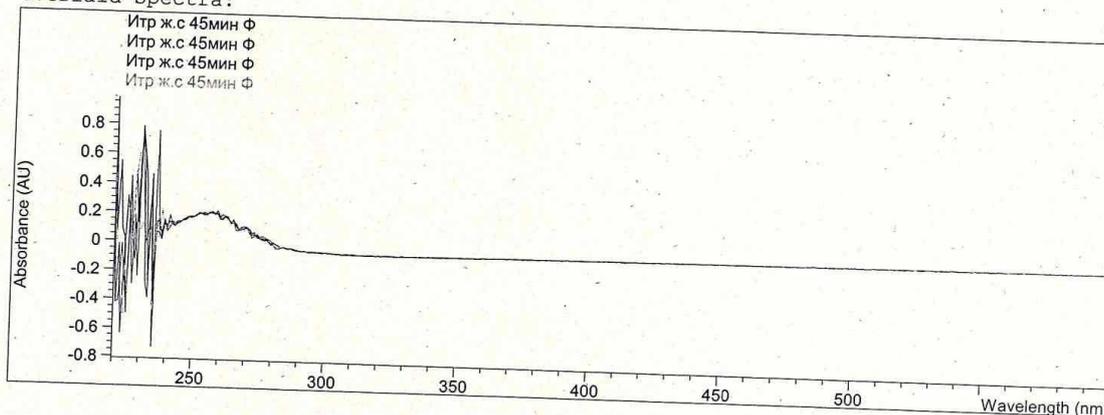
## Продолжение Приложения Б

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 14:19:53 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР фарм\итр 100 мг  
ж\_с\_45мин\_ф.SD Created : 12/13/22 13:25:10

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр ж.с 45мин Ф	0.18582	3	Итр ж.с 45мин Ф	0.19606
2	Итр ж.с 45мин Ф	0.19720	4	Итр ж.с 45мин Ф	0.19087

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок Б.23 – Исследуемый препарат 45 мин – искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД)

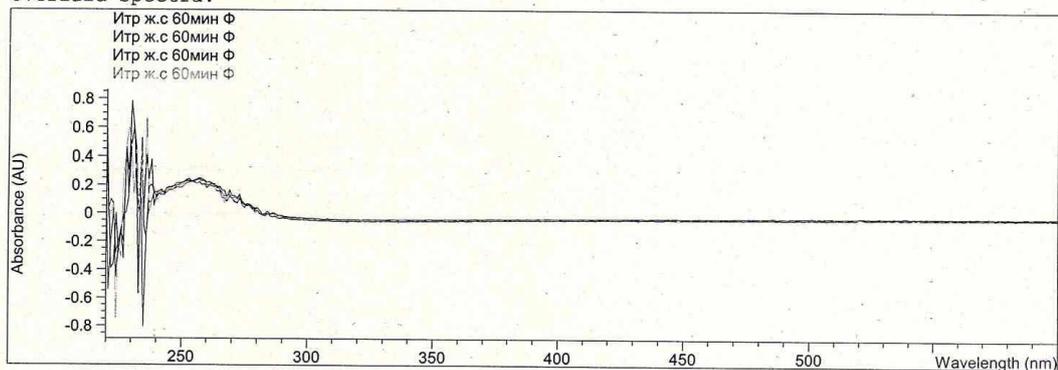
## Продолжение Приложения Б

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 14:25:23 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг  
ж\_с\_60мин\_Ф.SD Created : 12/13/22 13:35:19

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр ж.с 60мин Ф	0.22937	3	Итр ж.с 60мин Ф	0.22006
2	Итр ж.с 60мин Ф	0.23316	4	Итр ж.с 60мин Ф	0.22377

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок Б.24 – Исследуемый препарат 60 мин – искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД)

# Приложение В

## Спектры растворов препарата сравнения в каждой временной точке

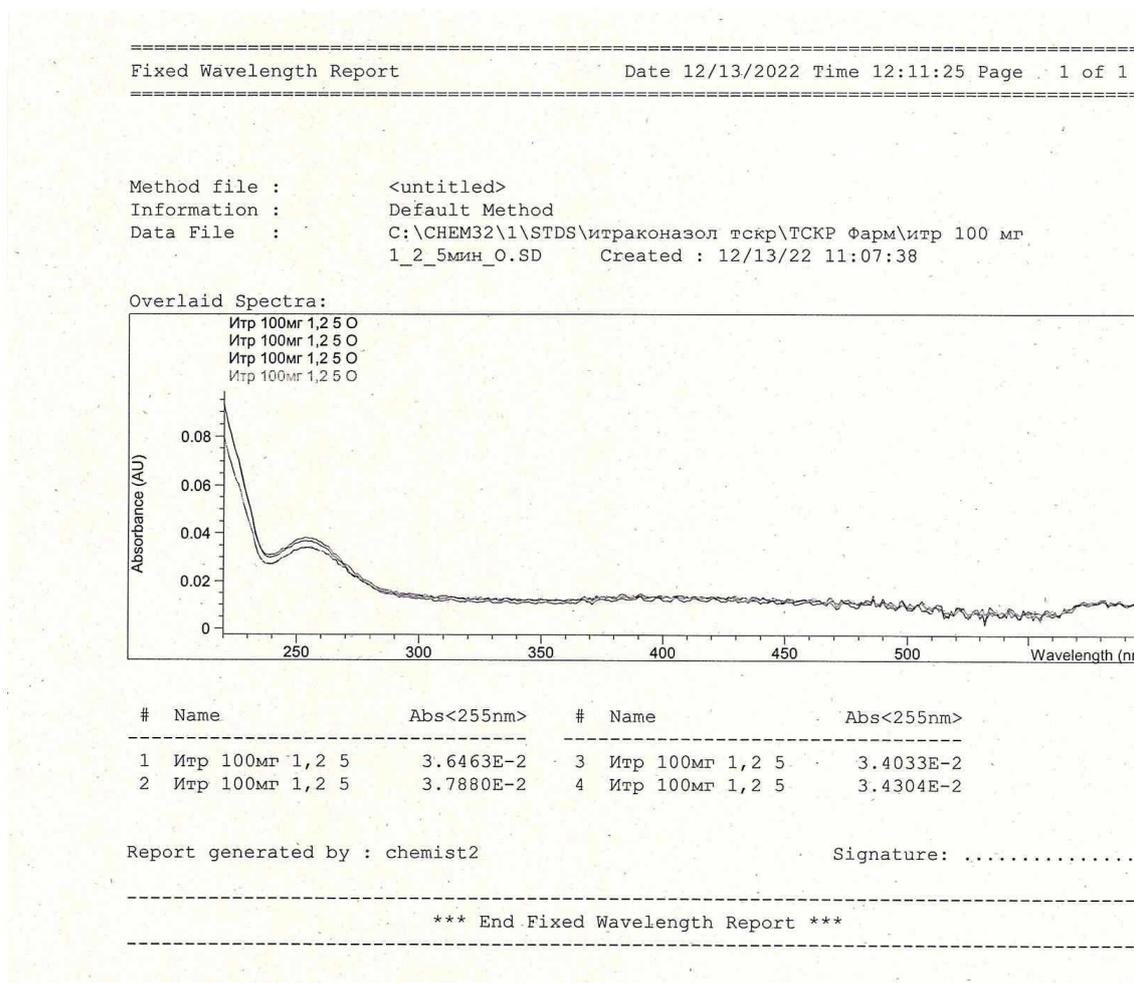


Рисунок В.1 – Препарат сравнения 5 мин – солянокислый буферный раствор  
рН 1,2

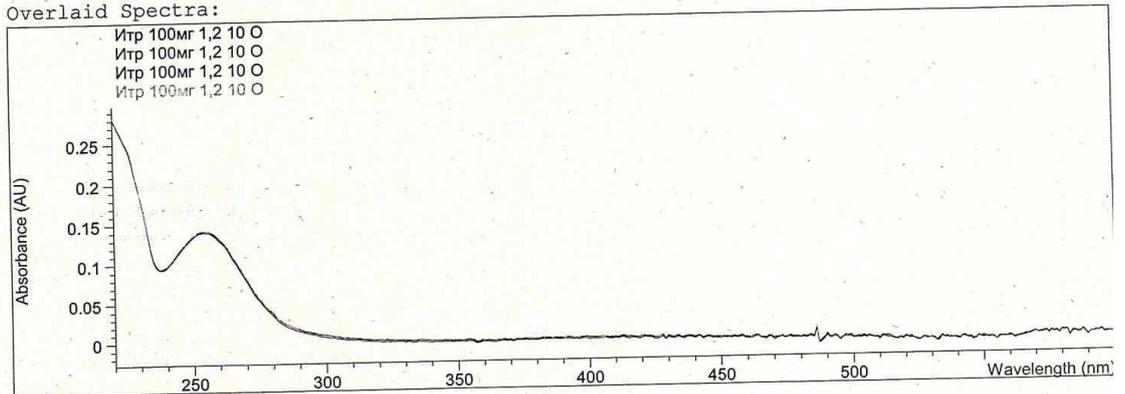
## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 12:18:01 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг  
1\_2\_10мин\_0.SD Created : 12/13/22 11:13:39

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 1,2 10	0.13964	3	Итр 100мг 1,2 10	0.14138
2	Итр 100мг 1,2 10	0.14132	4	Итр 100мг 1,2 10	0.14180

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.2 – Препарат сравнения 10 мин – солянокислый буферный раствор  
рН 1,2

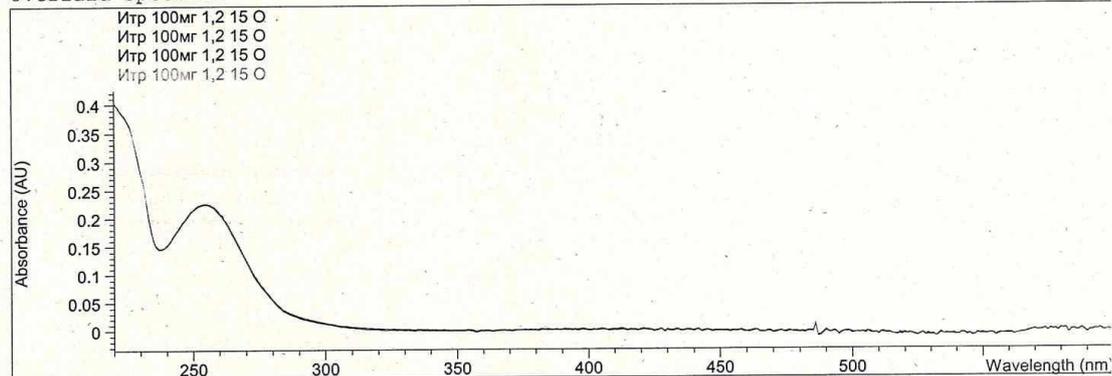
## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 12:19:22 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг  
1\_2\_15мин\_0.SD Created : 12/13/22 11:22:25

### Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 1,2 15	0.22441	3	Итр 100мг 1,2 15	0.22580
2	Итр 100мг 1,2 15	0.22526	4	Итр 100мг 1,2 15	0.22640

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.3 – Препарат сравнения 15 мин – солянокислый буферный раствор  
pH 1,2

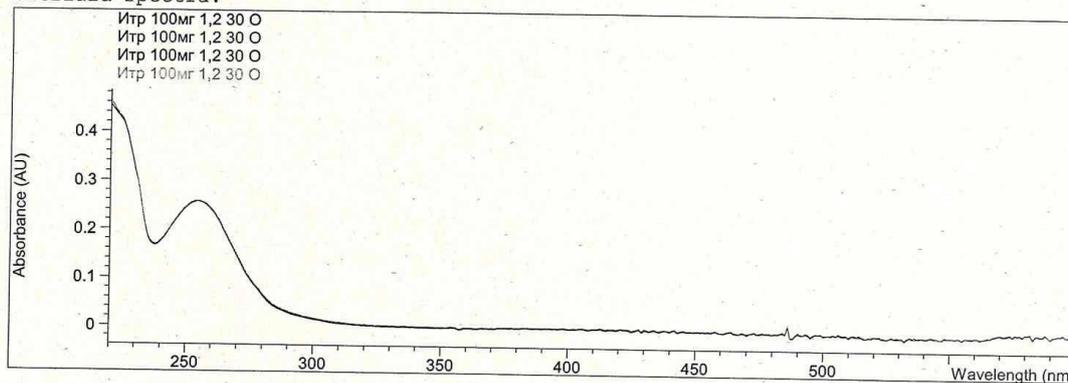
## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 12:22:01 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STD5\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг  
1\_2\_30мин\_0.SD Created : 12/13/22 11:30:23

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 1,2 30	0.23609	3	Итр 100мг 1,2 30	0.23626
2	Итр 100мг 1,2 30	0.23702	4	Итр 100мг 1,2 30	0.23802

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.4 – Препарат сравнения 30 мин – солянокислый буферный раствор  
рН 1,2

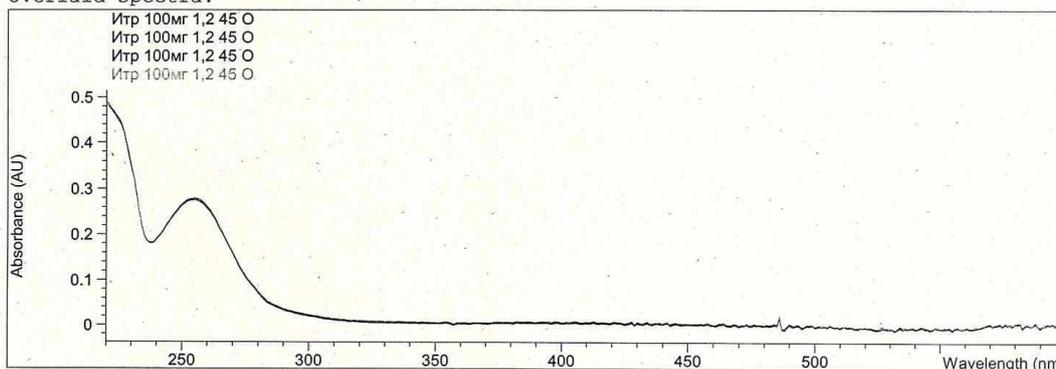
## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 12:23:18 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг.  
1\_2\_45мин\_0.SD Created : 12/13/22 11:36:02

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 1,2 45	0.25677	3	Итр 100мг 1,2 45	0.25550
2	Итр 100мг 1,2 45	0.25718	4	Итр 100мг 1,2 45	0.25709

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.5 – Препарат сравнения 45 мин – солянокислый буферный раствор  
рН 1,2

## Продолжение Приложения В

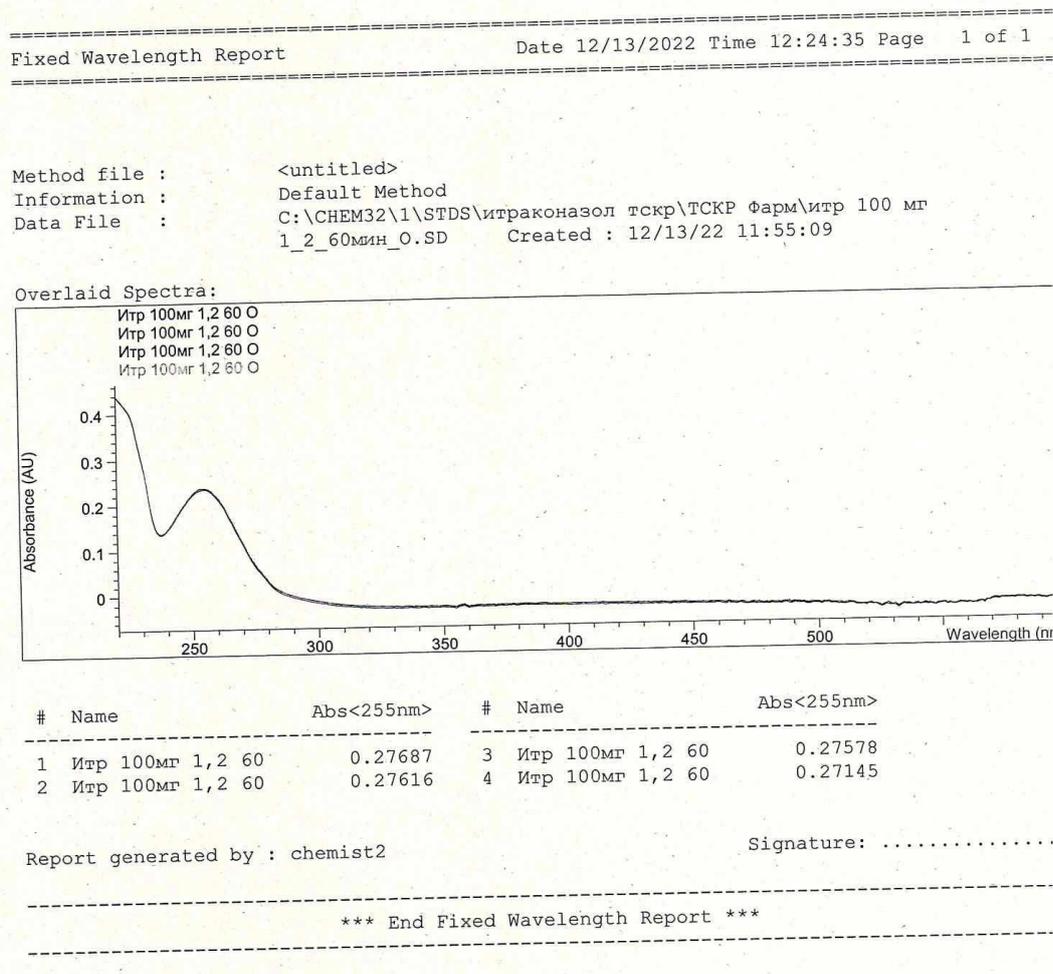


Рисунок В.6 – Препарат сравнения 60 мин – солянокислый буферный раствор  
рН 1,2

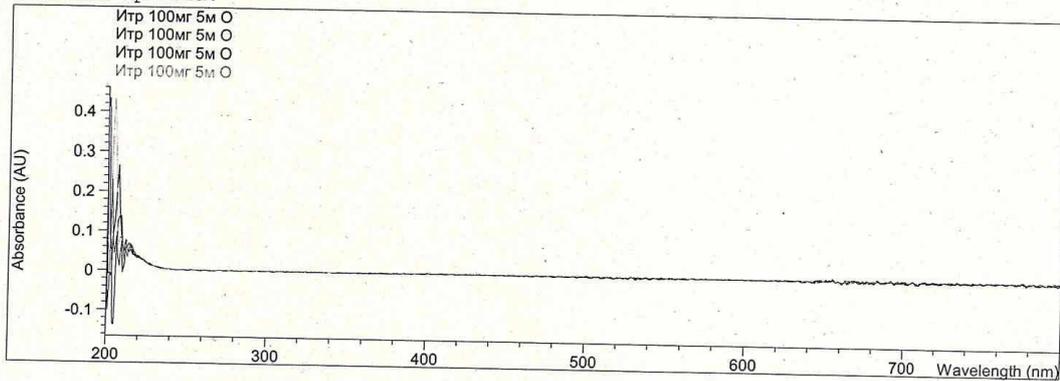
## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/9/2022 Time 13:32:43 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итраконазол\_100  
мг\_рН45\_5мин\_О.SD Created : 12/9/22 11:33:15

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 5м О	1.9794E-3	3	Итр 100мг 5м О	2.4605E-3
2	Итр 100мг 5м О	1.8773E-3	4	Итр 100мг 5м О	1.7986E-3

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.7 – Препарат сравнения 5 мин – ацетатный буферный раствор рН

4,5

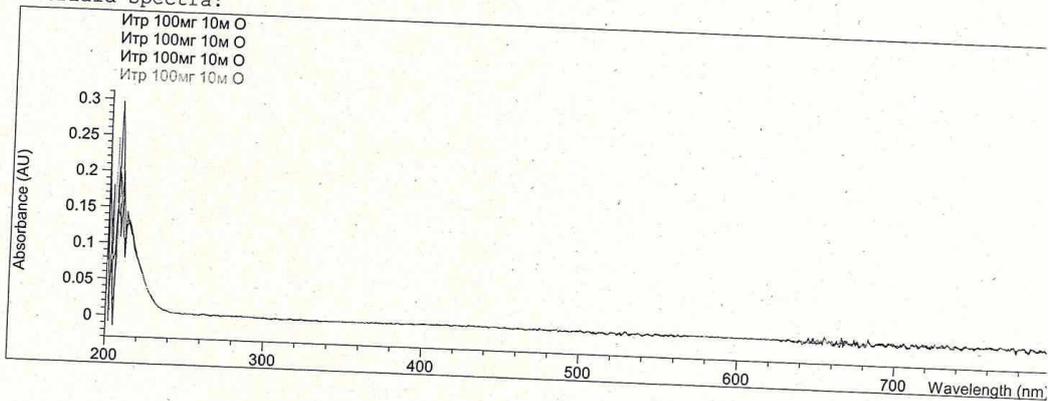
## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/9/2022 Time 13:35:02 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итроканазол\_100  
мг\_рн45\_10мин\_0.SD Created : 12/9/22 12:14:24

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 10м О	4.9596E-3	3	Итр 100мг 10м О	4.4613E-3
2	Итр 100мг 10м О	4.5238E-3	4	Итр 100мг 10м О	4.6468E-3

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.8 – Препарат сравнения 10 мин – ацетатный буферный раствор рН

4,5

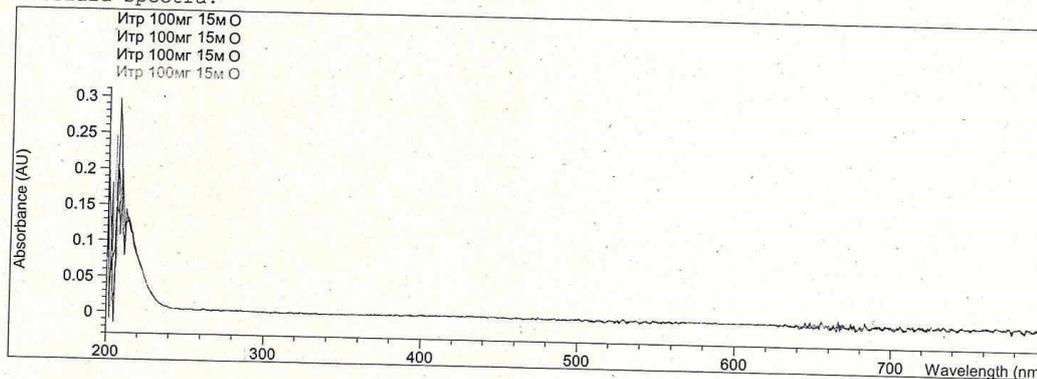
## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/9/2022 Time 13:34:19 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\Итраконазол\_100  
мг\_pH45\_раств. SD Created : 12/9/22 12:14:24

### Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 15м О	6.9596E-3	3	Итр 100мг 15м О	6.0613E-3
2	Итр 100мг 15м О	7.0238E-3	4	Итр 100мг 15м О	6.0468E-3

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.9 – Препарат сравнения 15 мин – ацетатный буферный раствор pH 4,5

## Продолжение Приложения В

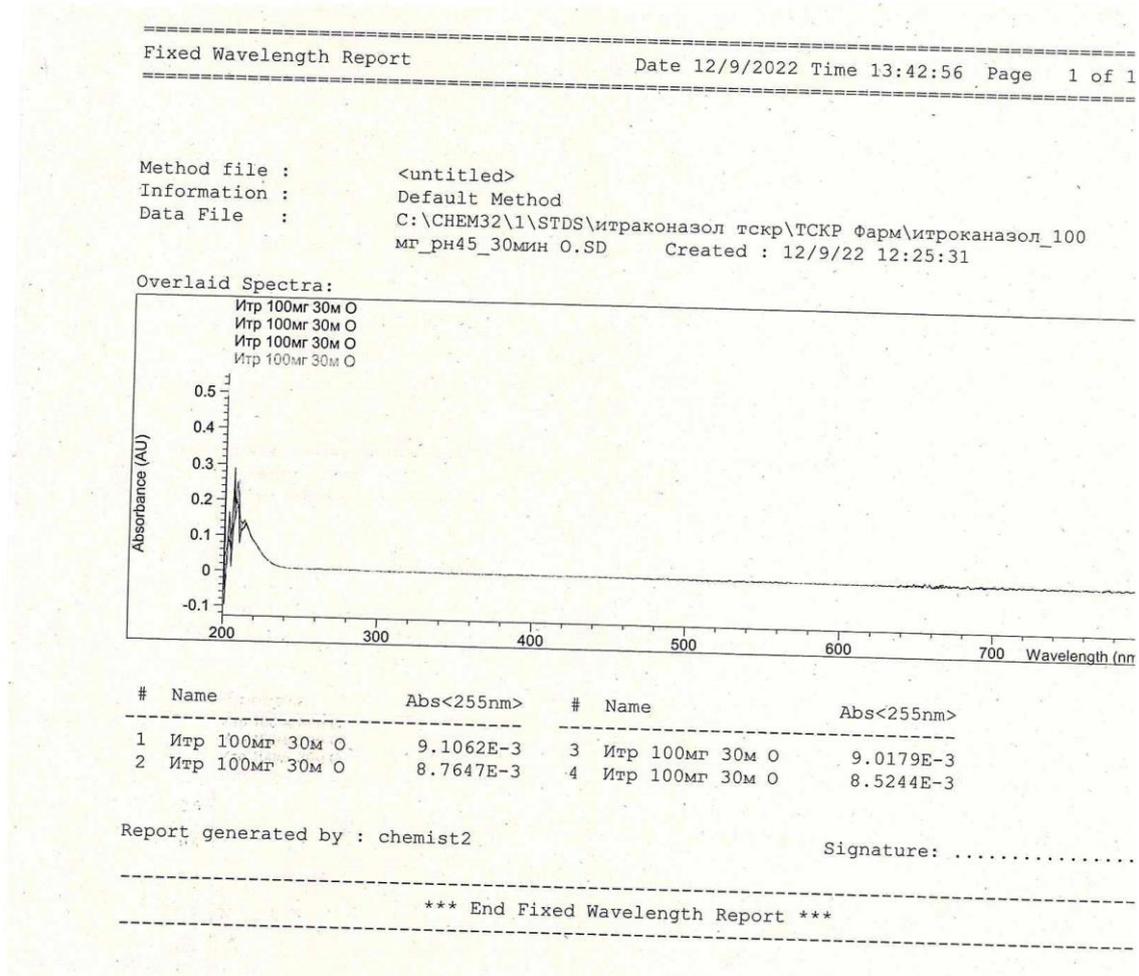


Рисунок В.10 – Препарат сравнения 30 мин – ацетатный буферный раствор  
рН 4,5

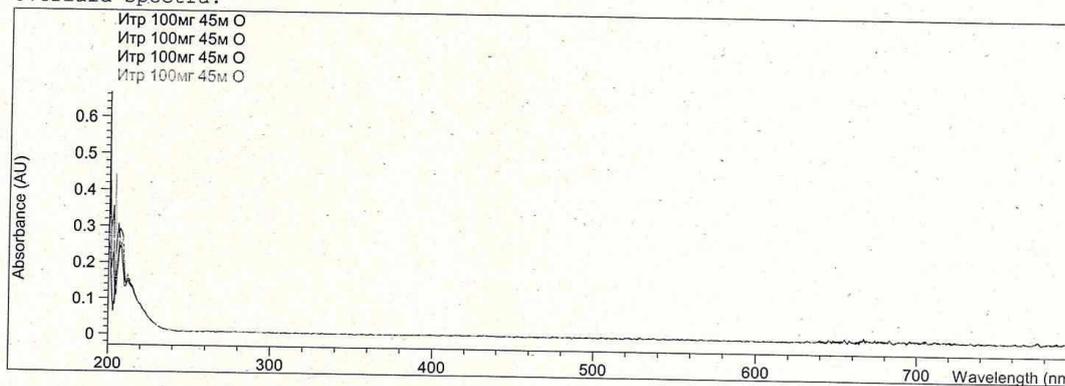
## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/9/2022 Time 13:44:45 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итроканазол\_100  
мг\_рн45\_45мин 0.SD Created : 12/9/22 12:34:31

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр 100мг 45м О	8.5344E-3	3	Итр 100мг 45м О	8.9498E-3
2	Итр 100мг 45м О	8.2626E-3	4	Итр 100мг 45м О	8.7318E-3

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.11 – Препарат сравнения 45 мин – ацетатный буферный раствор  
рН 4,5

## Продолжение Приложения В

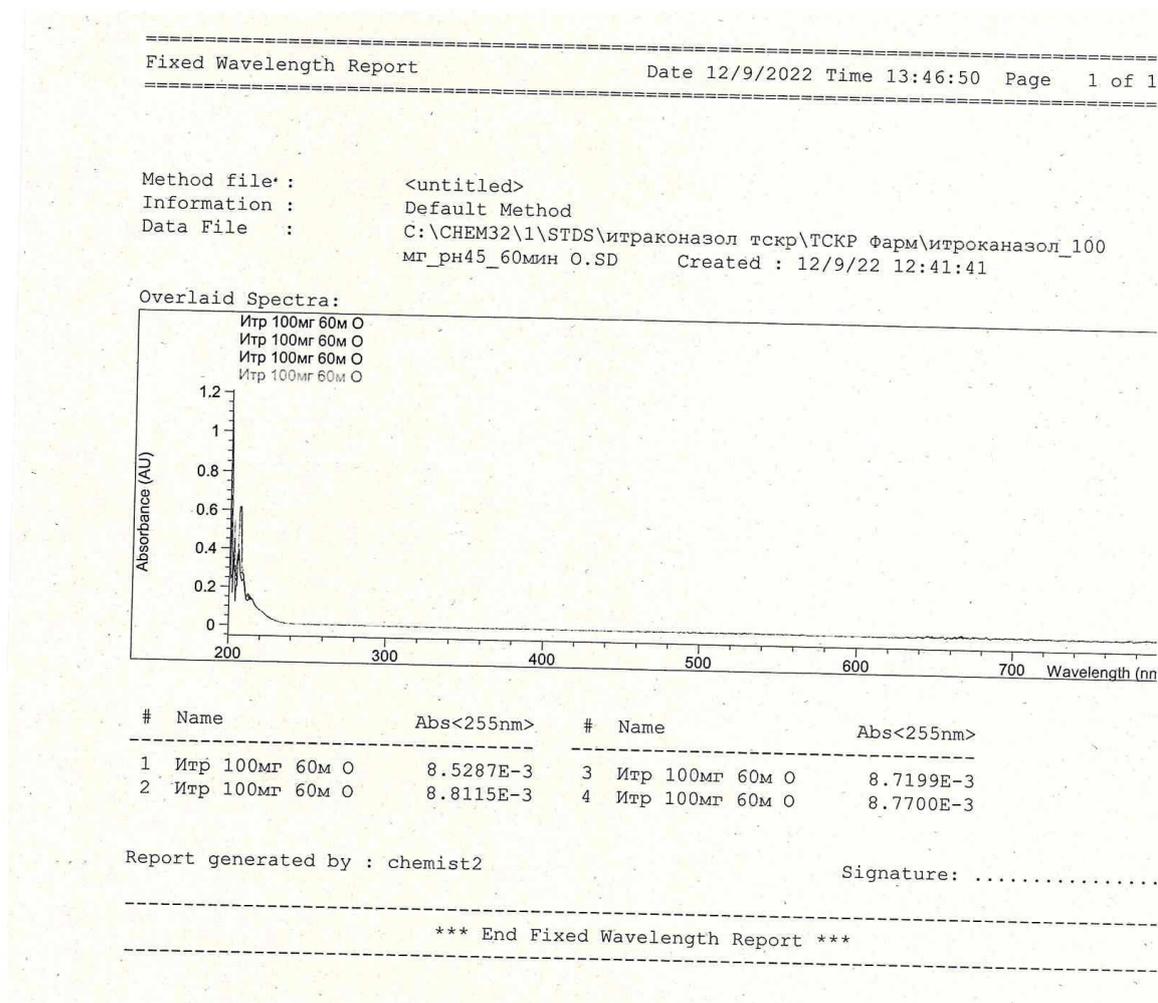


Рисунок В.12 – Препарат сравнения 60 мин – ацетатный буферный раствор  
рН 4,5

## Продолжение Приложения В

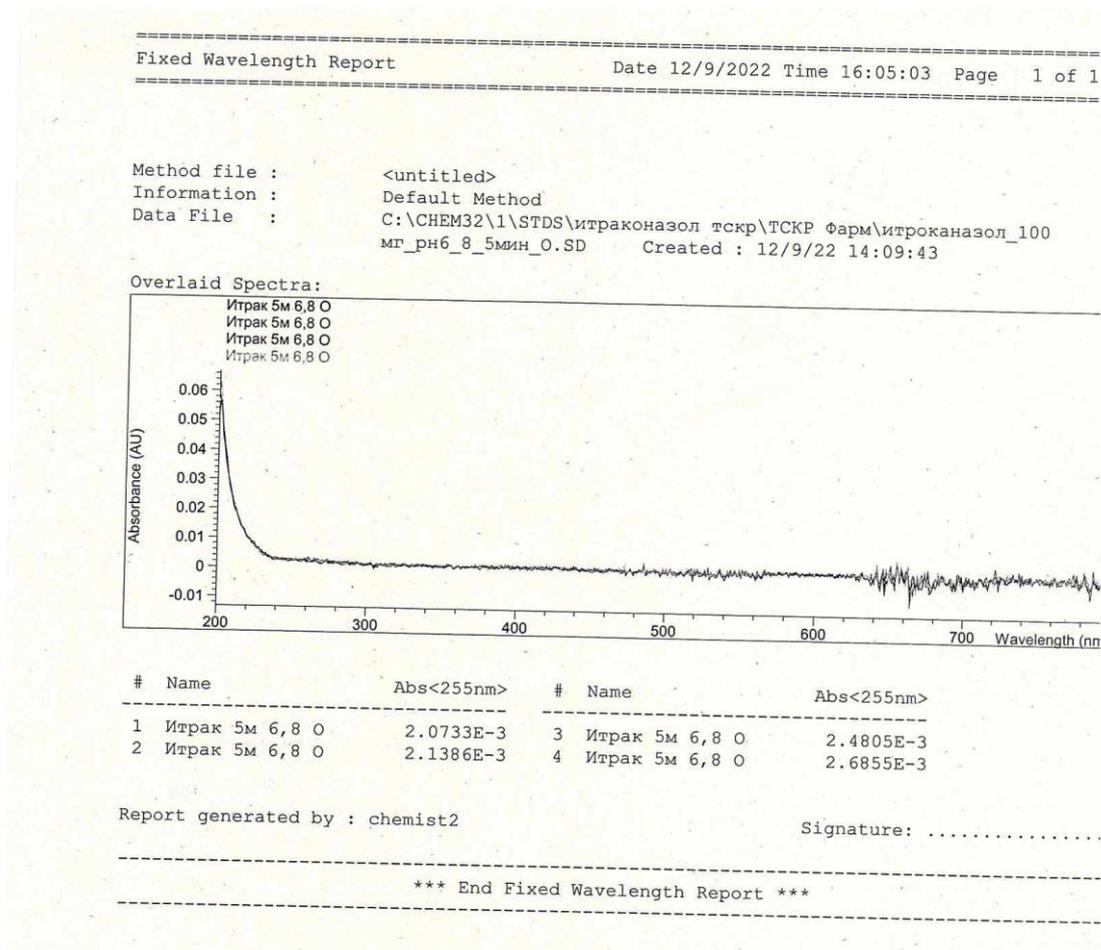


Рисунок В.13 – Препарат сравнения 5 мин – фосфатный буферный раствор  
рН 6,8

## Продолжение Приложения В

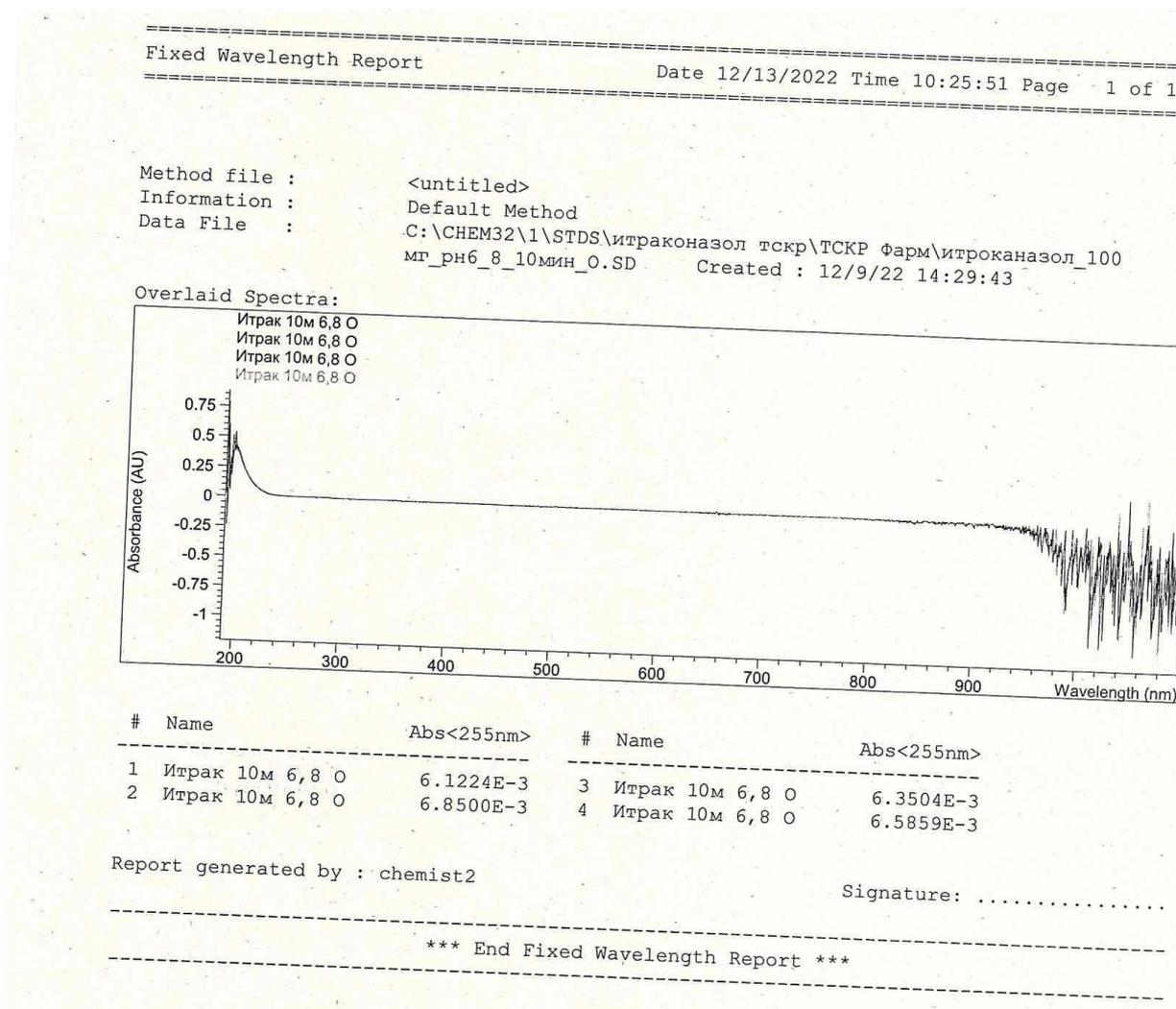


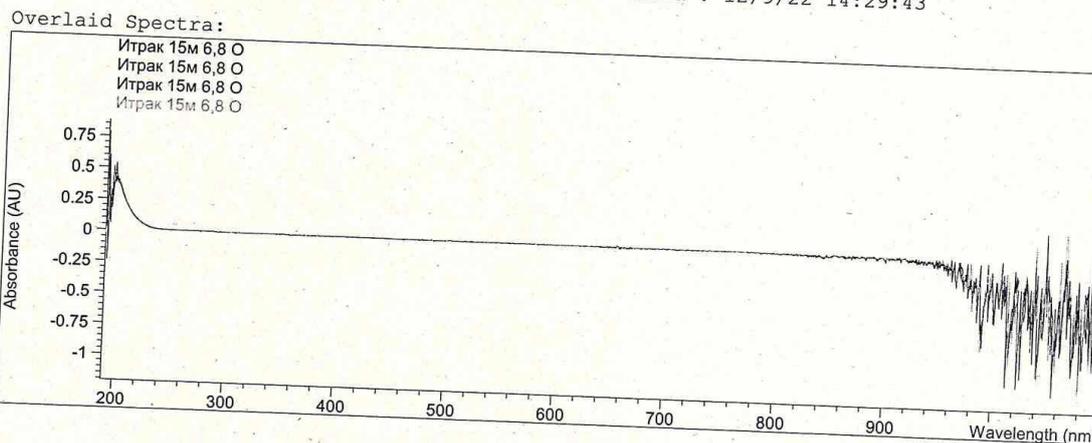
Рисунок В.14 – Препарат сравнения 10 мин – фосфатный буферный раствор  
рН 6,8

## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 10:29:51 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итроканазол\_100  
мг\_рН6\_8\_15мин\_0.SD Created : 12/9/22 14:29:43



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итрак 15м 6,8 О	8.4224E-3	3	Итрак 15м 6,8 О	9.4504E-3
2	Итрак 15м 6,8 О	9.1500E-3	4	Итрак 15м 6,8 О	8.1859E-3

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.15 – Препарат сравнения 15 мин – фосфатный буферный раствор  
рН 6,8

## Продолжение Приложения В

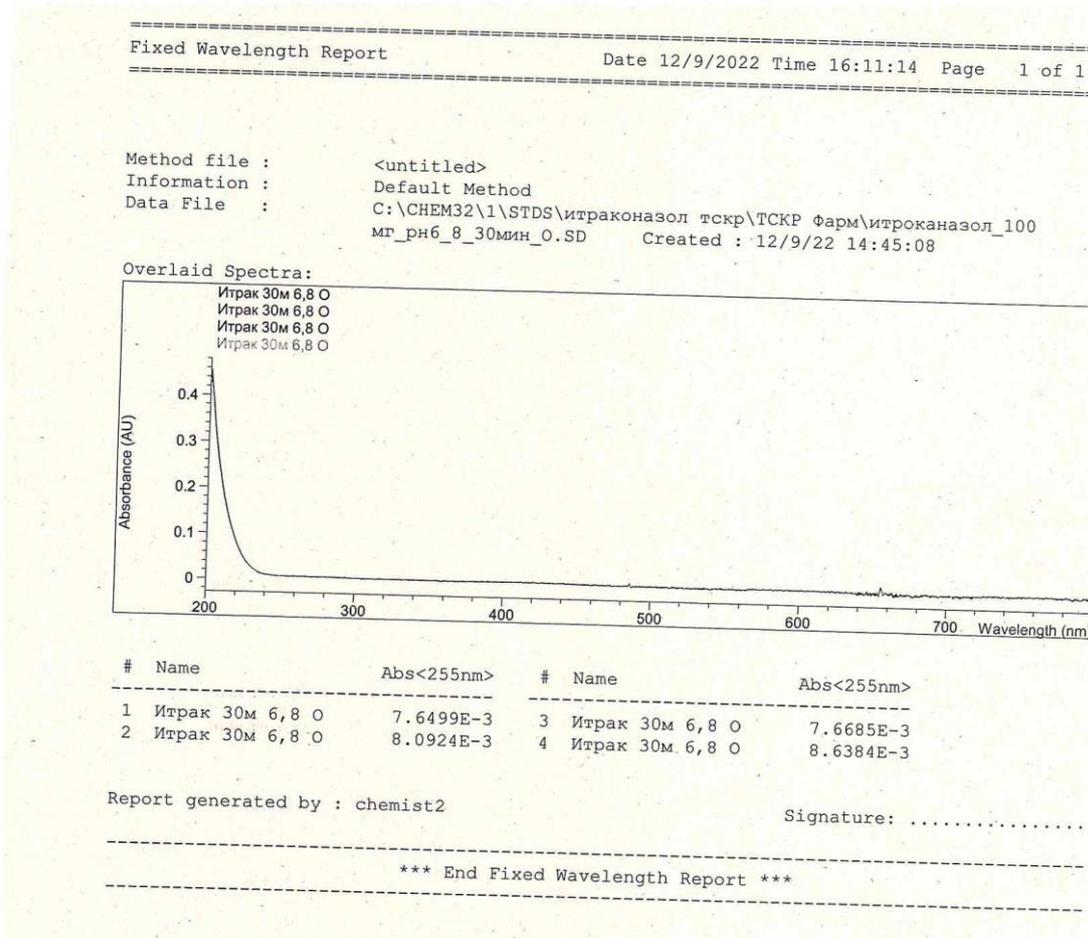


Рисунок В.16 – Препарат сравнения 30 мин – фосфатный буферный раствор  
рН 6,8

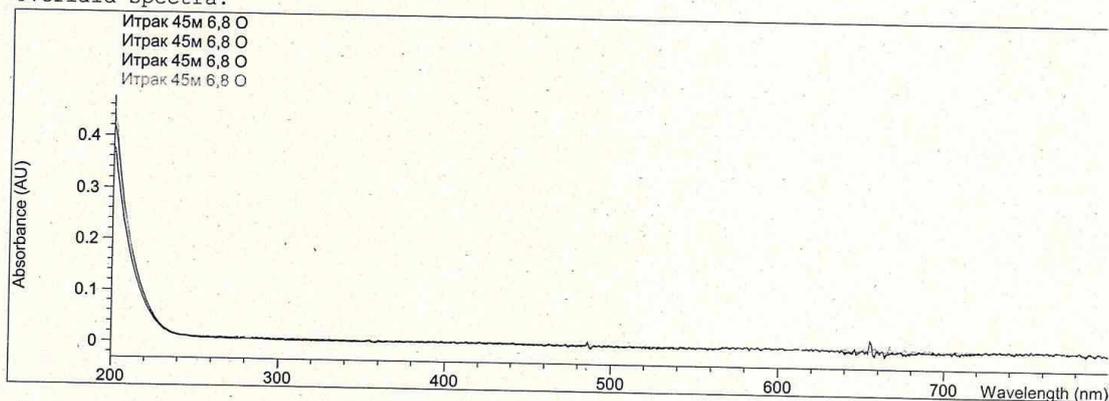
## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/9/2022 Time 16:12:41 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итраконазол\_100  
мг\_рн6\_8\_45мин\_0.SD Created : 12/9/22 15:04:48

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итрак 45м 6,8 О	8.5073E-3	3	Итрак 45м 6,8 О	9.9797E-3
2	Итрак 45м 6,8 О	7.5850E-3	4	Итрак 45м 6,8 О	9.5921E-3

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.17 – Препарат сравнения 45 мин – фосфатный буферный раствор  
рН 6,8

## Продолжение Приложения В

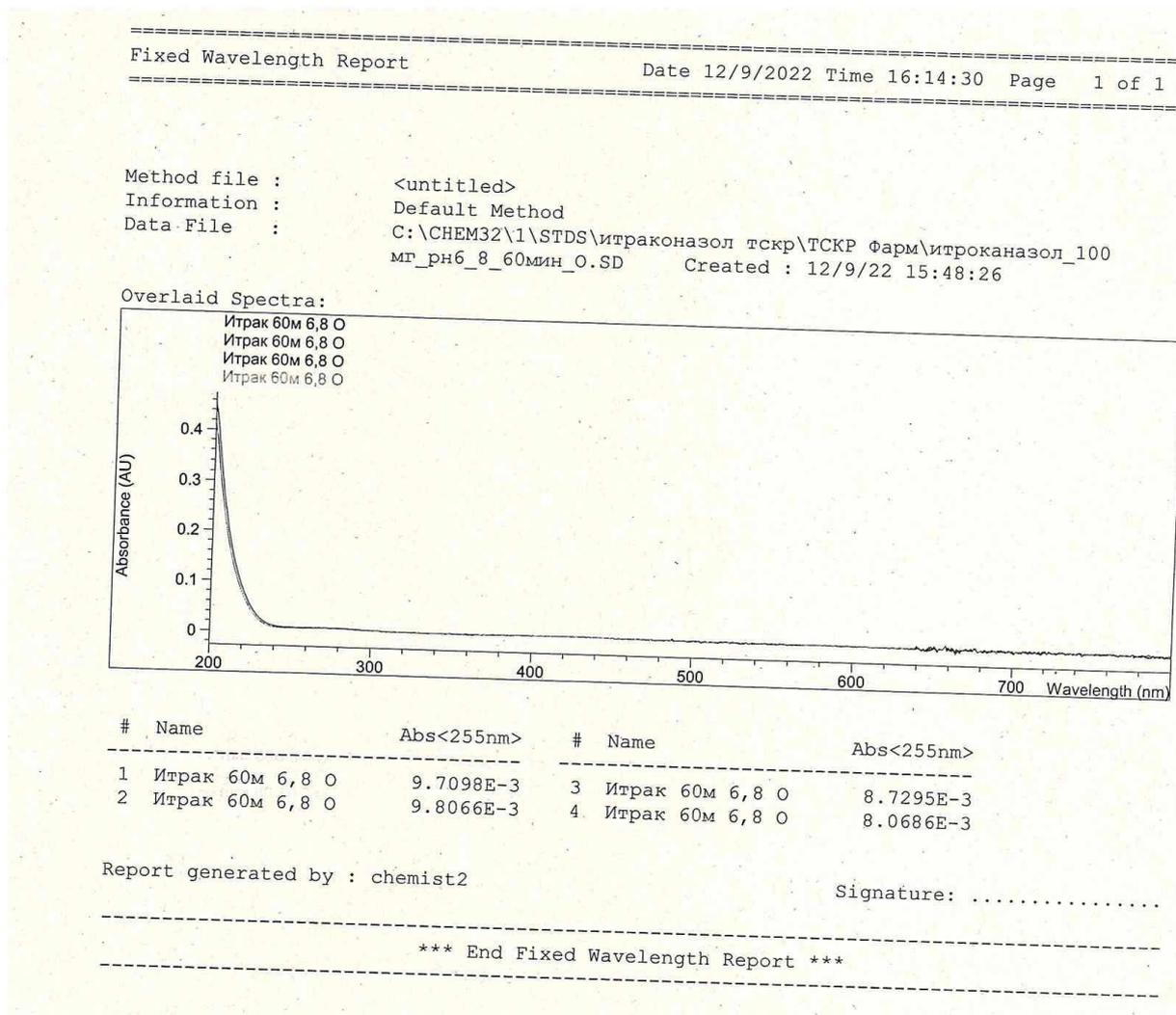


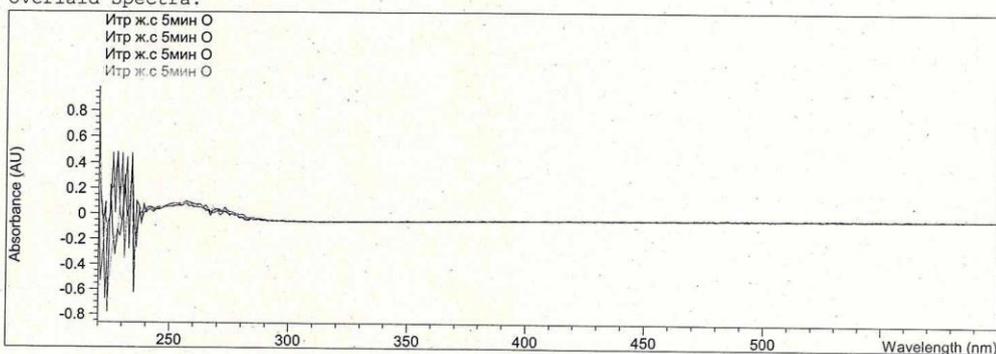
Рисунок В.18 – Препарат сравнения 60 мин – фосфатный буферный раствор  
рН 6,8

## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report Date 12/13/2022 Time 14:14:52 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\СHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг  
ж\_с\_5мин\_0.SD Created : 12/13/22 13:00:54

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр ж.с 5мин О	6.2955E-2	3	Итр ж.с 5мин О	7.9147E-2
2	Итр ж.с 5мин О	6.1937E-2	4	Итр ж.с 5мин О	7.8550E-2

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.19 – Препарат сравнения 5 мин – искусственный желудочный сок  
(среда для контроля качества по НД)

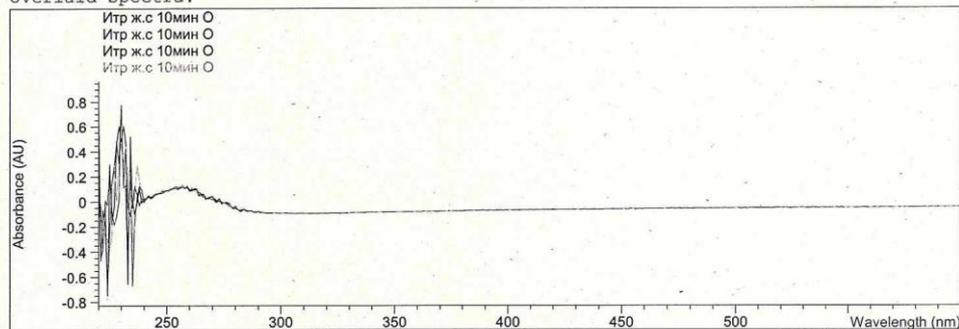
## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 14:16:22 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг  
ж\_с\_10мин\_О.SD Created : 12/13/22 14:04:04

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр ж.с 10мин О	0.10058	3	Итр ж.с 10мин О	0.10576
2	Итр ж.с 10мин О	0.11466	4	Итр ж.с 10мин О	0.11357

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.20 – Препарат сравнения 10 мин – искусственный желудочный сок  
(среда для контроля качества по НД)

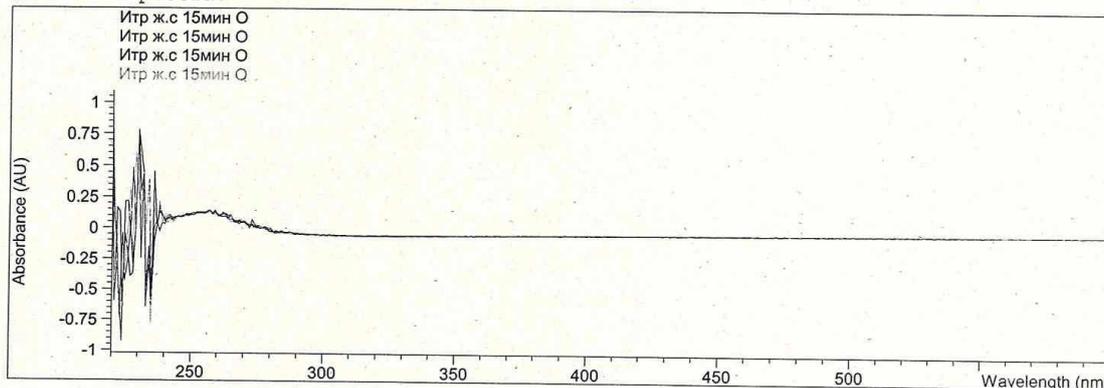
## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report

Date 12/13/2022 Time 14:17:40 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\СHEM32\1\STDS\итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр 100 мг  
ж\_с\_15мин\_0.SD Created : 12/13/22 13:08:41

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр ж.с 15мин О	0.11666	3	Итр ж.с 15мин О	0.12647
2	Итр ж.с 15мин О	0.11785	4	Итр ж.с 15мин О	0.11912

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.21 – Препарат сравнения 15 мин – искусственный желудочный сок  
(среда для контроля качества по НД)

## Продолжение Приложения В

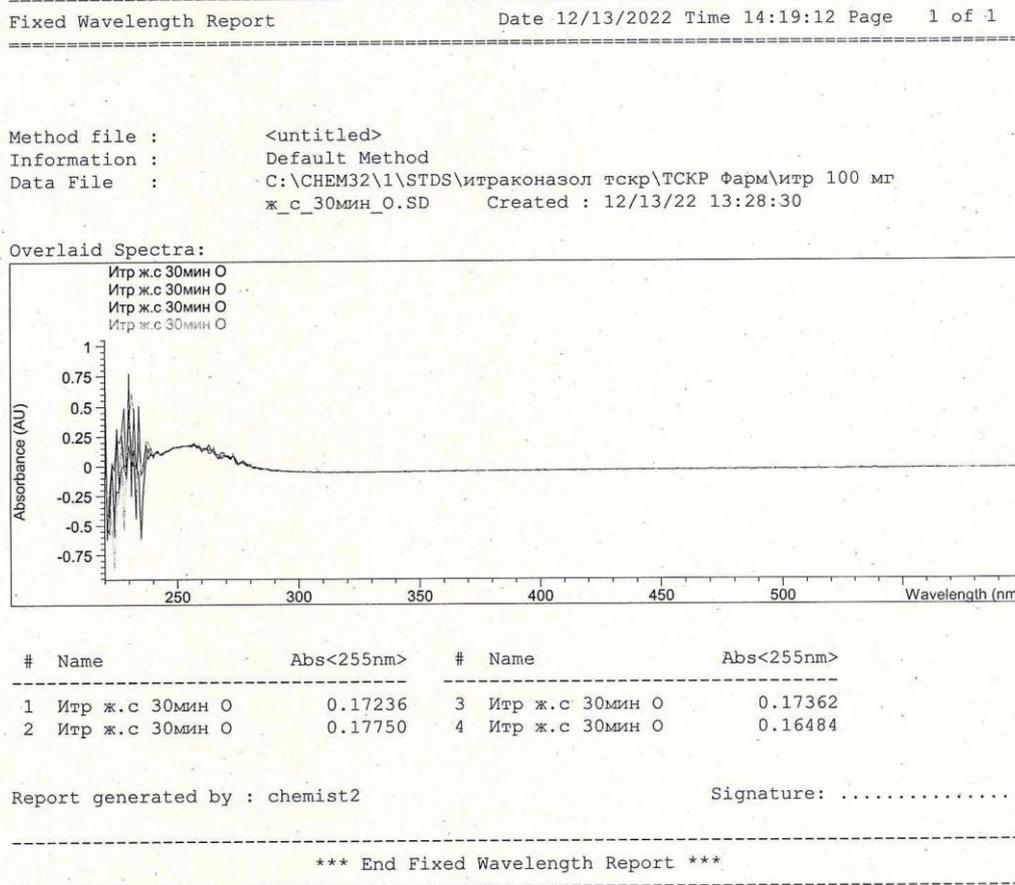


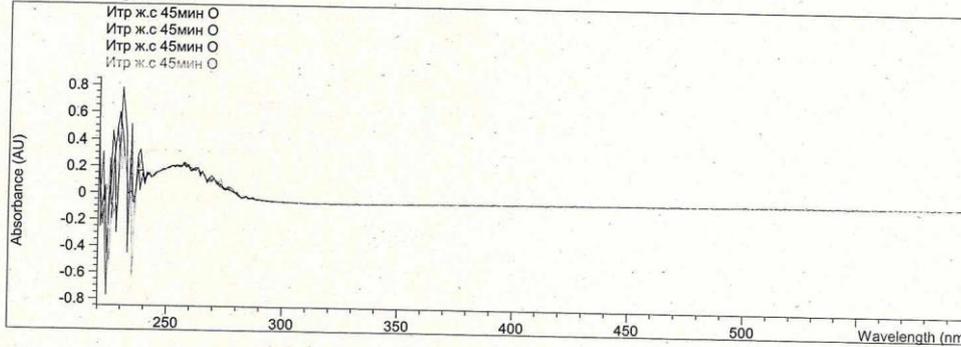
Рисунок В.22 – Препарат сравнения 30 мин – искусственный желудочный сок  
(среда для контроля качества по НД)

## Продолжение Приложения В

Fixed Wavelength Report Date 12/13/2022 Time 14:21:22 Page 1 of 1

Method file : <untitled>  
Information : Default Method  
Data File : C:\CHEM32\1\STDS\Итраконазол тскр\ТСКР Фарм\итр\_100 мг  
ж\_с\_45мин\_О.SD Created : 12/13/22 13:49:22

Overlaid Spectra:



#	Name	Abs<255nm>	#	Name	Abs<255nm>
1	Итр ж.с 45мин О	0.19517	3	Итр ж.с 45мин О	0.19821
2	Итр ж.с 45мин О	0.20810	4	Итр ж.с 45мин О	0.19439

Report generated by : chemist2

Signature: .....

\*\*\* End Fixed Wavelength Report \*\*\*

Рисунок В.23 – Препарат сравнения 45 мин – искусственный желудочный сок  
(среда для контроля качества по НД)

## Продолжение Приложения В

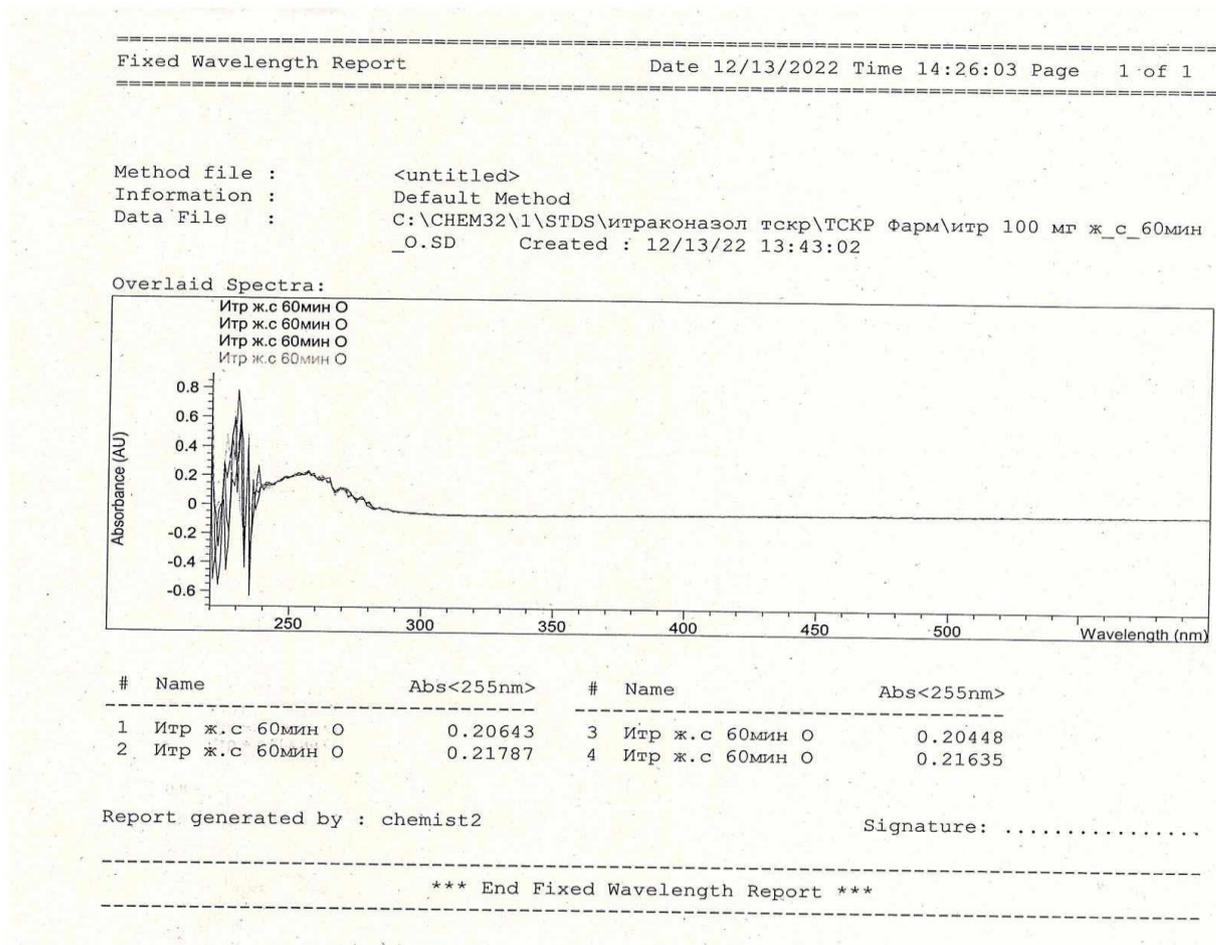


Рисунок В.24 – Препарат сравнения 60 мин – искусственный желудочный сок (среда для контроля качества по НД)

Примечание – представлены фактические аналитические данные для четырёх единиц, что составляет более 20 %.