

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

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

Кафедра «Химическая технология и ресурсосбережение»

(наименование)

18.04.01 Химическая технология

(Код и наименование направления подготовки)

Химия и технология продуктов основного органического и нефтехимического синтеза

(направленность (профиль))

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

на тему Оптимизация технологического процесса производства лекарственного препарата
Ибупрофена

Обучающийся

Н.М. Калиниченко

(Инициалы Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

К.п.н, доцент М.В. Кравцова

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

Тольятти 2023

Содержание

Введение.....	3
1 Литературный обзор	7
1.1 Историческая справка о лекарственном препарате Ибупрофен	7
1.2 Физико-химические свойства Ибупрофена.....	9
1.3 Состав и требования к качеству лекарственного препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг	10
1.4 Сравнение и анализ различных производителей лекарственного препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг и влияние их вспомогательных веществ на качество лекарственного препарата	11
2 Технологический раздел.....	18
2.1 Описание технологического процесса	18
3 Экспериментальный раздел	35
4. Расчетный раздел	40
4.1 Оптимизация технологии производства	40
4.2 Расчет реактора смешения периодического действия Р1.....	41
5 Валидационный раздел	45
5.1 Валидация аналитических методик и верификация микробиологических методик.....	45
5.2 Валидация технологического процесса	47
Заключение	65
Список используемой литературы	68

Введение

Актуальность и научная значимость настоящего исследования.

На современных предприятиях высокое качество продукции является одним из главных факторов успеха обеспечивающее конкурентоспособность и экономический эффект. Производство Ибупрофена актуально в настоящий момент времени, так как препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, имеет социальную и экономическую значимость.

Известно, что субстанция ибупрофена представляет собой бесцветные кристаллы или порошкообразный кристаллический вид белого цвета. Без особых усилий его можно растворить в ацетоне, метаноле и метилхлориде, но довольно сложно, а то и практически невозможно растворить в воде. Поэтому при производстве лекарственного препарата с фармацевтической субстанцией возникают сложности в технологическом процессе. В связи с этим, многие фармацевтические компании не могут добиться оптимальной зависимости показателей качества описанных в Государственные фармакопеи по показателям «прочность» и «распадаемость» таблеток, а как следствие удовлетворительных результатов теста «растворения», ведь только при условии полного диспергирования таблеток можно ожидать положительного результата теста «Растворение» [1], [2], [5], [6], [7].

Объект исследования: лекарственный препарат Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг.

Предмет исследования: рецептура препарата и технология производства лекарственного препарата Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг.

Цель: основной целью работы является улучшение качественных характеристик лекарственного препарата Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг.

Гипотеза исследования состоит в предположении, что при изменении рецептуры лекарственного препарата Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг

обеспечиваются его качественные показатели (прочность и распадаемость) при сохранении всех свойств препарата.

Для успешной реализации цели были сформулированы следующие задачи:

-провести анализ требований к составу и производству лекарственного препарата Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг;

-определить основные параметры технологического процесса, влияющие на качественные характеристики препарата;

-выявить и обосновать необходимость внесения изменений в состав лекарственного препарата;

-выбрать нужные компоненты и отработать технологию промышленного производства лекарственного препарата Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг для получения готового продукта, соответствующего требованиям качества по всем показателям.

Теоретико-методологическую основу исследования составили анализ литературных источников, включающих в себя научные работы зарубежных журналов «Chemical and Pharmaceutical Bulletin», публикуемого Фармацевтическим обществом Японии, таких ученых, как Nobuyuki Kitamori, Tadashi Makino. Научные исследования, которых направлены на изучение добавок в лекарственный препарат для обеспечения необходимых свойств.

Ожидаемый результаты исследования - обновленный состав и отработанная технология промышленного производства лекарственного препарата Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг, в соответствии с которой должен быть получен готовый продукт, удовлетворяющий требованиям нормативных документов по всем показателям качества.

Опытно-экспериментальная база исследования проводилась в фармацевтической компании ООО «Озон» на лабораторном и промышленном оборудовании.

Научная новизна исследования заключается в:

— предложении нового состава лекарственного препарата Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг.

Теоретическая значимость исследования заключается в

— Анализ и систематизация информации по вспомогательным веществам ибупрофена, технологии производства и влиянию вспомогательных веществ на технологические характеристики лекарственного препарата.

Практическая значимость исследования заключается в добавлении в состав новых вспомогательных веществ и оптимизации процесса производства лекарственного препарата Ибупрофена за счет добавления к вспомогательным веществам лекарственного препарата кукурузного крахмала и корректировки технологического процесса с учетом нового вещества, что улучшит качество таблеток по показателю «прочность» и «распадаемость».

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивались: результатами исследований на квалифицированном и поверенном оборудовании.

Личное участие автора в организации и проведении исследования состоит в поиске и анализе литературы по теме исследования, в проведении расчетов и экспериментов, формулировке выводов.

Апробация и внедрение результатов работы велись в течение всего исследования. На конференциях представлены доклады по теоретической и практической частям диссертационной работы. Статьи на основе работы приняты к публикации в научно-технических журналах:

- «Химия и химическая технология в XXI веке» в разделе «Химия и химическая технология органических веществ и материалов»;

- «Молодежь. Наука. Общество».

Результаты докладывались на следующих конференциях:

-Всероссийская студенческая научно-практическая междисциплинарная конференция «Молодежь. Наука. Общество», Тольятти;

- XXIV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, Томск;

- Всероссийский инженерный конкурс для студентов, магистрантов, аспирантов.

На защиту выносятся:

– измененный состав лекарственного препарата «Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг»;

– оптимизированные условия процесса приготовления смеси ибупрофена и вспомогательных веществ.

Структура магистерской диссертации. Работа состоит из введения, 5 разделов, заключения, содержит 21 рисунок, 13 таблиц, списка использованной литературы (30 источников). Основной текст работы изложен на 71 странице.

1 Литературный обзор

1.1 Историческая справка о лекарственном препарате Ибупрофен

Ибупрофен — это нестероидное противовоспалительное лекарственное средство из группы производных пропионовой кислоты, имеет противовоспалительный и жаропонижающий эффект. Ибупрофен применяется для снятия болевого синдрома при травмировании мягких тканей, таких как растяжения связок. Ибупрофен оказывает обезболивающее действие при зубной и головной боли, в том числе мигрени, послеоперационной боли [11].

Название происходит от трех функциональных групп: изобутил (ibu) пропионовая кислота (pro) фенил (fen). Стюарт Адамс и Джон Николсон из Boots UK Limited впервые синтезировали препарат в 1962 году под кодом BTS 13621 [12].

Британское патентное бюро 12 января 1962 г зарегистрировало препарат под названием «Бруфен». Его стали применять для лечения ревматоидного артрита, как рецептурное средство. Основным обезболивающим и антипиретическим препаратом до 1962 года являлась ацетилсалициловая кислота (АСК). Также использовались фенилбутазон и кортизон в качестве противовоспалительных средств, но имели очень высокую токсичность. Открытие «супер-АСК» — препарата, способного заменить все эти лекарственные средства, представлялось уникальной возможностью, которую и реализовали в ибупрофене [13].

Данное открытие сделали в ограниченных лабораторных условиях и с минимально известной информацией о механизмах развития воспаления и биохимических мишенях, в сравнении с данными, имеющимися на сегодняшний день. Результатом новой научной мысли стало данное открытие.

Работая над ибупрофеном, принятие правильных предварительных решений позволили доктору С. Адамсу акцентировать внимание на наиболее

благоприятном профиле безопасности, а не гнаться за созданием препарата с более выраженными эффектами. Что весьма положительно отразилось на его дальнейшей разработке. Он был одобрен в Великобритании для безрецептурного отпуска, когда в 1983 г. при назначении 1200 мг в сутки, выяснилось, что препарат безопасен. Не относя себя к салицилатам, которым был присвоен статус ОТС-средства, препарат стал первым НПВП. «Нурофен» - именно под таким торговым названием он появился на рынке Великобритании. Ибупрофен был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США, случилось это в 1984 году. Препарат сохранил за собой безрецептурный статус. Именно с того момента Нурофен и прочие торговые названия ибупрофена стали доступны более чем в 90 странах мира [7].

К концу 1985 года более ста миллионов человек применяли «Нурофен» - это был поистине потрясающий успех.

В знак признания научно-технических достижений в разработке ибупрофена, компания Boots в 1985 году была удостоена Королевской награды в знак этого препарата - это самый яркий момент в истории ибупрофена.

Применение препарата для детей в возрасте с 6 лет стало возможным на основании полученных данных по безопасности и эффективности ибупрофена, в ходе клинических исследований в 2006 году.

На данный момент миллионы людей применяют ибупрофен для лечения различного рода болей и лихорадки. Препарат представлен более чем в 120 странах мира.

Ибупрофен входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р.

1.2 Физико-химические свойства Ибупрофена

Ибупрофен представляет собой бесцветные кристаллы или порошкообразный кристаллический вид белого цвета. Без особых усилий его можно растворить в ацетоне, метаноле и метиленхлориде, но довольно сложно, а то и практически невозможно растворить в воде. Разбавленные щелочные растворы гидроксидов и карбонатов так же могут быть использованы для растворения ибупрофена. Температура плавления от 75 до 78°C. Потеря в массе при высушивании до 0,5 %. Количественное определение титриметрическим методом – от 98,5 % до 101,0 % в пересчете на сухое вещество [9].

Формула Ибупрофена - (2RS)-2-[4-(2-Метилпропил) фенил] пропановая кислота.

Структурная схема Ибупрофена показана на рисунке 1.

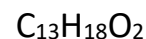
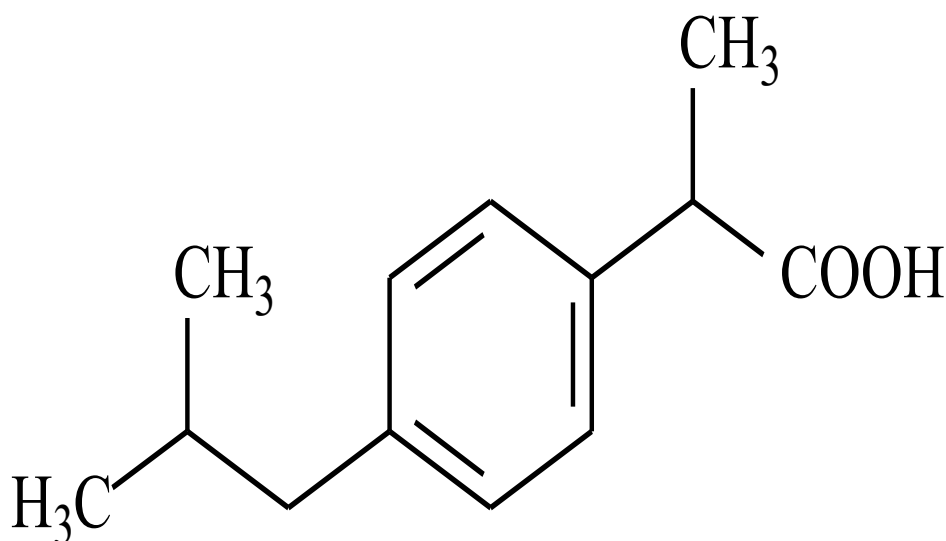


Рисунок 1 - Структурная схема Ибупрофена

Ибупрофен представляет собой слабую кислоту, растворимость в воде зависит от pH и составляет 0,027 мг/мл при pH=2 и 10,1 мг/мл при pH=7. Согласно НД средой растворения является буферный раствор с pH=7,2 Для

хранения ибупрофена используют сухое место, в котором максимальная температура воздуха 25°C.

1.3 Состав и требования к качеству лекарственного препарата

Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг

1.3.1 Состав лекарственного препарата

Состав лекарственного препарата Ибупрофен таб. п/п/о 200мг производителя ООО «Озон» представлен в таблице 1

Таблица 1 – Состав на одну таблетку

Действующее вещество:	
Ибупрофен	200,000 мг
Вспомогательные вещества:	
Целлюлоза микрокристаллическая	92,400 мг
Крахмал	18,000 мг
Кремния диоксид коллоидный	6,400 мг
Магния стеарат	3,200 мг
Масса таблетки без оболочки	320,000 мг
Состав оболочки:	
Опадрай II Белый	8,000 мг
Поливиниловый спирт	3,680 мг
Макрогол	2,480 мг
Титана диоксид	1,840 мг
Масса таблетки с оболочкой	336,000 мг

Основываясь на составе, количество АФС в ядре таблетки 68 % от массы ядра. В качестве наполнителя используется в основном целлюлоза микрокристаллическая, либо крахмал, который также выполняет роль дезинтегранта. В качестве связующего вещества используется крахмальный клейстер. В качестве глиданта и лубриканта – магния стеарат и кремния диоксид коллоидный, соответственно. Фармацевтическая композиция препарата разработана исходя из составов аналогов, в соответствии с широко известными подходами для создания лекарственной формы в виде таблетки покрытой оболочкой.

1.3.2 Методы контроля качества лекарственного препарата

Методы контроля качества лекарственного препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг производителя ООО «Озон» представлены в таблице 2

Таблица 2 – Показатели и методы контроля качества

Показатели	Методы анализа	Критерии приемлемости
Описание таблетки	Визуальный контроль	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе таблеток ядро белого или почти белого цвета
Подлинность	Высокоэффективная жидкостная хроматография	Время удерживания основного цикла на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца (СО) ибупрофена
Растворение	УФ-Спектрофотометрический	Не менее 75% (Q) $C_{13}H_{18}O_2$ (ибупрофена) через 60 минут
Родственные примеси	Высокоэффективная жидкостная хроматография	Примесь В – не более 0,3 % Единичная неидентифицированная примесь – не более 0,3 % Сумма примесей – не более 1,0 %
Количественное определение	Высокоэффективная жидкостная хроматография	От 190,0 до 210,0 мг для таблеток с дозировкой 200 мг $C_{13}H_{18}O_2$ (Ибупрофена), считая на среднюю массу таблетки
Микробиологическая чистота	Метод описан в ОФС.1.2.4.0002.18 «микробиологическая чистота»	Для категории 3А: -общее число аэробных микроорганизмов в 1 г - не более 1000 КОЕ; -общее число дрожжевых и плесневых грибов в 1 г - не более 100 КОЕ; -отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г.
Распадаемость	Метод описан в ОФС.1.4.2.0013.15 Распадаемость	Период полного распада в воде таблеток – не более 15 минут
Прочность	Метод описан в ОФС.1.4.2.0011.15 Прочность таблеток на раздавливание	Не менее 100Н

Готовый лекарственный препарат Ибупрофен должен соответствовать параметрам качества, указанным в таблице 2 и проанализирован по соответствующим методикам.

1.4 Сравнение и анализ различных производителей лекарственного препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг и

влияние их вспомогательных веществ на качество лекарственного препарата

1.4.1 Сравнение производителей и составов лекарственного препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг

Выбор вспомогательных веществ, влияющих на качество готового продукта, взят у других производителей путем сравнения составов и проведения сравнительного анализа.

Лекарственный препарат является терапевтически эквивалентным другому препарату, если он содержит, то же действующее вещество или его терапевтически активную часть и клинически проявляет такую же эффективность и безопасность, как и препарат, эффективность и безопасность которого установлена.

Производители и состав их лекарственного препарата представлен в таблице 3

Таблица 3 – Производители и их состав

Наименование	мг/таб								
	Оболенское	Велфарм	Санофи	Мосхимфарм	Нурофен	Татхимфарм	ОАО "Синтез"	Белмедпрепараты	ОАО "БЗМП"
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ядро									
Ибупрофен	200	200	200	200	200	200	200	200	200
МКЦ-101	Нет	Есть					68		
Крахмал кукурузный	Нет	Есть	62,875				38		
Крахмал картофельный				35,4		38		31,6	41,59
Прежел			18,625						
Повидон		Есть		2,2			3,4	6	0,96
Кроскармеллоза натрия	Нет	Нет			30				
Карбоксиметилкрахмал			9						
Кросповидон		Есть					10,2		
Магния стеарат	Есть	Нет		2,4		Есть		2,4	1,225
Кальция стеарат		Есть					3,4		1,225
Тальк		Есть	4				6,8		
Кремния диоксид колл А-300	Есть	Есть	1,5		Есть		10,2		

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Стеариновая кислота	Есть	Нет	4		2				
Натрия лаурилсульфат	Есть				0,5				
Натрия цитрата дигидрат	Есть				43,5				
Всего			300,00	240,00	277,00				
Оболочка									
Опадрай II 85F48105 белый	Есть			Сахарная	Сахарная	Сахарная		Аквариус Преферред	
Опадрай 03F180011		Есть				Есть органи-ка			
ГПМЦ			5,75				3,77		
Макрогол			1,1				1,11		
Тальк			3,185				0,41		
Титана диоксид			2,42				1,16		

Выводы по таблице:

-в состав оригинального препарата «Нурофен» входит дезинтегрант Кроскармеллоза натрия, содержание для таблеток довольно велико – 10%. Необходимо определить оптимальный состав Кроскармеллозы натрия;

-необходимо изучить факторы влияющие на скорость высвобождения действующего вещества.

1.4.2 Факторы, влияющие на скорость высвобождения действующего вещества и влияние концентрации и способа приготовления кукурузного крахмального клейстера на распадаемость и прочность таблеток

На основе проведенного выше анализа обнаружены факторы, влияющие на скорость высвобождения действующего вещества.

На графике из медицинского журнала «Chemical and Pharmaceutical Bulletin» [3], публикуемого Фармацевтическим обществом Японии, представлена зависимость степени желатинизации крахмала и вязкости от температуры, которая в дальнейшем влияет на прочность таблеток на раздавливание и время распадаемости таблеток.

Зависимость степени желатинизации крахмала и вязкости от температуры приготовления представлена на рисунке 2.

Зависимость прочности на раздавливание и распадаемости таблеток от температуры приготовления на модельных таблетках представлена на рисунке 3.

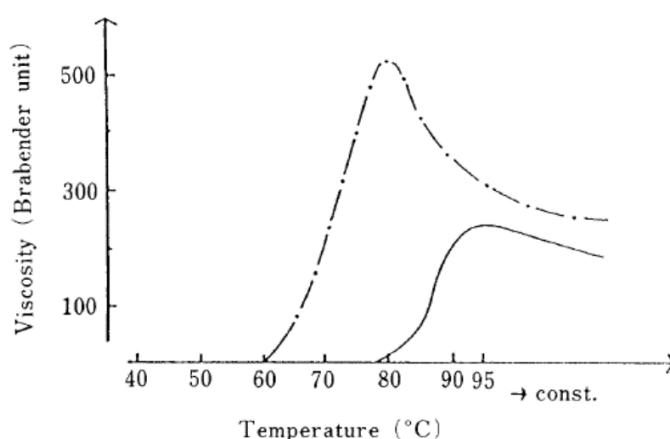


Fig. 1. A Brabender Amylogram for Corn and Potato Starch Suspensions
Heating rate; 15 °C/min, concentration; 6% (w/w). Key: —, corn starch; - - -, potato starch.

Рисунок 2 – Зависимость степени желатинизации крахмала и вязкости от температуры приготовления

На графиках, представленных ниже, изображена зависимость прочности таблеток на раздавливание от температуры приготовления кукурузного крахмального клейстера, а также зависимость времени распада таблеток от температуры приготовления кукурузного крахмального клейстера.

На первом графике видно, что необходимая прочность таблетки на раздавливание (более 100Н) обеспечивается грануляцией смеси кукурузным крахмальным клейстером, приготовленным при температуре 90°C и выше.

На втором графике видно, что при температуре приготовления кукурузного крахмального клейстера 90°C, время распада таблеток составляет чуть более 10 минут.

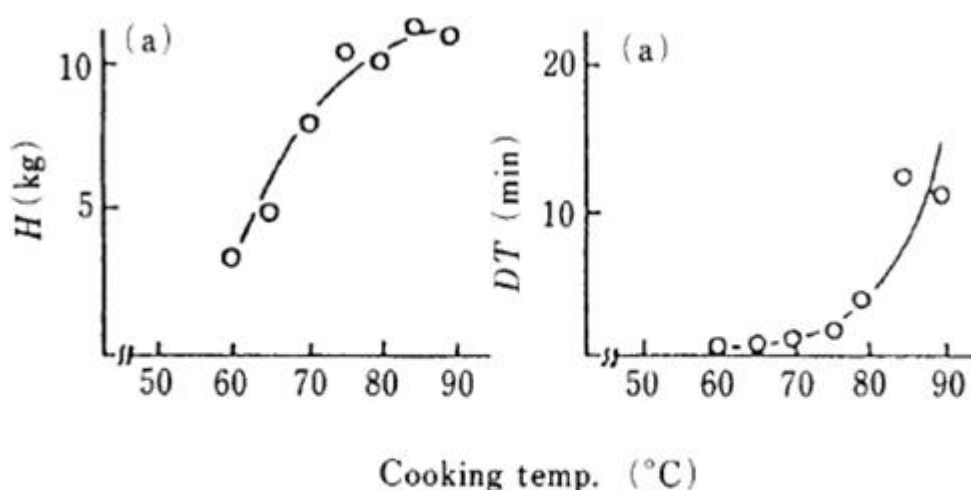


Fig. 2. Effect of Cooking Temperature of Starch Paste on the Properties of the Resulting Lactose Tablets

(a): cornstarch 3%

Рисунок 3 – Зависимость прочности на раздавливание и распадаемости таблеток от температуры приготовления на модельных таблетках.

Таким образом, оптимальная степень желатинизации кукурузного крахмала, при которой обеспечивается необходимая вязкость клейстера, и, как следствие, оптимальные прочность и время распада таблеток достигается исключительно при температуре приготовления 90-95°C.

Выводы по разделу:

В разделе проведен литературный обзор, в результате которого представлен сравнительный анализ компонентов лекарственного препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг и обнаружены факторы, влияющие на скорость высвобождения действующего вещества. Рассмотрены физико-химические свойства субстанции, состав и методы контроля качества лекарственного препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг.

На основе данных полученных выше, принято решение улучшить показатели качества препарата-дженерик, который был бы фармацевтически эквивалентен оригинальному зарегистрированному препарату «Нурофен Форте таблетки, покрытые плёночной оболочкой 200 мг», Рекитт Бенкисер Хелскэр Интернешнл ЛТД, Великобритания, и имел сопоставимые с ним показатели качества и свойства с целью достижения терапевтической эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата оригинальному препарату. Лекарственный препарат, который клинически проявляет такую же активность, а также содержит тоже действующее вещество или его терапевтическую часть, считается терапевтически эквивалентным другому препарату.

В дальнейшем исследовании необходимо изучить и отработать технологию производства лекарственного препарата Ибупрофен с целью улучшения его качества и получения готового продукта, удовлетворяющего требованиям Государственной фармакопеи [1], [2].

2 Технологический раздел

2.1 Описание технологического процесса

2.1.1 Описание стандартного производственного процесса и оборудования при производстве таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Стандартный процесс производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, включает в себя следующие технологические стадии, описанные ниже:

- развешивание сырья. Каждый из компонентов, входящих в состав лекарственного средства, взвешивают в подготовленные технологические емкости и отмеряют в строгом количестве, указанном в промышленном регламенте. В процессе производства контролируются режимы работы оборудования, время проведения процесса и количество полученных полупродуктов на стадии;

- приготовление смеси для таблетирования. С использованием смесителя периодического действия производят перемешивание компонентов и их измельчение, затем калибруют на грануляторе через сетку. После калибровки смесь гранулируют в этом же оборудовании. Влажный гранулят сушат в псевдоожиженном слое сушилке – грануляторе, а затем гранулируют. Полученный гранулят калибруют с использованием гранулятора. Серию формируют путем перемешивания в смесителе-опудривателе и опудривают в этом же оборудовании;

- таблетирование. Процесс таблетирования осуществляют на роторных прессах прямым прессованием таблеток. В начале прессования и в течение процесса с периодичностью, заданной в нормативной документации, сотрудники производственного участка и службы контроля качества оценивают характеристики таблеток, согласно требованиям качества.

-нанесение оболочки. Процесс состоит из нескольких стадий. Приготовление раствора для нанесения пленочного покрытия и покрытие таблеток оболочкой. Каждый из компонентов, входящих в состав оболочки лекарственного препарата, взвешивают в подготовленные технологические емкости и отмеряют в строгом количестве, указанном в маршрутной карте. В смесителе-плавителе (реакторе) сначала готовят раствор и фильтруют его. Далее наносят оболочку в установке для покрытия таблеток оболочкой. Во время процесса нанесения оболочки раствор постоянно перемешивается.

При производстве лекарственных препаратов с оболочкой используется следующее оборудование:

- электронные весы с соответствующей ценой деления;
- технологические емкости;
- смеситель;
- сушилка-гранулятор;
- гранулятор;
- смеситель-опудриватель;
- роторный таблеточный пресс;
- смеситель-плавитель (реактор);
- коллоидная мельница;
- установка для покрытия таблеток оболочкой.

2.1.2 Описание технологического процесса лекарственного препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг производителя ООО «Озон»

Рассмотрим технологический процесс лекарственного препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг на базе производителя ООО «Озон»

Все рабочие условия и стадии производства осуществляются в соответствии с действующими стандартами Надлежащей производственной практики (GMP) [14], [15]. Используемое оборудование пригодно для производства установленных объемов серий, очищается перед

использованием и используется в соответствии со стандартными операционными процедурами.

Развешивание сырья

Полученное сырье и вспомогательные материалы доставляются в материальный шлюз, где освобождаются от наружной транспортной упаковки, дополнительно обрабатываются ветошью с дезинфицирующим раствором и передаются на участок.

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

В технологические емкости на откалиброванных весах отвешивают сырье.

Гранулировщик и мастер смены при взвешивании контролируют внешний вид сырья на отсутствие механических включений согласно требованиям спецификации.

Приготовление смеси для таблетирования

Приготовление гранулирующих растворов.

Гранулирующими растворами для таблетной смеси является раствор, который готовится в технологической емкости и подается на смесь. Процесс приготовления растворов осуществляет гранулировщик.

Перед началом работы подготавливают технологическую емкость, внутреннюю поверхность которой обрабатывают этиловым спиртом 76 %. Делают запись в журнале эксплуатации помещений и оборудования и в маршрутной карте о начале приготовления растворов.

Раствор используют свежеприготовленным [16].

Подготовка смеси вспомогательных веществ.

Смесь вспомогательных веществ смешивают в высокоскоростном смесителе - грануляторе с последующей калибровкой на грануляторе.

Перед началом процесса подготавливают высокоскоростной смеситель - гранулятор к работе:

- открывают кран подачи сжатого воздуха;

- проверяют наличие в системе давления, которое должно составлять не менее 6 атмосфер;

- аккуратно открывают крышку смесителя-гранулятора и проверяют правильность и плотность установки мешалки и измельчителя;

- проверяют, чтобы выгружающая заслонка на корпусе выгрузки была закрыта;

- проверяют работу смесителя-гранулятора на холостом ходу: для этого закрывают крышку, включают главный рубильник в положение «ON», устанавливают скорость мешалки и скорость измельчителя на панели управления, включают мешалку и измельчитель. Не должно быть посторонних шумов при работе оборудования.

В высокоскоростной смеситель-гранулятор загружают компоненты согласно рецепту, описанному в маршрутной карте

После полной загрузки компонентов закрывают крышку смесителя-гранулятора при помощи откидных зажимов. На панели управления устанавливают скорость измельчителя 30 %, скорость мешалки 60 % и перемешивают в течение 2 мин.

По истечении времени перемешивания смеситель-гранулятор автоматически отключится. Под отверстие выгрузного патрубка подставляют гранулятор (конусную мельницу), куда выгружают содержимое смесителя-гранулятора.

Открывают выгружающую заслонку в резервуаре. На сенсорном экране панели управления убавляют скорость измельчителя до 0%, скорость мешалки до 5 - 10 %. Включают мешалку и производят выгрузку смеси.

Гранулировщик контролирует внешний вид смеси на отсутствие механических включений.

Полученную смесь пропускают через гранулятор (конусную мельницу), на котором устанавливают сетку с диаметром 1,0 мм, суммарную высоту шайб 5,0 + 10 мм и скорость вращения 300 - 500 ед.

Технологическую операцию повторяют 5 раз. Калиброванную смесь вспомогательных веществ, полученную в результате прохождения этой операции, взвешивают, маркируют и передают на стадию смешения.

Измельчение АФС (далее по тексту - активная фармацевтическая субстанция).

Операцию измельчения осуществляют на универсальной мельнице [17].

Отвешенную АФС порционно загружают в загрузочную воронку универсальной мельницы, устанавливают скорость вращения ротора 15000 об/мин и скорость подачи продукта 1-2 ед. Далее измельченный Ибупрофен поступает в технологическую емкость.

Данную операцию повторяют 5 раз. Каждую емкость с измельченной АФС взвешивают, маркируют и передают на стадию смешения.

После окончания стадии инженер-технолог проводит анализ потерь на соответствие регламентным значениям. При выявлении превышения потерь инженер-технолог регистрирует их в маршрутной карте с объяснением причин возникновения.

Смешение.

Операцию смешение осуществляют перемешиванием в высокоскоростном смесителе-грануляторе [18].

В высокоскоростной смеситель-гранулятор загружают измельченный ибупрофен со вспомогательными веществами.

После полной загрузки компонентов закрывают крышку смесителя-гранулятора при помощи откидных зажимов. На панели управления устанавливают скорость измельчителя 30 %, скорость мешалки 60 % и перемешивают в течение 3 мин.

По истечении времени перемешивания смеситель-гранулятор автоматически отключится. Под отверстие выгрузного патрубка подставляют приемную емкость, куда выгружают содержимое смесителя-гранулятора.

Открывают выгружающую заслонку в резервуаре. На сенсорном экране панели управления убавляют скорость измельчителя до 0 %, скорость мешалки до 5 - 10 %. Включают мешалку и производят выгрузку смеси.

Гранулировщик контролирует внешний вид смеси на отсутствие механических включений.

Технологическую операцию повторяют 5 раз. Смесь, полученную в результате прохождения этой операции, передают на приготовление гранулята.

Приготовление гранулята.

Процесс приготовления гранулята осуществляют в сушилке-грануляторе с последующей калибровкой на грануляторе (конусной мельнице)

Перед началом процесса подготавливают сушилку-гранулятор к работе:

- проверяют чистоту внутренней поверхности сушилки-гранулятора;
- устанавливают рукавный фильтр и заглушку на горловину резервуара для слива воды;
- устанавливают форсунки;
- открывают кран подачи сжатого воздуха;
- проверяют наличие давления в системе;
- включают питание оборудования, повернув главный рубильник на панели управления в положение «ON» и на сенсорном экране нажимают кнопку «Power ON»;
- прогревают оборудование в режиме сушки в течение 10 мин и проверяют работу оборудования на холостом ходу;
- устанавливают до упора резервуар с продуктом в сушилку-гранулятор;
- поднимают продуктовый резервуар, нажав кнопку «BASKET UP» на сенсорном экране панели управления;
- визуально проверяют совпадение фланцев продуктового резервуара и обечайки.

На сенсорном экране панели управления задают необходимые для грануляции параметры:

- температура входящего воздуха – 50 °С;
- температура выходящего воздуха – 20-25 °С;
- время распыления – 12 сек;
- время смешивания – 20 сек;
- время встряхивания фильтров – 8 сек;
- время грануляции – 5-15 мин.

В емкость заливают раствор подготовленного гранулята.

Производят запуск сушилки-гранулятора в работу.

После запуска оборудования регулируют интенсивность псевдоожижения путем открытия заслонки подачи давления. Наблюдая ход процесса псевдоожижения через смотровое окно, устанавливают давление таким образом, чтобы «кипение» смеси происходило по всему объему корзины, но верхняя граница «кипящего» слоя продукта находилась на уровне форсунки [19].

Включают подачу гранулирующего раствора. Регулируют работу насоса-дозатора, устанавливают скорость подачи гранулирующего раствора 80-90 ед.

После израсходования гранулята отключают насос-дозатор, закрывают кран подачи раствора и резервуар с гранулятом перемещают в сушилку-гранулятор.

Очищают внутреннюю поверхность обечайки и штангу форсунки от налипшей смеси и запускают процесс сушки, устанавливая время сушки – 0-10 мин.

Сушка гранулята происходит до получения влажности 0,5 – 1,0 %.

Гранулировщик контролирует внешний вид гранулята на отсутствие механических включений.

Полученный гранулят пропускают через гранулятор (конусную мельницу) на котором устанавливают сетку с диаметром 1,0 мм, суммарную высоту шайб 5,0 + 10 мм и скорость вращения 300 - 500 ед.

Технологическую операцию повторяют 5 раз. Гранулят, полученный в результате прохождения этой операции взвешивают и передают на стадию смешения и опудривания [20].

Смешение и опудривание.

Подготовленный гранулят и смесь вспомогательных веществ поочередно перемещают через вертикальный осциллятор с последующей транспортировкой в двойной конический смеситель.

Перед началом процесса подготавливают вертикальный осциллятор к работе:

- проверяют чистоту корпуса осциллятора внутри и снаружи;
- устанавливают импеллер, находящийся в нижней части корпуса осциллятора;
- устанавливают сито с диаметром ячеек – 0,5 мм;
- устанавливают корпус сита, закрепив крючками до полного прилегания;
- закрепляют патрубки при помощи хомутов;
- присоединяют трубки для загрузки.

Проверяют работу вертикального осциллятора на холостом ходу для этого:

- поворачивают вводный рубильник в положение «ON»;
- на панели управления включают питание;
- устанавливают скорость вращения – 250 – 350 об/мин.;
- включают вертикальный осциллятор и систему загрузки при помощи кнопки «START»;
- при отсутствии неисправностей делают запись в журнале эксплуатации помещения и оборудования о начале процесса калибровки.

Емкости со смесью перемещают к вертикальному осциллятору, погружают трубку для загрузки смеси. Поочередно и аккуратно производят калибровку и загрузку смеси вспомогательных веществ и гранулята в камеру двойного конического смесителя [21].

Перед началом процесса подготавливают двойной конический смеситель к работе:

- визуально проверяют чистоту корпуса смесителя внутри и снаружи;
- устанавливают крышку с ручкой на технологическое отверстие для загрузки смеси и плотно ее закрывают;
- закрывают дроссельный клапан для выгрузки;
- плотно закрывают ограждение смесителя;
- включают вращение смесителя, нажав на кнопку «START»;
- проверяют работу смесителя на холостом ходу.
- при отсутствии посторонних шумов делают запись в журнале эксплуатации помещений и оборудования;
- подготавливают производственную тару (бочка, пакет, крышка).

К технологическим отверстиям на крышке подсоединяют шлангами пылесос и вертикальный осциллятор и включают их. В смеситель поочередно загружают одну часть смеси вспомогательных веществ и одну часть гранулята и так 5 раз, отсоединяют вертикальный осциллятор, закрывают отверстия заглушками.

Включают смеситель при помощи вводного выключателя на пульте управления, при этом загорается сигнальная лампочка «Сеть». Устанавливают время перемешивания 10 мин и скорость вращения смесителя 12 об/мин. По истечении времени перемешивания смеситель автоматически отключится.

Затем через загрузочный люк смесителя, загружают смешанный в технологической емкости опудриватель с частью смеси и просеянный через лабораторное сито с диаметром ячейки 0,5 мм. Устанавливают время опудривания 5 мин при той же скорости вращения смесителя. По истечении времени перемешивания смеситель автоматически отключится.

Готовую опудренную смесь для таблетирования выгружают в бочки с полиэтиленовым пакетом внутри. Гранулировщик проверяет внешний вид смеси на отсутствие механических включений. Отбирает пробу для проведения анализа согласно спецификации, в присутствии контролера

производства и передает ее мастеру смены. Бочки закрывают и идентифицируют. После получения положительных результатов из контрольной лаборатории бочки со смесью для таблетирования взвешивают и передают на стадию таблетирования.

Потери на стадии данной стадии не должны превышать 1,0 % от сухих компонентов.

После окончания стадии инженер-технолог проводит анализ потерь на соответствие регламентным значениям. При выявлении превышения потерь инженер-технолог регистрирует их в маршрутной карте с объяснением причин возникновения.

Таблетирование и обеспыливание на роторном таблетпрессе [22].

Смесь для таблетирования таблетуют на роторном таблетпрессе.

Перед началом работ подготавливают производственную тару (п/э бочки и п/э пакеты) для получаемого полупродукта (таблеток), для забракованных таблеток и смесей, ссыпок из пылесоса. Внутреннюю поверхность п/э бочек и п/э пакетов обрабатывают ветошью (салфеткой), смоченной спиртом этиловым 76 %. Пакеты вкладывают в бочки. Производственную тару взвешивают. Тара при взвешивании должна быть в полной комплектации (бочка, крышка, пакет).

Приступая к таблетированию, проверяют готовность оборудования к работе:

- проверяют отсутствие посторонних предметов на прессе и возле него;
- прокручивают пресс ручным маховиком, убедившись в отсутствии усилия прессы.
- устанавливают переключатель «POWER» в положение «ON».
- запускают оборудование, в ручном режиме, нажав кнопку «JOG» на холостом ходу.
- проверяют работоспособность аварийной кнопки: оборудование должно прекратить работу при нажатии на кнопку. В случае если

оборудование работает неисправно, дальнейшие действия выполняют по согласованию с мастером смены.

Проверяют соответствие номера установленного наполняющего кулачка, и значения, установленного на дисплее.

Проверяют соответствие значения глубины проникновения верхнего пуансона на станции «Основного прессования» и «Предварительного давления», установленного механически, и значения, установленного на сенсорном экране панели управления.

В меню на сенсорном экране пресса нажимают кнопку «Установка давления», отключают функцию «Контроль давления» с помощью кнопки «Выкл.».

Включают вакуумный загрузчик, включают подачу воздуха, поворачивают переключатель в ручной режим [23]. Вставляют патрубок вакуумного загрузчика в технологическую емкость со смесью. Производят 3-4 цикла загрузки смеси в бункер, переключают загрузчик в автоматический режим. Ожидают полную загрузку бункера, это обеспечивает равномерность засыпки смеси в матрицы, сокращает колебания в массе отдельных таблеток и обеспечивает их одинаковую прочность.

Для равномерного распределения смеси в матрицы, загрузка питателя должна быть не более чем на 3/4 своего объема.

Нажимают на дисплее пресса кнопку «Ручная подача» для заполнения питателя смесью. Переходят на автоматический режим, нажав повторно кнопку «Ручной режим» на дисплее пресса.

Запускают пресс на минимальной скорости, нажав на кнопку «JOG».

Получают необходимое количество таблеток средней массы при минимальном усилии прессования, останавливают пресс, отжав кнопку «JOG», определяют массу, рассчитывают отклонения от средней массы, результаты сверяют с требованиями спецификации.

В случае несоответствия значений массы продолжают регулировку массы таблеток на сенсорном экране панели управления в окошке «Глубина заполнения» нажатием кнопок «+» или «-».

В случае соответствия таблеток параметру «средняя масса», производят настройку параметров «прочность» и «высота» согласно спецификации, регулируют усилие прессования путем изменения давления прессования кнопками «Основное давление» и «Предварительное давление» на сенсорном экране панели управления.

В случае несоответствия продолжают регулировку усилия прессования.

Из полученного полупродукта отбирают необходимое количество таблеток согласно спецификации, оценивают внешний вид на соответствие требованиям спецификации.

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

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

Включают контроль за усилием прессования кнопками «Предел основного давления», «Предел предварительного давления» для получения ядер, соответствующих спецификации.

Запускают оборудование, в автоматическом режиме нажав кнопку «АUTO». На сенсорном экране панели управления в меню включают одновременно обеспыливатель (обеспыливание таблеток производят через сетку с диаметром ячеек 2 мм).

Во время производственного процесса контроль качества таблеток осуществляют в соответствии с требованиями спецификации, с

периодичностью, указанной в спецификации. Полученные результаты фиксируют в маршрутной карте [24].

Годный полупродукт (обеспыленные таблетки) собирают в подготовленную бочку с полиэтиленовым пакетом внутри, которые при взвешивании должны быть в полной комплектации (крышка должна находиться на бочке во время взвешивания). Бочки идентифицируют карточками «Производство», закрывают и передают на стадию нанесения оболочки.

На емкость для сбора отходов наклеивают этикетку, на которой должно быть указано: «брак», наименование таблеток, номер серии, количество таблеток и подпись лица, осуществившего сбор таблеток, дата.

При завершении процесса таблетирования, либо при необходимости остановки пресса во время процесса таблетирования останавливают пресс, нажав кнопку «STOP».

По окончании смены передают полученный полупродукт, брак, остаток смеси, ссыпки из пылесоса бухгалтеру-материалисту.

Производят уборку помещения. Делают запись о проведенной уборке помещения в журнале эксплуатации оборудования и помещения.

Нанесение оболочки

Из вспомогательных веществ, указанных в составе с помощью реактора и коллоидной мельницы, готовят суспензию для нанесения пленочного покрытия, которую наносят путем распыления через форсунку на вращающиеся в машине, оснащенной перфорированным барабаном, ядра таблеток. Одновременно через слой таблеток пропускают подогретый воздух, обеспечивая сушку поверхности с покрытием [25].

Приготовление пленочного раствора.

В технологические емкости на откалиброванных весах отвешивают сырье.

Содержимое емкости перемешивают в течение 5 мин с добавлением очищенной воды. Полученную суспензию фильтруют через капроновую ткань.

Полученный раствор загружают в коллоидную мельницу и перемешивают 10 мин.

Готовый раствор процеживают через капроновую ткань в технологическую емкость, взвешивают, делят на части и передают на стадию нанесения оболочки.

Нанесение оболочки на ядра осуществляется на установке покрытия таблеток оболочкой. В перфорированный барабан загружают - 1/3 часть ядер.

На сенсорном экране компьютерной системы устанавливают параметры нанесения покрытия согласно маршрутной карте.

Закрывают люк основной машины. Нажимают последовательно на сенсорном экране кнопки: «Ручной режим», (накачать уплотнение) - «Вкл», (управление вакуумом) - «Вкл» выставляют значения. Включают привод барабана для прогрева ядер нажатием кнопки «Вкл». Устанавливают температуру прогрева ядер, нажатием кнопки «Вкл» - (управление температурой) [26].

Прогревают слой ядер. После прогрева, кнопкой «Вкл» - (контроль по времени и по объему пульверизации) включают перистальтический насос для подачи пленочного раствора, одновременно открывается подача воздуха на форсунки. При этом площадь покрытия должна иметь форму вытянутого овала.

Дражировщик в ходе процесса отслеживает соответствие значений технологических параметров, указанных в МК. По окончании пленочного раствора кнопкой «Выкл» отключают насос. Таблетки сушатся и полируются в течение времени, указанного в МК.

Отключают подачу горячего воздуха в барабан кнопкой «Выкл» - (управление температурой), вытяжной воздух из барабана кнопкой «Выкл» - (управление вакуумом), и барабан кнопкой «Выкл» - (привод барабана).

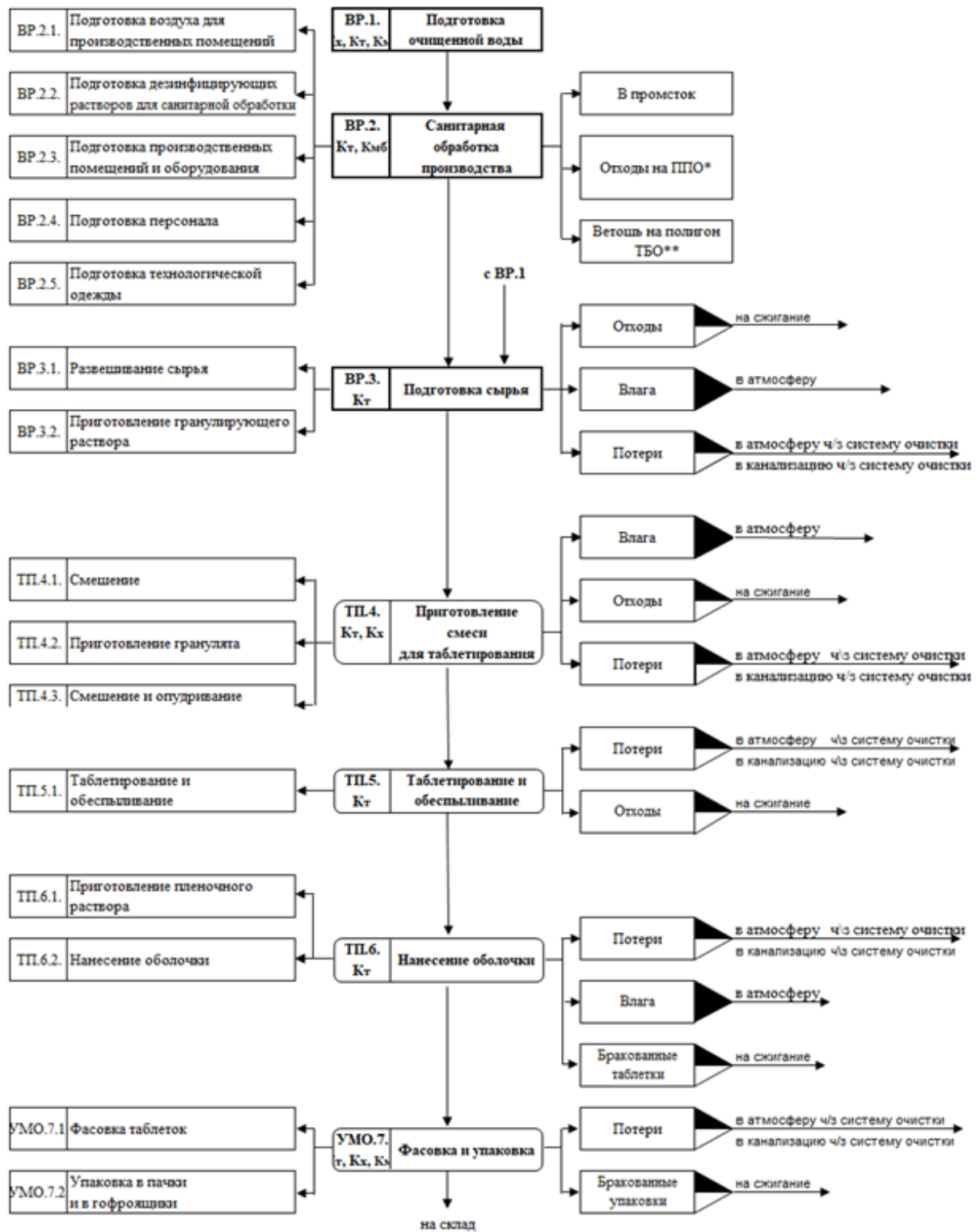
Открывают люк рабочей камеры, выводят блок с форсунками, включают барабан кнопкой «Вкл» - (привод барабана) и с помощью ковша, таблетки выгружают в сухие, чистые и заранее взвешенные бочки с полиэтиленовыми вкладышами внутри. Проводят визуальный осмотр таблеток, покрытых оболочкой. По внешнему виду таблетки должны соответствовать требованиям спецификации. Взвешивают среднюю массу таблеток.

Убедившись в соответствии качества таблеток п/п/о требования спецификации, бочки закрывают, идентифицируют карточками «Производство» и передают на стадию [27].

После окончания стадии инженер-технолог проводит анализ потерь на соответствие регламентным значениям. При выявлении превышения потерь инженер-технолог регистрирует их в маршрутной карте с объяснением причин возникновения.

Подробная технологическая схема представлена на рисунке 4.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ СХЕМА ПРОИЗВОДСТВА
Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг



*-полигон промышленных отходов
**-технические и бытовые отходы

Рисунок 4 – Технологическая схема производства лекарственного препарата
Ибупрофен таб. п/п/о 200мг

Выводы по разделу.

В разделе рассмотрен и расписан технологический процесс производства лекарственного препарата Ибупрофен п/п/о 200 мг. Подробно изучена каждая стадия производства и составлена технологическая схема. Также в этом разделе охарактеризован тип процесса и приведен пример стандартного производственного процесса и оборудования при производстве таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Стандартный процесс производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, включает в себя следующие технологические стадии, описанные ниже:

- приготовление смеси для таблетирования;
- таблетирование;
- нанесение оболочки.

Показано, что все рабочие условия и стадии производства осуществляются в соответствии с действующими стандартами и нормативными документами.

3 Экспериментальный раздел

На основе анализа литературного обзора и изучения технологического процесса одно из решений для получения продукции необходимого качества — это добавление к вспомогательным веществам лекарственного препарата кукурузного крахмала в содержании 6% от всей таблетировочной смеси и корректировка технологического процесса с учетом нового вещества. Далее необходимо определить, как данное вещество будет влиять на качество конечного продукта.

Поэтому дальнейшее исследование направлено на определение зависимости прочности и распадаемости таблеток от усилия прессования при различных концентрациях раствора кукурузного крахмального клейстера.

Для успешного покрытия таблеток оболочкой на оборудовании необходима прочность ядер не менее 100Н.

Зависимость прочности на раздавливание от усилия прессования при приготовлении различных концентраций кукурузного клейстера представлена на рисунке 5.

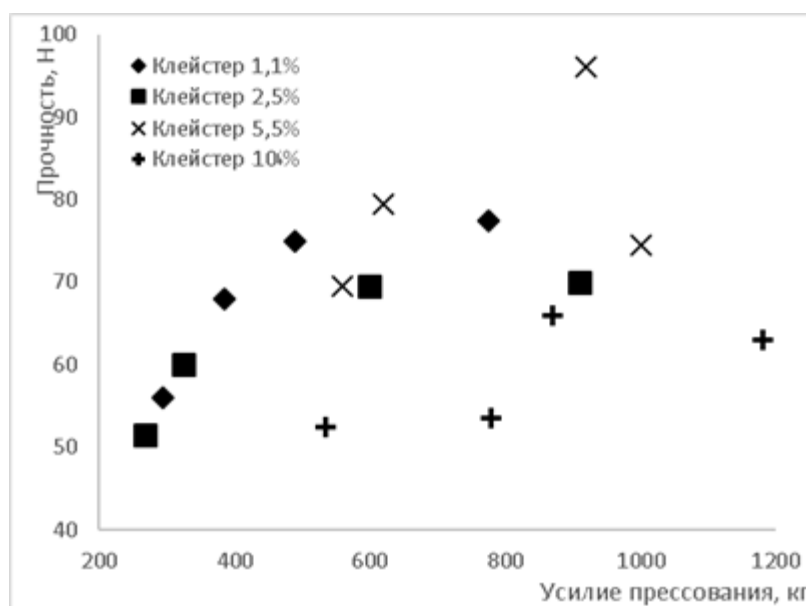


Рисунок 5 – Зависимость прочности на раздавливание от усилия прессования при приготовлении различных концентраций кукурузного клейстера.

В результате получили, что максимально достижимая прочность таблеток, полученных при грануляции в высокоскоростном смесителе 10% крахмальным клейстером – 70Н, при грануляции 1,1% и 2,5% крахмальным клейстером - 70-80Н, при 5,5% крахмальным клейстером - 95Н. Далее прочность начинает снижаться за счет слоения таблеток. Для достижения необходимой прочности таблеток (100Н) оптимальным вариантом является грануляция смеси 5,5% крахмальным клейстером методом влажной грануляции в псевдоожиженном слое в сушилке-грануляторе.

Зависимость распадаемости от усилия прессования при приготовлении различных концентраций кукурузного клейстера представлена на рисунке 6.

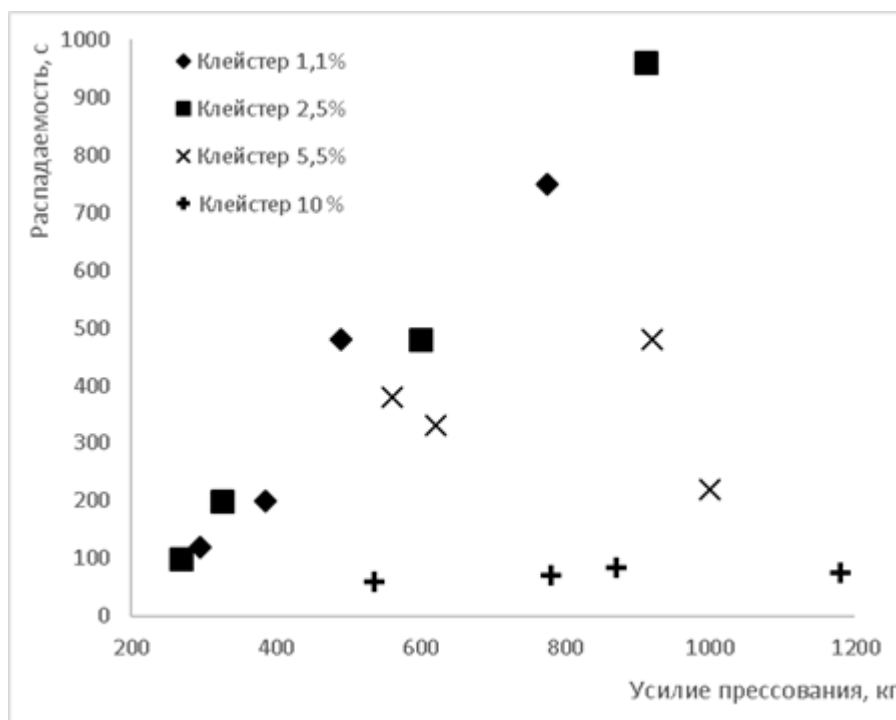


Рисунок 6 – Зависимость распадаемости от усилия прессования при приготовлении различных концентраций кукурузного клейстера.

Исследование зависимости распадаемости от усилия прессования представлено на рисунке 6. Согласно рисунку, для 1,1% и 2,5% - распадаемость сильно зависит от усилия прессования вплоть до максимальной прочности; для 5,5% и 10% - распадаемость таблеток практически не зависит от усилия

прессования в представленных пределах, распадаемость таблеток 10% наименьшая.

Далее, переходя на стадию нанесения оболочки, необходимо выявить влияние температуры слоя таблеток на распадаемость. Перед экспериментом стоит отметить, что для промышленного оборудования необходимая температура слоя находится в пределе 35-50°C. Результаты можно увидеть в диаграмме, представленной ниже.

Диаграмма влияния температуры слоя таблеток на распадаемость представлена на рисунке 7.

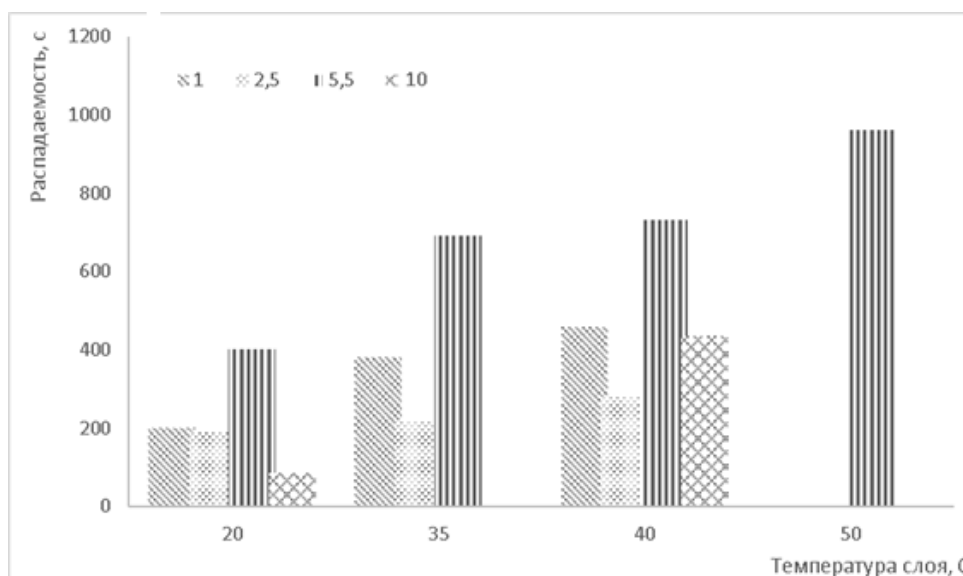


Рисунок 7 – Диаграмма влияния температуры слоя таблеток на распадаемость

Из исследования получили, что после покрытия ядер оболочкой при температуре слоя 35-40°C, распадаемость возрастает примерно в 2 раза. Только при условии полного диспергирования таблеток можно ожидать положительного результата теста «Растворение». Для того чтобы уменьшить зависимость распадаемости таблеток от температуры слоя необходимо добавить и определить концентрацию дезинтегранта кроскармеллозы натрия, при которой получается минимальное время распадаемости таблеток.

Зависимость распадаемости таблеток от массовой доли дезинтегранта кроскармеллозы натрия показана на рисунке 8.

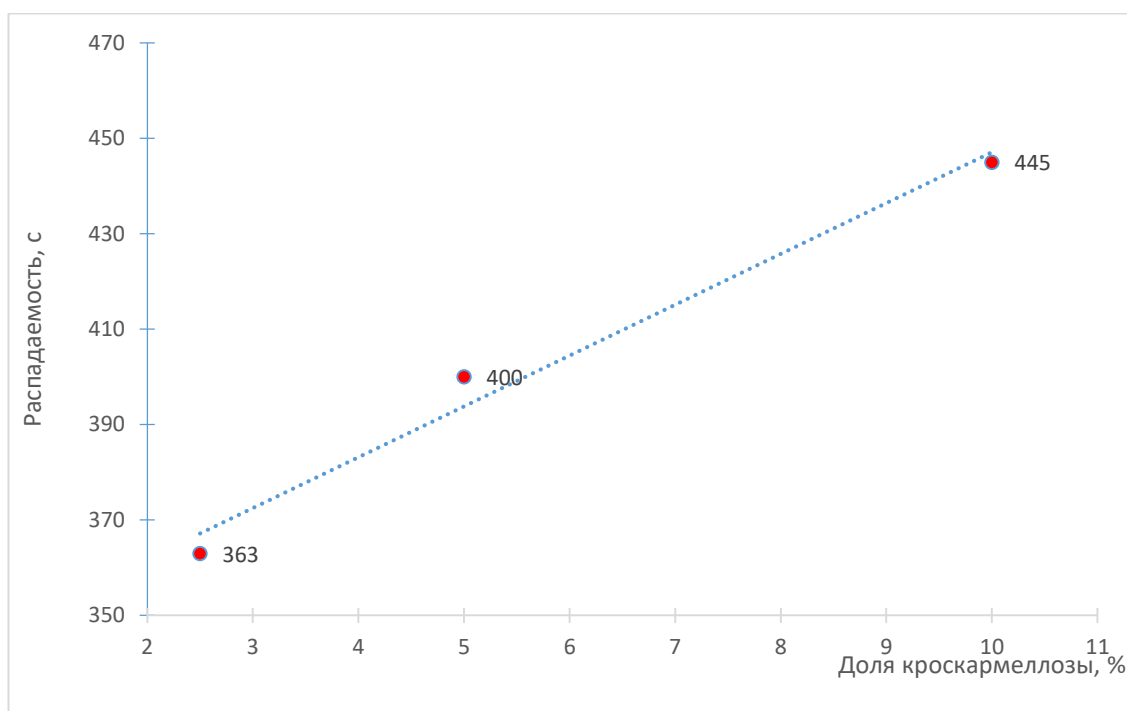


Рисунок 8 – Зависимость распадаемости таблеток от массовой доли дезинтегранта кроскармеллозы натрия

После добавления дезинтегранта кроскармеллозы получили, что при увеличении массовой доли дезинтегранта кроскармеллозы натрия возрастает время распадаемости. Минимальное время распадаемости имеет состав с массовой долей кроскармеллозы 2,5%.

Из исследований получили необходимую нам распадаемость. Динамика распадаемости таблеток на приборе «Тестер распадаемости» показана в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика распадаемости таблеток

Эксперимент	5,5% клейстер	5,5% клейстер	5,5% клейстер
Температура покрытия, С	35	40	50
Время распадаемости, мин	2 (мелкие куски)	5 (большие куски ¼ таблетки)	5-6 (большие куски ¼ таблетки)

В результате экспериментов выявлены проблемы в понимании факторов, оказывающих преимущественное влияние на высвобождение действующего вещества из таблеток лекарственного препарата Ибупрофен, а именно:

- концентрация кукурузного крахмального клейстера, а соответственно и доля желатинизированного крахмала в грануляте;
- способ, температура и время приготовления кукурузного крахмального клейстера;
- усилие прессования;
- температура слоя ядер в процессе нанесения пленочного покрытия;
- введение дезинтегранта кроскармеллозы позволяет устранить зависимость распадаемости (скорости высвобождения) от температуры слоя при покрытии в диапазоне температур от 35 до 50°C.

Таким образом, по полученным результатам можно сделать вывод о том, что при технологическом процессе необходимо учитывать следующие условия:

- кукурузный крахмальный клейстер с концентрацией 5,5% варить исключительно при температуре 90-95°C в течение 30 минут при постоянном перемешивании;
- гранулировать раствором кукурузного крахмального клейстера при постоянном поддержании температуры 60-70°C, поскольку при остывании клейстер густеет и забивает форсунку;
- в процессе нанесения пленочного покрытия держать температуру слоя ядер 35-40°C, исключая их перегревание.

4. Расчетный раздел

4.1 Оптимизация технологии производства

На основе экспериментальных данных определили параметры для получения лекарственного препарата необходимого качества. В связи с этим необходимо провести оптимизацию существующей технологической схемы и добавить в нее реактор для приготовления раствора. Представлено на рисунке 9.

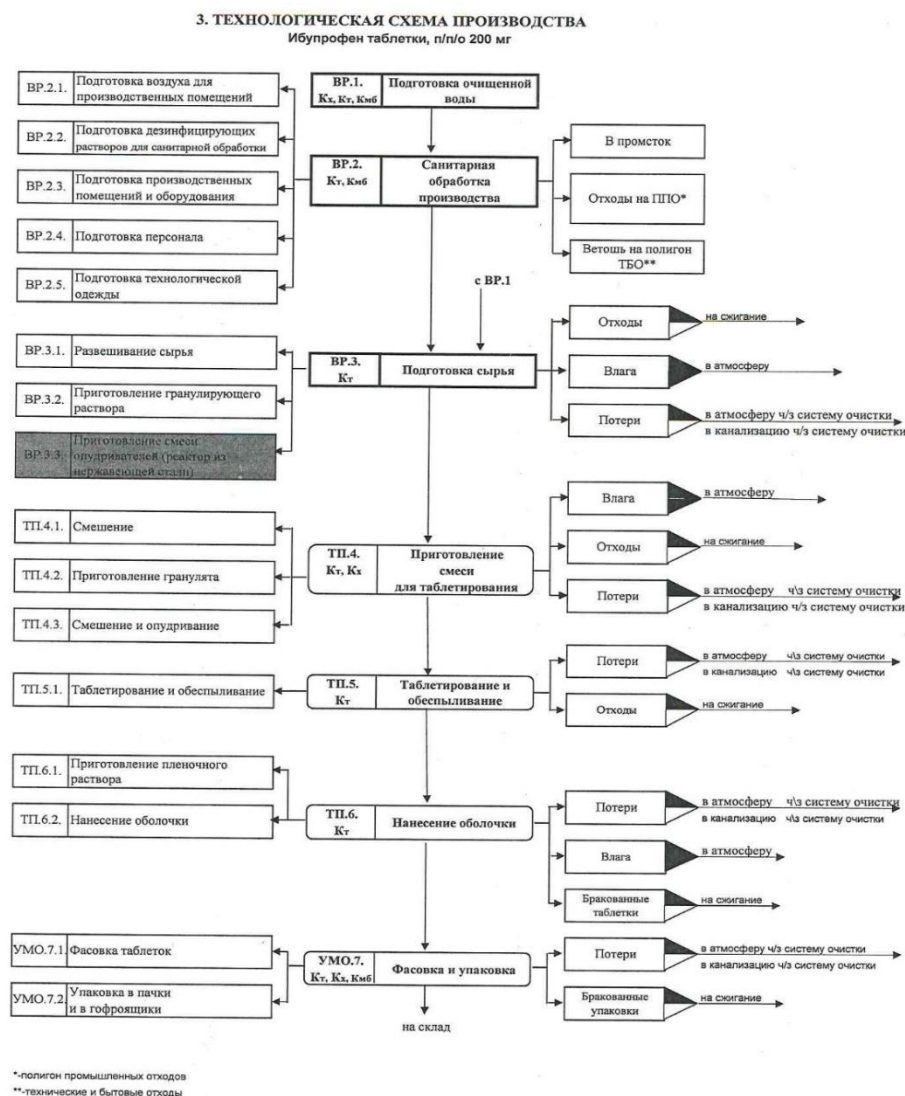


Рисунок 9 – Технологическая схема производства лекарственного препарата Ибупрофен таб. п/п/о 200мг после изменения

Исходя из того, что в измененном технологическом процессе необходимо готовить крахмальный клейстер при температуре 90-95 °С, то необходимо рассчитать и подобрать реактор смешивания периодического действия.

4.2 Расчет реактора смешения периодического действия Р1

Проведем расчет реактора смешения периодического действия Р1, изображенного на разработанной технологической схеме (рисунок 9).

Определим объем реактора Р1

Объем реактора в большой мере будет определяться объемом гранулирующего раствора, т.к. он составляет большую часть от объема реакционной массы. Из расчета материального баланса получили, что объем гранулята (вода и крахмал) – составляет 26,66 кг. Гранулят состоит из двух компонентов, вода и крахмал кукурузный. Таким образом, суммарный объем растворителей составляет (формула 1):

$$V_p = V_{\text{крахм}} + V_{\text{H}_2\text{O}}, \quad (1)$$

где V_{MeOH} – объем крахмала, [л];

$V_{\text{H}_2\text{O}}$ – объем воды, [л].

Получилось:

$$V_p = 25,27 + 1,39 = 26,66 \text{ л}$$

Примем объем реактора Р1 27 л.

Определим рабочую емкость аппарата Р1 по формуле (2):

$$V_p = \frac{V}{\varphi}, \quad (2)$$

где V – принятый объем реактора;

φ – коэффициент заполнения аппарата.

По условию химическая реакция I стадии технологического процесса протекает при температуре близкой к кипячению. По справочным данным находим, что коэффициент заполнения аппарата для процессов, сопровождающихся пенообразованием составляет 0,4. Тогда рабочая емкость реактора Р-1 равна:

$$V_p = \frac{27}{0,6} = 45 \text{ л}$$

Определение диаметра аппарата

Пусть высота реактора составляет $H=1,5D$. Тогда из выражения объема аппарата, найдем его диаметр по формуле (3):

$$V = \pi R^2 H = \frac{\pi D^2 H}{4} = \frac{1,5 \cdot \pi D^3}{4}, \quad (3)$$

где R – радиус аппарата, [м];

H – высота аппарата, [м];

D – диаметр аппарата, [м].

Тогда формула (4) для расчета диаметра:

$$D = \sqrt[3]{\frac{4V}{1,5\pi}}, \quad (4)$$

Подставив известные величины получаем:

$$D = \sqrt[3]{\frac{4 \cdot 45 \cdot 10^{-3}}{1,5 \cdot 3,14}} \approx 0,32 \text{ м}$$

Отсюда высота аппарата составляет:

$$H = 1,5 \cdot 0,3 = 0,45 \text{ м}$$

Выбор конструктивного материала реактора Р1

В качестве конструктивного материала реактора Р1 необходимо использовать материалы, которые в контакте с продуктом не будут контаминировать с ним. В фармацевтической промышленности нашли широкое применение небольшие реакторы из нержавеющей стали. Данный материал обладает рядом преимуществ: химическая стойкость к различным кислотам, щелочам и растворителям; высокая коррозионная стойкость; способность выдерживать перепады температур в пределах ± 110 °С.

Запрос и получение коммерческого предложения от компаний проектирующие реактора для фармацевтической промышленности.

Коммерческое предложение на реактор с подробными параметрами представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Коммерческое предложение

Товары (работы, услуги)	Сумма с НДС
<p>Реактор из нержавеющей стали AISI316 L объемом 50 литров Назначение: приготовление растворов Рабочий объём: 50 л. Полный объём: 55 л. Диаметр внутренний: 320 мм. Глубина ёмкости: 700 мм. Материалы: - в контакте с продуктом: нерж. сталь AISI316L, PTFE; - внешние поверхности: нерж. сталь AISI304, PTFE. Полировка: -внешние поверхности: шероховатость $Ra \leq 1,5$. -внутренние поверхности: -шероховатость $Ra \leq 0,8$. Комплектация оборудования: Смотровое окно DN100 с подсветкой: имеется. Крышка откидная: имеется. Датчик температуры: имеется. Датчик скорости потока: имеется. Спрейболл: имеется. Проботборники: имеются, съёмные. Перемешивающее устройство: донная магнитная мешалка. Скорость вращения 50-350 об/мин. Нагрев растворов осуществляется через рубашку реактора с максимальной температурой нагрева 120°C. Есть возможность поддержания постоянной температуры. Насос с возможностью подключения к форсункам для их промывки: имеется, мембранный дозировочный насос с электродвигателем Seko Kosmo MM2G140G21C40. Шкаф управления: Сенсорная панель оператора диагональю не менее 10 дюймов. Управление: - регулировка скоростью потока; - управление температурой; - контроль давления; - кнопка аварийной остановки; - отсутствие возможности вскрытия системы до деактивации.</p>	<p>2929000,00</p>

В результате поиска обнаружено, что реакторы с параметрами, определенными выше, предлагаются в каталогах компаний «Alfa-Lab». Подобран реактор из нержавеющей стали подходящий по всем параметрам.

5 Валидационный раздел

Для того чтобы убедиться, что все параметры качества соответствуют нормативным требованиям необходимо провести валидацию лекарственного препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг». Документально подтвердить, что технологический процесс, выполняемый в рамках установленных новых параметров, осуществляется эффективно, стабильно, воспроизводимо и приводит к производству лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным требованиям, спецификациям и показателям качества [8], [9].

5.1 Валидация аналитических методик и верификация микробиологических методик

Проведена валидация аналитических методик лекарственного препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг» с целью подтверждения того, что используемые методики пригодны для решения предполагаемых задач, а именно методики будут использованы для анализа готовой продукции [10].

Валидацию проводят согласно ГФ РФ ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик. Для показателей «подлинность», «Родственные примеси» и «Количественное определение» методом ВЭЖХ, «Растворение» методом УФ-спектрофотометрии,

Для показателя «Растворение» рассмотрены валидационные характеристики:

- специфичность;
- повторяемость;
- правильность;
- линейность и диапазон;
- стабильность растворов.

Показатель «Подлинность» определяется в составе раздела «Количественное определение» [28]. В ходе проведения валидации рассмотрены следующие характеристики:

- специфичность;
- проверка пригодности хроматографической системы;
- повторяемость;
- внутрилабораторная прецизионность;
- правильность;
- линейность и диапазон;
- робастность;
- стабильность растворов.

Для показателя «Родственные примеси» рассмотрены валидационные характеристики:

- специфичность;
- проверка пригодности хроматографической системы;
- повторяемость;
- внутрилабораторная прецизионность, правильность;
- линейность и диапазон, робастность, стабильность растворов.

Все показатели соответствуют установленным критериям приемлемости, следовательно, могут быть использованы для анализа готовой продукции [29].

Также провели верификация микробиологической методики лекарственного препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг» с целью подтверждения того, что используемая методика пригодна для анализа готовой продукции, и может быть корректно воспроизведена в условиях данной лаборатории. Верификация проводилась согласно ГФ РФ ОФС.1.1.0021.18 «Валидация микробиологических методик».

В рамках верификации оценены такие валидационные характеристики как правильность и прецизионность. По результатам проведенных испытаний выявлено, что лекарственный препарат Ибупрофен таблетки, покрытые

пленочной оболочкой 200 мг не обладает антимикробным действием. Правильность (процент восстановления) и прецизионность (коэффициент вариации) микробиологической методики соответствуют установленным критериям приемлемости: не ниже 70% и не выше 35% соответственно.

При анализе препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг» на микробиологическую чистоту по категории 3А получены результаты, соответствующие требованиям ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота», а именно:

- общее число аэробных микроорганизмов - менее $1 \cdot 10^3$ КОЕ/г;
- общее число дрожжевых и плесневых грибов - менее $1 \cdot 10^2$ КОЕ/г;
- Escherichia coli* - отсутствует в 1 г.

Все показатели соответствуют установленным критериям приемлемости, следовательно, методика может быть использована для анализа готовой продукции препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг».

5.2 Валидация технологического процесса

Объект валидации - технологический процесс производства лекарственного препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг» объемом серии 10 кг. Вид валидации повторная.

В производственном процессе непосредственно задействовано следующее квалифицированное оборудование:

- реактор из нержавеющей стали;
- смеситель периодического действия ЦП-600-01;
- сушилка-гранулятор СГ-30 М;
- гранулятор JFZ-550В;
- смеситель-опудриватель DVC-100;
- таблетпресс КР 200/13;
- установка для обеспыливания;

– установка для покрытия таблеток оболочкой BG-5.

Состав лекарственного препарата указан в таблице 6

Таблица 6 –Состав лекарственного препарата

Состав на одну таблетку	Количество, мг
Действующее вещество:	
Ибупрофен	200,000
Вспомогательные вещества (ядро):	
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102)	92,400
Крахмал кукурузный	18,000
Кроскармеллоза натрия	8,400
Кремния диоксид коллоидный	6,400
Магния стеарат	3,200
Масса таблетки без оболочки	328,400
Вспомогательные вещества (оболочка):	
Опадрай II Белый	8,000
Поливиниловый спирт	3,680
Макрогол	2,480
Титана диоксид	1,840
Масса таблетки с оболочкой	344,400

Информация об оборудовании и средствах измерений представлена в таблице 7

Таблица 7 – Оборудование и средства измерений требующее поверки/калибровки

№	Оборудование/средство измерений	Заводской №	Сведения о поверке
1	Весы аналитические MB210-A	31625203	Дата следующей поверки: декабрь 2023
2	Микрометр МК-25-2	13032099	Дата следующей поверки: июль 2023
3	Тестер распадаемости Pharma Test PIZS	16938	Дата следующей: поверки: август 2023
4	Хроматограф жидкостный 1260 Infinity II LC	DEACX19831	Дата следующей поверки: ноябрь 2023
5	Анализатор влажности ИВТМ-7	21581	Дата следующей поверки: июль 2023

Продолжение таблицы 7

№	Оборудование/средство измерений	Заводской №	Сведения о поверке
6	Твердомер УД-1	0412061046	Дата следующей поверки: сентябрь 2023
7	Весы лабораторные ВК-1500	039404	Дата следующей поверки: декабрь 2023
8	Спектрофотометр	№А11635170908	Дата следующей поверки: январь 2024

Валидация технологического процесса проводится для стадий:

- приготовления смеси;
- таблетирования;
- нанесения оболочки.

Перечень технологических параметров оборудования указан в таблице 8

Таблица 8– Перечень важнейших контрольных точек производства

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Значение параметра
Приготовление смеси			
Приготовление гранулирующего раствора. Реактор из нержавеющей стали	Клейстер крахмальный 5,5 %	Температура нагрева воды, °С	95-100
		Время перемешивание в тех. емкости, мин.	30
		Скорость, об/мин	20
		Охлаждение клейстера до температура, °С	60-70
Смешение Помещение подготовки смеси Смеситель периодического действия ЦП-600-01	Смесь компонентов	Время перемешивания, сек.	120

Продолжение таблицы 8

Наименование стадий, места	Наименование объекта	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Значение параметра
Приготовление гранулята Помещение подготовки смеси Сушилка-гранулятор СГ-30 М	Режим грануляции	Частота встрях. рукавных фильтров, Гц	2
		Периодичность встрях. при грануляции, сек	120
		Периодичность встрях. при сушке, сек	120
		Время встрях., сек	3
		Температура СГ на входе, °С	60
		Расход гранулирующего раствора, кг/мин	0,13 - 0,15
		Время грануляции, мин	53-62
		Время сушки, мин	10-30
Приготовление гранулята Помещение подготовки смеси Гранулятор JFZ-550B	Калибровка	Диаметр ячеек сетки, мм	1,0
		Суммарная высота шайб, мм	15-16
		Частота вращения, Гц.	5-7
Смешение и опудривание Помещение подготовки смеси Смеситель-опудриватель DVC- 100	Смесь для таблетирования	Время перемешивания, мин.	10
		Скорость вращения, об/мин	15
		Время опудривания, мин.	5
Таблетирование			
Таблетирование Помещение таблетирования Таблетпресс КР 200/13	Ядра Ибупрофена	Усилие прессования, кг	950
Обеспыливание таблеток Помещение таблетирования Установка для обеспыливания	Ядра Ибупрофена	Размер ячеек сетки, мм	2,0
Нанесение оболочки			

Продолжение таблицы 8

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Значение параметра		
Приготовление пленочного раствора Помещение нанесения оболочки. Технологическая емкость, электрическая плитка	Раствор пленочного покрытия	Температура нагрева воды, °С	45		
		Время перемешивания, мин.	30-60		
Нанесение пленочного покрытия. Помещение нанесения оболочки Установка для покрытия таблеток оболочкой VG-5	Режим нанесения пленочного покрытия	Процессы	Нагрев	Покр ытие	Сушка
		Время, мин	1-5	0-20	0
		Скорость подачи раствора, RPM	0	3,5	0
		Скорость вращения барабана, об/мин	2-3	12	0
		Температура установленная, °С	55-65	55-65	0
		Температура слоя таблеток, С	45	45	25-30
		Расстояние от слоя таблеток до форсунок, см	15		
		Разряжение в аппарате кПа	-0,01		
		Давление воздуха на каплю, атм.	1,2		
		Давление воздуха на факел, атм.	1,2		

В таблице выше приведены важнейшие контрольные точки производства.

5.2.1 Валидация процесса приготовления смеси

Цель валидации - доказать, что процесс приготовления смеси с использованием установленного оборудования и в пределах установленных параметров приводит к получению смеси, соответствующей заранее установленным характеристикам качества [30].

Оборудование, средства измерений и материалы, используемые на стадии: реактор из нержавеющей стали, смеситель периодического действия ЦП-600-01, сушилка-гранулятор СГ-30 М, гранулятор JFZ-550В, смеситель-опудриватель DVC-100, анализатор влажности, жидкостный хроматограф, аналитические весы.

Методика испытания: осуществить отбор проб смеси. Визуально проконтролировать внешний вид смеси, оценить результаты количественного определения смеси, влажность. Рассчитать относительное стандартное отклонение (RSD, %) для результатов количественного определения.

Критерий приемлемости:

– внешний вид смеси: белого или почти белого цвета с отсутствием механических включений;

– количественное определение:

от 190,0 до 210,0 мг для таблеток с дозировкой 200 мг ибупрофена, считая на среднюю массу таблетки;

– влажность смеси: 0,5-1,0 %;

– относительное стандартное отклонение количественного определения (RSD %) не более 2,0 %.

Результаты валидации приготовления смеси занесли в таблицу 5

Таблица 9 –Результаты валидации приготовления смеси

№ эксперимента	Внешний вид	Содержание ибупрофена должно от 190,0 мг до 210,0 мг		Влажность смеси, %
1	соответствует	201,0		0,7
	соответствует	203,8		0,7
	соответствует	202,4		0,8
	соответствует	198,1		0,7
	соответствует	205,6		0,8
	соответствует	199,1		0,7
		RSD,%	1,3	
2	соответствует	198,7		0,7
	соответствует	203,0		0,7
	соответствует	201,3		0,8
	соответствует	203,5		0,7
	соответствует	205,3		0,8
	соответствует	198,5		0,7
		RSD,%	0,9	
3	соответствует	201,7		0,8
	соответствует	203,0		0,8
	соответствует	198,6		0,7
	соответствует	202,2		0,8
	соответствует	202,5		0,7
	соответствует	199,8		0,7
		RSD,%	0,9	

Результаты валидации приготовления смеси занесли в таблицу 5. Результаты соответствуют критерию приемлимости.

5.2.2 Валидация процесса таблетирования

Цель - доказать, что процесс таблетирования с использованием установленного оборудования и в пределах установленных параметров приводит к получению ядер, соответствующих заранее установленным характеристикам качества.

Оборудование, средства измерений и материалы: таблетпресс КР 200/13, установка для обеспыливания таблеток, весы электронные, микрометр, прибор для измерения твердости таблеток, устройство контроля распадаемости.

Методика испытания: осуществить выборку ядер таблеток. Визуально проконтролировать внешний вид ядер и определить значение следующих параметров: диаметр, высоту, среднюю массу ядра (для 1 ядра при

взвешивании 20 ядер), отклонения от средней массы ядра (для каждого ядра из 20), прочность ядер на раздавливание, распадаемость.

Критерий приемлемости для таблеток с дозировкой 200 мг:

- описание: круглые двояковыпуклые ядра белого или почти белого цвета, с гладкой, однородной поверхностью, цельными краями.
- отсутствие «слоеных» ядер. Отсутствие посторонних включений;
- диаметр таблетки: $(10,0 \pm 0,1)$ мм;
- высота таблетки: $(4,2 \pm 0,2)$ мм;
- прочность: не менее 100 Н;
- Средняя масса ядра (для 1 ядра при взвешивании 20 ядер): $0,328 \text{ г} \pm 1,5 \%$;
- Отклонение от средней массы ядра (для каждого ядра из 20): $\pm 4 \%$;
- Распадаемость: не более 15 мин.

Таблица 10 – Результаты валидации таблетирования

№ эксперимента (серии)	Внешний вид	Диаметр, мм	Высота, мм	Распадаемость	Прочность
1	соответствует	10,02	4,15	6'59"	105
	соответствует	10,01	4,19	5'30"	110
	соответствует	10,01	4,22	5'30"	107
	соответствует	10,02	4,15	5'24"	108
	соответствует	10,01	4,19	5'39"	105
	соответствует	10,02	4,24	6'44"	109
2	соответствует	10,01	4,16	5'44"	100
	соответствует	10,01	4,20	5'24"	106
	соответствует	10,02	4,23	7'11"	103
	соответствует	10,01	4,16	5'37"	105
	соответствует	10,00	4,17	6'45"	107
	соответствует	10,01	4,19	5'28"	110
3	соответствует	10,01	4,20	5'36"	110
	соответствует	10,02	4,23	6'35"	103
	соответствует	10,01	4,17	5'54"	107
	соответствует	10,02	4,17	6'11"	107
	соответствует	10,02	4,21	5'48"	106
	соответствует	10,02	4,17	6'28"	109

Таблица 11 – Результаты валидации таблетирования

№	Измерение: № 1		Измерение: № 2		Измерение: № 3	
	масса, мг	откл., %	масса, мг	откл., %	масса, мг	откл., %
1	337	+2,3%	319	-2,4%	327	
2	327		321		332	
3	334		334		319	-3%
4	333		333		319	-3%
5	332		321		337	+2,5%
6	325		334		329	
7	328		333		320	
8	325		330		329	
9	332		320		335	
10	324		319	-2,4%	334	
11	324		321		334	
12	327		329		334	
13	337	+2,3%	324		336	
14	332		337	+3,1%	333	
15	329		333		330	
16	333		321		331	
17	337	+2,3%	333		321	
18	322	-2,3%	325		322	
19	324		327		321	
20	329		321		333	
m _{ср}	329,6	+0,5%	326,8	-0,4%	328,8	+0,2%

Результаты валидации процесса таблетирования занесены в таблицу 10 и 11. Результаты соответствуют критерию приемлимости

5.2.3 Валидация процесса нанесения оболочки

Цель - доказать, что процесс нанесения оболочки с использованием установленного оборудования и в пределах установленных параметров приводит к получению таблеток, покрытых оболочкой, соответствующих заранее установленным характеристикам качества.

Оборудование, средства измерений и материалы: технологическая емкость, установка для покрытия таблеток оболочкой ВГ-5, весы электронные, микрометр, прибор для измерения твердости таблеток, устройство контроля распадаемости.

Методика испытания: осуществить выборку таблеток. Визуально проконтролировать внешний вид таблеток и определить значение следующих

параметров: диаметр, высоту, среднюю массу таблетки (для 1 таблетки при взвешивании 20 таблеток), отклонения от средней массы таблетки (для каждой таблетки из 20), распадаемость. Результаты занести в таблицы 10 и 11.

Критерий приемлемости для дозировки 200 мг:

– описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гладкой, однородной поверхностью, цельными краями. На поперечном разрезе таблеток ядро белого или почти белого цвета. Отсутствие посторонних включений;

– диаметр: $(10,1 \pm 0,1)$ мм;

– высота: $(4,3 \pm 0,2)$ мм;

– средняя масса таблетки (для 1 таблетки при взвешивании 20 таблеток): $0,344 \text{ г} \pm 1,5 \%$;

– отклонение от средней массы таблетки (для каждой таблетки из 20): $\pm 5 \%$;

– время распада таблеток – не более 15 минут.

– растворение – не менее 75 % $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (ибупрофена) через 60 мин

Результаты валидации нанесения оболочки занесли в таблицу 12 и 13

Таблица 12 – Результаты валидации нанесения оболочки

№ эксперимента	Внешний вид	Диаметр, мм	Высота, мм	Распадаемость	Растворение
1	соответствует	10,11	4,29	6'13"	41'30"
	соответствует	10,12	4,27	6'14"	
	соответствует	10,11	4,32	6'23"	
	соответствует	10,11	4,32	8'40"	
	соответствует	10,11	4,33	6'45"	
	соответствует	10,12	4,29	6'58"	
2	соответствует	10,12	4,30	7'47"	45'29"
	соответствует	10,11	4,30	8'8"	
	соответствует	10,12	4,32	6'56"	
	соответствует	10,11	4,33	8'17"	
	соответствует	10,11	4,26	6'47"	
	соответствует	10,12	4,33	8'44"	

Продолжение таблицы 12

№ эксперимента	Внешний вид	Диаметр, мм	Высота, мм	Распадаемость	Растворение
3	соответствует	10,11	4,34	7'16"	47'21"
	соответствует	10,11	4,35	8'29"	
	соответствует	10,11	4,34	7'50"	
	соответствует	10,10	4,28	6'39"	
	соответствует	10,11	4,30	6'40"	
	соответствует	10,11	4,30	6'37"	

Таблица 13 – Результаты валидации нанесения оболочки

№	Измерение: № 1		Измерение: № 2		Измерение: № 3	
	масса, мг	откл., %	масса, мг		масса, мг	откл., %
1	335		331		324	
2	320		322		327	
3	326		327		332	
4	331		337	+2,5%	334	
5	336		332		325	
6	335		320		330	
7	329		329		337	+2,4%
8	326		330		325	
9	331		329		319	-3,1%
10	335		333		337	+2,4%
11	320		332		331	
12	322		333		329	
13	336		320		336	
14	323		319	-3%	323	
15	326		325		328	
16	336		327		320	
17	337	+2,6%	331		328	
18	319	-2,8%	336		335	
19	325		324		332	
20	319	-2,8%	337	+2,5%	331	
мср	328,4	+0,1%	328,7	+0,2%	329,2	+0,4%

Выводы после проведения валидации.

Проведена валидация технологического процесса лекарственного препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг».

Валидация проведена на трех стадиях технологического процесса:

- валидация процесса приготовления смеси;
- валидация процесса таблетирования;
- валидация процесса нанесения оболочки.

На основании полученных данных валидация технологического процесса промышленного производства лекарственного препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг», признана удовлетворительной. Результаты анализа готового продукта и хроматограммы представлены на рисунках 9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20.

Показатель «Растворение».

Типичный спектр раствора СО ибупрофена и испытуемых растворов представлен на рисунке 10.

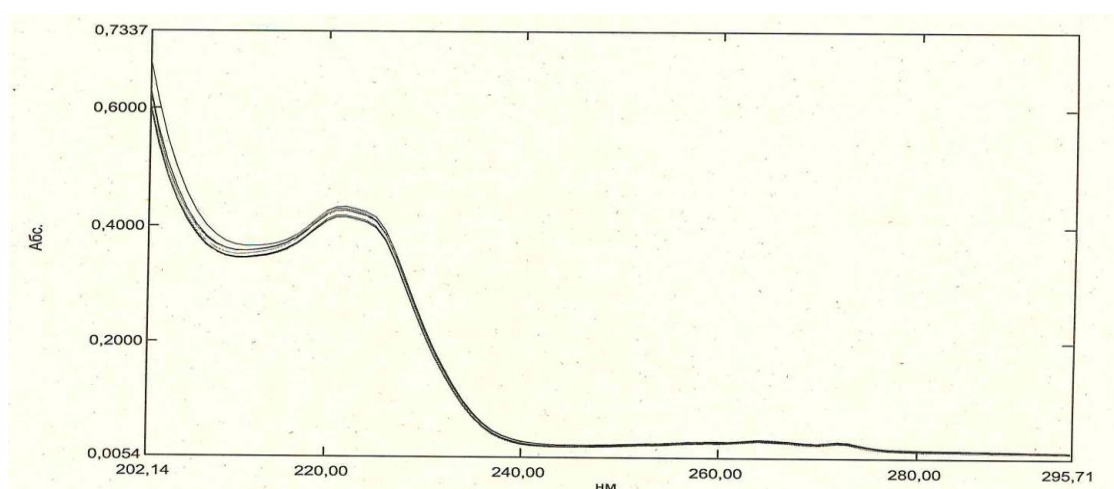


Рисунок 10 – Типичный спектр раствора СО ибупрофена и испытуемых растворов

Показатель «Родственные примеси».

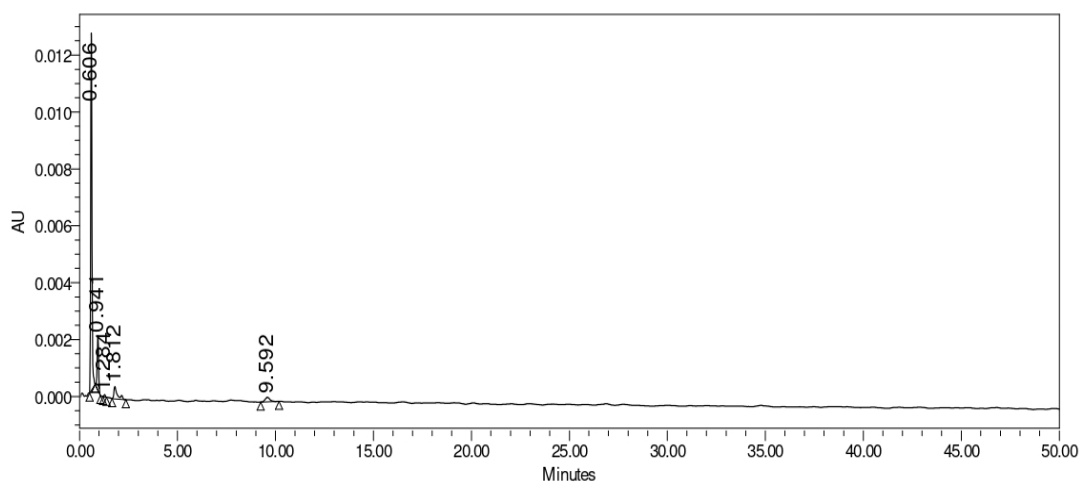


Рисунок 11 – Хроматограмма типичного растворителя

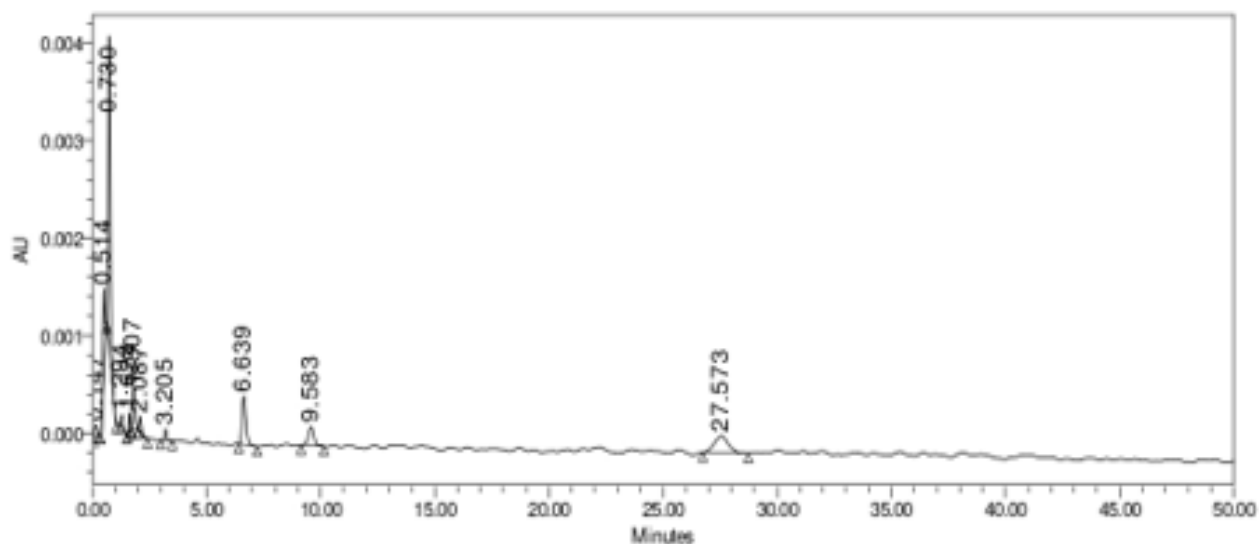


Рисунок 12 –Хроматограмма типичного раствора плацебо

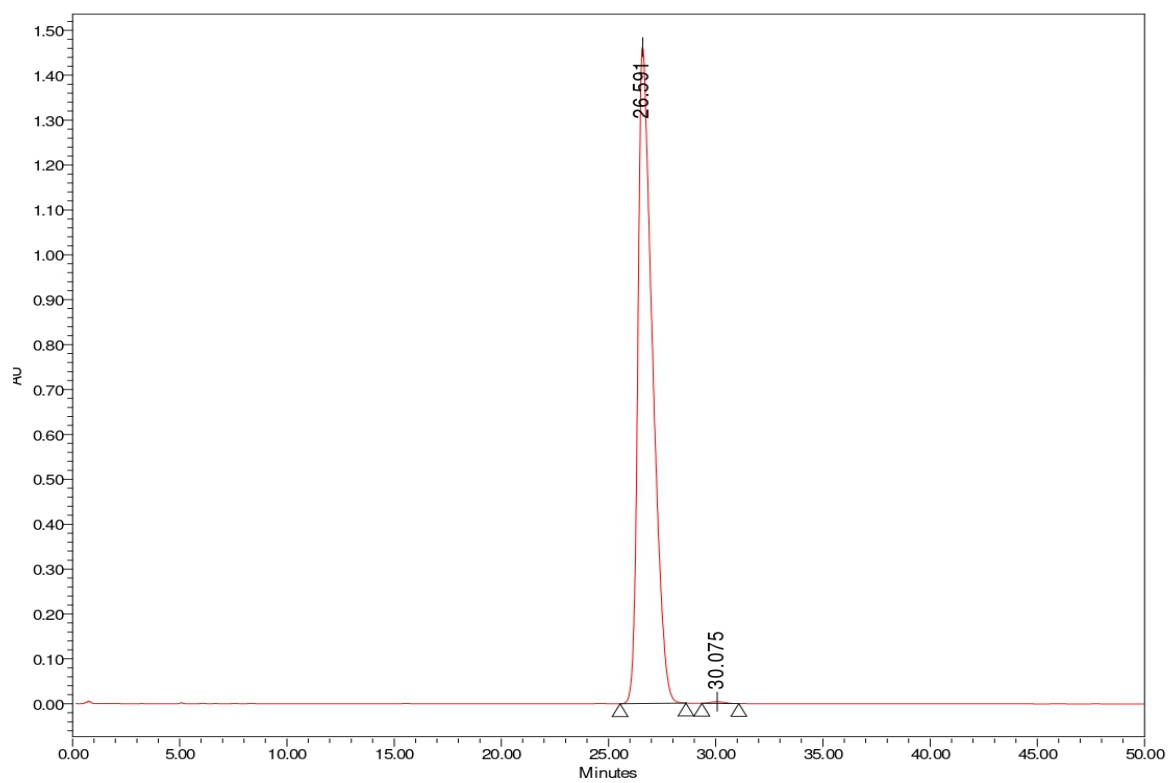


Рисунок 13 – Хроматограмма типичного раствора для проверки пригодности хроматографической системы

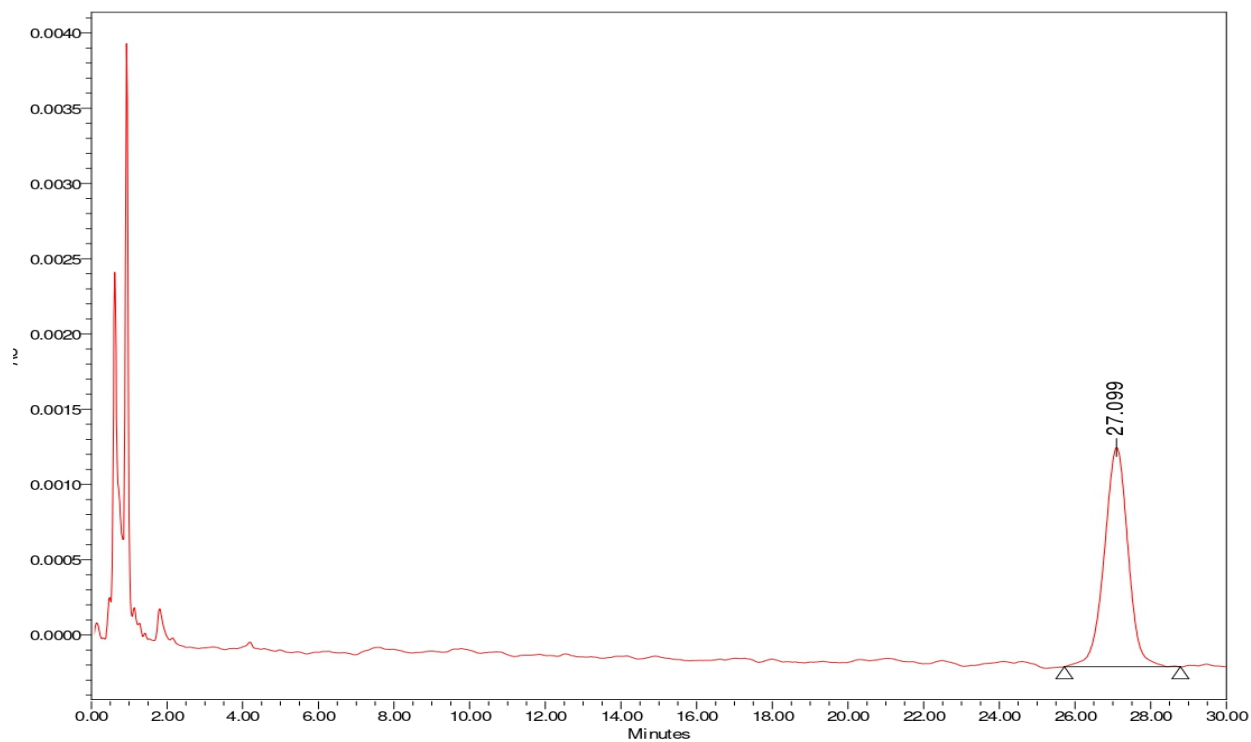


Рисунок 14 – Хроматограмма типичного раствора для проверки чувствительности хроматографической системы

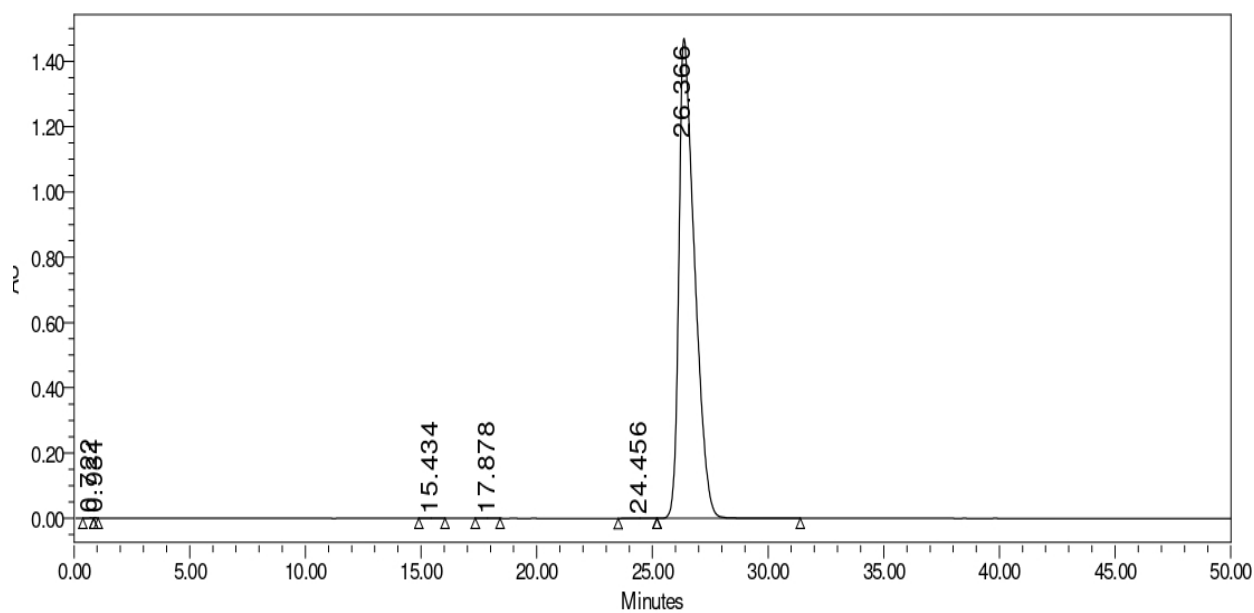


Рисунок 15 – Хроматограмма типичного испытуемого раствора

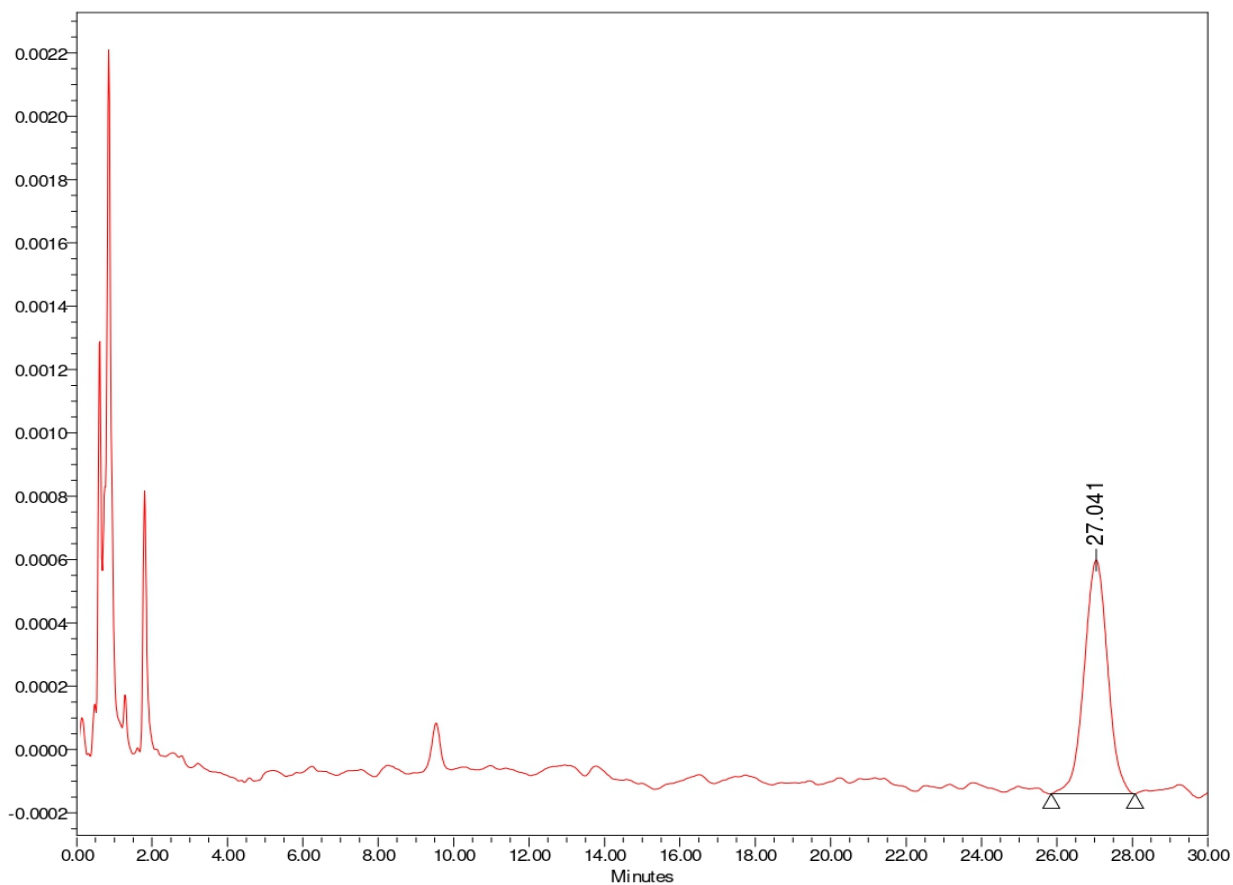


Рисунок 16 – Хроматограмма типичного раствора сравнения А

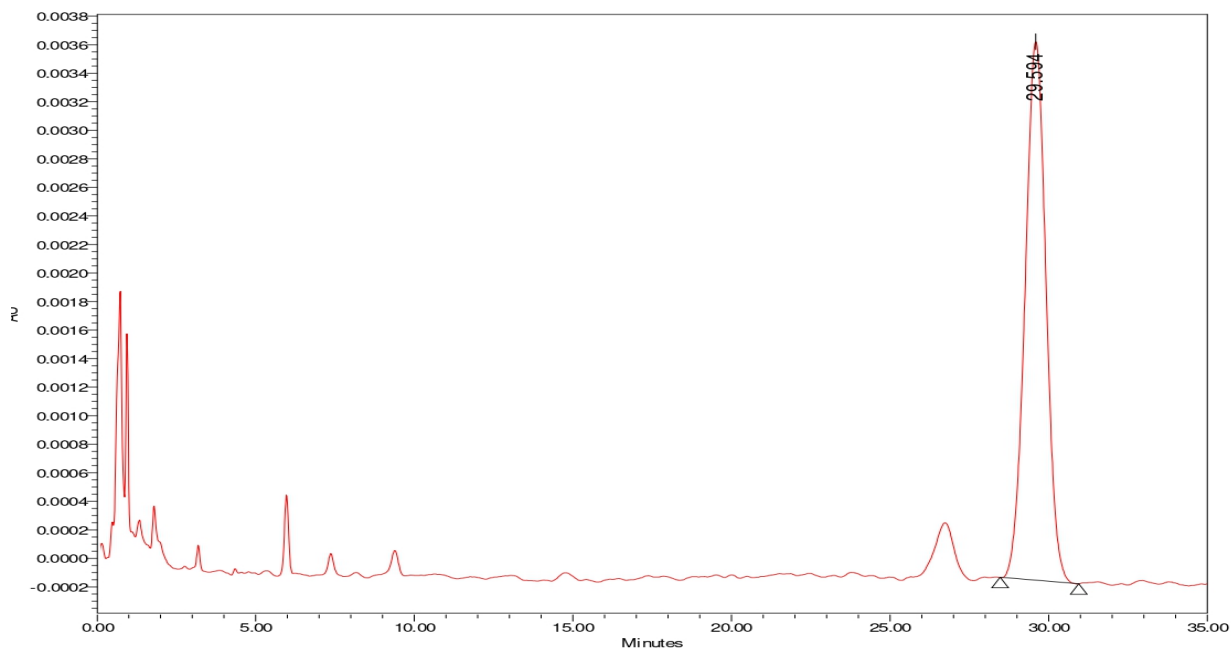


Рисунок 17 – Хроматограмма типичного раствора сравнения сравнения В

Показатель «Подлинность», «Количественное определение»

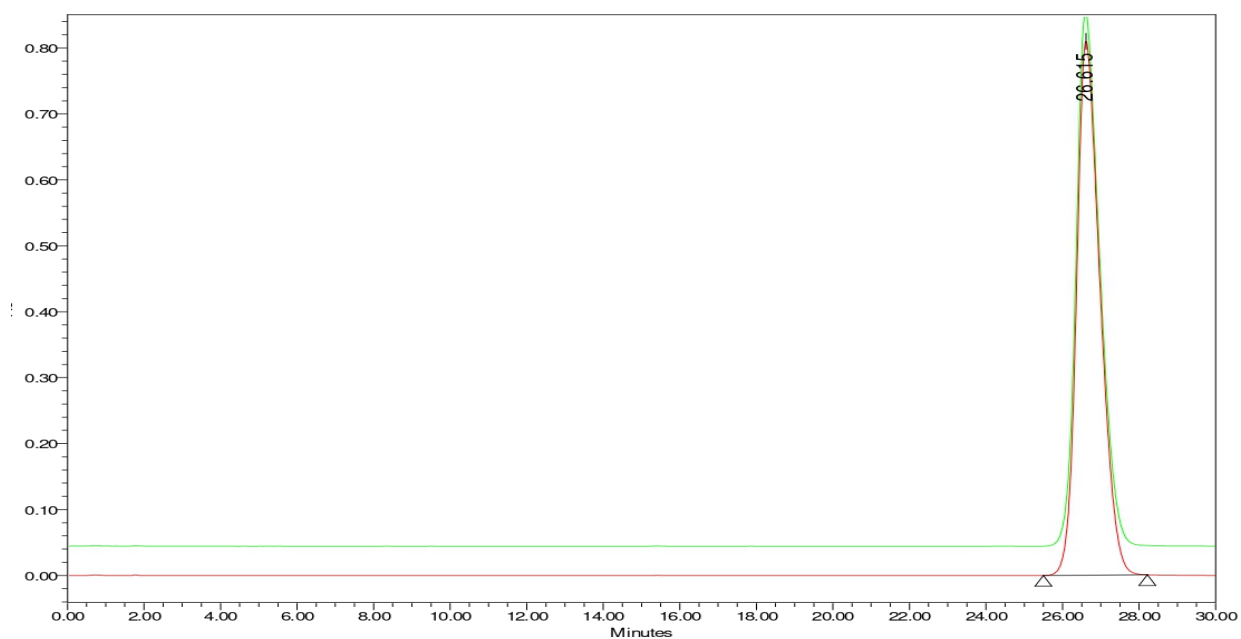


Рисунок 18 – Хроматограмма типичного испытуемого раствора

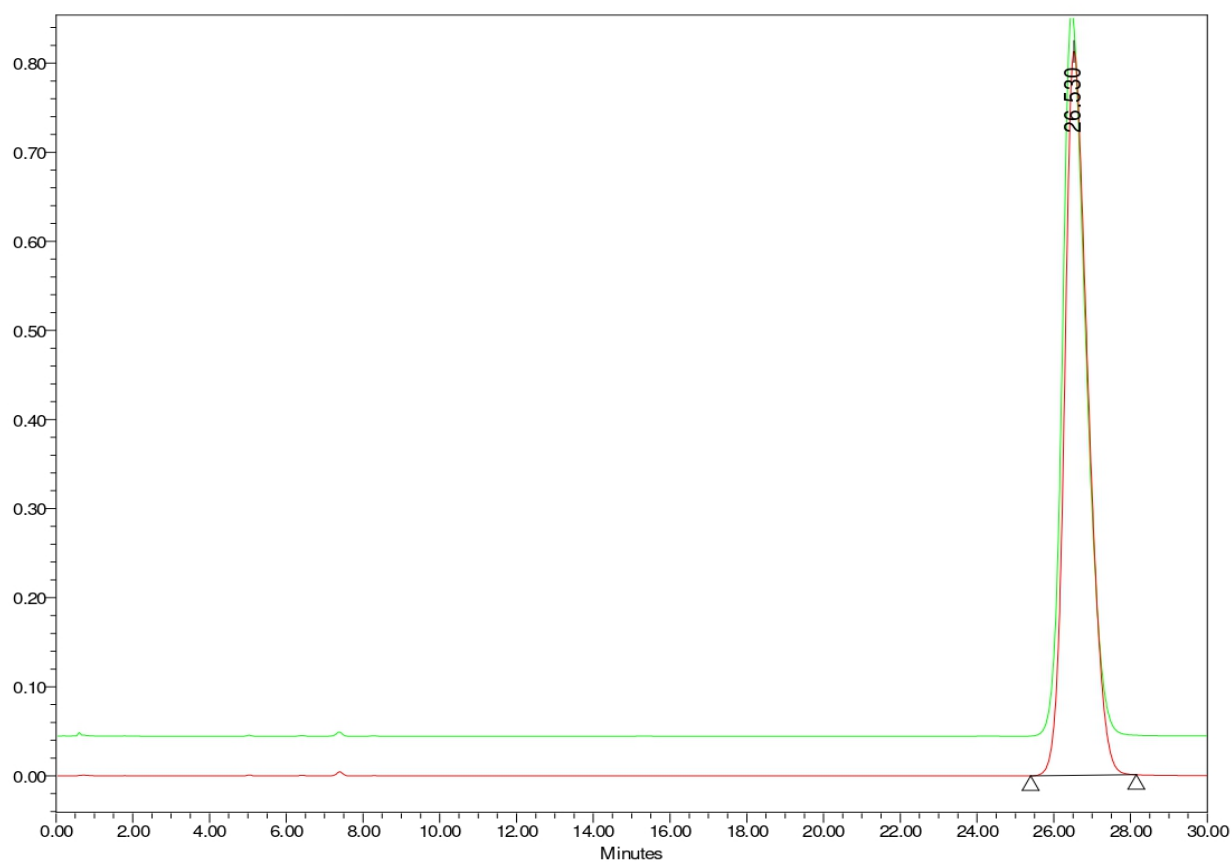



Рисунок 19 – Хроматограмма типичного раствора СО ибупрофена

Наименование:	Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг	
Нормативная документация:	Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIV изд. – Т.1-4. – Москва, 2018.	
Дата поступления	17.04.2023	
Серия:	Эксперимент	
Контрольная лаборатория отдела контроля качества		
Наименование показателя	Метод контроля Нормативное значение	Результат контроля
Описание таблеток	<u>Визуальный контроль</u> Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе таблеток ядро белого или почти белого цвета	<i>Соответствует</i>
Подлинность	<u>Высокоэффективная жидкостная хроматография</u> Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца (СО) ибупрофена	<i>Соответствует</i>
Растворение	<u>УФ-Спектрофотометрический</u> Не менее 75% (Q) C ₁₃ H ₁₈ O ₂ (ибупрофена) через 60 минут	<i>98%</i>
Родственные примеси	<u>Высокоэффективная жидкостная хроматография</u> Примесь В – не более 0,3 % Единичная неидентифицированная примесь – не более 0,3 % Сумма примесей – не более 1,0 %	<i>н/д</i>
Количественное определение	<u>Высокоэффективная жидкостная хроматография</u> От 190,0 до 210,0 мг для таблеток с дозировкой 200 мг C ₁₃ H ₁₈ O ₂ (Ибупрофена), считая на среднюю массу таблетки	<i>205,6 мг</i>
Распадаемость	<u>ОФС.1.4.2.0013.15 Распадаемость</u> Период полного распада в воде таблеток – не более 15 минут	<i>Защип 3дсек</i>
Прочность	<u>ОФС.1.4.2.0011.15 Прочность таблеток на раздавливание</u> Не менее 100Н	<i>105 Н</i>
Заключение: Соответствует / не соответствует (необходимое подчеркнуть)	Дата выдачи: <i>21.04.2023</i>	
<i>Руководитель пров. группы</i> должность	<i>Сраф</i> подпись	<i>Сражеева Н. Н</i> (Ф.И.О.)

Рисунок 20 – Аналитический лист

	Протокол микробиологических исследований №1	ЗФ.12(03)
---	--	------------------

Вид испытания:	Микробиологическая чистота категория: ЗА ГФ XIV
Вид пробы:	Нестерильная готовая продукция
Наименование :	Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг
Лот/серия:	Эксперимент
Нормативная документация:	ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота»
Дата поступления:	17.04.2023

Бактериологическая лаборатория		
Исследуемые показатели	Метод контроля	Результат исследования
	Нормативное значение	
Общее число аэробных микроорганизмов	ВМП.10.15.243	<i>Менее $1 \cdot 10^1$ КОЕ</i>
	<i>не более $1 \cdot 10^3$ КОЕ/г/мл</i>	
Общее число дрожжевых и плесневых грибов	ВМП.10.15.243	<i>Менее $1 \cdot 10^1$ КОЕ</i>
	<i>не более $1 \cdot 10^2$ КОЕ/г/мл</i>	
Escherichia coli	ВМП.10.15.208	<i>отсутствует</i>
	<i>отсутствие в 1 г/мл</i>	
Ответственный за результат исследований		
Должность	Ф.И.О.	Подпись
Бактериолог	<i>Крюкова Е.А</i>	<i>ЕА</i>

Заключение :

Соответствует / Не соответствует

ГФ РФ ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота».

(необходимое подчеркнуть)

Протокол выдан : **21.04.2023**

Рисунок 21 – Протокол микробиологических испытаний

Заключение

В первом разделе провели литературный обзор, в результате которого представлен сравнительный анализ компонентов лекарственного препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг и обнаружены факторы, влияющие на скорость высвобождения действующего вещества. Рассмотрены физико-химические свойства субстанции, состав и методы контроля качества лекарственного препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг.

На основе данных полученных выше, принято решение улучшить показатели качества препарата-дженерик, который был бы фармацевтически эквивалентен оригинальному зарегистрированному препарату «Нурофен Форте таблетки, покрытые плёночной оболочкой 200 мг», Рекитт Бенклизер Хелскэр Интернешнл ЛТД, Великобритания, и имел сопоставимые с ним показатели качества и свойства с целью достижения терапевтической эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата оригинальному препарату. Лекарственный препарат, который клинически проявляет такую же активность, а также содержит тоже действующее вещество или его терапевтическую часть, считается терапевтически эквивалентным другому препарату.

В технологическом разделе рассмотрели и расписали технологический процесс производства лекарственного препарата Ибупрофен п/п/о 200 мг. Подробно изучена каждая стадия производства и составлена технологическая схема. Также в этом разделе охарактеризован тип процесса и приведен пример стандартного производственного процесса и оборудования при производстве таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Показано, что все рабочие условия и стадии производства осуществляются в соответствии с действующими стандартами и нормативными документами.

В экспериментальной части выявлены проблемы в понимании факторов, оказывающих преимущественное влияние на высвобождение действующего вещества из таблеток лекарственного препарата Ибупрофен, а именно:

- концентрация кукурузного крахмального клейстера, а соответственно и доля желатинизированного крахмала в грануляте;

- способ, температура и время приготовления кукурузного крахмального клейстера;

- усилие прессования;

- температура слоя ядер в процессе нанесения пленочного покрытия.

- введение дезинтегранта кроскармеллозы позволяет устранить зависимость распадаемости (скорости высвобождения) от температуры слоя при покрытии в диапазоне температур от 35 до 50°C.

Сделаны вывод о том, что при технологическом процессе необходимо учитывать следующие условия:

- кукурузный крахмальный клейстер с концентрацией 5,5% варить исключительно при температуре 90-95°C в течение 30 минут при постоянном перемешивании.

- гранулировать раствором кукурузного крахмального клейстера при постоянном поддержании температуры 60-70°C, поскольку при остывании клейстер густеет и забивает форсунку.

- в процессе нанесения пленочного покрытия держать температуру слоя ядер 35-40°C, исключая их перегревание.

В расчетном разделе проведен поиск и расчет реактора смешения периодического действия. Подобран реактор компаний «Alfa-Lab». Составлено коммерческое предложение на реактор. Подобран и закуплен реактор из нержавеющей стали подходящий по всем технологическим параметрам.

В валидационном разделе провели валидацию аналитических методик валидацию технологического процесса лекарственного препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг». Валидация технологического процесса проведена на трех критических стадиях технологического процесса:

- валидация процесса приготовления смеси;

- валидация процесса таблетирования;
- валидация процесса нанесения оболочки.

На основании полученных данных валидация технологического процесса промышленного производства лекарственного препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг», признана удовлетворительной.

Обновленный состав и технология производства лекарственного препарата применены в промышленных условиях в ходе производства валидационной серии. Прделанная работа позволила устранить ряд нежелательных явлений, мешающих производству промышленных серий и сократить потери времени, ресурсов лекарственного препарата. Все параметры качества лекарственного препарата соответствуют нормативным документам.

Список используемой литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIV изд. – Т.1-4. – Москва, 2018. ОФС.1.4.2.0011.15. «Прочность таблеток на раздавливание».
2. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIV изд. – Т.1-4. – Москва, 2018. ОФС.1.4.2.0013.15. «Распадаемость таблеток и капсул».
3. Chem. Pharm. Bull. 43(3) 514-516, Vol.1 43, No.3, Importance of Gelatinization Degree of Starch Paste Binder in Hardness and Disintegration Time of Tablets.
4. Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза
5. XII Государственная фармакопея РФ - 2 часть - М: - Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2010 год.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIII изд. – Т.1-4. – Москва, 2015.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIV изд. – Т.1-4. – Москва, 2018.
8. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Под ред. Береговых В.В. Москва, 2008 - 132 с. [Validation of analytical techniques for drug manufacturers. Edited by. Beregovykh V.V., Moscow, 2008 - 132 p.]
9. Аладышева Ж.И., Береговых В.В., Мешковский А.П. Основные принципы проведения валидации на фармацевтическом производстве. Москва, 2005 г. [Aladysheva Zh.I., Beregovy V.V., Meshkovsky A.P. The basic principles of validation in the pharmaceutical industry. Moscow, 2005]
10. Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology (срmp/ich/381/95) ICH Q2 (R1). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. European Medicines Agency. 1995. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/ich-q-2-r1validation-analytical-procedures-text-methodology-step-5_en.pdf

11. Алексеев А.Д. / Фармацевтическая химия. Органические лекарственные средства в 2-х частях. – М.: Углеводороды и их производные, 2018;

12. Технология лекарств промышленного производства в 2-х частях / В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко, О.А. Ляпунова, А.А. Сискарь, Т.В. Крутских, Е.А. Рубан, С.В. Черняев. – М., 2014.

13. Mueller, M., Strobl, R., Jahn, K. et al. Burden of disability attributable to vertigo and dizziness in the aged: results from the KORA-Age study // *Eur J Public Health*. – 2014. – Vol. 24(5). – P. 802-807.

14. Ahammed S. Metal and solvent free selective oxidation of sulfides to sulfone using bifunctional ionic liquid [pmim]IO₄ // *Tetrahedron Letters*. 2015. № 2 (56). С. 335–337.

15. Alabugin I. V. In search of efficient 5-endo-dig cyclization of a carbon-centered radical: 40 Years from a prediction to another success for the Baldwin rules // *Journal of the American Chemical Society*. 2008. № 33 (130). С. 10984–10995.

16. Bahrami K., Khodaei M. M., Sheikh Arabi M. TAPC-promoted oxidation of sulfides and deoxygenation of sulfoxides // *Journal of Organic Chemistry*. 2010. № 18 (75). С. 6208–6213.

17. Bandarage U. K. Novel thiol-based TACE inhibitors. Part 2: Rational design, synthesis, and SAR of thiol-containing aryl sulfones // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2008. № 1 (18). С. 44–48.

18. Bandgar B. P. Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry ZINC-MEDIATED FAST SULFONYLATION // *Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*. 2001. № March 2013 (31:7). С. 1065–1068.

19. Bauer M. R., Joerger A. C., Fersht A. R. 2-Sulfonylpyrimidines: Mild alkylating agents with anticancer activity toward p53-compromised cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016. № 36 (113). С. E5271–

E5280.

20. Bauer M. R., Joerger A. C., Fersht A. R. 2-Sulfonylpyrimidines: Mild alkylating agents with anticancer activity toward p53-compromised cells // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016. № 36 (113). C. E5271–E5280.

21. Biswas K. Aryl sulfones as novel Bradykinin B1 receptor antagonists for treatment of chronic pain // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2008. № 17 (18). C. 4764–4769.

22. Bykov V. J. N. Restoration of the tumor suppressor function to mutant p53 by a low-molecular-weight compound // Nature Medicine. 2002. № 3 (8). C. 282–288.

23. Cametti M., Rissanen K. Recognition and sensing of fluoride anion // Chemical Communications. 2009. № 20. C. 2809–2829.

24. Capellades G. A Compact Device for the Integrated Filtration, Drying, and Mechanical Processing of Active Pharmaceutical Ingredients // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020. № 3 (109). C. 1365–1372.

25. Ceccherelli P. Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry Oxone Promoted Nef Reaction . Simple Conversion of Nitro Group Into Carbonyl // Synthetic comm. 1998. № March 2013 (28(16)). C. 3057–3064.

26. Chan J. H. 2-Amino-6-arylsulfonylbenzotrioles as Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors of HIV-1 // Journal of Medicinal Chemistry. 2001. № 12 (44). C. 1866–1882.

27. Chawla R. A one-pot regioselective synthetic route to vinyl sulfones from terminal epoxides in aqueous media // Green Chemistry. 2012. № 5 (14). C. 1308–1313.

28. Chumachenko, N.; Sampson P. Synthesis of β -Hydroxy Sulfones via Opening of Hydrophilic Epoxides with Zinc Sulfinates in Aqueous Media. // Tetrahedron. 2006. № Vi (62). C. 44242.

29. Dansena H., Hj D., Chandrakar K. Pharmacological potentials of

pyrimidine derivative: A review // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2015. № 4 (8). C. 171–177.

30. Dénès F., Schiesser C. H., Renaud P. Thiols, thioethers, and related compounds as sources of C-centred radicals // Chemical Society Reviews. 2013. № 19 (42). C. 7900–7942.