

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и инженерной экологии

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

18.04.01 «Химическая технология»

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Химия и технология продуктов основного органического и нефтехимического  
синтеза

(направленность (профиль)/специализация)

## МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему: **Оптимизация производства под выпуск препарата**

**«Нитроглицерина, концентрат для приготовления раствора**

**для инфузий 1 мг/мл»**

Студент (ка)

Е.Д. Тюнина

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный

к.х.н., И.В. Цветкова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

руководитель

Руководитель магистерской  
программы

д.х.н., профессор, Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия )

(личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

**Допустить к защите**  
заведующий кафедрой

«Химия, химические процессы и технологии»,

Д.х.н., проф. Остапенко Г.И.

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия )

(личная подпись)

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

Тольятти, 2018

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Теоретическая часть.....	7
1.1. Физико-химические свойства нитроглицерина .....	7
1.2. Производство нитроглицерина.....	8
1.3. Механизм образования нитроглицерина .....	9
1.4. Промышленное получение нитроглицерина методом Нобеля .....	10
1.5. Промышленное производство нитроглицерина непрерывной производственной линии.....	14
1.6. Непрерывное производство нитроглицерина по методу Рачинского .....	18
1.7. Непрерывное производство нитроглицерина по методу Биаци .....	20
1.8. Инжекторный метод получения нитроглицерина .....	24
1.9. Утилизация отходов производства нитроглицерина.....	28
1.10. Устройство для производства нитроглицерина.....	33
1.11. Нитроглицерин, как лекарственный препарат.....	35
2. Технологическая часть .....	37
2.1. Лекарственный препарат «Нитроглицерин, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл» .....	37
2.1.1. Фармакологические свойства препарата.....	37
2.1.2. Показания к применению.....	37
2.1.3. Способ применения и дозы.....	37
2.1.4. Побочные действия.....	39
2.1.5. Особые указания .....	39
2.1.6. Форма выпуска.....	39
2.2. Основные принципы и особенности работы производства стерильных лекарственных средств (ПСЛС) .....	40
2.3. Требования к воде для инъекций .....	42
2.4. Производственное оборудование производства стерильных лекарственных средств .....	46
2.5. Изучения технологии приготовления концентрата нитроглицерина для инфузий .....	48
2.6. Краткое описание технологии .....	52

2.7. Технологический процесс получения фармацевтической субстанции- смеси «Нитроглицерин с глюкозой для приготовления стерильных лекарственных форм» .....	53
2.7.1. Подготовка сырья .....	53
2.7.2. Получение раствора нитроглицерина в этилацетате.....	53
2.7.3. Получение влажного полупродукта «Нитроглицерин с глюкозой»....	54
2.7.4. Сушка влажного полупродукта .....	54
2.7.5. Фасовка и упаковка готового продукта .....	55
2.8. Лабораторные испытания.....	56
2.8.1. Приготовления препарата «Нитроглицерин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1мг/мл» в лабораторных условиях...	56
2.8.2. Изучение стабильности препарата.....	58
2.9. Подбор реактора и привода мешалки .....	62
2.9.1. Расчет реактора .....	62
2.9.2. Выбор типа и мощности привода мешалок .....	63
2.10. Получение и подсоединения дополнительного оборудования .....	65
2.11. Процесс получения промышленной серии.....	66
2.11.1. Подготовка сырья .....	67
2.11.2. Расчет загрузки нитроглицерина, натрия хлорида и калия дигидрофосфата .....	68
2.11.3. Приготовление и фильтрация раствора.....	70
2.11.4. Мойка и стерилизация пустых ампул .....	75
2.11.5. Наполнение и запайка ампул .....	76
2.11.6. Визуальный контроль ампул .....	78
2.12. Требования к готовой продукции.....	79
2.12.1. Показатели «нитроглицерина» и требования к ним.....	79
2.12.2. Аналитические методы определение показателей .....	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	87
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСТОЧНИКОВ.....	88
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	91

## ВВЕДЕНИЕ

Постановлением Правительства Российской Федерации от 17.02.2011г. №91 принято решение о переходе российской фармацевтической и медицинской промышленности на инновационную модель развития. В стране действует программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» Достижение поставленных целей стало возможным с внедрением в отечественную практику международных стандартов, на которых базируется фармацевтическое производство, фармацевтическая наука и медицина. Одним из таких стандартов является правила GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика).

С внедрением в России правил производства GMP заводы, не отвечающие стандартам GMP, были закрыты или их деятельность временно приостановлена, и на российский рынок пошел большой поток импортных препаратов.

После введения санкций для России, Правительством РФ проводится стратегия на импорт замещение и производство всех необходимых лекарственных средствах на территории РФ. Одним из таких лекарственных препаратов является «Нитроглицерин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1мг/мл» (далее по тексту «Нитроглицерин»). Данный препарат является лучшим выбором от снятия симптомов некоторых сердечно-сосудистых заболеваний (стенокардия).

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют с точки зрения смертности в нашей стране, поэтому особое внимание уделяется производству медикаментов этой категории. Нитроглицерин – это прекрасное средство для лечения нестабильной и вазоспастической стенокардии, острого коронарного синдрома, острой левожелудочковой недостаточности, а также спазма коронарных артерий. Дискинезия пищевода, желчные колики, спастическая дискинезия кишечника, функциональные холецистопатии, острый панкреатит – все это

также показания к использованию нитроглицерина. Преимущество препарата в том, что он быстро всасывается и пациент может почувствовать целительное действие уже после первой минуты применения нитроглицерина.

На данный момент в России нет предприятий, которые производят препарат «Нитроглицерин» в промышленных объемах, но есть возможность его производства на базе производственной площадки предприятия ООО «ОЗОН». Для моделирования способа получения препарата в промышленных условиях, необходимо было получить «Нитроглицерин» в лабораторных условиях. Полученный в лаборатории «Нитроглицерин» был исследован на стабильность препарата в ходе хранения на заявленный срок годности.

Объект исследования. Объектом исследования является установка (реактор), подходящая для промышленного производства лекарственного препарата «Нитроглицерин». Ввиду своей неустойчивости исходного сырья (нитроглицерина) и его способности взрываться, необходимо подобрать оборудование, которое обеспечит возможность безопасного приготовления препарата на протяжении всего времени производства.

Предмет исследования. Предметом исследования работы является технологическая схема получения лекарственного препарата «Нитроглицерин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл».

Цель работы - оптимизация существующей технологической схемы производства на базе предприятия ООО «ОЗОН» под выпуск препарата «Нитроглицерин».

Задачи работы:

- Проверить стабильность препарата в течение года, двух и трех лет в условиях естественного и ускоренного хранения;
- Изучить влияния условий розлива раствора (с азотной защитой и без азотной защиты) на стабильность препарата с помощью физико-химических, химических и микробиологических методов анализа;
- Смоделировать оптимальную технологическую схему получения «Нитроглицерина»;

- Подобрать реактор и мешалку для приготовления лекарственного препарата;
- Модернизировать уже имеющуюся технологическую схему, путем включения в нее подобранного оборудования;
- Принять участие в производстве промышленной серии лекарственного препарата.

Объем магистерской работы составляет 91 страницы, используется 25 источников, в том числе 5 иностранных источников.

## **1. Теоретическая часть**

### **1.1. Физико-химические свойства нитроглицерина**

Нитроглицерин (1,2,3-тринитроксипропан; также глицеринтринитрат, тринитроглицерин, тринитрин, НГЦ) — сложный эфир глицерина и азотной кислоты.

Вязкая масляная жидкость не имеет цвета, не склонная к летучести и способная переохлаждаться. Может смешиваться с растворителями органической природы, малорастворим в воде (0,13 % при 20 °С; 0,2 % при 50 °С; 0,35 % при 80 °С). С горячей водой (80 °С) способен гидролизироваться. При взаимодействии со щелочами моментально разлагается.

Токсичен, проникает через кожу, инициирует головную боль. Обладает высокой чувствительностью к удару, трению, повышенным температурам, резкому нагреву и т. п. Чувствительность к удару для груза 2 кг - 4 см (гремучая ртуть - 2 см, тротил -100 см). Очень опасен в обращении. При горении в малых количествах имеет неустойчивое синее пламя. Температура кристаллизации 13,5 °С (стабильная модификация, лабильная кристаллизуется при 2,8 °С). Кристаллизуется со значительным увеличением чувствительности к трению. При нагревании до 50 °С начинает разлагаться и становится ещё более взрывоопасным. Температура вспышки примерно 200 °С. Теплота взрыва 6,535 МДж/кг. Несмотря на все это, восприимчивость к детонации невысокая - для полного взрыва необходим капсуль-детонатор № 8. Скорость детонации 7650 м/с. 8000-8200 м/с - в стальной трубе диаметром 35 мм, инициирован с помощью детонатора № 8. В обычных условиях жидкий нитроглицерин часто детонирует в низкоскоростном режиме 1100-2000 м/с. Плотность 1,595 г/см<sup>3</sup>, в твёрдом виде -1,735 г/см<sup>3</sup>. Твёрдый нитроглицерин менее чувствителен к удару, но более к трению, поэтому очень опасен. Объём продуктов взрыва 715 л/кг. Фугасность и бризантность сильно зависят от способа инициирования, при использовании слабого детонатора мощность мала. Фугасность в песке - 390 мл, в воде - 590 мл, работоспособность (фугасность) в свинцовой бомбе 550 см<sup>3</sup>. Применяется в производстве некоторых жидких взрывчатых веществ,

динамитов и главным образом бездымных порохов (для пластификации нитратов целлюлозы). Находит целевое применение в медицине.

## **1.2. Производство нитроглицерина**

Нитроглицерин стал первым бризантным взрывчатым веществом, нашедшим применение в промышленности и народном хозяйстве. Это обусловлено доступностью, технологичностью и дешевизной его исходного сырья. На момент открытия в 40-х годах 19-го века, химическая промышленность еще не располагала современным оборудованием, легированными сталями, приемлемыми КИП (контрольно-измерительные приборы) и пр. Для изготовления же нитроглицерина исходным сырьем служили отходы мыловаренного производства, сернистый колчедан, селитра (натриевая, калийная, реже кальциевая) и немного соды или извести. Позже стали применять небольшие количества дополнительных стабилизаторов химической стойкости вроде камфары, оксида магния или ненасыщенных спиртов.

Технология производства сводилась к нескольким этапам: получение серной кислоты, получение азотной кислоты, обезвоживание глицерина и собственно синтез и выделение. На современных предприятиях осуществляется непосредственно синтез нитроглицерина из поставляемых кислот и глицерина с чистотой не ниже 95%.

Впервые нитроглицерин был получен в обычной плоскодонной колбе при медленном добавлении глицерина к смеси кислот и интенсивном перемешивании и охлаждении. Так получали первые партии по 10-20 гр. для исследований данного вещества. Первое промышленное применение нитроглицерина на предприятии Нобеля в Швеции имело почти ту же технологию. Для синтеза использовали глиняные горшки, охлаждение достигалось благодаря большой емкости с холодной водой. Добавление глицерина производили из стаканчика на 100-300 мл. Емкость глиняного горшка составляла около 1-3 литров. Рабочий приливал глицерин к смеси кислот и непрерывно размешивал смесь стеклянной палочкой. Большое

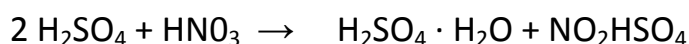


внимание отводилось вентиляции помещения. Периодически измерялась температура смеси. При превышении 20-22°C смесь выливали в большой объем холодной воды с добавлением небольшого количества соды (позже для удешевления иногда использовали известь).

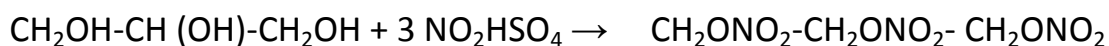
Такой метод позволял одному рабочему за 5 часовую смену изготовить всего 1-2 литра нитроглицерина. Высокая стоимость новой, высокоэффективной взрывчатки покрывала все затраты. Уже в те времена было отмечено, что безопасность процесса и выход продукта зависят от избытка и качества кислот. Кислоты не должны содержать оксидов азота, глицерин должен быть максимально сухим (густым и с плотностью >1,25 гр./мл), а избыток нитрующей смеси не менее 2-3 раз по отношению к теоретически необходимому количеству.

### **1.3. Механизм образования нитроглицерина**

В промышленности изначально использовали смесь 1:3 по массе азотной и серной кислоты. Сегодня при инжекторном методе производства используют смесь 1:4÷5 по массе, и даже более. Что связано с разницей в стоимости азотной и серной кислот и в простоте регенерации серной кислоты.



Функция серной кислоты заключается в протонировании молекулы азотной кислоты для получения иона нитрозония и в связывании образующейся в ходе реакции воды. Вода получается в результате всех реакций этерификации, поэтому, в ходе синтеза нитроглицерина, количество воды растет по мере завершения реакции. Так же, вода может получаться при термическом распаде молекул азотной кислоты, протекании побочных реакций окисления глицерина и побочных продуктов азотной кислотой и оксидами азота, кроме того, вода приходит с глицерином (обычная влажность глицерина при изготовлении нитроглицерина 1-2%).



Нитрующая смесь для получения любых нитроэфиров должна содержать минимум оксидов азота и азотистой кислоты. Для этого используют избыток концентрированной серной кислоты, смешение кислот производят при интенсивном охлаждении, так как, повышение температуры способствует разложению азотной кислоты. Полученную смесь вымешивают в реакторе при охлаждении некоторое время (1-5 минут в зависимости от герметичности реактора и количества кислотной смеси). Полученную смесь рекомендуется выдержать при 8-15°C в течение не менее 12 часов. При этом происходит окончательный переход компонентов в нитрозилсерную кислоту (промежуточный комплекс при протонировании молекулы азотной кислоты). Кислотную смесь при всех методах синтеза нитроглицерина используют в холодном виде, чем холоднее, тем лучше, но не ниже + 3 – 4°C.

#### **1.4. Промышленное получение нитроглицерина методом Нобеля**

Если в первый год работы завода. Нобеля изготавливали в среднем по 80-100 кг динамита в день, то через несколько лет в мире уже существовали несколько заводов с производительностью до 500 кг динамита в день. Требовалось качественное улучшение технологии получения нитроглицерина, позволяющее увеличить выход целевого продукта, повысить безопасность и масштабы производства.

Первоначально модернизация заключалась в увеличении объема емкости для нитрации. При этом встала проблема охлаждения и перемешивания, да и корпус аппарата из обожженной и глазированной глины оставлял желать много лучшего. Одним из путей решения этой проблемы явилось продувание смеси в процессе нитрации сжатым воздухом, впервые примененное на фабрике Мовбрея в Массачусетсе (США).

Продувание воздухом не только перемешивало смесь и способствовало ее охлаждению, но и вносило в реакционную среду кислород, смещающий равновесие при окислении оксидов азота и способствующий выносу из реакционной среды низших оксидов азота. Это несколько повышало

безопасность производства. Так же барботирование способствовало разделению смеси, то есть, всплыванию нитроглицерина в верхний слой.

Но барботирование реакционной смеси приводит к ее выплескиванию, что требует увеличивать объем аппарата в 2-3 раза при той же загрузке. А это было проблематично по причине отсутствия кислотоупорных конструкционных материалов с высокими технико-экономическими показателями. Другим недостатком продувки воздухом является загрязнение воздушного бассейна, повышенный расход азотной кислоты и несколько большие потери глицерина (связанные со значительной летучестью нитроглицерина). Сегодня продувка реакционной массы сжатым воздухом иногда применяется на небольших предприятиях в странах третьего мира, где эксплуатируется старое оборудование. На крупных предприятиях продувка воздухом не используется с начала массового внедрения кислотостойких легированных сталей в 1920-е годы.

На рисунке представлена схема нитратора для получения нитроглицерина (конец 19-го начало 20-го века).

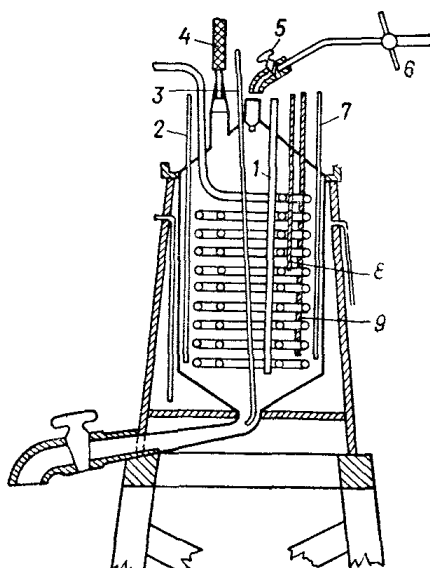


Рисунок 1— Нитратор Нобеля

1 — термометр 2, 3, 7 — трубка для подачи сжатого воздуха 4— шланг для подачи кислоты, 5 — кран для глицерина, 6 — рукоятка, 8 — держатель змеевика.

Решение проблем перемешивания и охлаждения реакционной массы было связано с использованием кислотостойкой аппаратуры с двойной стенкой, внешний корпус из дерева, внутренний из свинца. Впервые такое оборудование стали устанавливать на заводах Нобеля в 1880-м году. Загрузка данных аппаратов составляла до 300-400 кг кислотной смеси и соответственно, около 45 – 50 кг глицерина. Процесс одной нитрации занимал около 2-3 часов. Что было связано с медленным прибавлением сначала серной кислоты к азотной кислоте, затем глицерина к реакционной среде. Вымешивание занимало всего несколько минут, но, после слива реакционной массы в отстойник-разделитель (или спуска нитроглицерина по сифонным трубкам прямо из реактора), реактор ополаскивали серной кислотой и готовили новую партию кислоты. Несколько позже перешли к предварительному приготовлению кислотной смеси с ее выдерживанием для “дозревания”.

До настоящего времени кислотную смесь готовят добавлением серной кислоты к азотной кислоте, что обусловлено большей плотностью серной кислоты. Это обусловлено интенсификацией перемешивания кислот. Но, при интенсивном перемешивании и охлаждении (обычно турбинными многолопастными мешалками) перемешивание очень интенсивно при любом добавлении кислот. Азотная кислота отличается большей стоимостью и может медленно разлагаться под действием света и нагрева. Поэтому ее целесообразнее вносить в избыток серной кислоты, во избежание лишних потерь азотной кислоты.

Проблему размеров реактора для нитрации решили применением свинцового аппарата. Охлаждение производили холодной водой, подаваемой в свинцовый змеевик, опущенный в реакционную среду, и в полость между деревянным и свинцовым корпусами реактора.

Такое решение было продиктовано отсутствием легированных кислотостойких сталей. Ибо, свинцовые элементы конструкции были недостаточно прочны, постепенно корродировали под действием кислотной смеси, загрязняли продукт взвесью минеральных остатков и были достаточно

дороги. Большая масса свинца вкупе с его малой жесткостью, привели к ограничению размеров реакторов, максимальный объем подобных нитраторов не превышал 2-3 кубометров. Так же объем реактора и массу загрузки сырья лимитировали свойства продукта, так как, хотя редко, но случались аварии.

Наиболее опасной была не стадия нитрации глицерина, а стадия разделения слоев (отстаивания) и слива нитроглицерина в емкость с водой. Эта стадия занимала всего несколько минут, но на нее приходилось около 98% всех взрывов, так как, нитроглицерин уже выделен, но, еще без стабилизаторов химической стойкости и содержит большое количество концентрированных кислот.

Кроме проблем со свинцовым корпусом, были проблемы с деревянной обшивкой, она сгнивала, текла по швам и отличалась не высокой прочностью. Вскоре внешний деревянный корпус заменили на стальной, свинцовую же обшивку окончательно вытеснили легированные стали лишь после первой мировой войны.

После нитрования нитроглицерина требуется отделить его от кислотной смеси. Сделать это не просто сложно, но и опасно. В лабораториях слой нитроглицерина сливают с поверхности кислот в 50-150 кратный объем холодной воды и быстро промывают. Кислотную смесь утилизируют или также разбавляют избыточным количеством воды (больше для безопасной, хотя и экономически нецелесообразной утилизации, так как удается выделить из кислотной смеси лишь 1-2% нитроглицерина от общего выхода). В промышленности огромные объемы воды приведут к проблемам с экологами и с потерями нитроглицерина из-за значительной растворимости в воде. Поэтому важно максимально полно разделить нитроглицерин и отработанные кислоты.

Первоначально для этого применяли обычное отстаивание, в последствии применили небольшое барботирование воздуха, что несколько ускорило процесс разделения на начальной стадии, несмотря на унос паров нитроглицерина с воздухом.

Нитроглицерин хорошо растворим с концентрированной азотной кислотой, присутствие серной кислоты и примесь воды несколько снижают растворимость нитроглицерина за счет высаливания. Изучены методы высаливания нитроглицерина из кислотной смеси добавками солей, но, на практике эти методы почти никогда не применялись.

В настоящее время отработанную кислотную смесь направляют на выпаривание под вакуумом и приготовление свежей рабочей кислотной смеси. Аккуратное выпаривание безопасно, так как, в кислотной смеси содержится всего лишь 0,3 – 1,5% нитроглицерина, который достаточно быстро разлагается.

### 1.5. Промышленное производство нитроглицерина непрерывной производственной линии

Способ Нобеля использовался в промышленности более 80 лет. Но явные недостатки данного метода приводили не только к низкой производительности промышленных технологических линий, но и к перерасходу сырья и частым несчастным случаям на производстве. Качественная эволюция процесса производства нитроглицерина произошла в 1928 году в Чехословакии. Творческий коллектив инженеров под руководством А. Шмидта и К. Шмидта разработали и внедрили первую в мире производственную линию по непрерывной фабрикации нитроглицерина.

Общая схема технологической линии Шмидта представлена на рисунке 2:

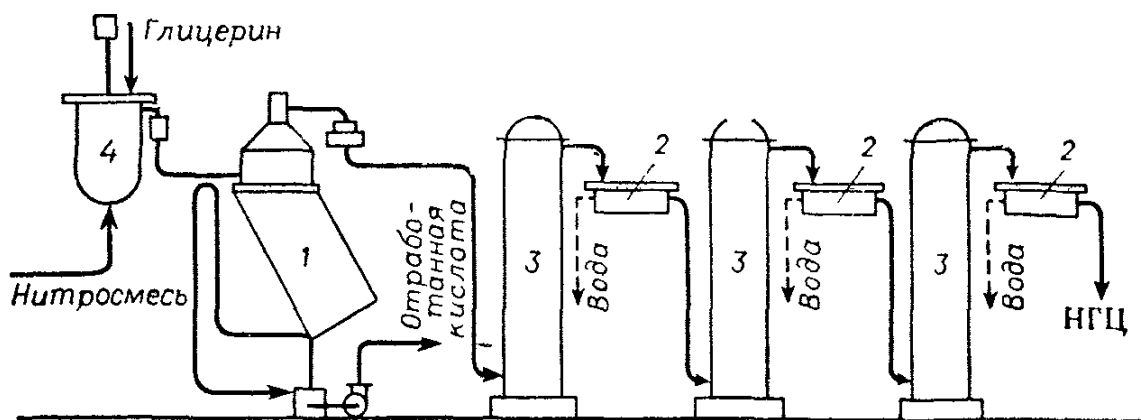


Рисунок 2 — Схема непрерывного производства нитроглицерина  
1, 2 — сепараторы, 3 — промывные колонны, 4 — нитратор.

В отличие от периодических технологий, Шмидт предложил осуществлять непрерывную подачу кислотной смеси и глицерина в реактор смешения, оснащенный пропеллерной мешалкой. Глицерин подается в подогретом виде в верхнюю часть реактора и смешивается с реакционной смесью, включающей так же, отработанную кислоту. Масса из реактора непрерывно сливается в сепаратор, где разделяется на отработанную кислотную смесь, направляемую на утилизацию и нитроглицерин, идущий на отмывку и стабилизацию. Отсутствие стадии отстаивания нитроглицерина и более мягкие условия нитрации снижают потери нитроглицерина на 2-4% относительно периодического метода. На порядки возрастает безопасность производства. При этом увеличивается расход кислотной смеси (примерно в 1,5 – 2,5 раза).

Устройство нитраторов системы Шмидта и более поздний вариант, выпускаемый фирмой “Майснер”, показаны на рисунках 3 и 4 соответственно:

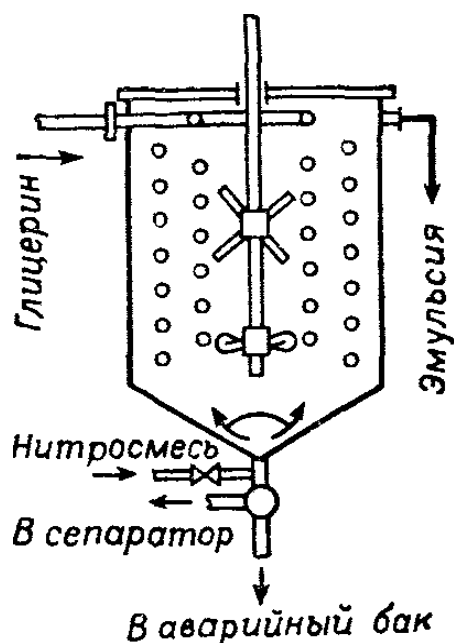


Рисунок 3 - Нитратор Шмида

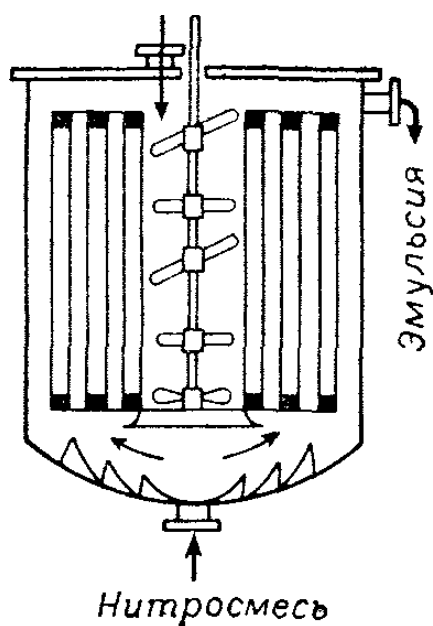


Рисунок 4 - Нитратор фирмы «Майснер»

Как и при периодическом методе, происходит охлаждение реакционной смеси водяным рассолом. Производительность реактора определяется площадью поверхности теплообмена. При остановке мешалки, повышении температуры и других нарушениях, происходит незамедлительное прекращение подачи глицерина, что вызывает угасание реакции и снижение температуры в реакторе. При устранении нарушения оператор производит ручной запуск подачи глицерина с пульта. Управление всем процессом осуществляется со щита, расположенного за обваловкой цеха нитрации.

Максимальный объем нитроглицерина в нитраторе не превышает 35 кг, в сепараторе не более 20 кг. Производительность производственной линии по товарному нитроглицерину была около 100 кг/час для системы Шмидта. Более поздние варианты, усовершенствованные фирмой «Майснер» имеют производительность до 1200 кг/час.

После нитратора полученный нитроглицерин содержит до 8 – 12 % кислот по массе и до 1,5 – 2 % динитрата глицерина. Для отделения этих примесей используют промывные колонны и сепараторы. В промывных колоннах осуществляется смешение и промывка нитроглицерин с водой или 2 – 5% содовым раствором, сепараторы служат для разделения промывных вод от нитроглицерина за счет центробежной силы.



На рисунке представлены схемы сепараторов для промывки нитроглицерина.

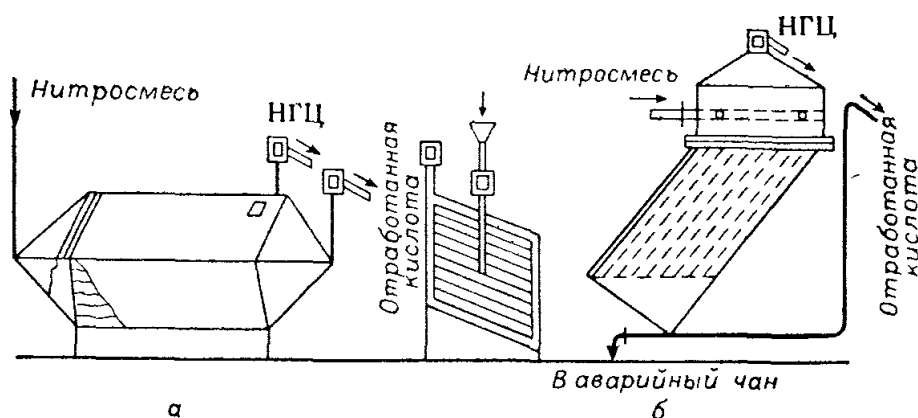


Рисунок 5 - Сепараторы Шмида (а) и фирмы «Майснер» (б)

Работа сепараторов основана на движении потоков эмульсии вдоль перфорированных листов легированной стали. На каждом изгибе листа происходит следующий акт разделения за счет силы тяжести и кавитационных явлений в потоке. Конструкция аппарата исключает образование толстого слоя нитроглицерина на поверхности пластинок и застоя нитроглицерина в сепараторе. Даже в случае взрывного разложения нитроглицерина на поверхности пластинок, количество нитроглицерина в сепараторе невелико (10-20 кг) и он находится в виде тонких прослоек, разделенных слоем отработанной кислоты, что снижает разрушительное действие взрыва до 2-5 кг в тринитротолуоловом эквиваленте (по бризантности).

Вся технологическая линия содержит нитроглицерин только в виде эмульсий и растворов, что исключает детонацию полученного нитроглицерина как в реакторе-нитраторе, так и в других аппаратах. Относительно чистый нитроглицерин находится лишь в переливных патрубках после сепараторов, но, количество нитроглицерина в них невелико, а время пребывания отдельной порции исчисляется десятками долями секунды. Эмульсии и растворы нитроглицерина при производстве по схеме фирмы «Майснер» не детонируют даже от капсуль-детонатора №8. Для подстраховки современные варианты подобных производственных линий оснащаются аварийными чанами с

холодной водой, в которые опорожняют аппараты при аварийной остановке линии и/или значительном повышении температуры.

С 1930-х по 1950-е годы, данные методики были основными при промышленной фабрикации нитроглицерина.

### **1.6. Непрерывное производство нитроглицерина по методу Рачинского**

Необходимость повышения производительности производственных линий производящих нитроглицерин стала особенно актуальной в разгар второй мировой войны. Повышение производительности при сохранении качества и высоком выходе продукта возможны только при точном отмеривании всех компонентов. Сложность отмеривания глицерина заключается в его вязкости, которая сильно изменяется при нагревании. Этот момент приводит к малой точности измерения расхода глицерина стандартными ротаметрами.

Кислотная смесь имеет высокую коррозионную активность и в ней исключается присутствие любых механических включений. Что требует использования для расходомеров простых деталей из максимально прочных и стойких к коррозии материалов.

Еще в начале 1930-х годов в СССР талантливым изобретателем Рачинским был разработан наиболее прогрессивный на тот момент метод производства нитроглицерина. Сочетая непрерывную нитрацию в реакторе смешения с тщательной промывкой и сепарацией по методу Шмида, технология Рачинского имела свою “изюминку”. В производстве использовались весьма точные на тот момент дозаторы для исходных компонентов.

На рисунке 6 представлена упрощенная схема технологии производства НГЦ по методу Рачинского.

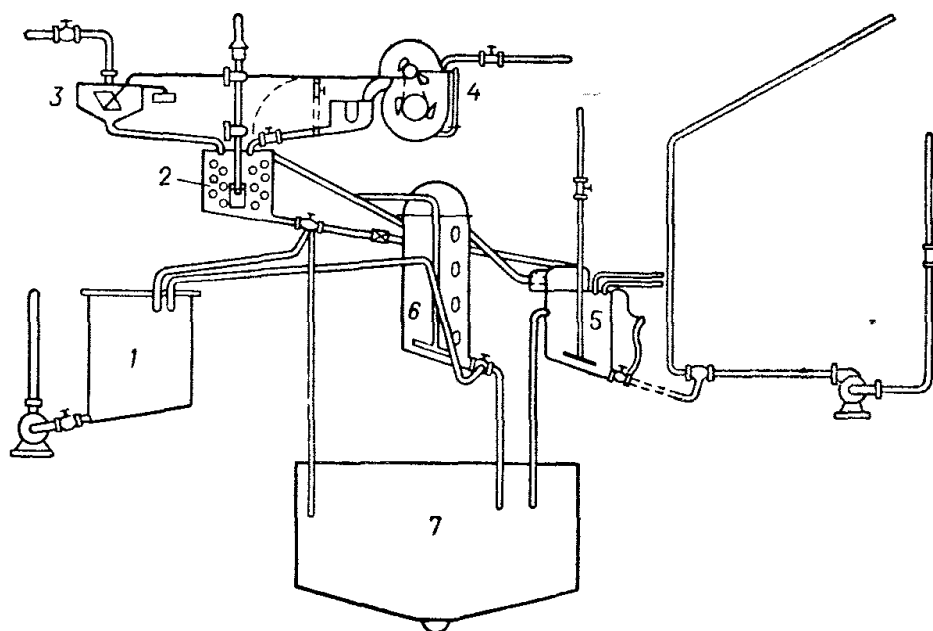


Рисунок 6 - Схема непрерывного нитрования глицерина:

1 - приемник отработанной кислоты; 2 - нитратор; 3 - дозатор кислотной смеси; 4 - дозатор глицерина; 5 - промывной чан, 6 - сепаратор; 7 - аварийный чан.

Дозировка кислотной смеси осуществляется по весовому методу. В полости дозатора располагается на оси эксцентриковый ковш строго определенной емкости. Сверху ковш наполняет кислотная смесь. При наполнении ковша происходит его опрокидывание под действием силы тяжести. Механический счетчик считывает обороты оси, суммируя расход кислотной смеси.

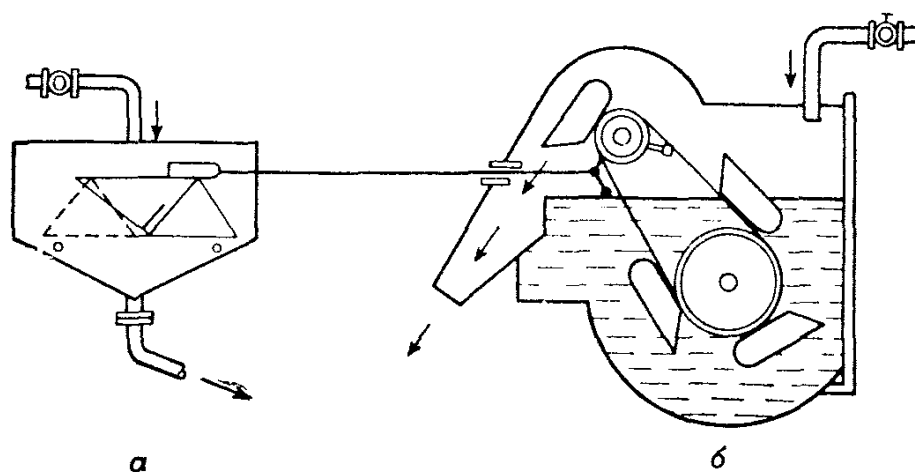


Рисунок 7 - Дозаторы Рачинского для кислоты (а) и глицерина (б).

Дозатор кислотной смеси связан через тягу с дозатором глицерина, который отмеривает глицерин объемным методом. Так как глицерин подается в дозатор с температурой 40- 41°C, то он имеет достаточно низкую вязкость, что позволяет производить дозировку ковшем. Несколько ковшей закреплены на цепи из легированной стали. Цепь расположена на двух ведущих звездах. В аппарате поплавковым регулятором поддерживается постоянный уровень глицерина, поэтому при медленном движении цепи происходит наполнение и опорожнение ковшей при равном объеме глицерина в каждом. Скорость вращения цепи строго регулируется и связана с расходом кислотной смеси через эмпирически подобранное соотношение.

На схеме производства (рисунок 6) показан аварийный чан для сброса реакционной смеси при повышении температуры.

Несмотря на важность поддержания оптимальной температуры, в середине прошлого века большая часть аварий происходила из-за попадания в реакционную среду механических примесей: песка, камешков, металлических стружек и пр. Что приводило к соударениям примесей в центрифугах и насосах. Это вызывало нарушение работы аппаратов и локальный разогрев нитроглицерина на стадии отделения. Чем выше частота вращения центрифуги сепаратора, тем выше его производительность, но, тем выше опасность механических примесей. Поэтому сегодня очень важно следить за чистотой приходящих на производство компонентов.

У старых производственных линий в трубопроводах и аппаратах может происходить отделение кусочков окарины, коррозии и других продуктов длительного воздействия кислот на легированные стали. Поэтому следует стремиться следить за состоянием аппаратуры и своевременно производить чистку, ремонт или замену сомнительных элементов.

Эта технология активно использовалась в СССР и других странах в годы второй мировой войны и первые десятилетия после войны.

### **1.7. Непрерывное производство нитроглицерина по методу Биаци**

В 1935 г. Биаци оформил патент на новую технологию непрерывного производства нитроглицерина. Общая схема производства представлена на рисунке 8.

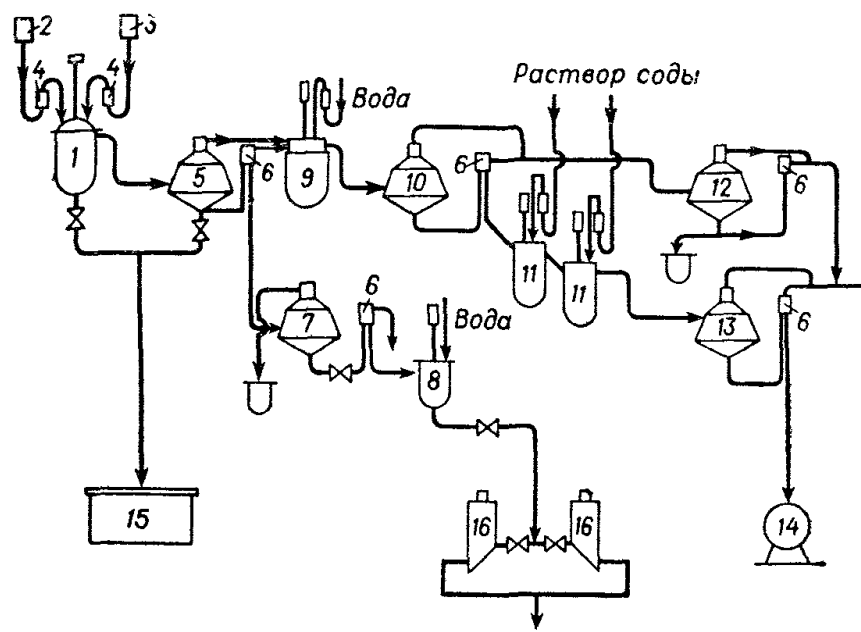


Рисунок 8 – Схема установки Биаци:

1 – нитратор, 2,3 – емкость для нитросмеси и глицерина, 4 – дозаторы, 5,7,10,12,13 – сепаратор, 6 – дополнительные сепараторы, 8 – разбавитель, 9,11 – промывной аппарат, 14 – приемник нитроглицерина, 15 – аварийный чан, 16 – отстойные сосуды.

Новшеством технологии стал уникальный сепаратор системы Биаци. Остальные технические решения достаточно стандартны для своего времени. Так как, наиболее продолжительной и опасной стадией производства нитроглицерина всегда было разделение отработанной кислотной смеси и готового неочищенного нитроглицерина, то автор приложил все усилия именно в этом направлении. Сепаратор Биаци представляет собой круглую емкость с конической крышкой и коническим дном (рисунок 9).

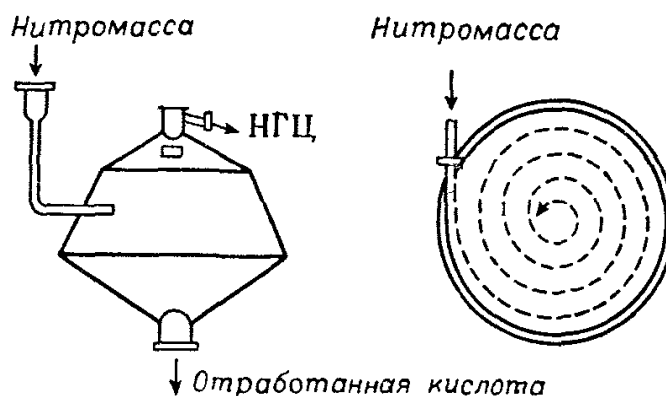


Рисунок 9 – Сепаратор Биаци.

Смесь из реактора направляется в тангенциально расположенный штуцер, который несколько закручивает поток. Поток двигается вдоль стенки по спирали. В результате создаются центробежные силы, способствующие разделению смеси. Средняя скорость кругового движения закрученного потока составляет 5-8 см в секунду, полное разделение смеси происходит за 11 минут. Среднее время пребывания порции нитроглицерина в сепараторе не более 2-3 минут. Сепаратор постоянно заполнен отработанной кислотной смесью, получившийся нитроглицерин собирается в капли и всплывает на поверхность, откуда он непрерывно отводится в емкость для разбавления холодной водой. Несмотря на значительный объем сепаратора (около 750 литров или несколько более), количество нитроглицерина, одновременно находящегося в аппарате не более 5-7 кг. Отработанная кислотная смесь отводится в нижней части сепаратора для дополнительной сепарации, разбавления водой и отстаивания.

Реактор-нитратор в технологии Биаци являет собой яркий образчик передовой технической мысли своего времени. Точнее сказать, компиляцией всех технических решений с доведением эффективности до максимума. Нитратор представляет собой реактор из нержавеющей полированной стали высокого качества, конической формы с полусферическими дном и крышкой. Исходные компоненты подаются сверху, причем, нитрующая смесь в центр, глицерин немного ближе к периферии, где скорость движения потока выше. Перемешивание осуществляется мощной турбинной мешалкой, отвод тепла системой патрубков (имеющих развитую, отполированную поверхность) с рассолом или фреоном.

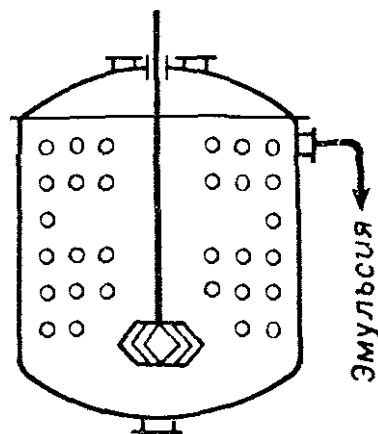


Рисунок 10 – Нитратор Биаци.

Общий принцип действия нитратора не отличается от ранее рассмотренного нитратора фирмы “Майснер”. Глицерин подается с температурой около 17°C, кислотная смесь с температурой 5-10°C. Нитратор и сепараторы оснащены смотровыми окнами, пригодными для монтажа систем телеуправления.

Стандартная температура в нитраторе и первом сепараторе около 25°C, при температуре 30°C срабатывает сигнализация и прекращается подача глицерина, при температуре 33°C происходит автоматический аварийный сброс массы из нитратора и сепаратора в аварийную емкость, наполненную концентрированной серной кислотой. В отличие от аварийной емкости с водой, такое решение позволяет намного уменьшить объем емкости и даже попытаться извлечь нитроглицерин после слива (что на практике не предусмотрено регламентом норм безопасности производства и может проводиться только в военное время при благоприятных обстоятельствах, автору не известны такие случаи).

Исходные компоненты подаются из напорных емкостей, находящихся под давлением около 2 атм. Модуль ванны (соотношение объема кислотной смеси и глицерина) 5:1. Состав нитрующей смеси 50:50 азотная и серная кислота. После отделения отработанной кислоты она подвергается вторичной сепарации для отделения остатков нитроглицерина и направляется на разбавление водой, воды добавляют всего 2-3% от массы отработанной кислотной смеси. Малое количество воды обусловлено высоким

экзотермическим эффектом взаимодействия кислот и воды, а также, диаграммой взаимной растворимости кислот различной концентрации и нитроглицерин. После разбавления отработанная кислотная смесь отстаивается и направляется на регенерацию.

Промывка и стабилизация нитроглицерина в технологии Биаци аналогична всем современным ей технологиям, стоит только отметить широкое применение для разделения эмульсий сепараторов системы Биаци.

В целом технология производства нитроглицерина по Биаци достаточно совершенна и безопасна. Следует отметить высокую экономическую целесообразность и технологичность всех стадий производства. Слабыми местами оставались недостаточно производительная аппаратура на стадии промывки и стабилизации нитроглицерина, а также, длительное пребывание нитроглицерина в нитраторе, что несколько снижало выход.

### **1.8. Инжекторный метод получения нитроглицерина**

После второй мировой войны промышленность получила новый толчок в развитии, отработанные в ходе войны технологии производства и переработки различных веществ стали массово внедрять за счет освободившихся средств. Промышленность стала качественно развиваться в направлении производительности, безопасности, экономической целесообразности. В послевоенный период себестоимость электроэнергии снизилась, а уровень качества и производительности КИП значительно возрос. Быстродействие полупроводниковой автоматики увеличилось в десятки раз относительно ламповых приборов 1930-х годов (с 3-12 секунд до десятых долей секунд, для приборов конца 1950-х годов).

На фоне этих предпосылок сотрудники различных научных учреждений мира несколько лет интенсивно и плодотворно трудились в направлении качественного развития методов получения нитроглицерина. Были предложены методы нитрации в тонком слое на поверхности вращающегося диска или в тонком канале теплообменника. Наиболее совершенным оказался метод предложенный сотрудниками фирмы «Нитроглицерин актиболагет» Нильсеном



и Бруннбергом (в 1965 году). Их метод заключался в использовании кавитационных (вихревых) эффектов смешения потоков в инжекторе.

Инжектор представляет собой трубку, помещенную в трубу большего диаметра, около среза тонкой трубки внешняя труба сужается в форме сверхзвукового сопла Лавалья. При быстром истекании потока жидкости через тонкую трубку, среда из внешней трубки через тонкий зазор увлекается разряжением в поток и смешивается с жидкостью центральной трубки. Этот эффект связан с образующимся в диффузоре сверхзвукового сопла вакуумом.

При инжекторном методе нитрования глицерина размер инжектора сопоставим с 1,5-2 литровой бутылкой из под минеральной воды. Прибор изготовлен из высококачественной легированной нержавеющей стали и отличается, как высочайшей точностью изготовления, так и чистотой обработки. По внутренней трубке под давлением в несколько атмосфер подается рабочая кислотная смесь, представляющая собой смесь отработанной кислотной смеси и свежих компонентов (олеум и меланж). По внешней трубе подается глицерин, подогретый для снижения вязкости и повышения реакционной способности до 20-26°C. Кислотная смесь охлаждена до 6-10°C. Следует отметить, что при инжекторном методе производства нитроглицерина используют большой избыток кислотной смеси, что связано с необходимостью создания достаточного разряжения для глицерина и повышения выхода продукта по глицерину. Так как, глицерин более чем в десять раз дороже азотной кислоты и в десятки раз дороже серной кислоты. Кроме того, при использовании большого количества кислотной смеси, продукт оказывается эмульгирован в большом объеме жидкой среды, не поддерживающей детонацию, что резко повышает безопасность производства.

Процесс нитрования длится менее секунды, за это время компоненты смешиваются, проходят инжектор и перетекая в теплообменник, отдают тепло реакции охлаждающей воде через стенку теплообменника. Из теплообменника смесь сразу поступает в центрифугу, где разделяется на отработанную кислотную смесь и нитроглицерин. Нитроглицерин сразу отводится из верхней

центральной части центрифуги (по сути, сепаратор Биаци с вращающимся корпусом). Принцип действия центрифуги сильно напоминает работу сепаратора для разделения молока на сливки и обрат.

Быстрое протекание реакции обеспечивается избытком кислотной смеси и высокой температурой процесса (40-45°C). Безопасность процесса обеспечиваются малой продолжительностью контакта компонентов, разбавлением нитроглицерина большим количеством отработанной кислотной смесью и быстродействием автоматики. В теплообменнике продукты реакции за доли секунды охлаждаются до -5 – +12°C. На схеме представлено упрощенное устройство инжекторной линии по производству нитроглицерина.

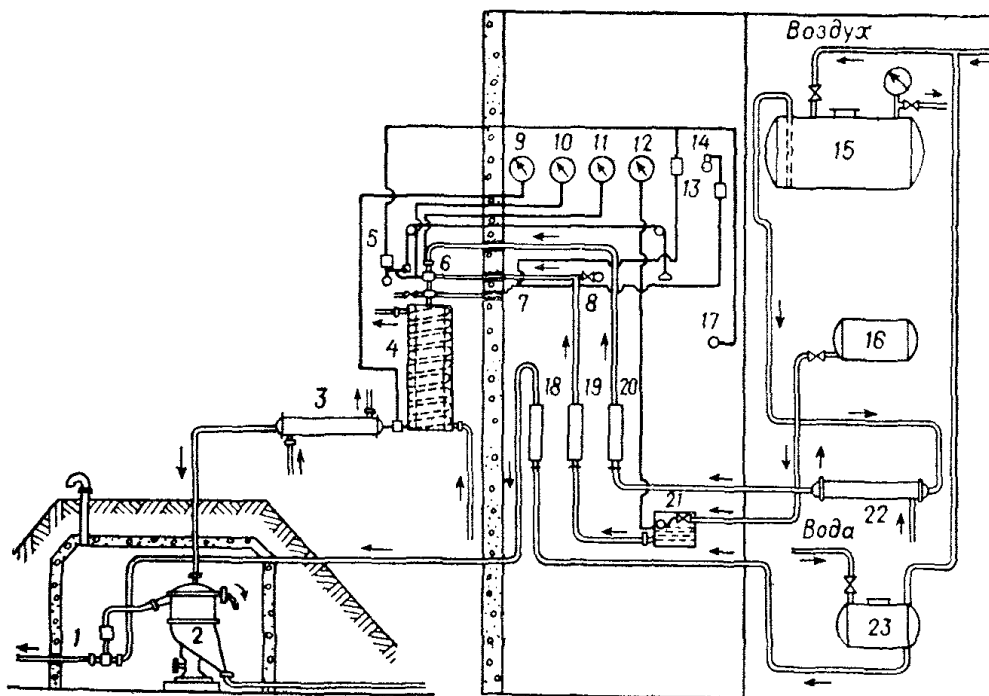


Рисунок 11 – Схема получения нитроглицерина:

1 – инжектор для подачи водной эмульсии нитроглицерина, 2 – сепаратор; 3, 22 – кожухотрубный теплообменник; 4 – холодильник, 5 – электромагнит 6 – инжектор нитратор; 7 – стеклянный термометр, 8 – игольчатый клапан для впуска воздуха в инжектор; 9,11,12 – термометр, 10 – вакуумметр, 12 – электромагнитное реле, 14 – сигнальный колокол, 15 – хранилище кислотной смеси, 16 – хранилище глицерина; 17 – выключатель, 18 – ротаметр для воды; 19 – ротаметр для глицерина, 20 – ротаметр для кислоты,

21 – засасывающий бак с постоянным уровнем для глицерина; 23 – хранилище воды.

Для повышения эффективности системы и облегчения работы инжектора, и кислотной смеси и глицерин вытесняются из своих емкостей небольшим избыточным давлением воздуха. Подачу воздуха и компонентов к инжектору регулируют задвижки и перекрывающие краны с приводами от электрических реле. Все системы управляются автоматикой. Следует отметить, что задвижки на линии подачи кислотной смеси и воды “нормально открытые”, на линии подачи глицерина “нормально закрытые”. Иначе говоря, если отключат электроэнергию или произойдет другой сбой, нарушивший электроснабжение и/или вырубивший автоматику, пружины в задвижках перекроют подачу глицерина и оставят открытыми воду и кислотную смесь. Холодная кислотная смесь охладит и промоет систему.

Аналогично осуществляется качественная регулировка процесса. точные датчики и эффективный микропроцессор следят за температурой, как только температура достигает 45°C происходит уменьшение подачи глицерина в инжектор, процесс утихает и температура падает за счет низкой температуры кислотной смеси. Аналогично поднимают температуру при достижении 39°C и ниже.

После отделения в сепараторе, глицерин сразу разбавляют холодной водой и инжектируют в цех стабилизации. Дальше вплоть до окончательной стабилизации продукта, работают в основном с водными эмульсиями нитроглицерина, в целях безопасности.

Стабилизацию производят в трех непрерывно действующих колоннах, представленных на рисунке 12.

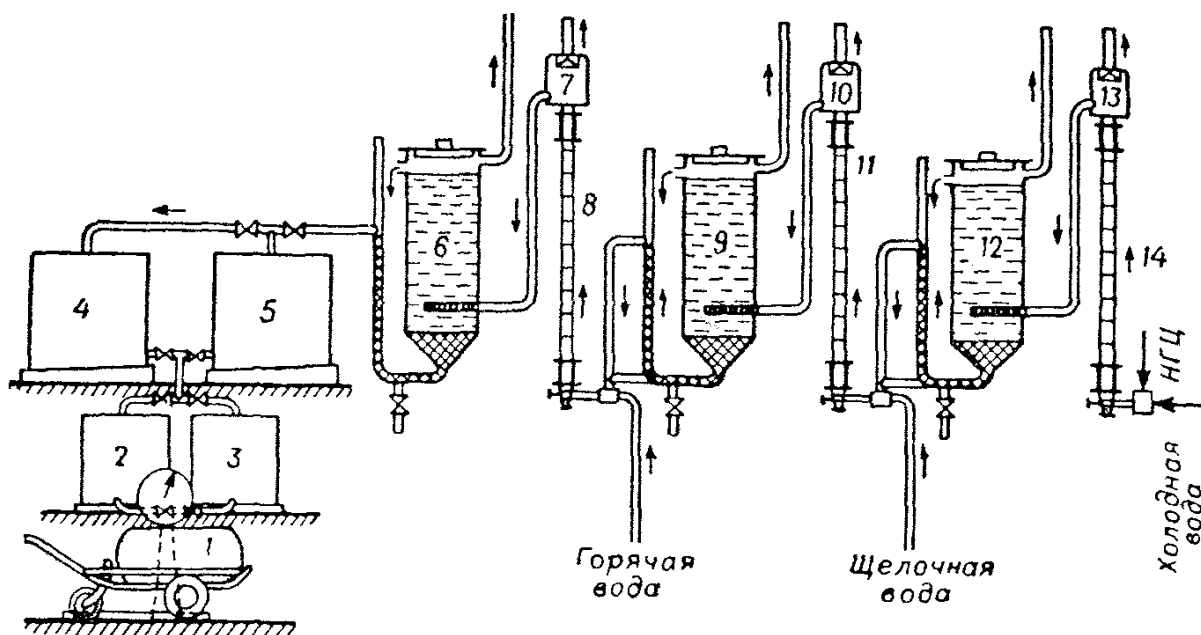


Рисунок 12 – Схема промывки нитроглицерина:

1 – нитроглицериновый вагон на балансе; 2, 3 – хранилище с охлаждающими змеевиками; 4, 5 – хранилище промытых компонентов, 6 – сепаратор; 7, 10, 13 – воздушный сепаратор; 8, 11, 14 – промывная колонна 9 – сепаратор щелочной воды, 12 – сепаратор кислой воды.

В первой колонне продукт промывают водой комнатной температуры (25-28°C), что необходимо для усиления кинетики процесса за счет теплового движения. Вторая промывка осуществляется 5% содовым раствором. Третья промывка холодной водой (10-17°C) призвана удалить солевые продукты промывки содой и окончательно стабилизировать нитроглицерин. Для ускорения промывки часто используют анилин или аммиак, которые добавляют в содовый раствор и холодную воду.

Между колоннами эмульсии разделяют в сепараторах Биаци. Полное время стабилизации в трех колоннах и сепараторах составляет около 20 минут. После стабилизации нитроглицерин инжектируют водой в цех использования по назначению (если это производство баллиститов, кардитов или сферических порохов) или окончательно сепарируют от воды с добавлением стабилизаторов химической стойкости, после чего сразу смешивают с наполнителями (для получения промышленных бризантных взрывчатых веществ).

### 1.9. Утилизация отходов производства нитроглицерина

Весь процесс нитрации глицерина на современном предприятии занимает не более 1 секунды и протекает при 45° С в емкости объемом не более 2 литров. Это позволяет иметь производительность от 1200-1600 кг в час и выше для одной линии. Но остается много промывных вод, отработанная кислотная смесь и пр. жидкие отходы. Поэтому необходимо максимально безопасно и целесообразно использовать эти отходы.

Отработанная кислотная смесь обычно содержит около 10-11% азотной кислоты и до 2,7% нитроглицерина. Эти компоненты несколько осложняют процесс. Наиболее целесообразной утилизацией на сегодняшний день является центрифугирование в высокооборотных сепараторах. В ходе этого процесса удается отделить еще немного нитроглицерина, который немедленно разбавляется водой и направляется на промывку и стабилизацию.

Следует напомнить, что нитроглицерин обладает с концентрированными кислотами заметной взаимной растворимостью, что не позволяет отделить весь нитроглицерин механическими методами. На графике представлена растворимость нитроглицерина в отработанной кислотной смеси в зависимости от ее состава.

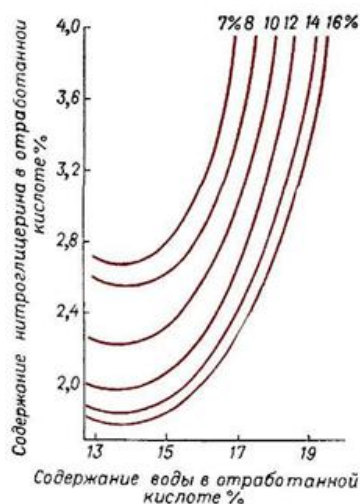


Рисунок 13 – График зависимости растворимости нитроглицерина в отработанной кислотной смеси от ее состава.

Для обеспечения безопасности обезвреживания отработанной кислотной смеси, используют ее отстаивание в течение суток. В процессе отстаивания происходит, не столько выделение нитроглицерина в отдельную фазу (этот

процесс был завершен в центрифуге), а большей частью процесс химической деструкции нитроглицерина, в том числе, под действием кислот. На графике ниже представлена скорость разложения нитроглицерина и его ближайшего родственника динитрата диэтиленгликоля.

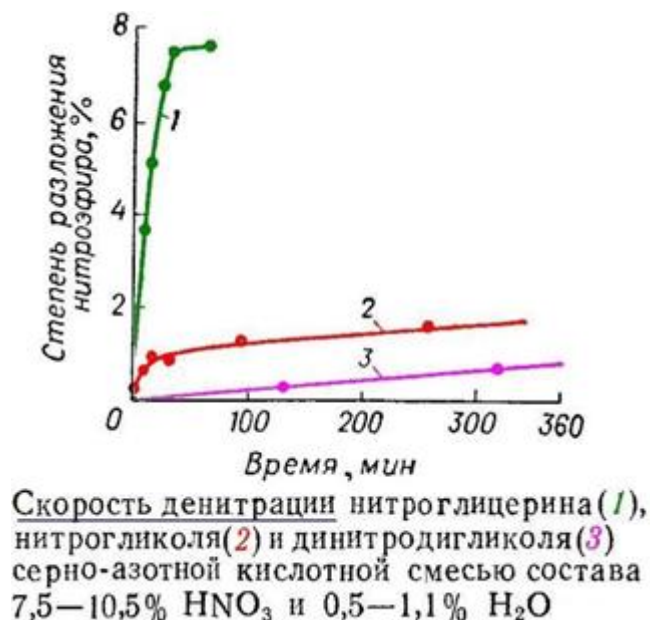


Рисунок 14 – График зависимости степень разложения нитроглицерина (нитрогликоля, динитродигликоля) от времени.

Следовательно, солидная часть нитроглицерина, содержащаяся в отработанной кислотной смеси, разлагается при отстаивании. Но, остается азотная кислота и значительное количество, как самого нитроглицерина, так и органических продуктов его разложения. Для их удаления используют простой метод, отработанную кислотную смесь нагревают при перемешивании и деаэрации. Этот процесс протекает в специальной установке, носящей название “цершторколонна”. Технологическая схема работы данного аппарата изображена ниже.

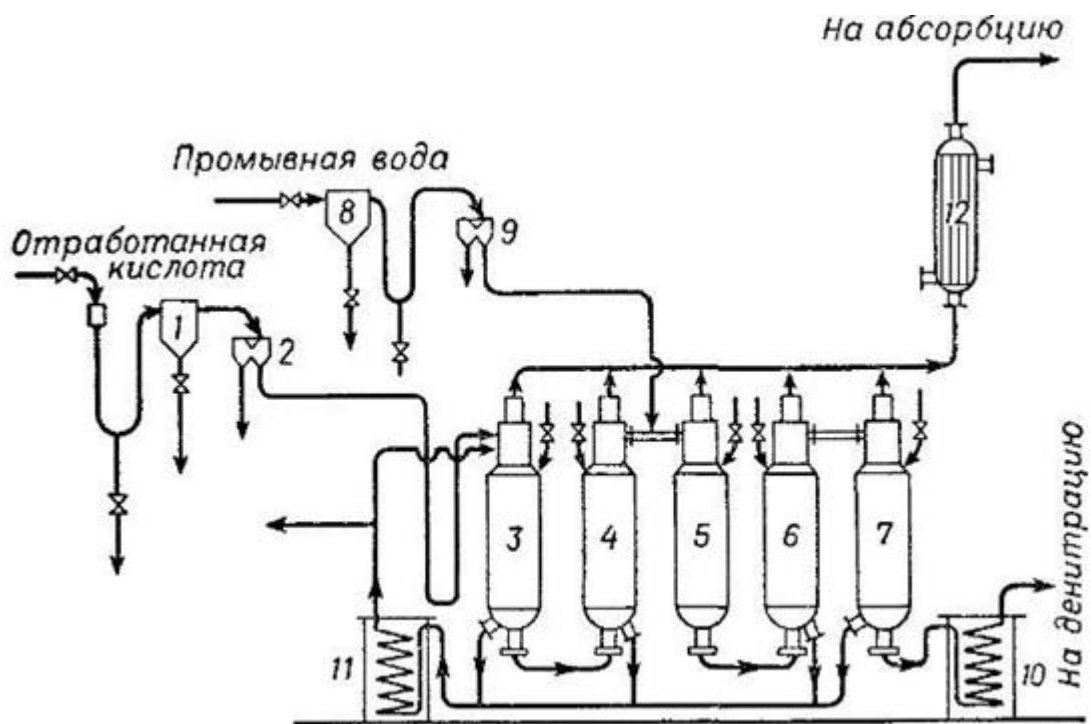


Рисунок 15 – Схема стабилизации отработанной кислоты:

1 – сборник отработанной кислоты, 2,9 – мерник, 3-7 – сосуд переторколонны, 8 – сборник промывной воды, 10-12 – холодильник.

Принцип действия колонны основан на нагревании отработанной кислотной смеси перегретым паром через стенки теплообменника из легированной нержавеющей стали. Перемешивание и деаэрация обеспечиваются перетеканием отработанной кислотной смеси по развитой поверхности колонны. При этом происходит окончательное разложение всей органики, включая нитроглицерин, разрушение большей части азотной кислоты и испарение воды и оксидов углерода (а также, других продуктов разложения органики). Температура нагрева отработанной кислотной смеси в колонне составляет 90-100°C. На выходе отработанную кислотную смесь охлаждают в кожухо-трубчатом теплообменнике холодной водой.

После денитрации отработанная кислотная смесь представляет собой разбавленную серную кислоту с крепостью 60-70% и примесями азотной кислоты. Продукты разложения азотной кислоты – оксиды азота, выходят из аппаратов через теплообменник, в котором охлаждаются, и направляются на абсорбцию водой или разбавленной серной кислотой. Серная кислота идет на

приготовление новой партии рабочей кислотной смеси, иногда после предварительного упаривания с целью удаления воды.

Промывные воды так же подвергаются сепарации или непродолжительному отстаиванию в так называемых “лабиринтах”, еще их называют бассейны. Лабиринт представляет собой емкость с наклонным дном и змеевидной канавкой на дне, образованной приваренными к дну бордюриками из легированной стали. Стоки подаются в часть бассейна с меньшей глубиной, а отводятся с противоположного края. Двигаясь вдоль дна, поток расширяется, его скорость падает, поток несколько завихряется у дна, увеличивая дистанцию движения в пределах бассейна. Это способствует выпадению до 98% всего взвешенного нитроглицерина на дно бассейна. Периодически на дне может скапливаться до литра нитроглицерина, который сливают из углубления в самом глубоком месте бассейна (куда он стекает, повинувшись силе тяжести).

В воде нитроглицерин растворим достаточно слабо (реальная остаточная концентрация 0,05 – 1%), поэтому долгое время стоки просто сливали в технологические водоемы, а из них в местные реки или озера. Случалось, что на дне технологических водоемов, около предприятий пороховой промышленности, на дне за годы скапливался, так называемый “нитроил”, или мелкодисперсная смесь минерального ила с нитроцеллюлозой, пропитанная нитроглицерином. Периодически рекомендовалось даже производить подрыв на дне водоема небольшого заряда тринитротолуола для уничтожения скапливающегося слоя нитроила. Поэтому на берегах таких водоемов не строили зданий и сооружений, а размещались они на охраняемой территории.

Сегодня предложено множество методов экстракции нитроглицерина из сточных вод. Наиболее подходящим элюентом для этих целей могут служить ароматические нитропроизводные, в первую очередь, мононитротолуол (смесь орто- и пара-изомеров). Полученные смеси можно использовать для изготовления промышленных бризантных взрывчатых веществ широкого спектра применения.



Аналогично запатентованы технологии экстракции остаточного нитроглицерина из отработанной кислотной смеси, где его намного больше и он значительно больше мешает. В этом случае производят промывку полученной смеси и ее стабилизацию, затем, так же, направляют на сенсбилизацию промышленных бризантных взрывчатых веществ.

Из альтернативных методов можно добавлять в отработанную кислотную смесь 3-4% воды (автор метода Берковик) для снижения растворимости нитроглицерина и его отделения гравитационными методами. Этот метод ограниченно используется сегодня на ряде предприятий.

### **1.10. Устройство для производства нитроглицерина**

Разработан улучшенный аппарат для производства нитроглицерина. Данное изобретение (Англия) относится к устройству для получения нитроглицерина, устроенному так, что нитрование глицерина и разделение полученного нитроглицерина, осуществляются в одном сосуде.

Для этой цели предоставляется «обычный нитратный сосуд с кислотопроводом на дне и стеклянным разделительным цилиндром с боковым выходом или переливной трубой» на верхней части. Этот цилиндр покрыт стеклянным колпаком или колпаком во время нитрования, чтобы направлять выходящий воздух и пары в дымовую трубу с помощью инжектора. Боковая труба в разделительном цилиндре соединена с воронкой, ведущей в резервуар для промывки.

На рисунке 16 показан вертикальный разрез устройства в соответствии с изобретением, который представляет собой сосуд с нитрованием обычной конструкции, имеющий на дне кислотно-впускную трубу с тремя ветвями, одну, загружаемую на денитрирующую установку, *0*, что приводит резервуар *d*, который уходит вверх и имеет два разделения *б*, ведущие в кислотный резервуар, и *ф*, в резервуар для отходов. На наклонном дне сосуда *а*. Лежит катушка *г* из перфорированной трубы для продувания воздуха, в сосуде имеется несколько катушек (на чертеже показаны 3 катушки) для циркуляции охлаждающей воды.

В верхней части сосуда находится стеклянный цилиндр  $i$ , имеющий боковой выход  $j$ , направленный в устье трубы  $k$ , «ведущий к резервуару для промывки». Над цилиндром  $i$  находится стеклянный шар  $l$ , в который открывается труба  $m$  для увода дыма, которая может продвигаться струей сжатого воздуха из трубы  $r$ , работающей как эжектор. В отверстие стеклянного купола вставляется сосуд  $n$ , соединенный гибкой трубой  $p$  в резервуар с глицерином, а дно сосуда  $n$  является перфорированным и покрытым диском, перфорированным отверстиями, регистрируемыми с отверстиями, проходящими через дно, причем этот диск соединен с помощью ручки  $g$ , с помощью которой его можно поворачивать так, чтобы дросселировать или отрезать прохождение глицерина через дно,  $s$  - термометр для индикации температуры содержимого сосуда.

При работе с этим аппаратом нитрующую кислоту вводят в нитрующий сосуд, открывая кран трубы  $e$ . Затем глицерин вводят в сосуд  $n$  и открывают клапан на его дне, содержимое сосуда перемешивают воздухом, продуваемым через отверстия перфорации трубы  $g$ . Когда глицерин все нитруется, и температура «слегка упала», циркуляция воды через змеевики  $h$  и перемещение воздуха прекращаются, «емкость для подачи глицерина  $n$  удаляется.

Нитроглицерин по мере того, как он отделяется от кислот, повышается за счет введения отработанной кислотой из предыдущего разряда, что приводит к вытеснению нитроглицерина вверх его на выходе  $j$  и трубе  $k$  в промывочный резервуар. Когда, таким образом был отделен почти весь нитроглицерин, кислоты в аппарате могут отводиться трубой в сепараторную емкость для последующего осаждения, оставляя устройство свободным для другого нитрования или самого нитрующего сосуда может использоваться в качестве разделительной бутылки, вытесняя нитроглицерин с отработанными кислотами, когда он поднимается кверху или сбрасывается обычным образом. Когда отделение нитроглицерина завершено, отработанную кислоту отводят и денатурируют, как обычно, часть ее сохраняется для смещения нитроглицерина в последующей операции.

Охарактеризовав, таким образом, природу этого изобретения и наилучшие средства, можно сказать, что перенос его в практическую плоскость, возможен. Устройство для производства нитроглицерина, состоящее из сосуда, снабженного воздуходрующей трубой, катушек для циркуляции охлаждающей воды, труб для подачи кислоты и отработанной кислоты, клапанного устройства для подачи глицерина и труб для отвода полученного нитроглицерина и пара, как описано.

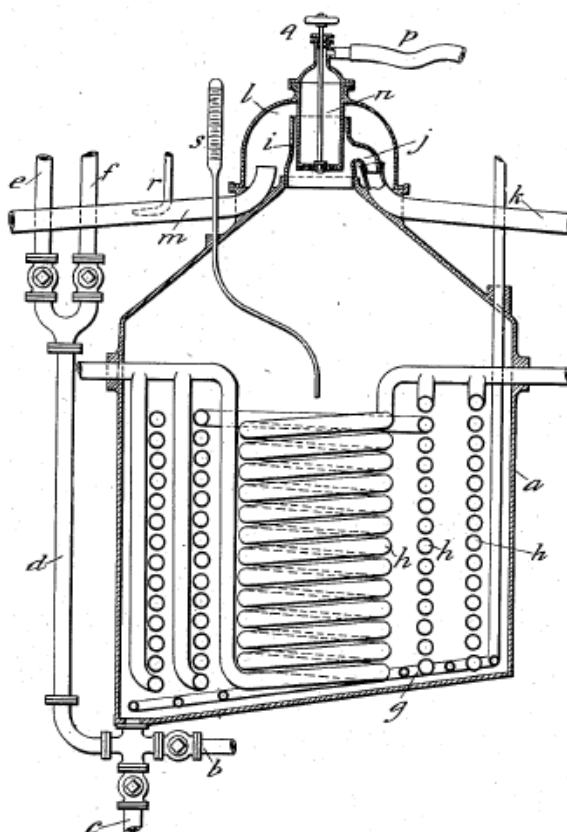


Рисунок 16 – Устройство для производства «Нитроглицерина»

### 1.11. Нитроглицерин, как лекарственный препарат.

В 1876 году в Великобритании в государственной фармакопее нитроглицерин числился как лекарственный препарат понижающий кровяное давление, в то время как Уильям Меррелл начал испытывать его в качестве препарата, применяемого при проявлении симптомов стенокардии. В ходе экспериментов эмпирическим методом он определил наиболее эффективную и безопасную дозировку: 3 капли растворенного нитроглицерина в спирте (соотношение 1:99) с половиной унции воды по три раза в день. Такое

соотношение ингредиентов значительно продлевает действие препарата и смягчает побочные эффекты.

Эра развития производства нитроглицерина на индустриальном рынке началась в 1900 году. На работниках предприятий по производству данного препарата заметно сказывалось влияние испарений нитратов. У людей появилось привыкание к ним, усиленные головные боли в начале рабочей недели и прохождение симптомов к концу недели, сердечные приступы по воскресеньям. Возникновение побочных симптомов заставило ученых сферы медицины продолжать исследовать эти вещества.

В первой половине 20 века ученые производили попытки разгадать и смоделировать принцип воздействия органических нитратов на организм человека, но, несмотря на это никакого значимого открытия по изучению фармакокинетики этих лекарственных средств не произошло.

В 1977 год ученый Ферид Мурад смог установить по какому принципу из молекулы нитроглицерина высвобождается двухвалентный оксид азота и то как он воздействует на структуру сосудов. А ученые Джон Завадски и Роберт Ферчготт, смогли раскрыть роль эндотелия на расслабление и расширение сосудов в 1980 году, ученые Сальвадор Монкада и Луис Игнарро в 1987 году смогли установить, что вначале на сосуды воздействует эндотелий, а уже затем как следствие происходит релаксация сосудов за счет воздействия двухвалентного оксида азота. В 1998 году эти ученые за свои заслуги в области физиологии и медицины были удостоены Нобелевской премии.

И по сей день нитроглицерин считается лучшим препаратом для предотвращения возникновений признаков стенокардии. Такие заслуги нитроглицерин приобрел в виду своей высокой эффективности и моментального воздействия после попадания в организм.

## **2. Технологическая часть**

### **2.1. Лекарственный препарат «Нитроглицерин, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл»**

#### **2.1.1. Фармакологические свойства препарата**

Венодилатирующий препарат, относящийся к группе нитратов. Все вещества из группы нитратов способны высвободить оксид азота, который является эндотелиальным релаксирующим фактором - медиатором прямой активации гуанилатциклазы. Повышенная концентрация циклического гуанозинмонофосфата расслабляет гладкомышечные волокна (преимущественно венул и вен). Действует как антиангинальное и спазмолитическое средство, расслабляет гладкую мускулатуру сосудистых стенок, бронхов, желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, мочеточников. При попадании в кровь быстро уменьшает преднагрузку на сердце за счет расширения периферических вен, замедляет прилив крови к правому предсердию, снижает давления в малом круге кровообращения и регрессирует симптомы при отеке легких; снижает постнагрузку, потребность миокарда в кислороде. Перераспределяет коронарный кровоток в зоны ишемизированного миокарда. Замедляет центральный симптоматический тонус сосудов, заглушая сосудистый компонент формирования болевого синдрома. Вызывает расширение мозговых сосудов, чем объясняется головная боль при приеме препарата.

#### **2.1.2. Показания к применению**

Препарат принимают: при остром инфаркте миокарда (а также при осложненной левожелудочковой недостаточности), при тяжелой форме стенокардии (а также при нестабильной и постинфарктной стенокардии), при отеке легких и острой сердечной недостаточности на фоне гипертонического кризиса, при управляемой артериальной гипотензии.

#### **2.1.3. Способ применения и дозы**

Скорость введения инфузий подбирается индивидуально с обязательным стационарным условием лечения. Допускается способ введения препарата через

автоматическое дозирующее устройство, либо с помощью стандартной системы введения внутривенной инфузии. К материалу для введения внутривенных инъекций применяются определенные требования, и он должен состоять либо из полиэтилена, либо из полипропилена, либо из политетрафторэтилена.

Раствор нитроглицерина чувствителен к свету (подвергается разрушению). Для защиты препарата его выпускают в первичной упаковке из темного стекла, а саму систему переливания покрывают светонепроницаемым материалом.

Инфузионный раствор готовится путем разведения с 0,9% раствором хлорида натрия и с 5% или с 10% раствором глюкозы или декстрозы. Пропорции разведения: 1:10, 1:20, 1:40.

Таблица 1 – Разведение действующего вещества нитроглицерина

Кол-во действующего вещества нитроглицерина, мг	Объем инфузионного р-ра, подлежащего разведению, мл	Объем инфузионного р-ра для разведения, мл	Объем инфузионного р-ра, после разведения, мл
5	5	50/100/200	55/105/205
10	10	100/200/400	110/210/410
20	20	200/400/800	220/420/820
30	30	300/600/1200	330/630/1230
40	40	400/800/1600	440/840/1640
50	50	500/1000/2000	550/1050/2050

Рекомендуется начинать лечение с дозы 0,5-1,0 мг нитроглицерина в час (8-16 мкг/мин), при необходимости дозу постепенно (каждые 3-5 минут) увеличивают. Увеличение дозы зависит от того как реагирует сердце на препарат и как часто оно начинает сокращаться, от показателей артериального и венозного давлений. Если при увеличении скорости введения препарата резко начинает снижаться артериальное давление (менее 90 мм.рт.ст.), то увеличение скорости прекращается до восстановления показателей артериального

давления. Максимальная доза составляет 8 мг нитроглицерина в час (133 мкг/мин), в редких случаях 10 мг в час (166 мкг/мин).

#### **2.1.4. Побочные действия**

При использовании препарата могут проявляться следующие побочные действия: головная боль, сонливость, постуральное головокружение, тошнота, рвота, изжога, тахикардия, ортостатическая гипотензия, усиление приступов стенокардии, коллапс с брадиаритмией и обмороком, переходящая гипоксемия, гипоксия миокарда, цианоз, снижение артериального давления, гиперемия кожи лица, кожные аллергические реакции (сыпь), эксфолиативный дерматит, астения, нечеткость зрительного восприятия, метгемоглобинемия, беспокойство, бледность и повышенное потоотделение.

#### **2.1.5. Особые указания**

При непереносимости препарата запрещается его повторное применение. Для людей больных сахарным диабетом необходимо принимать во внимание то, что раствор для инфузии содержит в своем составе глюкозу. Препарат выпускается в асептических условиях и поэтому использовать его необходимо в условии стерильности при введении.

Во время прохождения курса лечения препаратом и небольшое время после нужно быть осторожными при использовании средств передвижений и при занятии вероятно опасной деятельностью, которая требует подвижность и концентрацию внимания.

#### **2.1.6. Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузии 1 мг/мл.

По 5,10 мл в ампулы бесцветного нейтрального стекла тип I с цветным кольцом излома или с цветной точкой и насечкой или без кольца излома, цветной точки и насечки. На ампулы дополнительно может наноситься необходимое количество цветных колец (от 1 до 3) и/или штрих-код, и/или буквенно-цифровая кодировка или без дополнительных цветных колец, двух-мерного штрих-кода, буквенно-цифровой кодировки. По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой

лакированной или пленки полимерной, или без фольги и без пленки. Или по 5 ампул помещают в предварительно изготовленную форму (трей) из картона с ячейками для укладки ампул. Одну, две или десять блистеров, или картонных треев вместе с инструкцией по применению и скарификатором или ножом ампульным, или без скарификатора и ножа ампульного помещают в картонную упаковку (пачку).

## **2.2. Основные принципы и особенности работы производства стерильных лекарственных средств (ПСЛС)**

Согласно государственной фармакопее XI инъекционными лекарственными формами являются – водные и безводные стерильные растворы, дисперсные системы (эмульсии, суспензии), а также порошки или таблетки, которые с помощью стерильного растворителя переходят в жидкую форму перед их введением.

Инъекционные лекарственные средства должны быть стерильными, не вызывать повышение температуры после их введения, без механических включений, нетоксичны, изотоничны, изогидричны, изоионичны, а также каждый отдельный препарат должен иметь свойственную ему окраску и выпускаться в упаковке определенного объема.

Выпуск высококачественных лекарственных препаратов производится согласно соблюдения всех соответствующих требований руководящих документов таких как: GMP ВОЗ, GMP ЕС, ГОСТы России, государственные фармакопее (XI и XII, XIII), фармакопейные статьи предприятий и их регламенты.

Одним из самых важных условий в производстве стерильных лекарственных средств являются гарантия качества инъекционных препаратов за счет соблюдения, в первую очередь, правил и принципов надлежащей производственной практики (GMP - Good manufacturing practice).

Для обеспечения качества готовой стерильной продукции необходимо выполнять специальные требования, относящиеся к проектированию производственных и вспомогательных помещений, к соблюдению классов



чистоты производственных помещений, к подготовке технологических сред и вентиляции, к контролю и соблюдению чистоты воздуха, к проведению технологического процесса производства, к работе технологического оборудования, к системе подготовки основного сырья и вспомогательных материалов. Важным требованием является производственная санитария и требования, предъявляемые к персоналу. Целью данных требований является ю свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенными веществами для выпуска качественного и безопасного продукта.

Выполнение данных законов находится в зависимости, в главную очередность, от производственной дисциплины всего персонала. Не мало важным фактором является и уровень квалификация сотрудников предприятия. Персонал проходит регулярное обучения и проверку теоретических и практических знаний. Поэтому на производственную площадку ООО «Озон» проход разрешен только после инструктажа и в сопровождении ответственных лиц.

Изготовление инъективных растворов производят в специализированных производственных участках, предназначенных только лишь для этой цели. Устройство помещений должно обеспечивать минимальную возможность загрязнения полупродукта и готовой продукции, т. е. стены должны быть гладкими без трудно доступных мест для мойки, воздух должен пройти несколько стадий фильтрации, в помещениях должно поддерживаться повышенное давления. Так же поддерживают определенную влажность и температуру. Такие помещения называют «чистыми». На производстве стельных лекарственных средств существуют 4 класса «чистых» помещений: «А», «В», «С», «D». Каждому классу предъявлены свои требования к содержанию и правилу поведения персонала.

На протяжении всего технологического процесса производства стерильных лекарственных средств обязательно проводя промежуточный контроль качества, т.е. на протяжении всего процесса технологической стадии проводится выборочных контроль на определенных показатели качества. На

пример после приготовления раствора, контролируется количественный состав, рН раствора, цветность, плотность и др.; Во время розлива ампул - выборочно проверяется объем наполнения ампул.

Поступившее сырье и материалы, находиться в карантине до тех пор, пока не результаты анализа входного контроля не подтвердят соответствие заявленным требованиям и возможность использования их в производстве. Вся готовая продукция не допускается к продаже до тех пор, пока не будет произведен выходной контроль готовой продукции и ее качество не будет подтверждено.

Жидкие стерильные лекарственные средства для парентерального введения, как правило, контролируют по следующим показателям качества: цветность, описание, прозрачность, идентификация, рН, плотность, извлекаемый объем, примеси, стерильность, пирогенны, аномальная токсичность, механические включения, количественное определение действующих веществ, антимикробных консервантов и органических растворителей.

Методы контроля по данным показателям зависит от препарата. Необходимые анализа и методика их провидения расписана в ФСП (Фармакопейная статья предприятия).

### **2.3. Требования к воде для инъекций**

Вода для фармацевтических целей принадлежит к одному из наиболее значимых компонентов, который обеспечивает безопасность и качество изготавливаемых фармацевтических препаратов.

В связи с особенностью лекарственного средства вода широко применяется как вспомогательное вещество в составе лекарственного препарата, а также при различных технологических процессах, например, мойка ампул, подготовка помещений и приготовление дезинфицирующих растворов и т.д.

Вода, которая используется в производстве лекарственных средств, должна проходить контроль на содержание примесей, и на микробиологические

показатели. Поскольку вода в фармацевтической промышленности может использоваться на разных стадиях производства и для различных целей, то существует несколько видов воды, отличающихся по требованиям к ее чистоте.

Воду очищенную получают из воды питьевого качества комбинацией методов: ионообмена (умягчение воды), фильтрации (4 ступени фильтрации: 200 мкм, 50 мкм, 10 мкм 5 мкм) и двухступенчатого обратного осмоса. Данный метод эффективен и энергетически выгоден. Такая вода применяется для конечного ополаскивания оборудования, для производства нестерильных лекарственных средств, при производстве которых к воде не предъявляется требований в отношении стерильности и/или апиrogenности.

Воду для инъекций (ВДИ) получают из очищенной воды, которая перегоняется через шесть ступеней дистилляционных колонн. ВДИ применяется для финишного ополаскивания оборудования перед стерилизацией и при приготовлении лекарственных средств, в качестве растворителя инфузионных и инъекционных препаратов.

Хранят и распределяют ВДИ при температуре  $\leq 85^{\circ}\text{C}$  в специальных сборниках при условии постоянной циркуляции, не допускающих рост бактерий и исключают возможность любой другой контаминации. Срок годности не более 24 часов.

Перечень показателей и их нормативные значения воды для инъекций:

Описание – прозрачная бесцветная жидкость без запаха;

pH – от 5,0 до 7,0;

кислотность и щелочность – желтое окрашивание должно измениться на красное; красное окрашивание должно измениться на желтое;

общий органический углерод – не более 0,5 мг/л;

электропроводность – Стадия 1: Вода для инъекций соответствует требованиям, если измеренное значение электропроводности не превышает найденного по таблице предельно допустимого значения.

Таблица 2 – Соответствие температуры и предельно допустимого значения электропроводности

Температура (°С)	Электропроводность (мкСм·см <sup>-1</sup> )
0	0,6
5	0,8
10	0,9
15	1,0
20	1,1
25	0,3
30	1,4
35	1,5
40	1,7
45	1,8
50	1,9
55	2,1
60	2,2
65	2,4
70	2,5
75	2,7
80	2,7
85	2,7
90	2,7
95	2,9
100	3,1

Стадия 2: Вода для инъекций удовлетворяет требованиям, если полученное значение электропроводности не более 2,1 мкСм·см<sup>-1</sup>.

Стадия 3: Вода для инъекций удовлетворяет требованиям по электропроводности, если полученная величина электропроводности не превышает значение, приведенное в таблице. Если полученная величина электропроводности превышает значение, приведенное в таблице, или значение

pH находится за пределами диапазона 5,0 – 7,0, то вода для инъекций не соответствует требованиям по показателю «Электропроводность».

Таблица 3 – Соответствие pH и предельно допустимого значения электропроводности

<b>pH</b>	<b>Электропроводность (мкСм/см)</b>
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

Сухой остаток – не более 0,001%;

восстанавливающие вещества – розовая окраска должна сохраниться;

диоксид углерода – в течении 1 часа не должно наблюдаться помутнение;

нитраты и нитриты – не должно появляться голубого окрашивания;

аммоний – не более 0,00002%;

хлориды – не должно наблюдаться опалесценции;

сульфаты – не должно возникать помутнения;  
кальций и магний – должно наблюдаться чисто синее окрашивание раствора (без фиолетового оттенка);  
алюминий – не более 0,000001 %;  
тяжелые металлы – не более 0,00001%;  
микробиологическая чистота – Общее число аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) – не более 10 КОЕ в 100 мл;  
Escherichia coli в 100 мл – не допускается;  
Staphylococcus aureus в 100 мл – не допускается;  
Pseudomonas aeruginosa в 100 мл – не допускается.  
Бактериальные эндотоксины – менее 0,25 ЕЭ/мл.

#### **2.4. Производственное оборудование производства стерильных лекарственных средств**

Производственное оборудование не должно негативно воздействовать в свойство продукта. Вся поверхность оборудования, соприкасающиеся с продукцией, должны быть произведена из материалов, которые не вступают с ней в реакцию, не обладают абсорбционными свойствами и не выделяют какие-либо вещества, которые могли бы повлиять на качество выпускаемой продукции. Так же оборудование должно выдерживать постоянную мойку и дезинфекцию, не поддаваться коррозии. Поэтому на данном производстве используется сталь AISI 316L, там, где соприкасается оборудование с продуктом и сталь AISI 304L верхняя часть оборудования.

Производственное оборудование на участке производства стерильных лекарственных средств на предприятие ООО «ОЗОН»:

- Система приготовления растворов: реактор приготовления раствора, система трубопроводов подвода технологических сред, шкаф управления с сенсорной панелью

Изготовитель: фирма «OLSA», Италия. Тип реактора: PCBS 1500 LT.

Вместимость реактора 1740 л, рабочий объем 1500 л, вместимость рубашки реактора 68 л, расчетное давление корпуса реактора  $-1\div 3$  бар,

расчетное давление рубашки реактора  $-1\div 3$  бар, расчетная температура в реакторе  $-10\div +143,7$  °С, корпус и днище имеют теплоизоляцию с обшивкой из стали AISI 304, магнитная мешалка с регулированием числа оборотов 0-350 об./мин.

Шкаф управления с сенсорной панелью.

- Машина мойки ампул RRU 3085

Изготовитель: фирма «Bosch» (Германия). Производительность: до 13200 ампул/час (для 10 мл ампул). Шкаф управления с сенсорной панелью.

- Стерилизационный туннель HQL 3420

Изготовитель: фирма «Bosch» (Германия). Производительность: до 13200 ампул/час (для 10 мл ампул). Шкаф управления с сенсорной панелью.

- Машина наполнения и запайки ампул ALF 4080

Изготовитель: «Bosch», Германия.

Все детали, контактирующие с раствором и стерильными средами нержавеющей сталь 316L.

Имеет 8 ротационно-поршневых дозаторов раствора. Производительность: до 13200 ампул/час (для 10 мл ампул). Оборудована устройством ламинарного потока LFO9060, оборудованы 2 точки подсчета частиц в воздухе. Станция запайки с газовыми горелками для смеси горючий газ/кислород с автоматическим розжигом. Шкаф управления с сенсорной панелью.

- Автоматическая инспекционная машина CS-30-HVLD-LX

Изготовитель: фирма «Seidenader», Германия

Инспекционная машина с модулем обнаружения утечки высоким напряжением со специальной системой транспортировки. Производительность: 14400 ампул/час (для 10 мл ампул). Шкаф управления с сенсорной панелью.

- Этикетировочная машина ESA1025

Изготовитель: «Bausch+Ströbel», Германия. Производительность: до 35000 ампул/час (для 10 мл ампул).

- Термоформовочный автомат FB220

Изготовитель: «MARCHESINI», Италия. Производительность: до 32 блистеров в/мин, 9600 ампул в час (для 10 мл ампул). Шкаф управления с сенсорной панелью.

- Картонажный автомат MA155

Изготовитель: «MARCHESINI», Италия. Производительность: до 16 пачек/мин. Шкаф управления с сенсорной панелью.

## **2.5. Изучения технологии приготовления концентрата нитроглицерина для инфузий**

В России производится концентрат нитроглицерина для инфузий со следующим составом:

Нитроглицерин с глюкозой	10,0 мг
в пересчете на нитроглицерин	1,0 мг
Натрия хлорид	6,5 мг
Калия дигидрофосфат	0,5 мг
Вода для инъекций	до 1,0 мл

В «Handbook of injectable drugs, 15<sup>th</sup> edition» говорится о препарате «Нитроглицерин» для инъекций в концентрации 5 мг/мл в 5 и 10 мл флаконах. Препарат также содержит 30% пропиленгликоля и 30% этанола в воде для инъекций. pH может быть скорректировано в процессе производства с помощью соляной кислоты или гидроксида натрия. Данный препарат можно предварительно смешивать с 5% раствором декстрозы.

Также в «Handbook of injectable drugs, 15<sup>th</sup> edition» сообщается о концентрате для инфузий (Бакстер), который помимо нитроглицерина содержит пропиленгликоль, этанол, а также лимонную кислоту в качестве буфера и, при необходимости, соляную кислоту/ гидроксид натрия для регулирования pH (pH продукта 3,0-5,0). Возможно смешение нитроглицерина с пропиленгликолем (без этанола) и азотной кислотой (для регулирования pH) (Аббот). pH концентрата составляет 3,0-6,5.

Осмолярность раствора находится в пределах нормы для инфузий (мосм/л):



Таблица 4 – Осмолярность нитроглицерина при разных концентрациях

Осмолярность, мОсм/л		
Нитроглицерин концентрация	Abbott	Baxter
100 мг/мл	265	428
200 мг/мл	277	440
400 мг/мл	301	465

Нитроглицерин для инъекций практически бесцветный и стабильный при хранении в неповрежденной таре. Его растворы не являются взрывоопасными. Хранение раствора должно осуществляться при контролируемой комнатной температуре; контейнеры должны быть защищены от замерзания. На стабильность нитроглицерина не оказывает отрицательного влияния воздействие свет, даже при его высокой интенсивности. Растворы нитроглицерина для инъекций с декстрозой 5% или натрия хлоридом 0,9% в стеклянной таре физически и химически устойчивы в течение 48 часов при комнатной температуре и семи дней в холодильнике.

Скорость гидролиза нитроглицерина становится существенной при низких значениях pH, а также довольно быстрой в щелочных растворах. В средах от нейтральной до слабо кислой, препарат является стабильным. В «Handbook of injectable drugs, 15<sup>th</sup> edition» было отмечено о сорбции нитроглицерина ПВХ-материалами, при этом при хранении раствора нитроглицерина во флаконах из стекла или из полиэтилена высокой плотности сорбции не наблюдается.

Существует два патента на составы стерильных растворов нитроглицерина. Сущность изобретения «Водный раствор нитроглицерина для инфузий и способ его получения/ АО Фармацевтическая фирма НИК-ФАРМ»//

Пат. RU 2092158 С1, опубл. 10.10.1997» заключается в создании водного раствора нитроглицерина для инфузий, который содержит, мас. %:

- субстанцию нитроглицерина с глюкозой при их массовом соотношении 1:8-10 - 0,95-1,09;
- хлористый натрий - 0,51-0,65;
- дигидрофосфат калия - 0,05-0,56;
- вода для инъекций - остальное до 100%.

Готовят субстанцию нитроглицерина с глюкозой при перемешивании смеси глюкоза-этилацетат при соотношении компонентов 2:1 мс./об. и 14-20%-ного раствора нитроглицерина в этилацетате, при массовом соотношении нитроглицерин:глюкоза, равном 1:8-10 в течение 1-2 ч, этилацетат удаляют при 40-50°C, растворяют субстанцию в воде при перемешивании и температуре 20-30°C, затем добавляют хлорид натрия и дигидрофосфат калия, далее раствор фильтруют, разливают и стерилизуют. Недостатком данного способа является то, что в результате стерилизации автоклавированием в лекарственном препарате происходит образование гидроксиметилфурфуrolа, что ведет, в конечном итоге, к появлению в растворе большего количества посторонних примесей.

В патенте «Способ получения раствора нитроглицерина 0,1% для инъекций/ Государственное учреждение Институт новых технологий РАМН// Пат. RU 2229295 С1, опубл. 27.05.2004» предложен способ получения раствора нитроглицерина 0,1% для инъекций в асептических условиях, включающий растворение субстанции нитроглицерина с глюкозой в воде для инъекций с последующим добавлением хлористого натрия и дигидрофосфата калия, фильтрацию, розлив и стерилизацию, при этом полученный раствор нитроглицерина подвергают стерилизующей фильтрации через мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм при давлении 0,2±0,02 МПа, далее стерильный раствор ампулируют в стерильных условиях, в атмосфере азота.

Исходным сырьем для получения раствора нитроглицерина 0,1% для инъекций является субстанция нитроглицерина с глюкозой - состав на 100 г:

Нитроглицерин 10 г

Глюкоза 90 г

Количество израсходованных веществ на препарат следующее:

Нитроглицерин с глюкозой (субстанция) 114,75 г

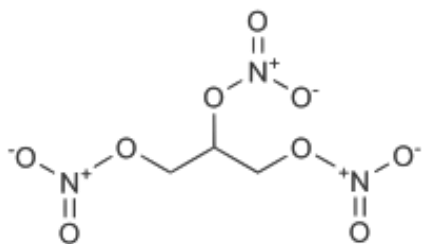
Натрия хлорид 73,125 г

Дигидрофосфат калия 5,625 г

Вода для инъекций до 11,25 л

В патенте «Способ получения раствора нитроглицерина 0,1% для инъекций/ Государственное учреждение Институт новых технологий РАМН// Пат. RU 2229295 С1, опубл. 27.05.2004» описывается процесс приготовления раствора в промышленных условиях: из мерника (емкость) заливают в воронку-смеситель расчетное количество свежеприготовленной воды для инъекций. Включают роторно-пульсационный аппарат (РПА) и с помощью зажима на шланге регулируют расход воды. Небольшими порциями (по 10-15 г) равномерно дозируют навеску субстанции через загрузочный люк в крышке воронки-смесителя. Рециркуляцию раствора проводят после окончания дозирования в течение 5 мин. Затем несколькими порциями вносят в воронку навески хлорида натрия и дигидрофосфата калия. Рециркуляцию проводят еще 5 мин. Полученный раствор нитроглицерина перекачивают в сборник и передают на стадию предварительной фильтрации. Остаток нитроглицерина из РПА в количестве 0,4 л сливают и направляют на приготовление следующей партии раствора нитроглицерина с глюкозой. Далее к верхнему штуцеру установки стерилизующей фильтрации (УСФ) подсоединяют сборник вместимостью 15 дм с 0,1% раствором нитроглицерина, к нижнему штуцеру фильтра подсоединяют стерильный сборник вместимостью 15 дм. С помощью сжатого воздуха, профильтрованного через мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, в напорном танке плавно создают давление  $0,20 \pm 0,02$  МПа и подают раствор на фильтр. По завершении подготовительных операций включают установку розлива и запайки. Процесс розлива и запайки ампул проводят в токе азота. В каждую ампулу разливают по 10,5 мл препарата.

Формула действующего вещества:



## 2.6. Краткое описание технологии

<b>Вспомогательное вещество</b>	<b>Функциональное назначение</b>
Натрия хлорид	Изотонирующий агент
Калия дигидрофосфат	Стабилизатор
Вода для инъекций	Растворитель

Ниже представлено краткое описание процесса производства Нитроглицерин концентрат д/прг/р-ра/д/инф, 1 мг/мл, 5 и 10 мл, в лабораторных условиях (1 литр раствора).

В химический стакан объемом 1 литр загрузить воду для инъекций (примерно 950 мл). Температуры воды должна составлять 45-55°C. Включить магнитную мешалку, установив скорость перемешивания 1000-1100 об/мин и загрузить натрия хлорид. Перемешать его до полного растворения вещества. Затем загрузить калия дигидрофосфат, перемешать до полного растворения вещества, затем загрузить АФС. Осуществить перемешивание до полного растворения субстанции. Проверить визуально наличие не растворившихся веществ в растворе.

Довести объем раствора до 1 литра с помощью воды для инъекций, перемешать раствор 5 мин и измерить рН и плотность раствора. Полученный раствор прозрачный бесцветный, рН раствора 4,6-4,8.

Осуществить стерилизующую фильтрацию раствора через мембранный предфильтр с диаметром пор 0,45 мкм из материала полиэфирсульфон, поливинилденфторид или нейлон (данные материалы обладают нейтральными свойствами, не взаимодействуют с раствором лекарственного препарата и не адсорбируют на себя вещества) и мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм из аналогичных материалов с помощью установки для вакуумной

фильтрации. Диаметр пор предфильтра позволяет уловить посторонние механические включения из раствора, а диаметр пор фильтра обеспечивает полное удаление из фильтрата бактерий. Фильтрацию осуществлять в ламинарном шкафу под ламинарным потоком стерильного воздуха.

По окончании фильтрации произвести розлив и запайку в ампулы из бесцветного стекла вместимостью 5 и 10 мл соответственно, в ламинарном шкафу под ламинарным потоком стерильного воздуха.

## **2.7. Технологический процесс получения фармацевтической субстанции-смеси «Нитроглицерин с глюкозой для приготовления стерильных лекарственных форм»**

### **2.7.1. Подготовка сырья**

Для производства субстанции-смеси «Нитроглицерин с глюкозой для приготовления стерильных лекарственных форм» используется сырьё: глицерин дистиллированный, кислота серная концентрированная, кислота азотная концентрированная, этилацетат, глюкоза (декстрозы моногидрат), вода очищенная, карбонат натрия.

Всё сырьё, используемое в производстве субстанции, проходит входной контроль отдела контроля качества по всем показателям нормативной документации и запускается в производство с разрешения начальника отдела контроля качества при получении удовлетворительных результатов анализа.

Взвешивание сырья происходит на весах необходимой точности и диапазона.

### **2.7.2. Получение раствора нитроглицерина в этилацетате**

Синтез нитроглицерина проводят в приборе для получения нитроэфиров, состоящий из реактора с нижним сливом, механической мешалки и охлаждающей бани.

В кислотную смесь, содержащую кислоту азотную концентрированную и кислоту серную концентрированную в соотношении 1:1 при интенсивном перемешивании и температуре 18-20 °С дозируют расчётное количество глицерина в течение 12-15 мин.

После окончания дозировки глицерина реакционную смесь выдерживают 5-10 мин и сепарируют. Полученный нитроглицерин промывают несколько раз водой очищенной и 2-4 % раствором натрия карбоната ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) до нейтральной реакции. Кислотность полученного продукта и промывных вод контролируют с помощью лакмусовой бумаги. Нейтральный нитроглицерин фильтруют от воды. Затем проводят растворение нитроглицерина в этилацетате.

В процессе получения раствора нитроглицерина в этилацетате контролируют количество загружаемых компонентов, время дозировки температуру и время выдержки реакционной массы, кислотность нитроглицерина и промывных вод, количество полученного продукта, содержание нитроглицерина в растворе с этилацетатом.

### **2.7.3. Получение влажного полупродукта «Нитроглицерин с глюкозой»**

Влажный полупродукт «Нитроглицерин с глюкозой» получают в результате смешения глюкозы с 12-18% раствором нитроглицерина в этилацетате, а затем сорбции нитроглицерина глюкозой с отгонкой этилацетата в ротационном испарителе. Процесс проводят в стеклянных колбах на ротационном испарителе, расположенном в вытяжном шкафу.

Ротационный испаритель оснащен двумя испарительными колбами, сменяемыми поочередно по мере окончания одной технологической операции отгонки этилацетата. Продолжительность отгонки - 25-35 мин.

Расчет требуемого количества сырья производится исходя из фактического содержания нитроглицерина в растворе.

На данной стадии контролируется количество загружаемых компонентов, температура воды водяной бани, расход охлаждающей воды, остаточное давление, скорость вращения, продолжительность отгонки.

### **2.7.4. Сушка влажного полупродукта**

Сушку влажного полупродукта нитроглицерина с глюкозой содержащего около 20 % остаточного этилацетата, проводят в вытяжном полочном

сушильном шкафу за счет сквозного нисходящего потока воздуха, очищенного НЕРА-фильтрами.

Сушку ведут при температуре помещения от 18 до 22 °С при постоянно работающей приточно-вытяжной вентиляции до содержания остаточного растворителя (этилацетата) не более 0,1 %.

В процессе сушки полупродукта контролируют температуру сушки, продолжительность сушки и содержание этилацетата в полупродукте.

От полученного продукта контролёр ОКК отбирает пробу для определения содержания основного вещества (не менее 9,0 % и не более 11,0 %) и содержания воды (не более 11,0 %).

После получения положительного результата анализа субстанцию-смесь передают на стадию фасовки и упаковки.

#### **2.7.5. Фасовка и упаковка готового продукта**

Субстанция-смесь «Нитроглицерин с глюкозой для приготовления стерильных лекарственных форм» упаковывается по 1 кг или 5,56 кг в пакет из плёнки полиэтиленовой по ГОСТ 10354-82.

Пакет термосваривают или завязывают нитками хлопчатобумажными швейными №100 по ГОСТ 6309-93.

1, 2, 3, 4, 5 или 10 пакетов с субстанцией-смесью помещают в мешок бумажный по ГОСТ Р 53361-2009. Бумажный мешок зашивают нитками хлопчатобумажными швейными № 100 по ГОСТ 6309-93 или завязывают шпагатом по ГОСТ 17308-88 и пломбируют.

На мешок наклеивают этикетку из бумаги писчей по ГОСТ 18510-87 или из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86.

Готовая продукция сдаётся на склад карантинного хранения, в котором обеспечиваются необходимые условия хранения: в защищённом от света месте, при температуре от 12 до 25 °С, вдали от огня.

От каждой серии субстанции-смеси «Нитроглицерин с глюкозой для приготовления стерильных лекарственных форм» контролёром отдела контроля

качества отбирается проба для проведения физико-химических и микробиологических анализов на соответствие требованиям ФСП.

При получении удовлетворительных результатов анализа начальником отдела контроля качества выписывается паспорт на готовую продукцию и выдаётся разрешение на реализацию потребителю.

## **2.8. Лабораторные испытания**

Известно, что одним из основных требований, предъявляемых к жидким лекарственным формам (ЖЛФ) является стабильность. Процессы, происходящие при хранении лекарственного препарата, могут привести к изменению химического состава, физических свойств и к постепенной потере его фармакологического действия

На основании вышеизложенной информации с целью исследования стабильности было изготовлено 2 варианта нитроглицерина:

1. без газовой защиты, асептика;
2. с газовой защитой, асептика.

Стерилизацию не использовали в связи с образованием примесей в продукте при воздействии высоких температур.

### **2.8.1. Приготовление препарата «Нитроглицерин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1мг/мл» в лабораторных условиях**

Состав на 1 мл:

Нитроглицерин с глюкозой 10,0 мг

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид 6,5 мг

Калия дигидрофосфат 0,5 мг

Вода для инъекций (ФС 42-2620-97) до 1,0 мл

В химический стакан объемом 1 литр загрузили воду для инъекций (примерно 950 мл). Температуры воды находится в пределах 45-55°C (нагрев осуществляется с помощью нагревательной платформы магнитной мешалки). Включили магнитную мешалку, установив скорость перемешивания 1000-1100 об/мин (образуемая в воде воронка при этом заканчивается примерно на 2-3 см



от дна стакана) и загрузили 6,5 г натрия хлорида. Перемешали его в течение 2 мин (до полного растворения вещества). Затем загрузили 0,5 г калия дигидрофосфат, перемешали 1 мин (до полного растворения вещества), затем загрузили 10,78 нитроглицерин с глюкозой. Перемешивание осуществлялось до полного растворения субстанции (требуется 4 часа).

Визуально проверили наличие не растворившихся веществ в растворе.

Довели объем раствора до 1 литра с помощью воды для инъекций, перемешали раствор 5 мин. и измерили рН и плотность раствора.

Полученный раствор:

- Прозрачный, бесцветный
- рН 4,65
- плотность 1,01 г/см<sup>3</sup>

Осуществили стерилизующую фильтрацию раствора через мембранный предфильтр с диаметром пор 0,45 мкм из материала полиэфирсульфон, поливинилденфторид или нейлон (данные материалы обладают нейтральными свойствами, не взаимодействуют с раствором лекарственного препарата и не адсорбируют на себя вещества) и мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм из аналогичных материалов с помощью установки для вакуумной фильтрации. Диаметр пор предфильтра позволяет уловить посторонние механические включения из раствора, а диаметр пор фильтра обеспечивает полное удаление из фильтрата бактерий. Фильтрацию осуществляли в ламинарном шкафу под ламинарным потоком стерильного воздуха. Время фильтрации для 1 литра раствора при давлении 0,8 атм составило 12 мин. Предфильтр слабо загрязняется, цвет не меняет.

По окончании фильтрации произвели розлив и запайку препарата по 5,3 или 10,5 мл в ампулы из бесцветного стекла вместимостью 5 и 10 мл соответственно, в ламинарном шкафу под ламинарным потоком стерильного воздуха. Указанный объем наполнения позволяет извлечь из ампулы требуемый объем лекарственного средства для достижения требуемого терапевтического

эффекта. Раствор в ампулы дозируется с помощью дозатора. При запайке раствор не образовывал нагар.

### **2.8.2. Изучение стабильности препарата**

Было проведено долгосрочное и ускоренное исследование стабильности.

Ускоренные исследования проводились при 30 °С в инкубаторе с естественной конвекцией BinderBD115.

Долгосрочные исследования проводятся при температуре 20 °С

В момент изготовления и далее через 1, 2, и 3 года образцы контролировали визуально, определяли количественное содержание нитроглицерина и посторонние примеси, значения рН, и значения гидроксиметилфурфурол и родственные соединения.

Для количественного определения нитроглицерина использован метод ВЭЖХ. Анализ проводили на хроматографической колонки «SymmetryC18», заполненной октадецилсилил силикагелем с размером частиц 5 мкм. В качестве подвижной фазы использовали метанол с водой (1:1). Деректирование осуществляли при 220 нм. Скорость потока элюента 0,5 мл/мин. Время хроматографирования 10 минут.

Значение рН измеряли потенциометрический в соответствии с методикой ГФ XII. Для определения гидроксиметилфурфурол и его родственные соединений, измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 284 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Посторонние примеси определяли методом тонкослойной хроматографии. Разделение ингредиентов проводили на пластинках «Silicagel 60 F<sub>254</sub> (Merck)» в системе толуол-этилацетат (4:1) восходящим способом. Пластины высушивали на воздухе и подвергали действию ультрафиолетового облучения при длине волны 254 нм.

Результаты экспериментальных исследований стабильности представлены в таблице 5 и таблице 6:

Таблица 5 – Ускоренное исследование стабильности препарата «Нитроглицерин, концентрат д/прг/р-ра/д/инф, 1 мг/мл» в процессе хранения при температуре 30 °С

	pH	Количественное определение	Гидроксиметилфурфурол и родств. соединения	Посторонние примеси
Исходный препарат				
1 . без газовой защиты;	4,65	1,03	0,04500	н/о
2 . с газовой защитой	4,69	1,01	0,05600	н/о
Через 1 год (в пересчете на естеств.)				
1 . без газовой защиты;	4,62	1,02	0,04800	н/о
2 . с газовой защитой	4,53	0,98	0,05900	н/о
Через 2 года (в пересчете на естеств.)				
1 . без газовой защиты;	4,85	1,0	0,06400	н/о
2 . с газовой защитой	4,87	0,98	0,07800	н/о
Через 3 года (в пересчете на естеств.)				
1 . без газовой защиты;	4,62	1,04	0,04200	н/о
2 . с газовой защитой	4,65	1,0	0,05100	н/о
Норма по ФС				
	3,4-5,6	0,9-1,1	≤0,25%	Одна пр < 2 %.

				Любая др. пр.< 1 %. Σ пр.< 3 %.
--	--	--	--	---------------------------------------

Таблица 6 – Долгосрочное исследование стабильности препарата «Нитроглицерин, концентрат д/прг/р-ра/д/инф, 1 мг/мл» в процессе хранения при температуре 20 °С.

	pH	Количественное определение	Гидроксиметилфурфурол и родств. соединения	Посторонние примеси
Исходный препарат				
1 . без газовой защиты;	4,65	1,03	0,04500	н/о
2 . с газовой защитой	4,69	1,01	0,05600	н/о
Через 1 год				
1 . без газовой защиты;	4,8	1,03	0,04700	н/о
2 . с газовой защитой	4,85	0,99	0,05200	н/о
Через 2 года				
1 . без газовой защиты;	4,84	1,01	0,04970	н/о
2 . с газовой защитой	4,83	0,99	0,04240	н/о
Через 3 года				
1 . без газовой защиты;	4,62	1,04	0,04200	н/о
2 . с газовой защитой	4,74	0,99	0,04718	н/о
Норма по ФС				
	3,4-5,6	0,9-1,1	≤0,25%	Одна пр < 2 %.

				Любая др. пр.< 1 %. Σ пр.< 3 %.
--	--	--	--	---------------------------------------

Было проведено стресс-испытание на замораживание препарата. После полной заморозки в морозильной камере холодильника при температуре -18 °С и размораживания препарата:

рН 4,86 (до заморозки 4,62);

КО 0,87мг/мл (до заморозки 1,0 мг/мл);

Гидроксиметилфурфурол 0,14774 (0,042 до заморозки).

Замораживание производилось при температуре глубокого охлаждения по ГФ XII (-18 °С).

Таким образом, совокупность данных, полученных в результате проведенных исследований, позволяет говорить о стабильности препарата «Нитроглицерин, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл» стабилен в течение 3 лет (срок наблюдения). Влияние газовой защиты на стабильность препарата не выявлено.

По полученным результатам исследований стабильности для препарата «Нитроглицерин, концентрат д/пр г/р-ра/д/инф 1мг/мл» 5 и 10 мл предварительно можно установить срок годности 3 года при хранении при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке, не замораживать.

При хранении оба варианта были стабильны, поэтому был выбран первый вариант, приготовление без газовой защиты в асептических условиях.

При приготовлении раствора нитроглицерина впервые в лабораторных условиях было отмечено, что при растворении АФС в воде глюкоза быстро растворяется, а нитроглицерин выделяется в жидком состоянии в виде прозрачных бесцветных «шариков», оседая на дно стакана. «Шарики» нитроглицерина долго растворялись в воде, при длительном интенсивном перемешивании шарики разбивались на множество мелких, а при уменьшении скорости перемешивании, быстро собирались в более крупные. Таким образом,

рекомендуем порционное введение с последующим интенсивным перемешиванием до полного растворения АФС, в целях безопасности.

В промышленном производстве время растворения может отличаться от лабораторного в связи с разным оборудованием, используемым для перемешивания. При приготовлении препарата на производстве, время растворения необходимо установить по факту растворения субстанции.

Данная технология невозможна для использования на существующей аппаратной схеме предприятия, непрерывной циркуляции раствора в реакторе во избежание оседания на дне шариков нитроглицерина в чистом виде, что может привести к взрыву. В настоящее время имеющееся оборудование не может обеспечить такое протекание процесса.

В связи с этим было принято решение о приобретении дополнительного оборудования Реактор «OLSA» Vacuum Mixer PCBS 100L (Приложение А).

## **2.9. Подбор реактора и привода мешалки**

Подбор реактора осуществляется на основании имеющегося свободного пространства в помещении приготовления растворов производственного участка предприятия ООО «ОЗОН». В связи с наличием ограниченного свободного пространства в помещении приготовления растворов подбираемый реактор должен быть значительно меньших размеров чем имеющиеся реактора в данном помещении, поэтому весь объем промышленной серии (примерно 1110 л) предполагается делить на 11 загрузок в подбираемый реактор. Таким образом, предполагая, что одна загрузка препарата будет занимать примерно час времени, то производительность аппарата по загрузке будет составлять примерно 100 кг/ч.

### **2.9.1. Расчет реактора**

Общий объем реактора периодического действия ( $m^3$ ) определяют по формуле:

$$V_P = \frac{G * \tau}{\rho_{p-pa} * \varphi}, (10.1)$$

где:

$G$  – производительность аппарата по загрузке, кг/ ч;

$\tau$  – время цикла аппарата, ч;

$\rho_{p-ра}$  – плотность раствора, кг/м<sup>3</sup>;

$\phi$  – коэффициент заполнения аппарата.

Известна производительность ( $G=100$  кг/ч), плотность раствора ( $\rho_{p-ра}=1010$  кг/м<sup>3</sup>) из лабораторного опыта. Время цикла аппарата на одну загрузку принимаем равной примерно 1 часу ( $\tau=1$ ч), коэффициент заполнения реактора ( $\phi=0,9$ ).

Общий объем необходимого реактора равен:

$$V_p = \frac{100 * 1}{1010 * 0,9} = 0,110 \text{ м}^3 = 110 \text{ л.}$$

По рассчитанному объему подобрали реактор по каталогу, который был предоставлен компанией «OLSA». Был выбран реактор «OLSA» Vacuum Mixer PCBS 100 L.

Данный реактор подходит по всем габаритам, а также пригоден для приготовления «Нитроглицерина». Реактор оснащен подводом вакуума, лопастной мешалкой и диспергатором.

При наличии мешалки и диспергатора необходимо рассчитать мощность их привода и подобрать его для них.

### **2.9.2. Выбор типа и мощности привода мешалок**

Для определения мощности привода мешалки первым делом определяют перемешивающий режим в аппарате по значению критерия Рейнольдса ( $Re$ ), который определяется по формуле:

$$Re = \frac{\rho_{см} * n * d_m^2}{\mu_{p-ра}}, (10.2)$$

где:

$n$  – количество оборотов мешалки,  $\text{с}^{-1}$ ;

$d_m$  – диаметр мешалки, м;

$\mu_{\text{р-ра}}$  – вязкость раствора,  $\text{мПа}\cdot\text{с}$ .

Основное перемешивание происходит за счет диспергатора, его максимальное количество оборотов  $2800 \text{ об/мин} = 46,67 \text{ об/с} = 46,67 \text{ с}^{-1}$ , диаметр диспергатора  $d_m = 0,166 \text{ м}$ . Плотность раствора известна из лабораторного опыта ( $\rho_{\text{р-ра}} = 1010 \text{ кг/м}^3$ ), необходимо найти вязкость раствора.

Так как основной компонент раствора при загрузке это вода (более 99,5 % содержания по массе раствора), то принимаем вязкость раствора равной вязкости воды при  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  ( $= 0,801 \text{ мПа/с}$ ).

Рассчитываем критерий Рейнольдса:

$$Re = \frac{1010 * 46,67 * 0,166^2}{0,801} = 1622$$

Полученный критерий Рейнольдса меньше 2300, следовательно, перемешивающий режим в аппарате ламинарный.

Мощность привода мешалок с учетом критерия мощности рассчитывается по следующей формуле:

$$N = K_N * \rho_{\text{р-ра}} * n^3 * d_m^5, (10.3)$$

где:

$K_N$  – критерий мощности.

Критерий мощности определяется из диаграммы  $K_N=f(Re)$  приведенных в учебниках [19,20]  $K_N = 5$ .

Тогда мощность привода мешалок с учетом критерия мощности равен:

$$N = 5 * 1010 * 46,67^3 * 0,166^5 = 64,706 \text{ кВт}$$

По каталогу, предоставленному компанией «OLSA» подобрали подходящий привод мешалками для нужного реактора.



## **2.10. Получение и подсоединения дополнительного оборудования**

После изготовления и доставки реактора на завод, совместно с представителями компании «OLSA» были проведены «SAT» испытания.

Реактор был подключен к потребляемым средам и к имеющемуся технологическому оборудованию. (Приложение Б - схема основного оборудования, Приложение В - схема подключения Р-4 к основному оборудованию).

Были проверены габаритные размеры реактора, станины согласно чертежам. Габаритные размеры соответствовали заданным, с незначительными отклонениями. Проверены соответствие маркировки клапанов, датчиков заявленным по чертежу. Вся маркировка совпадает за исключением одного манометра.

Был произведен набор ВДИ в реактор №2, затем перекачана в реактор Р-4 для НГЦ. Протестировали работу мешалок: верхней и нижней. Обе мешалки работают исправно, скорость регулируется в диапазоне, заявленном документацией. Верхнюю мешалку пробовали включать в противоположную от нижней мешалки сторону. Все работает исправно.

Тестировали функции нагрева и охлаждения ВДИ с помощью рубашки. Нагрев рубашкой производился без проблем. Соответствующие клапана срабатывали нормально. Заданную температуру система поддерживает в диапазоне  $\pm 2^{\circ}\text{C}$  и при охлаждении, и при нагреве. Продувка рубашкой проводится в течение заданного времени. Время продувки можно менять в шкафу управления.

Тестировали загрузку декстрозы и ВДИ в реактор через вакуум-загрузчик. Сырье из стакана (между заслонками) полностью уходит в реактор, стенки стакана остаются чистыми.

При перекачке ВДИ с давлением 1,5 бар при мойке реактора для НГЦ стенки и мешалка омываются достаточно хорошо, визуальное вода из трех спрей-болов попадает по всей поверхности реактора. Спрей-болл при этом вращается незначительно.

Производился тест на герметичность 2 способами. 1 способ - создание в реакторе давление в 1 бар и наблюдения за показаниями давления в течение 10 минут, показания не должны отличаться в начале и в конце теста более чем на 1 %. 2 способ - создание вакуума -0,8 бар следить за показанием давления в течение 10 минут. Тест на герметичность пройден.

Производилась стерилизация реактора для НГЦ в ручном режиме. Процесс нагрева реактора для НГЦ происходил в течение 30-45 минут из-за того, что температура на воздушном фильтре не могла достигнуть температуры стерилизации (121°C). По достижению температуры 121°C на воздушном фильтре начали отсчет процесса стерилизации, при этом давление в реакторе R2 и ректоре для НГЦ было 1,9-2,1 бар температура 127-130°C.

По достижении необходимой для процесса стерилизации температуры 121°C по всем датчикам, давление в реакторе R2 снизили до 1,5-1,6, температура держалась в пределах 123-126 °C.

Производилась проверка уровня шума. Были одновременно запущены в работу каждый двигатель, с помощью специального прибора был произведен замер уровня шума на расстоянии 1 метра от оборудования. Уровень производимого шума составляет 68 дБ(а) до 72 дБ(а).

По окончании испытаний «SAT» проводилось обучение персонала по управлению данным реактором. После обучения было персоналом была приготовлена промышленная серия препарата «Нитроглицерин, концентрат д/прг/р-ра/д/инф, 1 мг/мл», 10 мл.

### **2.11. Процесс получения промышленной серии**

Технологический процесс производства лекарственного средства «Нитроглицерин концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл» 10 мл состоит из:

- подготовки сырья;
- приготовления и фильтрации раствора;
- мойки и стерилизации пустых ампул;
- наполнения и запайки ампул;

– контроля ампул на механические включения и герметичность.

### 2.11.1. Подготовка сырья

Процесс подготовки и развешивания сырья осуществлялся согласно внутренней документацией предприятия.

Перед производством препарата в реакторе Р-3 был приготовлен водно-спиртовой раствор натрия гидроксида для возможной нейтрализации нитроглицерина в аварийных ситуациях.

Для приготовления водно-спиртового раствора натрия гидроксида было рассчитано необходимое количество воды для инъекций, натрия гидроксида, спирта этилового по формулам:

$$M_p = 0,0625 * V_{p-ра}, (12.1)$$

$$V_{p1} = 0,5 * V_{p-ра}, (12.2)$$

$$V_{p2} = 0,5 * V_{p-ра}, (12.3)$$

где:

0,0625 – масса натрия гидроксида на 1 л раствора, кг;

$V_{p-ра}$  – заданный объем водно-спиртового раствора натрия гидроксида, л;

0,5 – объем воды для инъекций/спирта этилового на 1 л раствора, л;

$M_p$  – расчетная масса натрия гидроксида, кг;

$V_{p1}$  – расчетное количество воды для инъекции, л;

$V_{p2}$  – расчетное количество спирта этилового, л.

$$M_p = 0,0625 * 70 = 4,375 \text{ кг}$$

$$V_{p1} = 0,5 * 70 = 35 \text{ л}$$

$$V_{p2} = 0,5 * 70 = 35 \text{ л}$$

Произведен перевод объема этилового спирта в массу, необходимую для загрузки, по формуле:

$$M = V_{p2} * \rho, (12.4)$$

где:

$V_{p2}$  – расчетный объем спирта этилового, л;

$M$  - масса этилового спирта, кг;

$\rho$  – плотность спирта согласно аналитического листа, г/см<sup>3</sup>.

$$M = 35 * 0,81 = 28,35 \text{ кг}$$

В реактор Р-3 загружено расчетное количество воды для инъекций с температурой 30 °С.

К рубашке реактора Р-3 подключена захлажденная вода согласно аппаратурной схеме производства препарата «Нитроглицерин концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл». После подключения было запущено охлаждения реактор Р-3 и на панели управления реактора установлена скорость мешалки 30-40 Гц.

Субстанции натрия гидроксида и этилового спирта были взвешены в помещении развеса сырья класса чистоты «С» на весах с термопечатью, согласно произведенным расчетам. Навеску натрия гидроксида медленно с помощью маленького совка загрузили через люк реактора Р-3, ополоснули тару водой для инъекции, полученный раствор натрия гидроксида загрузили в реактор. Охладили раствор с помощью рубашки до 30°С. Загрузили навеску этилового спирта через люк реактора Р-3. Раствор перемешивали в течение 15 минут.

### **2.11.2. Расчет загрузки нитроглицерина, натрия хлорида и калия дигидрофосфата**

Произвели расчет загрузки нитроглицерина, натрия хлорида и калия дигидрофосфата по формулам:

$$M_{100\%} = C * 1100/1000, (12.5)$$

$$M_{\text{техн}} = \frac{M_{100\%} * 10000}{K * (100 - \text{Вл})}, (12.6)$$

где:

$M_{100\%}$  – масса 100% вещества, кг;

$M_{\text{техн}}$  – масса вещества с учетом количественного содержания, кг;

1100 – объем серии, л.;

$K$  – количественное содержание вещества согласно аналитического листа, %;

$C$  – концентрация вещества, мг/мл.;

Вл – вода согласно аналитического листа, %.

Расчет нитроглицерина:

Количественное содержание нитроглицерина в сырье определяется методом ВЭЖХ и составила согласно аналитическому листу - 10,0%.

Вода определяется методом К. Фишера и составила согласно аналитическому листу - 7,0%.

$$M_{100\%} = 1 * \frac{1100}{1000} = 1,1 \text{ кг}$$

$$M_{\text{техн}} = \frac{1,1 * 10000}{10,0 * (100 - 7,0)} = 11,828 \text{ кг}$$

Рассчитанное количество нитроглицерина разбивается на 11 загрузок по 3 части каждая, итого одна часть равна 0,358 кг.

Взвесили субстанцию нитроглицерина по частям в помещении взвешивания сырья класса чистоты «С» на весах с термопечатью в загрузочную колбу, согласно произведенным расчетам.

Расчет загрузки натрия хлорида:

Количественное содержание натрия хлорида определяется потенциометрическим титрованием и составило согласно аналитическому листу - 100,1%.

Влажность или потеря в массе при высушивании 0,1%.

$$M_{100\%} = 6,5 * \frac{1100}{1000} = 7,15 \text{ кг}$$
$$M_{\text{техн}} = \frac{7,15 * 10000}{100,1 * (100 - 0,1)} = 7,15 \text{ кг}$$

Взвесили субстанции натрия хлорида в помещении развеса сырья класса чистоты «С» на весах с термопечатью согласно произведенным расчетам.

Расчет калия дигидрофосфата:

Количественное содержание калия дигидрофосфата определяется потенциометрическим титрованием и составило согласно аналитическому листу - 99,0%.

Влажность или потеря в массе при высушивании 0,06%.

$$M_{100\%} = 0,5 * \frac{1100}{1000} = 0,55 \text{ кг}$$
$$M_{\text{техн}} = \frac{0,55 * 10000}{99,0 * (100 - 0,06)} = 0,556 \text{ кг}$$

Взвесили субстанции калия дигидрофосфата в помещении развеса сырья класса чистоты «С» на весах с термопечатью согласно произведенным расчетам.

### **2.11.3. Приготовление и фильтрация раствора**

Приготовление и фильтрация раствора нитроглицерина осуществлялась в системе для приготовления раствора, находящейся в помещении приготовления растворов класса чистоты «С».

В предварительно подготовленный реактор Р-2 загрузили 1100 л воды для инъекций с температурой 30°C для 11 приготовленных загрузок раствора нитроглицерина.

Приготовление раствора нитроглицерина на одну загрузку

1. Произвели выгрузку необходимого количества воды для инъекций с температурой 30 °С из Р-2 в Р-4 с давлением 1 бар.

2. На панели управления реактора Р-4 включили верхнюю мешалку, установив скорость - 150 об/мин, и нижнюю мешалку, установив скорость - 2500 об/мин.

3. Подсоединили загрузочную колбу со взвешенным сырьем к Р-4, создали вакуум в реакторе -0,6 – (-0,8) бар.

4. При постоянном перемешивании произвели загрузку нитроглицерина для этого:

4.1. Открыли нижний вентиль загрузки в реактор Р-4;

4.2. Открыли верхнюю задвижку колбы;

4.3. Открыли нижнюю задвижку колбы;

4.5. Загрузили в колбу 0,4 л ВДИ для ополаскивания;

4.6. Закрыли нижний вентиль загрузки в реактор;

4.7. Закрыли верхнюю и нижнюю задвижки.

5. Сняли загрузочную колбу, и отнесли в мойку.

6. Перемешали раствор 15 минут и повторили загрузку сырья в реактор Р-4, после загрузки перемешали еще 15 минут и повторили загрузку сырья, после загрузки 3 колбы с сырьем в реактор Р-4 раствор перемешали 20 минут.

7. Через пробоотборник отобрали пробу для определения количественного содержания нитроглицерина (при необходимости).

8. Создали в Р-4 давление 1,2-1,5 бар и приступили к перекачке раствора из Р-4 в Р-1.

Процесс приготовления 100 л раствора нитроглицерина в реакторе Р-4 повторить еще 8 раз.

После приготовления 900 л раствора нитроглицерина через пробоотборник реактора Р-1 отобрали пробу для определения количественного содержания нитроглицерина.

Количественное содержание в полученном растворе нитроглицерина должно соответствовать диапазону от 0,94 до 1,04 мг нитроглицерина в 1 мл препарата.

Данные по загрузкам нитроглицерина:

Загрузка № 1

Объем воды для инъекции – 100 л;

Часть № 1 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 2 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 3 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции.

Количественное содержание нитроглицерина в пробе № 1 из реактора 4 – 1,00 мг/мл.

Загрузка № 2

Объем воды для инъекции – 100 л;

Часть № 4 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 5 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 6 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции.

Количественное содержание нитроглицерина в пробе № 2 из реактора 4 – 1,00 мг/мл.

Загрузка № 3

Объем воды для инъекции – 100 л;

Часть № 7 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 8 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 9 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции.

Количественное содержание нитроглицерина в пробе № 3 из реактора 4 – 1,01 мг/мл.

Загрузка № 4

Объем воды для инъекции – 100 л;

Часть № 10 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 11 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 12 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции.

Загрузка № 5

Объем воды для инъекции – 100 л;

Часть № 13 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;



Часть № 14 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 15 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции.

Количественное содержание нитроглицерина в пробе № 4 из реактора 1 – 0,99 мг/мл.

#### Загрузка № 6

Объем воды для инъекции – 100 л;

Часть № 16 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 17 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 18 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции.

#### Загрузка № 7

Объем воды для инъекции – 100 л;

Часть № 19 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 20 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 21 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции.

#### Загрузка № 8

Объем воды для инъекции – 97 л;

Часть № 22 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 23 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 24 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции.

#### Загрузка № 9

Объем воды для инъекции – 97 л;

Часть № 25 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 26 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 27 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции.

Количественное содержание нитроглицерина в пробе № 5 из реактора 1 – 1,02 мг/мл.

#### Загрузка № 10

Объем воды для инъекции – 103 л;

Часть № 28 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 29 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 30 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции.

#### Загрузка № 11

Объем воды для инъекции – 103 л;

Часть № 1 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 2 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции;

Часть № 3 – 0,358 кг нитроглицерина + 0,4 кг воды для инъекции.

Открыли загрузочный люк реактора 1, установили решётку, включили мешалку со скоростью 250 об/мин. Произвели загрузку рассчитанной навески калия дигидрофосфата. Ополоснули тару водой для инъекции, полученный раствор калия дигидрофосфата загрузили в реактор. По окончании загрузки калия дигидрофосфат закрыть загрузочный люк. Перемешали раствор в течение 5 минут.

Открыли загрузочный люк реактора 1, произвели загрузку рассчитанной навески натрия хлорида, закрыли загрузочный люк. По окончании загрузки натрия хлорида ополоснули тару ВДИ. Открыли загрузочный люк. Полученный раствор натрия хлорида загрузили в реактор, омывая решетку и спрей - бол. Закрыли загрузочный люк. Перемешали раствор в течение 10 минут.

По окончании перемешивания раствора, создали в реакторе давление воздухом 0,3 бар.

Через пробоотборник аппаратчик приготовления растворов отобрали пробы № 6 и № 7 для определения плотности, количественного содержания нитроглицерина, рН и описания в контрольную лабораторию.

Таблица 7 – Результаты проб

	рН	Количественное содержание, мг/мл	Плотность раствора, г/см <sup>3</sup>
Проба № 6	4,7	1,00	1,007

Проба № 7	4,7	1,01	1,007
-----------	-----	------	-------

Получили раствор объемом 1112 л, фиксирующийся по датчику уровнемера расположенным в реакторе 1.

Полученный раствор подали с помощью стерильного сжатого воздуха из реактора Р-1, через предфильтр 0,2 мкм (Фр-1) и фильтр 0,2 мкм (Фр-2) на машину наполнения и запайки ALF 4080.

#### **2.11.4. Мойка и стерилизация пустых ампул**

Оператор загрузил пустые ампулы в загрузочный лоток машины.

Ампулы моются с помощью шприцевого метода. Рециркуляционная вода наполняет пустые ампулы посредством душирующего оборудования, что препятствует всплыванию грязных ампул в ультразвуковой ванне, в которой происходит отделение частиц пыли и грязи.

Ампулы перемещались с помощью шнека к барабану машины мойки, где происходила мойка рециркуляционной водой для инъекций.

Затем машина с помощью поворотного лифта переворачивает ампулы "горлом вниз", где проходят другие этапы очистки:

мойка два раза изнутри, один раз снаружи рециркулярной водой;

продувка изнутри простерилизованным воздухом;

полоскание профильтрованной водой для инъекций изнутри;

продувка два раза изнутри, один раз снаружи простерилизованным воздухом.

Далее машина с помощью поворотного лифта переворачивает чистые ампулы "горлом вверх" и с помощью транспортного шнека передает ампулы стерилизационный туннель проходного типа HQL 3420.

Воздух, прошедший через стерилизующие высокотемпературные фильтры тонкой очистки типа "HEPA", подается во все зоны туннеля. Стерильные ампулы, которые охладилась до комнатной температуры при помощи транспортной ленты перемещаются в машину наполнения и запайки ампул ALF 4080.

В стерилизационном туннеле ампулы проходили три зоны:

- зону сушки (при температуре  $21\pm 3^{\circ}\text{C}$  15-20 мин);
- 2 зоны стерилизации (при температуре  $300\pm 5^{\circ}\text{C}$  15-20 мин);
- зону охлаждения (при температуре  $21\pm 3^{\circ}\text{C}$  15-20 мин).

#### **2.11.5. Наполнение и запайка ампул**

Наполнение и запайка ампул производилась в помещении наполнения и запайки ампул класса чистоты «В» на машине наполнения и запайки ампул ALF 4080 класса чистоты «А». Зона «А» подвергалась непрерывному мониторингу по аэрозольным частицам с помощью датчиков аэрозольных частиц и седиментативному методу контроля с помощью чашек Петри.

Препарат ««Нитроглицерин концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл» 10 мл разливался в ампулы бесцветного стекла вместимостью 10 мл, которые сразу же запаивались.

Перед началом стерилизующей фильтрации оператор проверял на целостность мембрану стерилизующего фильтра с помощью оборудования для проверки целостности фильтр-элементов «Palltronic».

По окончании розлива препарата оператор проверял на целостность мембрану стерилизующего фильтра с помощью оборудования для проверки целостности фильтр-элементов «Palltronic».

Оператор получил подготовленные форматные части от машины наполнения и запайки ампул ALF 4080. Оператор установил форматные части в соответствии с инструкцией по эксплуатации машины наполнения и запайки ампул ALF 4080.

Оператор открыл вентили подачи газа, кислорода и стерильного азота. Произвел розжиг газовых горелок, используя меню на панели управления. С помощью ротаметров подачи газа и кислорода регулировал пламя горелок. Установил высоту запайки согласно. Проверил ориентацию игл подачи раствора. На панели управления установил объем рабочей дозы 10,5 мл.

Перед началом розлива препарата аппаратчик совместно с оператором, посредством внутренней связи, произвели процесс «Вход в серию» в ведра из

нержавеющей стали объемом 30 литров раствора нитроглицерина после чего аппаратчик остановил подачу раствора.

После проведения процесса «входа в серию» оператор подсоединил шланг от накопительного бачка к системе фильтрации.

Раствор нитроглицерина из реактора 1 под давлением стерильного воздуха 0,7 бар поступал в дозировочный бак машины для наполнения ампул и далее на насосы-дозаторы.

Оператор произвел настройку качества запайки, массы (дозы) раствора, высоту восьми.

Ампулы, наполненные и запаянные при помощи шнека, поступали в помещение мойки и стерилизации ампул класса чистоты «D», где собирались в кассеты из гофропластика.

Первые пять кассет с наполненными и запаянными ампулами оператор пронумеровал на карточках для идентификации на обратной стороне карточки. Оператор предоставил контролеру ОКК ПСЛС ампулы из первой и пятой кассеты для отбора проб в контрольную лабораторию.

Таблица 8 - Результаты проб из первой и пятой кассет:

	pH	Количественное содержание мг/мл
Проба раствора из ампул первой кассеты	4,9	0,93
Проба раствора из ампул пятой кассеты	4,8	0,94

Результаты анализа пробы раствора из пятой кассеты удовлетворяли диапазону допустимых значений количественного содержания нитроглицерина и было принято решение о продолжении розлива.

По окончании розлива было получено 102770 ампул объемом 10 мл препарата «Нитроглицерин, конц. д/р-ра д/инф. 1 мг/мл».

Бухгалтер-материалист переместил короба с запаянными ампулами на склад промежуточного карантинного хранения на 14 дней. По окончании карантинного хранения лаборант бактериологического анализа провел контроль полупродукта «Ампулы наполненные и запаянные» на стерильность.

После получения протокола микробиологических исследований ТС с заключением «соответствует» по показателю «стерильность» бухгалтер-материалист передал на стадию визуального контроля ампул, для контроля на механические включения и герметичность.

#### **2.11.6. Визуальный контроль ампул**

Контроль ампул на механические включения и герметичность проводился на автоматической инспекционной машине фирмы «Seidenader», тип CS-30 HVLD в помещении инспекции ампул.

ТС, прошедшие контроль на наличие механических включений, косметических и функциональных дефектов, шнека ампулы поступают на контроль по герметичности.

Оператор инспекционной машины собирал в пластиковые короба ампулы, прошедшие инспекцию. В каждый короб оператор инспекционной машины вкладывал идентификационную карточку, в которой указывалось наименование препарата с указанием концентрации, номером серии, номером технологической серии, ФИО подготовившего карточки. Пластиковые короба оператор инспекционной машины укладывал на поддон. Оператор инспекционной машины промаркировал поддон с коробами стеллажной карточкой с указанием названия препарата, номера серии, количества ампул, кассет, статусом, номером технологической серии.

Контролер ОКК ПСЛС осуществлял вторичный контроль технологических серий, прошедших инспекцию, для чего производилась выборка ампул и контроль механических включений.

После контроля ТС службой ОКК оператор инспекционной машины передавал годные ампулы на стадию упаковки. Количество полученных годных

ампул составило 101500 ампул, которые в дальнейшем были упакованы в 10150 упаковок в виде серии готовой продукции.

Ампулы, отбракованные на стадии инспекции по некачественной запайке, механическим включениям, уровню раствора, отсутствия маркировочного кольца, оператору инспекционной машины были собраны в кассеты, промаркированы карточкой «Производство» со статусом «Брак».

Ампулы, отбракованные по не герметичности, оператору были собраны в пластиковые короба, промаркированы карточкой «Производство» со статусом «Брак».

Оператор укладывал пластиковые короба на поддон в помещении для хранения брака, маркировал «Стеллажной карточкой» со статусом «Брак».

Оператор инспекционной машины разбитые в ходе инспекции ампулы собирал в бочку, промаркированную карточкой «Производство» со статусом «Брак».

## **2.12. Требования к готовой продукции**

Готовая продукция (готовый продукт) – лекарственный препарат, который прошел все стадии технологического процесса, включая окончательную упаковку.

До момента получения разрешения на выпуск должна быть проведена оценка качества готовой продукции и необходимой документации.

Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, инструкций и других документов, организацию работы, документальное оформление и выдачу разрешений на выпуск. Цель контроля качества – не допустить к использованию или реализации материалы, или продукцию, не удовлетворяющие установленным требованиям.

### **2.12.1. Показатели «нитроглицерина» и требования к ним**

Описание – прозрачная бесцветная жидкость;

Подлинность – время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения,

должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца нитроглицерина;

Окрашивание раствора в синий цвет при качественной реакции с дифениламином;

Образование осадка в кирпично-красный цвет при взаимодействии с реактивом Фелинга;

Прозрачность – препарат должен быть прозрачным;

Цветность – препарат должен быть бесцветным;

pH – от 3,4 до 5,6;

Механические включения – видимые частицы: в соответствии с требованиями. Невидимые частицы: >10 мкм – не более 6000 на ампулу; >25 мкм – не более 600 на ампулу;

Посторонние примеси – одна примесь – не более 2%, любая другая примесь – не более 1 %, сумма примесей – не более 3%;

Гидроксиметилфурфурол и родственные соединения – величина оптической плотности должна быть не более 0,25;

Извлекаемый объем – не менее 10 мл;

Бактериальные эндотоксины – не более 35 ЕЭ/мг нитроглицерина;

Стерильность – препарат должен быть стерильным;

Количественное определение – от 0,9 мг до 1,1мг  $C_3H_5N_3O_9$  (нитроглицерина) в 1 мл препарата;

Хранение – в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.  
Не замораживать;

Срок годности – 3 года.

### **2.12.2. Аналитические методы определение показателей**

#### **-Описание**

Определение проводят визуально.

#### **-Подлинность**

К препарату прибавляют раствор дифениламина, появляется синее окрашивание (нитраты).



К препарату прибавляют реактив Фелинга и нагревают до кипения, выпадает осадок кирпично-красного цвета (глюкоза).

### **-Прозрачность**

Прозрачность и степень мутности жидкостей определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем или эталонами визуально, или инструментальным методом.

Анализируемое жидкое вещество считают прозрачным, если его прозрачность не отличается от воды или растворителя, используемого при приготовлении испытуемого жидкого вещества, или выдерживает сравнение с эталоном, т.е. его мутность не превышает мутность эталона I при просмотре в этих условиях.

### **-Цветность**

Окраску жидкостей определяют визуально путем сравнения с соответствующими стандартами, одним из методов, приведенных далее.

Если окраска жидкого вещества не отличается от воды (в случае растворов - от соответствующего растворителя) или выдерживают сопоставление с стандартом, т.е. должны быть окрашены не более интенсивно, чем эталон, то такие жидкости считаются бесцветными.

Показатель окраски испытуемого раствора не должна превышать показатель окраски необходимого стандарта. Испытуемый образец должен быть по цвету максимально приближен к цвету необходимого стандарта.

Для оценки окраски жидкостей возможно использование спектрофотометрического метода, при этом должны быть указаны: длина волны, при которой наблюдается максимум поглощения в видимой области спектра, толщина кюветы и значение оптической плотности с допустимыми отклонениями, если это предусмотрено частной фармакопейной статьей.

### **- значение рН**

Потенциометрическое определение рН заключается в измерении ЭДС электродной системы, где в качестве ионоселективного электрода используют чувствительный к ионам водорода электрод (обычно стеклянный), в качестве

электрода сравнения — стандартный электрод с известной величиной потенциала (насыщенный каломельный или хлорсеребряный электроды).

В качестве прибора для потенциометрического определения рН используют иономеры или рН-метры с чувствительностью не менее 0,05 единиц рН или 3 мВ. Приборы калибруют при помощи стандартных буферных растворов. Все измерения проводят при одной и той же температуре в интервале от 20 до 25 °С.

#### **- Механические включения**

1. Видимые частицы. Определение проводят визуально.
2. Невидимые частицы. Счетно-фотометрический метод.

В среднем в одной ампуле количество частиц размером 10 мкм и более не должно превышать 6000, размером 25 мкм и более - 600 частиц.

#### **- Посторонние примеси**

Определение проводят методом ТСХ.

Раствор для опрыскивания (1 % раствор дифениламина в хлороформе).

Раствор используют свежеприготовленным.

Испытуемый раствор. 100 мл препарата помещают в делительную воронку, прибавляют метиленхлорид и эфир и периодически взбалтывают в течение 30 мин. После полного расслоения нижний слой фильтруют через бумажный фильтр в бюкс. Процесс экстрагирования повторяют еще дважды, как указано выше. Фильтрат оставляют при комнатной температуре до улетучивания растворителей, к остатку прибавляют метанола для жидкостной хроматографии.

Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения нитроглицерина. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают метанол для жидкостной хроматографии, прибавляют раствор глицерина тринитрата или разведенного нитроглицерина, доводят объем раствора до метки метанолом для жидкостной хроматографии и перемешивают.

Для проверки пригодности хроматографической системы на линию старта хроматографической пластинки аналогичную размерам 10 x 20 см,

наносят испытуемый раствор, раствор сравнения нитроглицерина. Пластинку с нанесенными пробами в течение 5 минут сушат на воздухе, затем погружают в камеру со смесью растворителей: толуол-этилацетат (4:1) и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет  $\frac{3}{4}$  от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин и опрыскивают 1 % раствором дифениламина в хлороформе. Высушивают на воздухе в течение 5 мин и подвергают действию ультрафиолетового облучения в течение 15 мин на расстоянии 20 см от источника облучения при длине волны 254 нм.

На хроматограмме испытуемого раствора кроме основного пятна, расположенного на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения нитроглицерина, только одно пятно примеси в сочетании интенсивности окраски и величины не должно превышать пятно на хроматограмме эталонного раствора нитроглицерина (не более 2 %). Любое другое пятно примеси в сочетании интенсивности окраски и величины не должно превышать пятно на хроматограмме раствора сравнения нитроглицерина (не более 1 %).

Сумма примесей не более 3 %.

#### **- Гидроксиметилфурфурол и родственные соединения**

Препарат смешивают с водой. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 284 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Величина оптической плотности должна быть не более 0,25.

#### **- Извлекаемый объем**

Объем инъекционных растворов в сосудах должен быть больше номинального (таблица 9).

В сосудах вместимостью до 50 мл наполнение проверяют калиброванным шприцем, в сосудах вместимостью 50 мл и более — калиброванным цилиндром при температуре  $(20 \pm 2)$  °С.

Таблица 9 – Объем инъекционных растворов в сосудах

Номинальный объем, мл	Объем заполнения, мл		Количество сосудов для контроля заполнения, шт.
	невязкие растворы	вязкие растворы	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,0	51,50	5
Более 50	Более на 2%	Более на 3%	

Объем раствора, выбранного из сосуда шприцем, после вытеснения воздуха и заполнения иглы или после выливания в цилиндр не должен быть меньше номинального.

#### **- Количественное определение**

Количественное содержание активной фармацевтической субстанции определяется высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

ВЭЖХ является высокоточным методом анализа веществ в растворах, путем их препаративного разделения из смеси. Смеси, которые используются для ВЭЖХ, должны полностью растворяться в подвижной фазе и сорбироваться на стационарной.

Стандартный образец. Глицерина тринитрата раствор, разведенный нитроглицерин.

Подвижная фаза. Смешивают метанол для жидкостной хроматографии и воду в соотношении (1:1) и перемешивают. Подвижную фазу перед применением дегазируют и проводят фильтрацию с помощью мембранного фильтра с размером пор 0,45 мкм любым удобным способом.

Испытуемый раствор. Препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, к нему добавляют подвижную фазу, встряхивают при 350 об/мин на орбитальном шейкере в течение 3 мин, доводят до метки объем раствора подвижной фазой и перемешивают. Полученный раствор

отфильтровывают через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм отделяя первые порции фильтрата.

Раствор стандартного образца нитроглицерина. Раствор разведенного нитроглицерина или глицерина тринитрата загружают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют подвижную фазу, встряхивают при скорости 350 об/мин на орбитальном шейкере в течение 3 мин, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают.

Раствор используют свежеприготовленным.

Все растворы защищают от действия света.

#### Хроматографические условия

Колонка 150 x 3,0 мм; Symmetry C18, заполненная октадецилсилил силикагелем с размером частиц 5 мкм или аналогичная, удовлетворяющая требованиям пригодности хроматографической системы;

ПФ: метанол для жидкостной хроматографии - вода (1:1);

Скорость потока: 0,5 мл/мин;

Температура колонки: 25 °С;

Детектор: УФ 220 нм;

Объем вводимой пробы: 20 мкл;

Время хроматографирования: 10 мин;

Время удерживания пика нитроглицерина около 8 мин.

Хроматографируют раствор стандартного образца нитроглицерина, получая не менее 5 хроматограмм. Результаты анализа считаются достоверными, если выполняются требования теста «Проверка пригодности хроматографической системы».

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора стандартного образца нитроглицерина:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику нитроглицерина не менее 3000 теоретических тарелок;
- фактор асимметрии пика нитроглицерина не более 2,5;

- относительное стандартное отклонение площади пика нитроглицерина не более 3%.

Хроматографируют попеременно испытуемый раствор и раствор стандартного образца нитроглицерина, получая не менее 5 хроматограмм.

Содержание нитроглицерина в 1 мл препарата в мг (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S * a_0 * 50 * P * 1000}{S_0 * 50 * V * 100} = \frac{S * a_0 * P * 10}{S_0 * V}, (14.1)$$

где:

S – площадь пика нитроглицерина на хроматограмме испытуемого раствора;

S<sub>0</sub> – площадь пика нитроглицерина на хроматограмме раствора стандартного образца нитроглицерина;

a<sub>0</sub> – навеска стандартного образца, в г;

V – объем препарата, в мл;

P – содержание основного вещества в стандартном образце, в процентах.

Содержание C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub> (нитроглицерина) в 1 мл препарата должно быть от 0,9 мг до 1,1 мг.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе был исследован препарат «Нитроглицерин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл» в двух вариантах приготовления (асептика с газовой защитой и асептика без газовой защиты) объемом 1 литр в каждом из вариантов. Была изучена стабильность полученного препарата в естественных условиях хранения и условиях ускоренного старения и показано, что препарат стабилен в оригинальной упаковке на протяжении 3 лет при температуре не выше 25 ° С без замораживания. Был выбран вариант приготовления препарата «Нитроглицерин» без газовой защиты в асептических условиях.

Показано, что требуется установка дополнительного оборудования – реактора с мешалкой. Оптимизирована существующая технологическая схема реакторов на базе предприятия ООО «ОЗОН» с новым оборудованием для получения лекарственного препарата «Нитроглицерин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл» и производства промышленных серий.

Осуществлен выпуск промышленной серии лекарственного препарата «Нитроглицерин, концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл». Количество годных ампул составило 101500 штук объемом 10 мл, которые в дальнейшем были выпущены в виде серии готовой продукции объемом 10150 упаковок.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ И ИСТОЧНИКОВ

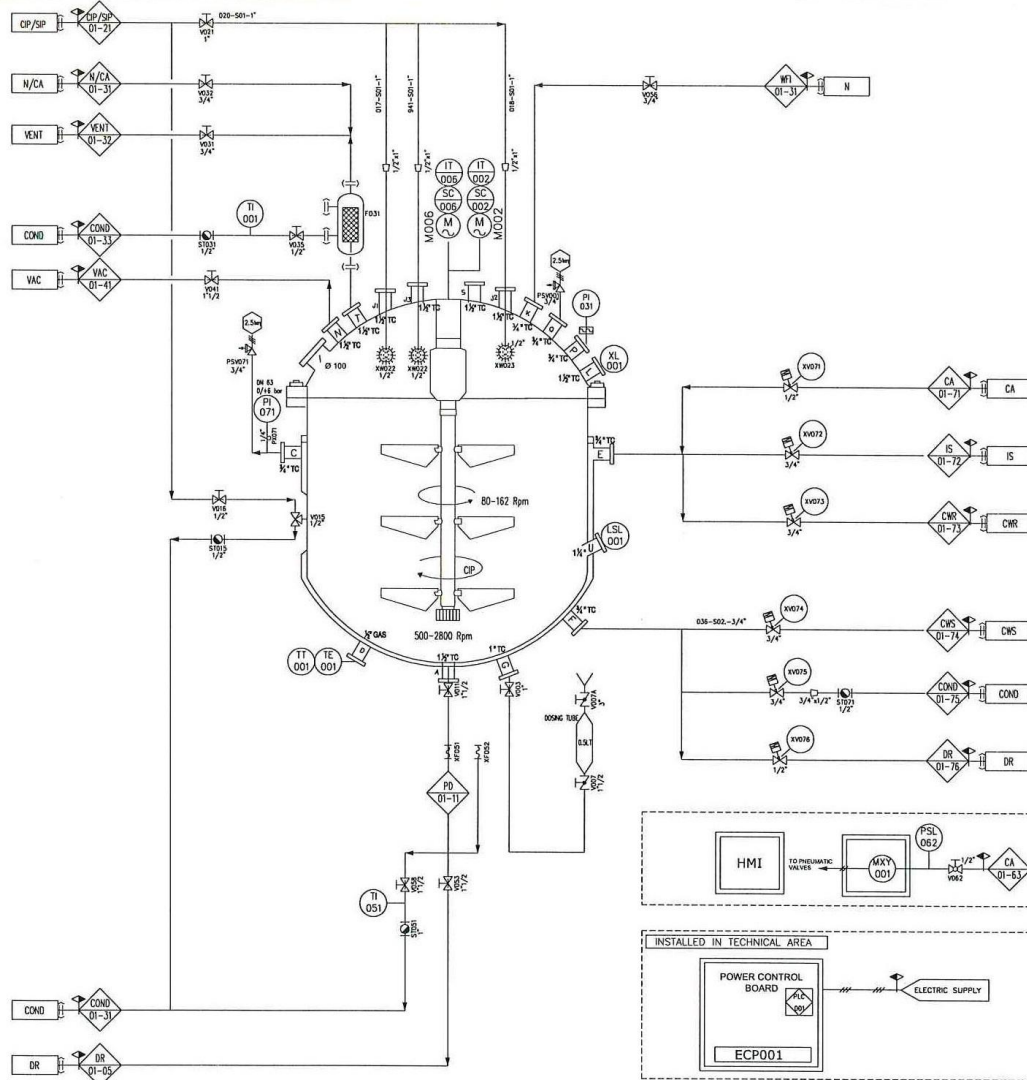
1. XII Государственная фармакопея РФ - 2 часть - М: - Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2010 год.
2. Государственная фармакопея СССР, XI издания - 2 часть - М: «Медицина», 1989 год.
3. ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств».
4. Государственная фармакопея СССР, X издание - под. ред. Машковского М.Д. Москва: «Медицина» - 1968 год.
5. Химия и технология бризантных взрывчатых веществ. Л., Орлова Е.Ю «Химия», 1973
6. ФС-000921. Нитроглицерин с глюкозой для приготовления стерильных лекарственных форм.
7. ГОСТ Р 57129-2016 Лекарственные средства для медицинского применения. Часть 1. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения
8. ОФС.1.1.0009.15 "Сроки годности лекарственных средств" Государственная фармакопея 13 том 1
9. Белова. В.В., Карчевская. Н.Л. Кудаков и др. Технология изготовления стерильных растворов в условиях аптек. М: Медицина, 1982. - 593 стр.
10. А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных. Технология лекарств. / Под редакцией академика А. И. Тихонова. - Харьков: Издательство НФАУ, 2002. - 649 стр.
11. Постановление Правительства Российской Федерации от 17 февраля 2011 г. № 91
12. Постановление Правительства Российской Федерации от 15 августа 2012 г. № 826.
13. Постановление Правительства Российской Федерации от 24 октября 2012 г. № 1095.
14. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 23 октября 2009 г. №965.



15. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 2579-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты»), развитие конкуренции и совершенствование антимонопольной политики».
16. Полухин А. Т., Киселев А. И. Формирование и развитие производства лекарственных средств в России // Молодой ученый. — 2015. — №11. — С. 944-948.
17. Иванов Г.Н., Лопатинский В.П. Основные методы расчета промышленных реакторов. Учеб. пособие. – Томск: Изд-во ТПИ им.С. М. Кирова, 1985. – 69 с.
18. Д. Перри, Справочник инженера-химика, т. 1. Перевод с англ. под ред. акад. Жаворонкова Н.М. и чл.-корр. АН СССР Романкова П.Г. Издательство «Химия», 1969. 640 с.
19. Иоффе И.Л. Проектирование процессов и аппаратов химической технологии – Л.: Химия, 1991. – 352 с.
20. Дытнерский Ю.И. Процессы и аппараты химической технологии, Часть 1. – М, 1995. – 149с.
21. Explosive Chemistry. History and Chemistry of Explosives, RUI SHU. DARTMOUTH UNDERGRADUATE JOURNAL OF SCIENCE. 2012 г.
22. Frederio Lewis Nathan, James Miln Thqmsom, William Rintoul, Apparatus for the manufacture of nitroglycerin, Patent No. 702,325, [Электронный ресурс], <http://www.google.ru/patents/US702325>. June 10, 1902.
23. Tim Sandle. Sterilisation by filtration. Sterility, sterilisation and sterility assurance for pharmaceuticals. Technology, validation and current regulations, Published by Woodhead Publishing Limited, 2013.-456 с.
24. James Speight. Nitroglycerin. Chemical and process design handbook. 2002-659 с.
25. Explosive Chemistry. History and Chemistry of Explosives, RUI SHU. DARTMOUTH UNDERGRADUATE JOURNAL OF SCIENCE.
26. Розенцвет В.А., Козлов В.Г., Коровина Н.А., Новаков И.А. *Кинетика и катализ*. **2015**, 56, № 2, 146.

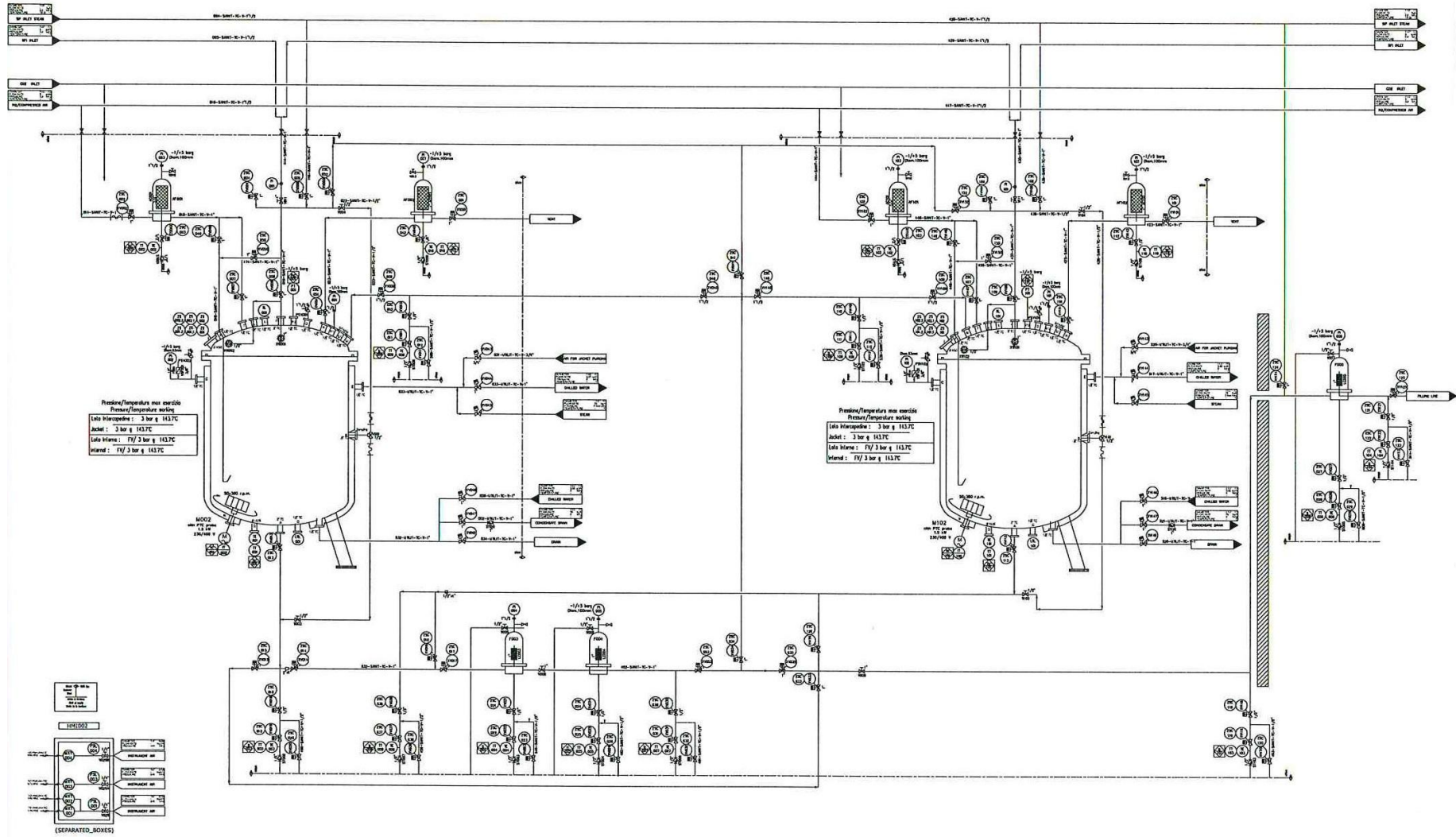
27. Rozentsvet V.A., Kozlov V.G., Korovina N.A., Kostjuk S.V. *Macromol. Chem. Phys.* **2013**, 214, 2694.
28. Розенцвет, В.А., Козлов В.Г., Коровина Н.А., Иванова В.П. *Журнал прикладной химии*. **2011**, 84, № 9, 1499.
29. Rozentsvet V.A., Kozlov V.G. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, 56, 1359.
30. Rozentsvet V.A., Kozlov V.G., Korovina N.A., Novakov I.A., Kostjuk S.V. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, 215, 1239.

# ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЕ А



TECHNICAL DATA																																											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Motors technical data</th> <th style="text-align: center;">M 002</th> <th style="text-align: center;">M 006</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Power (kW)</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2.2</td> </tr> <tr> <td>Voltage (V)</td> <td style="text-align: center;">480</td> <td style="text-align: center;">480</td> </tr> <tr> <td>Phases</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">3</td> </tr> <tr> <td>Frequency (Hz)</td> <td style="text-align: center;">50</td> <td style="text-align: center;">50</td> </tr> <tr> <td>R.P.M.</td> <td style="text-align: center;">500-2800</td> <td style="text-align: center;">30-85</td> </tr> <tr> <td>Gear Ratio</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> </tbody> </table>				Motors technical data	M 002	M 006	Power (kW)	3	2.2	Voltage (V)	480	480	Phases	3	3	Frequency (Hz)	50	50	R.P.M.	500-2800	30-85	Gear Ratio	-	-																			
Motors technical data	M 002	M 006																																									
Power (kW)	3	2.2																																									
Voltage (V)	480	480																																									
Phases	3	3																																									
Frequency (Hz)	50	50																																									
R.P.M.	500-2800	30-85																																									
Gear Ratio	-	-																																									
FLUID LIST																																											
W DRINKABLE WATER SW SOFTENED WATER PW PURIFIED WATER WFI WATER FOR INJECTION HW HOT WATER CW COOLING WATER CHW CHILLED WATER FCW FREEZING WATER IW INDUSTRIAL WATER DIW DEMINERALIZED WATER GW GLYCOLED WATER CS CLEAN STEAM O2 OXYGEN IS INDUSTRIAL STEAM CIP CLEAN-IN-PLACE N NITROGEN WL WASTE LIQUID RP RAW PRODUCT	CO2 CARBON DIOXIDE NaOH SODA HCL CHLORIDRIC ACID CA COMPRESSED AIR OILFREE PA COMPRESSED AIR FOR PROCESS IA INSTRUMENT AIR VA VACUUM VENT VENT COND CONDENSATE DR DRAIN/PURGE P PROCESS PT PRODUCT TRANSFER PD PRODUCT DRAIN PAD PROCESS ADDITIVE DO DIATHERMIC OIL SL SOLVENT	OPTIONS SUPPLY ---S RETURN ---R																																									
INSULATION CLASS																																											
AS - ANTI-SWEATING CC - COLD CONSERVATION HC - HEAT CONSERVATION HJ - JACKET WITH HOT WATER	NI - NOT INSULATED PP - PERSONAL PROTECTION ET - ELECTRICAL TRACED																																										
GENERAL SYMBOLS																																											
Customer  OLSA SpA Limit of supply	DIRECTIONAL ARROW S-S-S-S SKID DEFINITION P-P-P-P PACKAGE DEFINITION MINIMUM DISTANCE	FLUID CODE UNIT-TIE IN NUMBER																																									
NOTES																																											
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr><td>6</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>1</td><td>UPDATED FOR CUSTOMER APPROVED AND STARTING PRODUCTION</td><td>R.S.</td><td>R.L.</td><td>16/03/16</td></tr> <tr><td>0</td><td>FIRST ISSUED FOR APPROVAL</td><td>R.S.</td><td>R.L.</td><td>18/02/16</td></tr> <tr><td>Rev.</td><td>Description of revision</td><td>Drawn by</td><td>Approved</td><td>Date</td></tr> </tbody> </table>				6					5					4					3					2					1	UPDATED FOR CUSTOMER APPROVED AND STARTING PRODUCTION	R.S.	R.L.	16/03/16	0	FIRST ISSUED FOR APPROVAL	R.S.	R.L.	18/02/16	Rev.	Description of revision	Drawn by	Approved	Date
6																																											
5																																											
4																																											
3																																											
2																																											
1	UPDATED FOR CUSTOMER APPROVED AND STARTING PRODUCTION	R.S.	R.L.	16/03/16																																							
0	FIRST ISSUED FOR APPROVAL	R.S.	R.L.	18/02/16																																							
Rev.	Description of revision	Drawn by	Approved	Date																																							
		Project 15M5752 Description PCBF 100 FS																																									
Customer: OZON		Job n° C16004 Drawing n° C16004A-PID-01																																									
Assembly		Scale 1:1 Quantity 1 Size																																									

# ПРИЛОЖЕНИЕ Б



# ПРИЛОЖЕНИЕ В

Аппаратурная схема  
приготовления и  
фильтрации раствора  
нитроглицерина 1 мг/мл

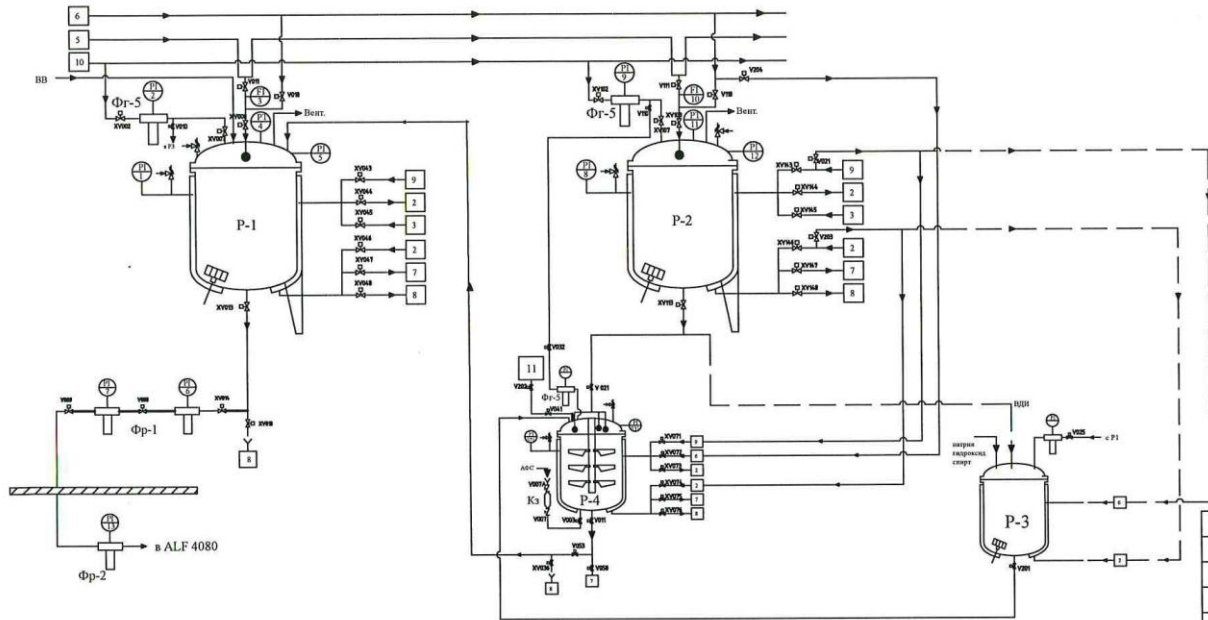


Таблица 1

2	Охлажденная вода
3	Технический пар
5	Вода для инъекций
6	Чистый пар
7	Конденсат
8	Дренаж
9	Сжатый воздух
10	Очищенный сжатый воздух
11	Вакуум

Приборы по месту



Приборы на щите

