

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 Бетагистина

Обучающийся

А.В. Мешайкина

(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 Свойства бетагистина гидрохлорида и его стабильность.....	7
1.2 Сравнение составов препаратов бетагистина.....	11
1.3. Патентный обзор.....	14
1.4. Технологический процесс производства на ООО «ОЗОН».....	25
1.5. Сравнение действующего технологического процесса с патентами ..	32
1.6. Исследование влияния технологических параметров сырья и оборудования на процесс изготовления твердой лекарственной формы.....	33
2. Расчетная часть.....	49
2.1 Материальный баланс.....	54
2.2 Экономическая эффективность.....	66
Заключение.....	69
Список используемой литературы.....	71

Введение

Актуальность и научная значимость настоящего исследования.

В последние десятилетия в фармацевтической промышленности перспективным направлением является создание препаратов-дженериков. Дженерик — это фармацевтический препарат, который содержит то же химическое вещество, что и препарат, изначально защищенный химическими патентами. Непатентованные препараты разрешены к продаже после истечения срока действия патентов на оригинальные препараты. Поскольку активное химическое вещество одно и то же, считается, что медицинский профиль дженериков эквивалентен по эффективности. Препарат-дженерик имеет ту же активную фармацевтическую субстанцию, что и оригинал, но может отличаться по некоторым характеристикам, таким как производственный процесс, состав, вспомогательные вещества, цвет, вкус и упаковка [7, 20, 27].

Хотя они могут не ассоциироваться с конкретной компанией, непатентованные лекарства обычно попадают под действие государственного регулирования в странах, в которых они продаются. Они помечены названием производителя и общим непатентованным названием.

В 2014 году, согласно анализу, проведенному Ассоциацией производителей непатентованных препаратов, на непатентованные лекарства приходилось 88 процентов из 4,3 миллиарда покупок по всему миру [30], [31],[33].

Бетагистин, продаваемый под торговой маркой Serc, является лекарством от головокружения. Впервые он был зарегистрирован в Европе в 1970 году для лечения болезни Меньера. Были проведены исследования применения Бетагистина, которые показали уменьшение симптомов головокружения и, в меньшей степени, шума в ушах [7, 20, 27].

Пероральный бетагистин был одобрен для лечения болезни Меньера и вестибулярного головокружения более чем в 80 странах мира и, как

сообщается, был назначен более чем 130 миллионам пациентов. Бетагистин также проходит клинические испытания для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

В настоящее время фармацевтическая промышленность уделяет большое внимание продуктам разложения лекарств, поскольку эти соединения могут представлять опасность для пациентов. Такие факторы, как кислород, тепло и свет, могут способствовать молекулярным изменениям в структуре лекарства. Эти факторы могут вызывать специфические реакции, такие как окисление и гидролиз, с образованием примесей. Присутствие даже небольших количеств нового соединения может повлиять на эффективность и безопасность фармацевтического продукта [1], [10], [11], [13].[14],[15], [23], [33], [7]. По данной причине контроль препаратов по показателям количества примесей играют большую роль в производстве качественного продукта.

Объект исследования: промышленное производство твердой готовой лекарственной формы бетагистина.

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

Цель исследования: обеспечение стабилизации действующего вещества препарата бетагистина.

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

- изучить влияние состава смеси на ее технологические параметры;
- изменить состав, увеличив при этом стабильность действующего вещества.

Для успешной реализации цели были сформулированы следующие задачи:

- провести анализ стабильности действующего вещества в лекарственном препарате и условий его деградации;

- провести анализ влияния технологических параметров сырья на производство таблеток;
- предложить оптимизацию процесса для производства бетагистина;
- рассчитать экономическую эффективность предложенной оптимизации процесса производства бетагистина.

Теоретико-методологическую основу исследования составили научные работы ученого Łaszcz M., Khedr A.и Mello M. B. в области исследования стабильности бетагистина, патенты RU2308941C1, WO2015053620A1, работы Muselík J., Монинец И., Стрилец О. П. по влиянию вспомогательных веществ на технологический процесс.

Методы исследования:

В исследовании применили практические и теоретические методы, с помощью которых систематизирована информация по теме исследования, определен путь оптимизации действующего технологического процесса производства и произведен расчет материального баланса для каждой стадии производства.

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

Научная новизна исследования заключается в:

- предложении нового состава для твердой лекарственной формы бетагистина, содержащего кислотный стабилизатор.

Теоретическая значимость исследования заключается в

- анализе и систематизации информации по стабильности бетагистина, технологии производства и влиянию вспомогательных веществ на технологические характеристики смеси.

Практическая значимость исследования заключается в предложении оптимизации процесса производства лекарственного препарата бетагистина за счет включения в состав аскорбиновой кислоты для увеличения

стабильности действующего вещества, что улучшит качество таблеток по показателю «Примеси».

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивались: результатами исследований.

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

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

На защиту выносятся:

Обновленный состав твердой лекарственной формы бетагистина.

Структура магистерской диссертации. Работа состоит из введения, 2 разделов, заключения, содержит 10 рисунков, 19 таблиц, список использованной литературы (35 источников). Основной текст работы изложен на 73 страницах.

1 Литературный обзор

1.1 Свойства бетагистина гидрохлорида и его стабильность

Бетагистин гидрохлорид является агонистом гистамина H₁. По функциональному назначению является лекарством, направленным на борьбу с расстройством вестибулярного аппарата. Широко используется при лечении головокружения, нарушения равновесия и болезни Меньера [21].

Структурная формула Бетагистина дигидрохлорида представлена на рисунке 1.

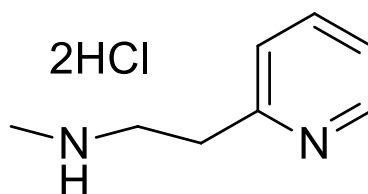


Рисунок 1 – Структурная формула Бетагистина дигидрохлорида

Бетагистин (в виде фармацевтически эквивалентной соли - дигидрохлорида) представляет собой белый или желтоватый, очень гигроскопичный, кристаллический порошок. Хорошо растворим в воде, растворим в этаноле (96%), практически не растворим в изопропиловом спирте.

В настоящее время фармацевтическая промышленность уделяет большое внимание продуктам разложения лекарств, поскольку эти соединения могут представлять опасность для пациентов. Такие факторы, как кислород, тепло и свет, могут способствовать молекулярным изменениям в структуре лекарства. Эти факторы могут вызывать специфические реакции, такие как окисление и гидролиз, с образованием примесей. Присутствие даже небольших количеств нового соединения может повлиять на эффективность

и безопасность фармацевтического продукта [1], [2], [4], [5], [6], [14], [24], [27], [29]. В дополнение к методам из официальных фармакопей, например, Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ), Британской фармакопеи (BP) и Фармакопея США (USP), некоторые согласованные на международном уровне рекомендации, такие как рекомендации Международной конференции по гармонизации (ICH), сосредоточены на качественном и количественном анализе примесей в лекарственных препаратах. Руководства ICH Q3A (R2)23 и Q3B (R2)24 рассматривают в новых лекарственных веществах и новых лекарственных продуктах соответственно, в то время как ICH Q3C (R6)25 касается остаточных растворителей. Эти руководящие принципы подчеркивают актуальность установления безопасных пороговых значений содержания нежелательных химических веществ в лекарственных средствах таким образом, чтобы производители разрабатывали стратегии по устранению или, по крайней мере, контролю содержания примесей ниже этого уровня. Учитывая, что максимальная суточная доза бетагистина составляет 48 мг, пороги регистрации, идентификации и квалификации примесей составляют 0,1, 0,2 и 0,42% соответственно. В настоящее время фармакопеи регулируют содержание примесей А, В и С, структурные формулы которых представлены на рисунках (2, 3, 4). Исследование деградации бетагистина, проведенное в различных стрессовых условиях, выявило эти примеси [26].

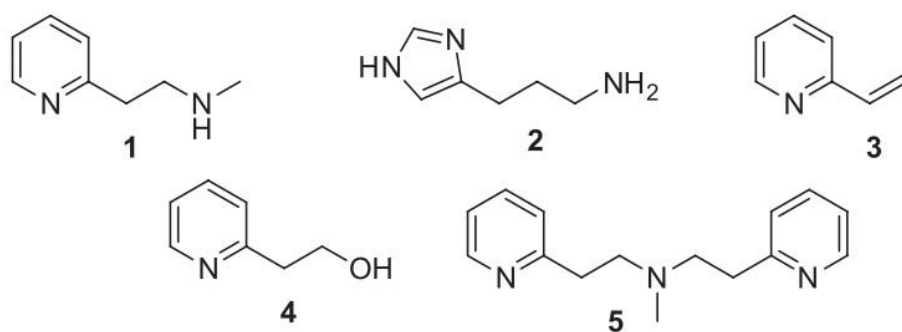


Рисунок 2 – Структурная формула бетагистина, гистамина и родственных примесей

В исследовании Alaa Khedr предложен метод проведения анализа бетагистина на показатель примесей [22]. Метод отличается своей чувствительностью от опубликованного в монографиях фармакопей. В результате исследования обнаружены примеси, которые в перспективе идентифицируются как продукты деградации. Структурные формулы потенциальных примесей фотодеградации представлены на рисунке 3.

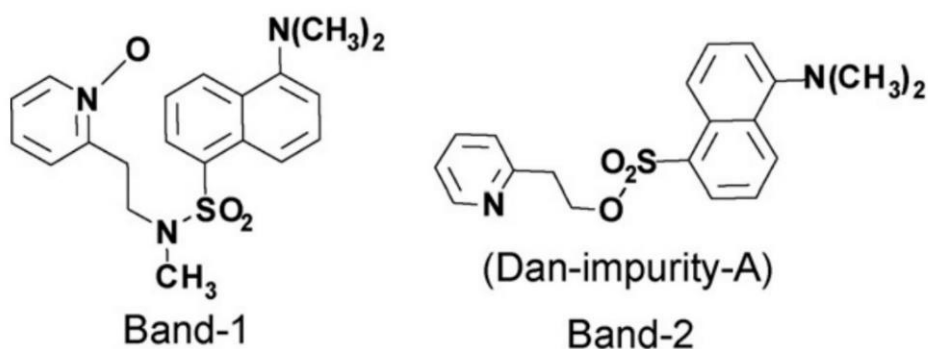


Рисунок 3 – Структурная формула двух потенциальных продуктов фотодеградации

В исследовании Murilo B. M. de Mello использовали семь различных стрессовых условий для стимуляции деградации бетагистина в виде субстанции и таблеток, а также плацебо [26]. Процент деградации рассчитывали на основе сравнения деградированного образца с недеградировавшим образцом в качестве эталона (таблица 1). В целом, АФС и конечный продукт показали одинаковую химическую стабильность, так как оба были в значительной степени подвержены щелочной и окислительной деградации. В щелочной среде таблетки были еще более лабильны, чем исходный материал, что может быть следствием заметной нестабильности плацебо в среде с более высоким рН.

Таблица 1 – Содержание бетагистина в АФС и таблетках после влияния каждого условия

Стресс-условия		Испытуемый образец	Содержание бетагистина, %
Щелочная среда	2 М NaOH, 10 дней, 60 °С	АФС	93,51
Щелочная среда	2 М NaOH, 10 дней, 25 °С	Таблетки	84,37
Кислотная среда	6 М HCl, 10 дней, 60 °С	АФС	98,50
		Таблетки	96,34
Окислительное действие	H ₂ O ₂ 10%, 10 дней, 25 °С	АФС	99,01
		Таблетки	84,84
Ионы металла	50 мМ CuCl ₂ , 24 часа, 25 °С	АФС	100,57
		Таблетки	97,83
Фотохимическое воздействие	2,4 кЛюкс·ч ⁻¹ и 400 Вт·ч·м ⁻²	АФС	99,69
		Таблетки	98,08
Термическое воздействие	10 дней, 60 °С	АФС	96,96
		Таблетки	91,85
Влажность	10 дней, 75% влажности	АФС	99,89
		Таблетки	101,05

В работах, опубликованных ранее, авторы отмечали нестабильное поведение бетагистина в виде субстанции и в готовой твердой форме к 20% перекиси водорода. При обработке в течение 30 минут наблюдалось снижение количественного содержания действующего вещества на 15%. Аналогично наблюдается снижение содержания бетагистина при продолжительном воздействии перекиси водорода с более низкой концентрацией. Авторы статьи также провели исследование фотостабильности препарата, поскольку в изученных работах присутствует информация о неустойчивости соединения при воздействии ультрафиолетового света. Ввиду отсутствия характеристик излучения сравнение не является правомерным. В случае данной работы вещество показало стабильность при обработке УФ-излучением [26].

Для идентификации примеси провели анализ с помощью масс-спектрологии и спектроскопии ЯМР. По средствам полученных данных определена структурная формула примеси С1, представленная на рисунке 4.

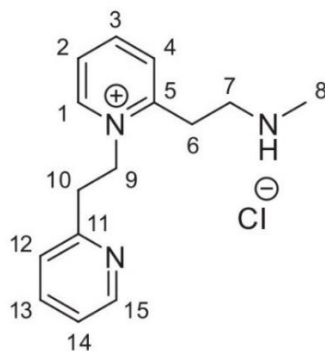


Рисунок 4 – Структурная формула примеси С1

Предварительный анализ LC-MS/MS авторов по деградации образца бетагистина (таблетки дигидрохлорида) показал наличие неизвестной примеси. В конце исследования долгосрочной стабильности (30 °С, относительная влажность 75%) в таблетках бетагистина была обнаружена примесь С и неизвестная примесь с относительным временем удерживания (RTT) 1,74 мин (далее называемая примесь С1) на уровнях выше, чем указано в ICH Q3B24 для идентификации и квалификации, 3,26 и 0,77% соответственно. Выраженное увеличение примеси С1 и примеси С (5) было отмечено только после выдержки при 60 °С в течение 10 дней [26],[32].

1.2 Сравнение составов препаратов бетагистина

Для сравнения составов препарата в виде таблеток, содержащих бетагистин, в Государственном реестре лекарственных средств найдены лекарственные препараты с действующими регистрационными удостоверениями на территории России (таблица 2) [3].

Составы препаратов, перечисленных в таблице 2, представлен в таблице 3.

Таблица 2 – Перечень производителей, имеющих регистрационные удостоверения на препарат бетагистина в Российской Федерации

№	Торговое наименование	Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Регистрационный номер
1.	Бетагистин-акрихин	Бетагистин	Акционерное общество "Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН" (АО "АКРИХИН")	Россия	ЛП-№(000271)-(РГ-RU)
2	Бетасерк	Бетагистин	Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.	Нидерланды	ЛП-№(000144)-(РГ-RU)
3	Бетагистин реневал	Бетагистин	АО "Производственная фармацевтическая компания Обновление" (АО "ПФК Обновление")	Россия	ЛП-006720
4	Бетагистин медисорб	Бетагистин	Акционерное общество "Медисорб" (АО "Медисорб")	Россия	ЛП-004744
5	Бетагистин	Бетагистин	ООО "ПРАНАФАРМ" (ООО "ПРАНАФАРМ")	Россия	ЛП-003159
6	Бетагистин	Бетагистин	Общество с ограниченной ответственностью "Озон" (ООО "Озон")	Россия	ЛП-001656
7	Бетагистин	Бетагистин	Акционерное Общество "Рафарма" (АО "Рафарма")	Россия	ЛП-000732
8	Бетагистин-Вертекс	Бетагистин	Акционерное общество "ВЕРТЕКС" (АО "ВЕРТЕКС")	Россия	ЛП-000593
9	Бетагистин канон	Бетагистин	Закрытое акционерное общество "Канонфарма продакшн" (ЗАО "Канонфарма продакшн")	Россия	ЛС-002330
10	Вестибо	Бетагистин	Активис Групп ПТС ехф	Исландия	ЛС-001807
11	Бетагистин-алиум	Бетагистин	Акционерное общество "АЛИУМ" (АО "АЛИУМ")	Россия	ЛП-000084
12	Бетагистин	Бетагистин	ОАО "Мосхимфармпрепараты" им.Н.А.Семашко"	Россия	ЛСР-003585/10
13	Тагиста	Бетагистин	АО "Нижегородский химико-фармацевтический завод"	Россия	ЛСР-006480/08
14	Бетагистин-СЗ	Бетагистин	Непубличное акционерное общество "Северная звезда"	Россия	ЛСР-001047/08

Таблица 3 – Составы препаратов, перечисленных в таблице 2

Наименование препарата - Компонент	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Бетагистин дигидрохлорид, мг	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00	24,00
Маннитол, мг	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Целлюлоза микрокристаллическая, мг	+	269,20	+	-	16,11	199,5	101,00	199,20	192,60	99,00	+	+	164,25	76,50
Полипласдон XL, мг	+		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лимонной кислоты моногидрат, мг	+	3,12	+	+	-	-	-	7,50	-	-	+	+	6,00	2,50
Кремния диоксид коллоидный, мг	+	2,08	+	-	2,10	1,50	2,50	11,25	-	7,50	-	+	9,00	5,80
Тальк, мг	+	-	+	+	-	-	-	9,30	-	-	-	+	8,40	1,75
Стеариновая кислота, мг	+	-	-	-	-	-	-	-	-	13,50	-	-	-	-
Лактозы моногидрат	-	112,20	-	+	368,10	-	100,00	120,00	124,80	210,00	-	+	-	23,75
Магния стеарат	-	4,00	-	-	4,14	3,00	2,50	-	3,00	-	+	+	1,35	1,20
Крахмал кукурузный	-	5,40	-	-	5,55	30,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Крахмал картофельный	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	60,00	-
Повидон К-25	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Кроскармеллоза натрия	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Кальция стеарат	-	-	-	+	-	-	-	3,75	-	-	-	-	-	-
Коповидон	-	-	-	-	-	27,00	-	-	15,60	-	-	-	-	-
Карбоксиметилкрахмал натрия	-	-	-	-	-	15,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Повидон	-	-	-	-	-	-	7,50	-	-	-	-	-	27,00	-
Кроссповидон	-	-	-	-	-	-	12,50	-	-	18,00	-	+	-	-
Повидон-К90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,00	-	-	-	-
Натрия лаурилсульфат	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	2,50

Из инструкций на лекарственные препараты взята информация о составах для сравнения с существующим составом на препарат на ООО «Озон». В таблице 3 приведена информация по аналогичным формам препарата, произведенным фирмами из таблицы 2 (порядок нумерации сохранен). Как видно из таблицы 3 состав имеет похожие компоненты.

Отличительной особенностью составов 1 и 3 является использование маннитола. В девяти составах (1-4, 8, 11-14) присутствует лимонная кислота. В отличие от большинства в составах препаратов 1, 3, 6, 11, 13 отсутствует лактоза, что делает их применимыми для назначения людям с непереносимостью лактозы. Только в двух составах (11, 14) присутствует натрия лаурилсульфат, который является одним из самых сильных детергентов с величиной гидрофильно-липофильного баланса на уровне 20. Так же стоит отметить использование различных повидонов и крахмалов [3].

1.3. Патентный обзор

1.3.1. US 3149034. Способ облегчения боли с (пиридилалкил)аминнами.

Данный патент на изобретение является первым, где упоминается бетагистин. В нем представлен простейший состав смесей, включающий в себя АФС и одно вспомогательное вещество [19].

1.3.2. RU2308941C1. Твердая лекарственная форма, обладающая гистаминоподобным действием, и способ ее получения.

Патент описывает технологический процесс получения твердой готовой формы лекарственного препарата бетагистина. Авторы патента указывают на хорошие показатели качества получаемых таблеток по распадаемости и прочности. Кроме того, авторы указывают на соответствие препарата с заявленным составом всем показателям качества на протяжении всего срока годности, что указывает на стабильность действующего вещества в данном составе [5]. Стабильность препарата и хорошие показатели качества

обеспечиваются составом, который содержит в себе вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза, сахар молочный, аэросил, кислотный стабилизатор, вещество-дезинтегрант, опушивающие вещества. Процентное соотношение веществ представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Процентное соотношение компонентов смеси

Компонент	Часть, % мас.
Бетагистина гидрохлорид	4-16
Микрокристаллическая целлюлоза	25-70
Кислотный стабилизатор	1-3
Аэросил	1-10
Вещество-дезинтегрант	2-10
Скользкие вещества	1,2-5
Лактоза	Остальное.

В качестве скользких веществ для опудривания используются тальк или магния, и/или кальция стеарат, или их смеси. При этом лучший вариант описан при использовании смеси стеаратов с тальком в процентном соотношении стеарата 0,2-1,0% и талька 1,0-3,0%.

Кислотный стабилизатор (кислота лимонная, ее гидратированные формы, их смесь или кислота аскорбиновая) выполняет роль стабилизатора бетагистина за счет дополнительного связывания неподеленной электронной пары азота, входящего в состав молекулы бетагистина, что приводит к снижению его реакционной способности, и как следствие, большую устойчивость к воздействию компонентов воздуха в присутствии влаги [5].

Коллоидный оксид кремния увеличивает однородность распределения компонентов в смеси. Лактоза выполняет функцию наполнителя в данном препарате. При наличии в составе лактозы в представленном количестве не вызывает раздражение желудочно-кишечного тракта и улучшает технологические свойства смеси. Микрокристаллическая целлюлоза выполняет различные функции. Она обеспечивает прочность готового продукта и увеличивает биодоступность препарата [5].

В патенте представлены несколько примеров с ранее описанным составом. Основная технология состоит из нескольких основных стадий:

- субстанцию бетагистина и кислотный стабилизатор растворяют в воде;
- микрокристаллическую целлюлозу, маннитол (или лактозу) и аэросил (и кросповидон) смешивают и увлажняют раствором, полученным на первом этапе. Проводят влажное гранулирование и далее сушат гранулят в калориферной сушке при (45 ± 10) °С до влажности не более 6 %;
- гранулят опудривают смесью из аэросила и талька и таблетуют.

1.3.3. WO2015053620A1. Состав бетагистина.

Целью настоящего изобретения является создание стабильных составов бетагистина [34].

Настоящее изобретение решает эту проблему, предлагая твердую пероральную фармацевтическую композицию, содержащую бетагистин или его фармацевтически приемлемую соль, гидрофобный диоксид кремния и маннитол, где бетагистин находится в тесной смеси с гидрофобным диоксидом кремния.

В одном варианте гидрофобный диоксид кремния присутствует в однородной смеси в количестве от 0,01 до 1% по массе композиции, предпочтительно от 0,01 до 0,7% по массе композиции. В другом варианте твердая пероральная фармацевтическая композиция по изобретению не содержит никакого химического стабилизатора. Химическими стабилизаторами могут быть регуляторы рН, такие как лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, их смеси и т.п.. Авторам известно, какие соединения являются подходящими регуляторами рН. Таким образом, в одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по изобретению не содержит соединения, регулирующее рН. В одном варианте осуществления твердая пероральная фармацевтическая композиция по изобретению не содержит

соединение, выбранное из лимонной кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты и аскорбиновой кислоты.

Обнаружено, что состав бетагистина, содержащая гидрофобный диоксид кремния в смеси с указанным бетагистином, и указанный состав, дополнительно содержащая маннитол, обеспечивает хорошую текучесть композиции, а также обеспечивает устойчивую твердость полученной таблетки.

Хорошие свойства текучести весьма желательны с коммерческой точки зрения. Кроме того, композиция по изобретению имеет хорошую однородность смеси и содержания. Лекарственные формы в виде таблеток, приготовленные прямым прессованием состава по изобретению, демонстрируют желаемую твердость, а также сохраняют твердость во время хранения и не проявляют склонности к расслаиванию. Помимо придания физической стабильности, композиция по изобретению придает активному ингредиенту, бетагистину, среду, в которой он остается химически стабильным, в результате чего образуется лишь незначительное количество примесей разложения.

Композиция по изобретению содержит гидрофобный диоксид кремния в однородной смеси с бетагистином. Гидрофобный диоксид кремния, используемый при приготовлении композиции по изобретению, обычно находится в виде порошка.

В композиции по изобретению присутствует по крайней мере один сахарный спирт. В контексте настоящего изобретения термин сахарный спирт имеет общепринятое и известное значение, то есть сахарный спирт представляет собой восстановленную форму соответствующего сахара. Можно также использовать комбинации сахарных спиртов. Примеры таких сахарных спиртов включают маннитол, ксилитол и сорбитол. В качестве сахарного спирта предпочтительно используют маннитол или сорбитол. Наиболее часто в качестве сахарного спирта используют маннитол.

Сахарный спирт, используемый в композиции по изобретению, либо непосредственно смешивают с просеянной смесью гидрофобного диоксида кремния и бетагистина, либо смешивают с просеянной смесью других эксципиентов. В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения сахарный спирт присутствует в композиции в качестве агента прямого прессования в количестве 60-80% по массе композиции. Более предпочтительно сахарный спирт присутствует в композиции по изобретению в количестве от 65 до 75% по массе композиции.

Композиция по изобретению может соответствующим образом содержать дополнительный эксципиент, такой как связующее. В одном варианте осуществления композиции по изобретению связующее присутствует в количестве от 5 до 20% от веса композиции. Связующее, предпочтительно используемое в композиции по изобретению, может представлять собой полимерное связующее, такое как поливинилпирролидон (ПВП), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза (L-ГПЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), которые доступны в различные сорта, такие как Kollidon VA 64, Kollidon CL M, L-NPC LH-11 и т.п.

Композиция по изобретению может также содержать другие стандартные компоненты, используемые в фармацевтических композициях. Такие как: разрыхлители, смазывающие вещества, покрывающие агенты, ароматизаторы и подсластители. Подходящее количество разрыхлителя может составлять от 0,5 до 5 мас./мас.%. Предпочтительно в качестве разрыхлителя в композиции по изобретению используют кроскармеллозу или кросповидон. Подходящим образом может присутствовать количество смазки от 0,5 до 5 мас./мас.%. Смазывающие вещества, которые можно использовать в композиции по изобретению, включают, но не ограничиваются ими, стеариновую кислоту, глицерилбегенат или глицерилпальмитостеарат.

В предпочтительном варианте осуществления для приготовления лекарственной формы в виде таблетки используют прямое прессование. Используемый здесь термин «прямое прессование» относится к процессу, посредством которого композиции, такие как таблетки, получают прессованием непосредственно из порошковой смеси АФС и подходящих эксципиентов. Во время такого процесса не требуется предварительной обработки порошковой смеси методом влажной или сухой грануляции. Прямое прессование удобно проводить на таблеточном прессе. Таблетки можно приготовить, сначала применяя усилие предварительного сжатия, а затем прилагая усилие основного сжатия.

Примеры предлагаемые в патенте.

Пример 1. Получение композиции бетагистина путем тщательного смешивания бетагистина и скользящего/гидрофобного агента (составы 1,2,4-7, таблица 7). 8,0% по весу дигидрохлорида бетагистина смешивали с 0,4% по весу одного из наполнителей (наполнитель 1 в столбце 2 таблицы 7) в 2-литровом смесителе в течение нескольких минут. Затем смесь просеивали. Затем указанную просеянную смесь смешивали с 68,1 мас.% эксципиента (эксципиента 2), указанного в столбце 3 таблицы 5, в смесителе на 300 л в течение нескольких минут. К этой смеси добавляли 17,9% L-НПС и 2,6% по массе Kollidon CLM, и эту смесь снова перемешивали в течение нескольких минут. Затем смесь смазывали, перемешивая ее в течение нескольких минут в смесителе с 3,0 мас.% стеариновой кислоты.

Пример 2. Приготовление композиции бетагистина путем смешивания бетагистина и скользящего/гидрофобного агента без непосредственного контакта (Состав № 3 в таблице 5 ниже). 8,0% по весу дигидрохлорида бетагистина смешивали с 0,4% по весу гидрофобного диоксида кремния. Затем смесь смешивали с 68,1 мас.% маннита в смесителе на 300 л в течение нескольких минут. К этой смеси добавляли 17,9% по массе LНПС и 2,6% по массе Kollidon CLM, после чего снова перемешивали в течение нескольких

минут. Затем смесь смазывали, перемешивая ее в течение нескольких минут в смесителе с 3,0 мас.% стеариновой кислоты.

Пример 3. Приготовление таблеток прямого прессования.

Таблетки бетагистина получали прямым прессованием в таблеточном прессе композиции, приготовленной, как в примере 1 или 2. Таблетки непосредственно измеряли на их твердость с использованием прибора Erweka Hardness Tester для определения исходного значения твердости. Определенные таким образом начальные значения твердости для таблеток, приготовленных из композиций бетагистина в соответствующих экспериментах, представлены в таблице 5. Затем твердость таблеток, хранящихся в упаковках из алюминия/алюминия, измеряли при 40°C и относительной влажности 75% с регулярными интервалами 15°C. дней, 1 месяц и 2 месяца. Значения твердости таблеток, измеренные таким образом, также показаны в таблице 1 ниже.

Из таблицы (таблица 5) видно, что композиция бетагистина, обладающая хорошей текучестью и устойчивой твердостью (твердость, резко не падающая при обработке при 40° °C/75% относительной влажности в течение 15 дней и более) достигается только тогда, когда бетагистин находится в тесной смеси с гидрофобным диоксидом кремния. Когда бетагистин и гидрофобный диоксид кремния не смешаны тщательно (состав 3), получают композицию бетагистина, имеющую плохую текучесть (угол естественного откоса 36,70). При использовании гидрофильного диоксида кремния вместо гидрофобного диоксида кремния (состав 4) композиция демонстрировала незначительную текучесть (угол естественного откоса 43,26).

Кроме того, при использовании крахмала вместо сахарного спирта (состав 6) или при использовании стеарата глицерола и пальмитола (гидрофобный агент) вместо гидрофобного диоксида кремния (состав 7) композиции с бетагистином образовывали влажную смесь, которая не текла. Кроме того, когда таблетки прямого прессования готовят с использованием

лактозы вместо сахарного спирта (состав б), твердость таблеток снижается до неприемлемого уровня (менее 80% от исходного) твердости после испытания на стабильность.

Таким образом, совершенно очевидно, что композиции бетагистина с высокой текучестью, которые могут быть преобразованы в таблетки, обладающие постоянной твердостью, могут быть получены с использованием композиции по изобретению, содержащей бетагистин, гидрофобный диоксид кремния и сахарный спирт, где бетагистин тщательно смешан с гидрофобным диоксидом кремния.

Композиция по изобретению обладает лучшей текучестью по сравнению с обычными композициями бетагистина. Кроме того, при прямом прессовании композиция по изобретению приводит к таблеткам, имеющим устойчивую твердость, без проблемы закупоривания.

Таблица 5 – Сравнительное исследование композиций бетагистина

№ м. с.	Экципиент 1	Экципиент 2	Угол отклика	Твердость (40°C/75% отн.влаж.)			
				Первичная	15 дней	1 месяц	2 месяца
1	Гидрофобный кремний	Маннитол	31,81	100	90	86	87
2	Гидрофобный кремний	Сорбитол	29,18	100	90	100	105
3	Гидрофобный кремний	Маннитол	36,70	100	97	93	85
4	Гидрофильный кремний	Маннитол	43,26	100	86	89	79
5	Гидрофобный кремний	Лактоза	29,98	100	70	69	Нет измерений
6	Гидрофобный кремний	Крахмал	-	Измерения не проводились			
7	Пальмитостеарат глицерина	Маннитол	-				

Для переработки композиций бетагистина в фармацевтически приемлемые таблетки в промышленных масштабах желателен хороший поток. Кроме того, низкая тенденция к закупорке и постоянная твердость таблеток позволяют получать физически и химически стабильные таблетки,

имеющие длительный срок хранения. Технологичность и общая стабильность композиции изобретения без добавления химических стабилизаторов позволяет получать таблетки с относительно низкой стоимостью и высоким качеством. Такие таблетки бетагистина давно востребованы на фармацевтическом рынке.

Пример 4. Таблетки бетагистина с высокой нагрузкой.

Таблетки с различными нагрузками бетагистина дигидрохлорида готовили так же, как в примере 1 или 2. С увеличением количества бетагистина дигидрохлорида количество маннита уменьшалось. Таблетки были непосредственно измерены на их твердость таким же образом, как в примере 3. Результаты показывают, что композиция по изобретению допускает более высокое содержание лекарственного средства, в частности до 40 мас.% бетагистина. Только таблетки, содержащие 40% бетагистина, продемонстрировали существенное снижение твердости через 15 дней в условиях сверхускоренного старения (т.е. 50°C/75% RH). Высокая лекарственная нагрузка желательна для переработки композиций с более высокой дозой бетагистина в фармацевтически приемлемые таблетки в промышленных масштабах. Такие таблетки бетагистина весьма желательны для удовлетворения текущих медицинских потребностей.

1.3.4. Разработка и оптимизация таблеток бетагистина дигидрохлорида путем прямого прессования в различных условиях окружающей среды

Кроме патентов на изобретения в научной статье представили информацию о разработке состава таблеток бетагистина [20]. Целью данного исследования являлась разработка экономичной таблетки бетагистина 24 мг методом прямого прессования. Целью данной работы является минимизация времени, необходимого для распада таблеток. Во-вторых, прямое прессование используется из-за его простоты, экономичности и относительно более короткого процесса. Представлены шесть различных составов и оценены для получения наилучшего оптимизированного продукта.

Разработка традиционной таблетированной формы препарата БЭТ может дать мгновенный терапевтический эффект, концентрация препарата в крови достигается мгновенно и вызывает эффект. С другой стороны, БЭТ очень гигроскопичен, поэтому он был приготовлен методом прямого прессования. На основании наблюдений сделан вывод, что состав F6 оказался наиболее оптимизированным составом, и такие условия окружающей среды (относительная влажность (%) и температура) подходят для производства таблеток. Оптимизированная рецептура (F6) демонстрирует свойства высвобождения и однородность содержимого.

Таблетки БЭТ готовили методом прямого прессования. Для прессования конечную смесь использовали для штамповки таблеток массой около 375 мг, содержащих 24 мг БЭТ, с помощью ротационной машины для прессования таблеток с использованием штампов круглой формы диаметром 10 мм, плоских с обеих сторон. Различные партии таблеток БЭТ собирали и хранили в тройных ламинированных полиэтиленовых пакетах, а также в воздухонепроницаемом и светонепроницаемом контейнере. БЭТ по своей природе очень гигроскопичен, поэтому составы были приготовлены в различных условиях окружающей среды, т.е. при температуре и относительной влажности (таблица 6). Для лучшего состава были выбраны идеальные условия окружающей среды.

Таблица 6 – Составы препарата бетагистина дигидрохлорида 24 мг

№	Avicel® PH-101, мг	Манни тол, мг	Кроксаме ллоза, мг	Коллоидн ый кремний, мг	Лимонн ая кислота , мг	Таль к, мг	Стеарино вая кислота, мг	Температу ра, °С	Влажнос ть, %
1	224,00	73,00	7,50	7,00	7,00	19	11,30	30±0,50	27±0,50
2	224,00	73,00	7,50	7,00	7,00	19	11,30	28±0,10	25±0,50
3	224,00	73,00	7,50	7,00	7,00	19	11,30	27±0,50	23±2,00
4	224,00	73,00	7,50	7,00	7,00	19	11,30	25±0,50	22±1,00
5	224,00	73,00	7,50	7,00	7,00	19	11,30	24±2,00	20±2,00
6	224,00	73,00	7,50	7,00	7,00	19	11,30	23±0,50	18±1,00

Таблетки готовили методом прямого прессования. Метод прямого прессования широко используется при доставке лекарств в таблетках, потому

что с его помощью легче получить желаемую лекарственную форму, они экономичны и широко используются в качестве гигроскопичных АФС.

При методе прямого прессования сначала готовили порошкообразную смесь, затем ее прессовали в таблетки.

Оптимизация порошковой смеси

Полученные смеси порошков были гладкими и почти однородными по размеру. Процентный выход порошковых смесей находился в диапазоне от 92,56 до 95,56% масс./масс.

Приготовленные порошковые смеси БЭТ оценивали по объемной плотности, плотности после утряски, сжимаемости, гранулометрическому составу и углу естественного откоса.

Было обнаружено, что объемная плотность порошковых смесей находится в диапазоне от 0,45 до 0,49 г/мл. Было обнаружено, что насыпная плотность порошковых смесей находится в диапазоне от 0,54 до 0,58 г/мл. Текучесть порошковых смесей оценивали по коэффициенту Хауснера (от 1,18 до 1,23) и индексу Карра (от 15,51 до 19,29).

Оптимизация таблеток

Таблетки готовили методом прямого прессования. Таблетки оценивали по их толщине, твердости, изменению веса, однородности содержимого и рассыпчатости (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты физико-химической оптимизации таблеток

№	Параметры					
	Вес, мг	Толщина, мм	Твердость, кп	Хрупкость, %	Время распада, сек	Однородность дозирования, %
1	374,6±2,00	4,35±0,13	14,8±1,16	Назначит.	300	105,26 ±5,57
2	374,75±1,84	4,30±0,08	14,52±0,50	Назначит.	260	94,70 ±3,30
3	374,4±1,85	4,43±0,04	10,73±0,72	Назначит.	240	103,84 ±5,93
4	374±1,41	4,77±0,06	10,95±0,82	Назначит.	95	103,38 ±4,57
5	373,9±1,17	4,86±0,09	11,29±0,46	Назначит.	98	101,94±2,35
6	374,15±1,06	4,78±0,07	11,48±0,37	Назначит.	110	100,71±3,19

Средняя твердость таблеток находилась в пределах от 10,73 ± 0,72 до 14,8 ± 1,16 кПа. Средняя вариация массы таблеток найдена в пределах 5 %

(т.ч.). Толщина таблеток оказалась от $4,30 \pm 0,08$ до $4,86 \pm 0,09$ мм. Хрупкость (%) приготовленных таблеток оказалась менее чем незначительной. Время распада таблеток составило от 95 до 300 с.

Однородность препарата бетагистина, присутствующего в составе таблеток, колебалась от $94,70 \pm 3,30$ до $105,26 \pm 5,57$ %. Однородность состава рецептур варьировалась в различных условиях окружающей среды.

Наилучший состав из каждой партии был выбран на основании их физико-химических характеристик и характеристик высвобождения. Состав F6 был выбран как лучший состав и подвергнут далее исследованиям кинетики высвобождения.

1.4. Технологический процесс производства на ООО «ОЗОН»

Процесс производства лекарственного препарата на производственной площадке ООО «ОЗОН» включает в себя несколько стадий. В виду универсального оборудования технологический процесс адаптирован для производства различных лекарственных средств на одной площадке, что достаточно экономит ресурсы предприятия.

1.4.1. Подготовка, развешивание сырья

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

В отдельные технологические емкости на откалиброванных весах по очереди, отвешивают сырье. Карта веса сырья представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Карта веса сырья

Компонент	Вес, кг	Компонент	Вес, кг
		Бетагистина дигидрохлорид	8,000 х 3 части
Бетагистина дигидрохлорид	12,000 х 2 части	МКЦ	5,746х20 частей
Лактозы моногидрат	12,900х10 частей	Крахмал кукурузный	36,878
Крахмал кукурузный	3,300 х 10 частей	Повидон	0,329х20 частей
Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)	7,050 х 10 частей	Магния стеарат	8,759
Коповидон (в р-р А)	9,000 х 2 части	-	-
Коповидон (в р-р Б)	4,500 х 2 части	-	-
		-	-
Магния стеарат	3,000	-	-
Карбоксиметилкрахмал натрия	15,000	-	-
Кремния диоксид коллоидный	1,500	-	-
Вода очищенная (в р-р А)	60,000 х 2 части	-	-
Вода очищенная (в р-р Б)	40,500 х 2 части	-	-

При взвешивании компонентов сырья контролируют внешний вид сырья на отсутствие механических включений согласно требованиям спецификации.

1.4.2. Подготовка смеси опудривателей

Подготовка смеси опудривателей осуществляется в помещении приготовления смеси, путем перемешивания в высокоскоростном смесителе-грануляторе KSM-50 и калибровкой на конусной мельнице ЛМ-МС130.

В высокоскоростной миксер загружают кремния диоксид коллоидный, магния стеарат и карбоксиметилкрахмал натрия.

После полной загрузки компонентов закрывают крышку смесителя при помощи откидных зажимов. На панели управления устанавливают скорость вращения измельчителя 30%, скорость вращения мешалки 60%, и перемешивают в течение 60 сек. По истечении времени перемешивания смеситель автоматически отключается. Под отверстие выгрузного патрубка подставляют приемную емкость, куда выгружают содержимое смесителя. Открывают выгружающую заслонку в смесителе. На панели управления

убавляют скорость вращения мешалки до 5 – 10% и продолжают перемешивание.

Далее контролируют внешний вид смеси опудривателей на отсутствие механических включений.

Емкость со смесью опудривателей передают на конусную мельницу с установленным импеллером, регулировочными шайбами и сито с диаметром ячейками 0,5 мм. Далее производят калибровку размера частиц путем просеивания.

1.4.3. Приготовление гранулирующих растворов

Приготовление гранулирующих растворов осуществляют в помещении приготовления смесей в реакторе FUS-100.

Приготовление раствора «А»

В реактор загружают воду очищенную и бетагистина дигидрохлорид, закрывают крышку. Содержимое реактора перемешивают в течение 30 мин. Затем в полученный раствор добавляют коповидон и перемешивают еще 40 - 60 мин до получения прозрачного раствора.

После окончания процесса останавливают перемешивание раствора и сливают раствор через капроновую ткань в технологическую емкость. Контролирует внешний вид раствора на отсутствие механических включений. Данную операцию повторяют 2 раза. Готовый раствор развешивают на 10 частей. Полученный раствор используют в течение 8 часов.

Приготовление раствора «Б»

В реактор загружают воду очищенную и коповидон. Производят перемешивание при 10 об/мин в течение 40 – 60 минут до полного растворения коповидона. Готовый раствор фильтруют через капроновую ткань и контролируют раствор на отсутствие механических включений. Данную операцию повторяют 2 раза. Готовый раствор развешивают на 10 равных частей. Полученный раствор используют в течение 8 часов.

1.4.4. Приготовление смеси для таблетирования

Процесс смешения осуществляют в помещении приготовления смесей в высокоскоростном миксере KSM-50. В высокоскоростной миксер загружают лактозы моногидрат, крахмал кукурузный и целлюлозу микрокристаллическую. Устанавливают скорость вращения измельчителя 30%, скорость вращения мешалки 60% и перемешивают в течение 60 сек.

На данном этапе контролируется внешний вид смеси на отсутствие механических включений. Технологическую операцию повторяют 10 раз.

1.4.5. Приготовление гранулята

Приготовление гранулята производят в помещении приготовления смесей на установке ЛМ-G10 с последующей калибровкой на конусной мельнице ЛМ-МС-130.

На установке задаются параметры гранулирования:

- температура входящего воздуха – 55 - 65°C;
- температура выходящего воздуха – 25 - 33°C;
- время распыления – 12 сек;
- время смешивания – 20 сек;
- время встряхивания фильтров – 8 сек;
- время грануляции – 20 - 50 мин.

В реактор загружают смесь для таблетирования и заливают половину раствора «А» и производится запуск сушилки-гранулятора в работу. После запуска оборудования регулируют интенсивность псевдооживления путем открытия заслонки подачи давления. Наблюдая ход процесса псевдооживления 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.

Включают подачу гранулирующего раствора. Регулируют работу насоса-дозатора, устанавливают скорость подачи гранулирующего раствора 90 - 120 ед. После израсходования всего количества гранулирующего раствора в баке - закрывают кран подачи раствора, выключают насос-дозатор, останавливают работу сушилки-гранулятора. Запускают процесс

сушки, устанавливая время сушки – 5 мин. Сушка гранулята происходит до получения остаточной влажности не более 5,0%.

Затем в реактор заливают оставшуюся половину раствора «А» и продолжают процесс грануляции при тех же параметрах.

После израсходования всего количества раствора в реакторе - закрывают кран подачи, выключают насос-дозатор, останавливают работу сушилки-гранулятора и запускают процесс сушки, устанавливая время сушки – 5 мин. Сушка гранулята происходит до получения остаточной влажности не более 5,0%

Далее контролируют внешний вид гранулята на отсутствие механических включений.

Гранулят передают на конусную мельницу ЛМ-МС-130 с установленным импеллером с регулировочными шайбами и сито с размером ячеек 1,0 мм.

Далее технологическую емкость с откалиброванным гранулятом вновь передают в сушилку-гранулятор на грануляцию. В реактор заливают раствор «Б». Резервуар с продуктом на тележке устанавливается в сушилку.

Задают необходимые для грануляции параметры:

- температура входящего воздуха – 55 - 65°С;
- температура выходящего воздуха – 25 - 33 °С;
- время распыления – 12 сек;
- время смешивания – 20 сек;
- время встряхивания фильтров – 8 сек;
- время грануляции – 20 - 50 мин.

После запуска оборудования регулируют интенсивность псевдооживления путем открытия заслонки подачи давления. Наблюдая ход процесса псевдооживления 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. Включают подачу гранулирующего раствора. Регулируют

работу насоса-дозатора, устанавливают скорость подачи гранулирующего раствора 90 - 120 ед.

После израсходования всего количества гранулирующего раствора в баке - закрывают кран подачи раствора, выключают насос-дозатор, останавливают работу сушилки-гранулятора и запускают процесс сушки, устанавливая время сушки – 0 - 20 мин. Сушка гранулята происходит до получения остаточной влажности от 1,0 до 2,0%.

Контролируют внешний вид гранулята на отсутствие механических включений. Технологическую операцию повторяют 10 раз. Смесь, полученную в результате прохождения этой операции, передают на стадию смешения и опудривания.

1.4.6. Усреднение и опудривание

Усреднение и опудривание смеси для таблетирования производят на вертикальном осцилляторе (JIM–MV) с последующей транспортировкой откалиброванного гранулята в двухконусный смеситель (JIM-WM500).

В вертикальный осциллятор JIM–MV устанавливают сито с диаметром ячеек 1,0 мм и устанавливают скорость вращения – 250 – 300 об/мин.

Последовательно и аккуратно производят калибровку и загрузку смеси в камеру двухконусного смесителя. В смеситель загружают все 10 частей смеси для таблетирования. Включают двухконусный смеситель и устанавливают время перемешивания 20 мин и скорость вращения смесителя 10 об/мин.

Затем, стараясь избежать пыления, загружают смесь опудривателей. Устанавливают время опудривания 5 мин при той же скорости вращения смесителя.

Готовую опудренную смесь для таблетирования выгружают и проверяют внешний вид смеси на отсутствие механических включений и измеряют влажность смеси для таблетирования, которая должна составлять 1,0 - 2,0%.

На данном этапе отбирают пробу для проведения анализа в контрольную лабораторию по показателю «Количественное определение».

1.4.7. Процесс таблетирования

Смесь для таблетирования таблетуют на роторном таблетпрессе КР400/45.

В начале получают необходимое количество таблеток средней массы при минимальном усилии прессования. Определяют массу, рассчитывают отклонения от средней массы, результаты сверяют с требованиями. В случае несоответствия значений массы таблеток продолжают регулировку массы таблеток с помощью параметров таблетпресса.

В случае соответствия таблеток параметру «средняя масса», производят настройку параметров «прочность» и «высота», регулируют усилие прессования путем изменения давления прессования. В случае несоответствия продолжают регулировку усилия прессования.

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

Убедившись в соответствии качества таблеток требованиям, приступают к основной работе. Запускают оборудование, в автоматическом режиме. Обеспыливание таблеток производят через сетку с диаметром ячеек 2 мм.

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

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

Годный полупродукт (обеспыленные таблетки) собирают в подготовленную бочку с п/э пакетом внутри, закрывают и передают на стадию «фасовка и упаковка».

1.5. Сравнение действующего технологического процесса с патентами

Наличие данных патентного обзора позволяет оценить технологический процесс и сделать сравнительный анализ технологического процесса производства препарата Бетагистин с аналогичными технологиями производства данного препарата, которое представлено в таблице 9.

Как видно из таблицы технологический процесс производства препарата в целом совпадает с аналогичным технологическим процессом по основным стадиям производства. Из вспомогательных веществ дополнительно используются крахмал и коповидон.

Таблица 9 – Сравнительный анализ технологических процессов производства препарата Бетагистин, таблетки.

RU2308941C1. Твердая лекарственная форма, обладающая гистаминоподобным действием, и способ ее получения.	WO2015053620A1. Состав бетагистина.	Технологический процесс производства препарата Бетагистин, производитель – ООО «ОЗОН»
<ul style="list-style-type: none"> – бетагистин и лимонную кислоту растворяют в незначительном объеме воды; – компоненты МКЦ, маннитол и аэросил смешивают. В варианте 5 добавляют также тальк; – полученную смесь увлажняют приготовленным ранее раствором; – проводят влажную грануляцию; – сушат гранулят в сушке калориферной при температуре (45±10) °С до остаточной влажности не более 6%; – высушенный гранулят опудривают смесью компонентов аэросила и талька; – таблетуют. 	<ul style="list-style-type: none"> – бетагистин смешивали с коллоидным диоксидом кремния, далее с маннитолом или крахмалом, затем добавляли повидон; – опудривали смесь стеариновой кислотой; – таблетки получали прямым прессованием. 	<ul style="list-style-type: none"> – МКЦ и крахмал смешивают; – смешивают бетагистин и коповидон, готовят раствор; – гранулируют смесь из этапа (1) раствором этапа (2); – сушат гранулят при 55-65°С до до получения остаточной влажности от 1,0 до 2,0% и далее калибруют; – опудривают гранулят смесью аэросила, карбоксиметилкрахмала натрия и стеарата магния; – таблетуют.

В российском патенте в представленной технологии используют лимонную кислоту, которая стабилизирует АФС. Они производят перемешивание бетагистина и лимонной кислоты, а затем готовят из этой смеси гранулирующий раствор. В качестве наполнителей используют не только МКЦ и маннитол, но и добавляют аэросил. Сушка осуществляется при более низкой температуре: 45°C, но допускается больший процент остаточной влажности (6 %). Различие выявлено в смеси опудривателей. На ООО «ОЗОН» используется дополнительно стеарат магния и карбоксиметилкрахмал натрия [25], [32].

1.6. Исследование влияния технологических параметров сырья и оборудования на процесс изготовления твердой лекарственной формы

В процессе прессования таблеток в каждой таблетке должно быть соответствующее количество активного вещества, поэтому все компоненты должны быть хорошо перемешаны. Если достаточно однородная смесь компонентов не может быть получена с помощью простых процессов смешивания, ингредиенты должны быть гранулированы перед прессованием, чтобы обеспечить равномерное распределение активного соединения в готовой таблетке. Для гранулирования порошков для прессования в таблетки используются два основных метода: влажная грануляция и сухая грануляция. Порошки, которые можно хорошо смешивать, не требуют грануляции и могут быть спрессованы в таблетки путем прямого прессования [2],[4], [6].

Влажная грануляция представляет собой процесс использования жидкого связующего для легкой агломерации порошковой смеси. Количество жидкости должно контролироваться должным образом, так как чрезмерное увлажнение приведет к тому, что гранулы станут слишком твердыми, а недостаточное увлажнение сделает их слишком мягкими и рыхлыми. Преимущество водных растворов в том, что они безопаснее, чем системы на

основе растворителей, но они могут не подходить для лекарств, которые разлагаются в результате гидролиза.

Процесс влажной грануляции:

- активный ингредиент и вспомогательные вещества взвешивают и смешивают;
- влажные гранулы готовят путем добавления жидкого связующего к порошковой смеси и тщательного перемешивания. Примеры связующих/адгезивов включают водные препараты кукурузного крахмала, натуральные камеди, такие как аравийская камедь, производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, желатин и повидон;
- просеивание влажной массы через сетку с образованием окатышей или гранул;
- сушка грануляции. Чаще всего используются обычная лотковая сушилка или сушилка с псевдоожиженным слоем;
- после того, как гранулы высушены, их пропускают через сито меньшего размера, чем сито, используемое для влажной массы, для получения гранул одинакового размера.

В процессах влажной грануляции с низким усилием сдвига используется очень простое смесительное оборудование, и для достижения однородного состояния смеси может потребоваться значительное время. В процессах влажной грануляции с высоким усилием сдвига используется оборудование, которое смешивает порошок и жидкость с очень высокой скоростью, что ускоряет производственный процесс. Грануляция в псевдоожиженном слое представляет собой многоэтапный процесс влажной грануляции, выполняемый в одном сосуде для предварительного нагрева, грануляции и сушки порошков. Он используется, потому что позволяет точно контролировать процесс грануляции.

Какой бы процесс ни использовался для изготовления смеси для таблетирования, процесс изготовления таблетки путем прессования порошка очень похож. Сначала порошок засыпается в матрицу сверху. Масса порошка

определяется положением нижнего пуансона в матрице, площадью поперечного сечения матрицы и плотностью порошка. На этом этапе корректировка веса таблетки обычно выполняется путем изменения положения нижнего пуансона. После заполнения матрицы верхний пуансон опускается в матрицу, и порошок одноосно сжимается до пористости от 5 до 20%. Прессование может происходить в одну или две стадии (основное прессование, иногда предварительное прессование или трамбование) и при промышленном производстве происходит очень быстро (500–50 мг на таблетку). Наконец, верхний пуансон вытягивается вверх и из матрицы (декомпрессия), а таблетка выталкивается из матрицы путем поднятия нижнего пуансона до тех пор, пока его верхняя поверхность не окажется на одном уровне с верхней поверхностью матрицы. Этот процесс повторяется для каждой таблетки.

При производстве таблеток возникают несколько основных проблем:

- колебания веса таблетки, обычно вызванные неравномерным потоком порошка из-за плохой текучести порошка;
- колебания дозировки активного фармацевтического ингредиента, вызванные неравномерным распределением АФС в смеси для таблетирования (либо из-за плохого смешивания, либо из-за разделения в процессе);
- прилипание порошковой смеси к инструменту для таблеток из-за недостаточной смазки, изношенного или грязного инструмента, или липкого состава порошка;
- отслоение, сколы и разрушение. Это вызвано тем, что воздух сжимается составом таблетки, а затем расширяется при отпуске пуансона: если это разбивает таблетку на части, это может быть из-за неправильных настроек машины или из-за неправильного состава: либо из-за того, что состав таблетки слишком хрупкий или недостаточно клейкий, или из-за того, что порошок, подаваемый в таблеточный пресс, содержит слишком много воздуха (имеет слишком низкую объемную плотность);

– отслоение также может произойти из-за высокого содержания влаги.

В ходе исследования влияния вспомогательных веществ на технологические свойства таблеток препаратов «Амлопамид» и «Бисопрамид» Стрилец О.П. и Стрельников Л.С. приводят зависимости стойкости таблеток от концентрации МКЦ (рисунок 4), зависимости текучести смеси от концентрации в ней лактозы (рисунок 5), зависимость времени распада мости таблеток от концентрации крахмала картофельного и зависимость силы выталкивания таблеток от содержания стеарата кальция и стеариновой кислоты (рисунок 6) [8]. В статье представлен вывод о благоприятном влиянии наличия вспомогательных веществ на технологические характеристики таблеток. По представленным данным можно сделать выводы:

– увеличение концентрации МКЦ увеличивает стойкость к раздавливанию;

– увеличение концентрации лактозы в сочетании с данными АФС ведет к увеличению текучести смеси;

– увеличение концентрации стеаратов уменьшает силу выталкивания.

В исследовании процесса получения таблеток варфалина исследователи пришли к выводу о том, что положительный эффект был достигнут только при более позднем добавлении стеарата магния в сочетании с более длительным временем перемешивания. Этот факт можно объяснить тем, что частицы варфалина адсорбировались на поверхности частиц стеарата в соответствии с ранее опубликованными результатами. Если стеарат магния присутствует с самого начала смешивания, он нарушает физическую связь между частицами варфалина и наполнителем.

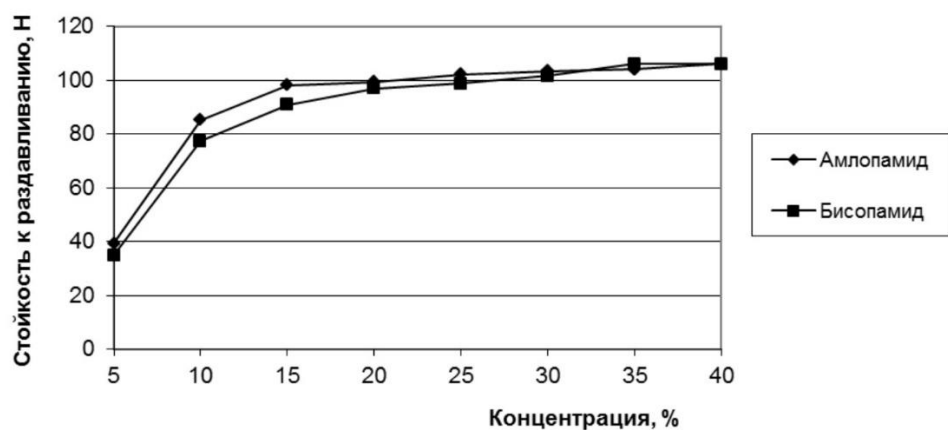


Рисунок 4 – Влияние концентрации МКЦ

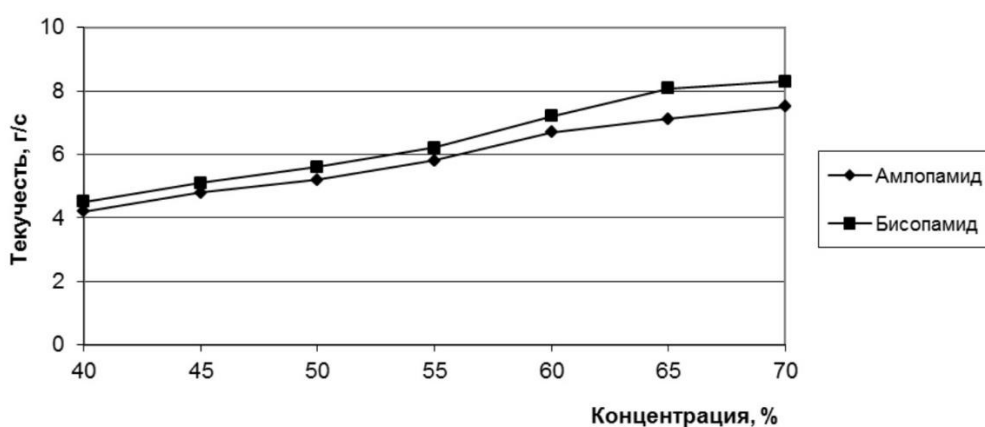


Рисунок 5 – Влияние концентрации лактозы

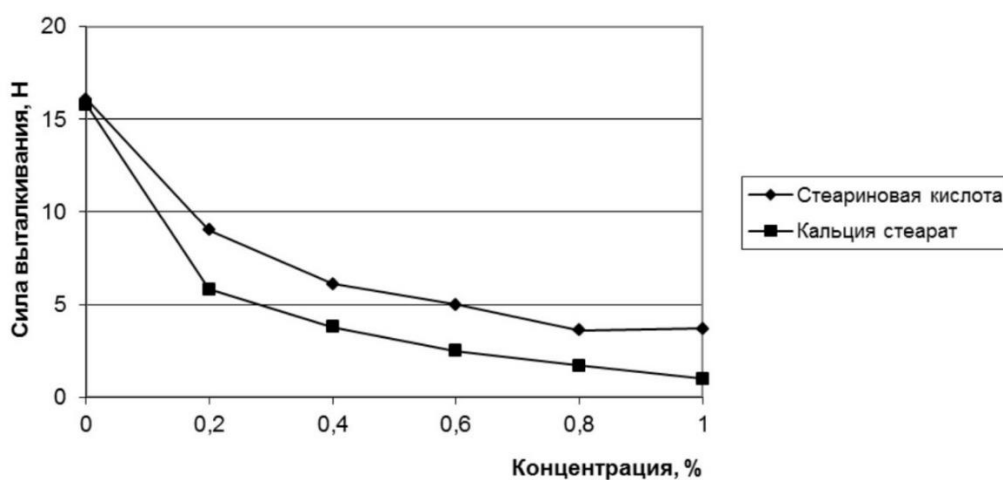


Рисунок 6 – Влияние концентрации стератов

Положительное влияние стеарата магния в ходе процесса исследования констатировали. с более длительным временем гомогенизации, что

согласуется с ранее опубликованными результатами, в которых использовался наполнитель с примерно половиной размера частиц [29].

Результаты показывают, что более позднее добавление стеарата магния вместе с более длительным временем перемешивания при приготовлении сухой смеси оказывает положительное влияние на однородность содержимого таблеток. Однако во время исследования отмечено, что обычно более высокие значения относительных стандартных отклонений для смесей по сравнению с продуктом, вероятно, связаны с ошибкой выборки. В дальнейших исследованиях целесообразно использовать другую методику отбора проб и проверить, окажет ли это изменение существенное влияние на полученные результаты по однородности состава смеси. Другой возможностью может быть использование препарата с другим гранулометрическим составом, что могло бы значительно уменьшить ошибку отбора проб из-за разных физических свойств смеси.

В другой статье, описывающей разработку и производство таблеток варфарина методом прямого прессования порошковых смесей, целью состояло описание влияния размера частиц наполнителя и времени добавления смазки во время смешивания на однородность содержимого в соответствии с требованиями валидации процесса надлежащей производственной практики (GMP). В качестве модельного примера используется процесс производства таблеток прямого прессования, содержащих низкодозовый активный фармацевтический ингредиент (АФС) варфарин, однородность содержимого которого соответствует критериям проверки.

Результаты показывают, что обе оцененные переменные (размер частиц наполнителя и время добавления стеарата) оказали влияние на однородность состава. Наибольшая однородность состава смеси и таблеток отмечена для наполнителя с размером частиц $D_{50} = 152$ мкм в сочетании с стеаратом магния, добавляемым позже в процессе смешивания [28].

Влияние свойств фармацевтических материалов на качество и технологичность лекарственных препаратов широко исследуется [12]. Многие работы направлены на то, чтобы собрать существующую совокупность знаний в общей структуре, чтобы предоставить руководство по выбору подходящих технологий производства для данного лекарственного средства и/или руководство по оптимизации физических свойств лекарственного средства. препарат для облегчения производственных требований для данного способа обработки. Одновременно с этим исследователи стремятся разработать такие методы характеристики, как размер, форма, площадь поверхности, плотность, текучесть и уплотняемость, которые позволяют лучше понять свойства порошков материалов. Для иллюстрирования многомерного анализа в исследовании описано влияние типа сушилок на стабильность вещества. В исследовании нет данных о конкретных типах оборудования. Указано, что высушивание в сушилке 2 идет в распылении, а сушилки 1, 3, 4 имеют стандартный принцип работы. Комбинированный анализ графика оценок и нагрузки показывает, что партии, изготовленные в сушилке 2, имеют более высокую плотность и более низкую пористость, чем остальные. Другие наблюдения авторов, заключаются в том, что сушилки 1 и 4 производят материал с аналогичными свойствами. Материал из сушилки 3 демонстрирует большую изменчивость, чем из других сушилок [16].

Материал в сушилке 2 подвергается как повышенному напору, так и более высокой нагрузке, что приводит к дополнительным силам уплотнения, воздействующим на материал. Это привело к тому, что материал показал более высокую склонность к образованию агрегатов во время сушки, что привело к получению конечного высушенного продукта с повышенной плотностью и уменьшенной пористостью по сравнению с выходом из остальных сушилок. Механизм агрегации материала в сушилке может быть связан с формой его частиц и механизмом разрушения.

Для измерения свойств текучести гранулированных материалов использовались различные методы определения характеристик потока порошка. С помощью многофакторного анализа было продемонстрировано, что различные параметры потока порошка можно классифицировать в соответствии с основными характеристиками порошка, которые они измеряют. Размер частиц, в частности фракция наименьшего размера, определял когезионную способность порошка, которая, в свою очередь, оказывала наибольшее влияние на большинство параметров течения. Форма частиц была важна для параметров потока, которые были более чувствительны к трению между частицами. Добавление смазки, как правило, улучшало все параметры потока, а некоторые из них оказывали большее влияние. Многомерный анализ производственных данных по использованию сушилок в процессах представлен на рисунке 7.

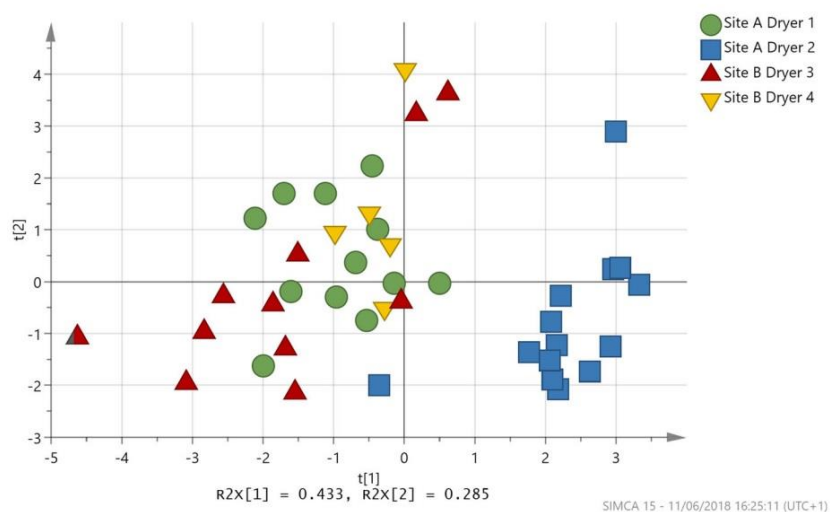


Рисунок 7 – Многомерный анализ производственных данных по использованию сушилок в процессах

Благодаря пониманию лежащих в основе физических характеристик, от которых зависел каждый параметр потока, можно выборочно и эффективно использовать методы характеристики потока для описания различных аспектов сыпучести порошка. Результаты этого исследования также

подчеркивают важность учета условий эксплуатации при сравнении различных методов характеристики потока [18].

Процесс сушки в производстве лекарственных препаратов имеет смысл удаления влаги из материала с заданным конечным значением влажности. Обычно сушка производится при нагревании как промежуточным этапом, так и во время грануляции. Сушка твердых материалов может быть осуществлена разными способами, различие у которых в способе переноса вещества и тепла.

Материал при сушке может подвергаться обычно трем различным типам сушки:

- сушка потоком горячего воздуха или специальной смеси газов;
- сушка нагревом от поверхности аппарата;
- сушка с использованием микроволновой энергии.

Большая часть сушилок, применяемых на фармацевтических производствах, относятся к первому типу, поскольку реализация сушки горячим воздухом наиболее удобный и экономически выгодный метод.

Эффективность процесса сушки зависит от нескольких параметров:

Аппарата сушки:

- размера аппарата;
- типа аппарата.

Метода сушки:

- установленной температуры;
- температуры высушиваемой смеси;
- скорости потока воздуха.

Материала

- физико-химических свойств материала.

Mañа Al-Alí и коллеги провели работу в области исследования влияния методов сушки на текучесть многокомпонентного состава. Параметр текучести смеси является одним из самых важных для проведения

эффективного технологического процесса при производстве твердых готовых лекарственных форм. Авторы в исследовании сравнивали текучесть смеси, используя индекс Кара и коэффициент Хауснера. В качестве объекта исследования выбрана многокомпонентная смесь напроксена натрия, которая была высушена с помощью различных методов сушки.

Смесь напроксена натрия, микрокристаллической целлюлозы и поливинилпирролидона подвергали микроволновой сушке и трем классическим видам сушки: вымораживание, конвекция, вакуум.

В ходе исследования выявили, что наибольшее значение показателей наблюдали при применении микроволновой сушки и сушки вымораживанием, а при конвективной и вакуумной сушке показатели были более низкие.

В статье представлены диаграммы (рисунок 8 и 9), которые отображают корреляцию значений влажности и текучести при каждом типе сушки и параметров соответственно. Слева ось ординат отображает значения коэффициента Хауснера, справа ось ординат отображает индекс Кара, по оси абсцисс слева направо значения влажности для смеси сравнения и смесей высушенных: микроволновой сушкой, вымораживанием, конвекцией, вакуумом.

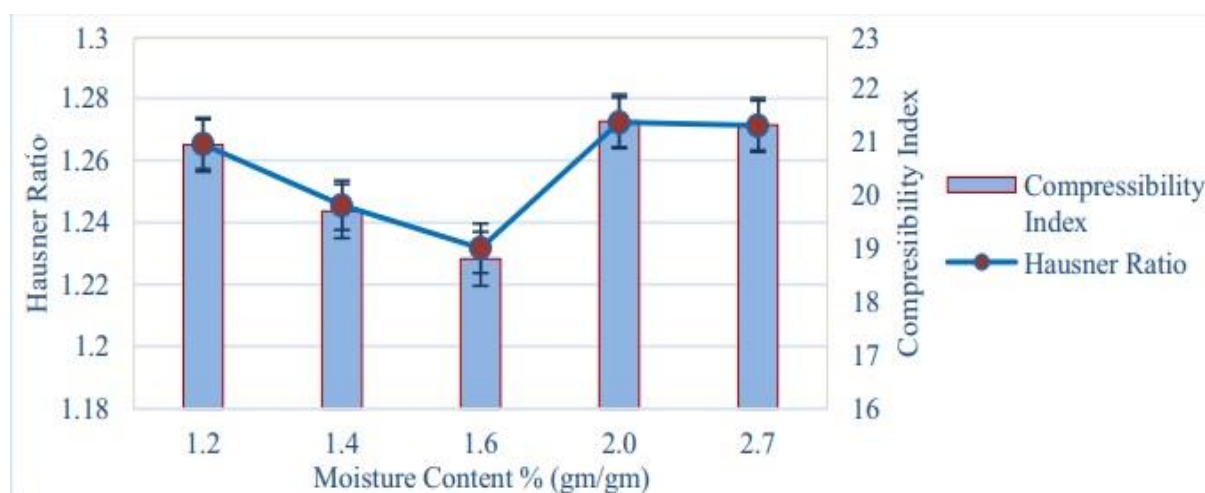


Рисунок 8 – Зависимость индекса Кара и коэффициента Хауснера и влажности при различных видах сушки

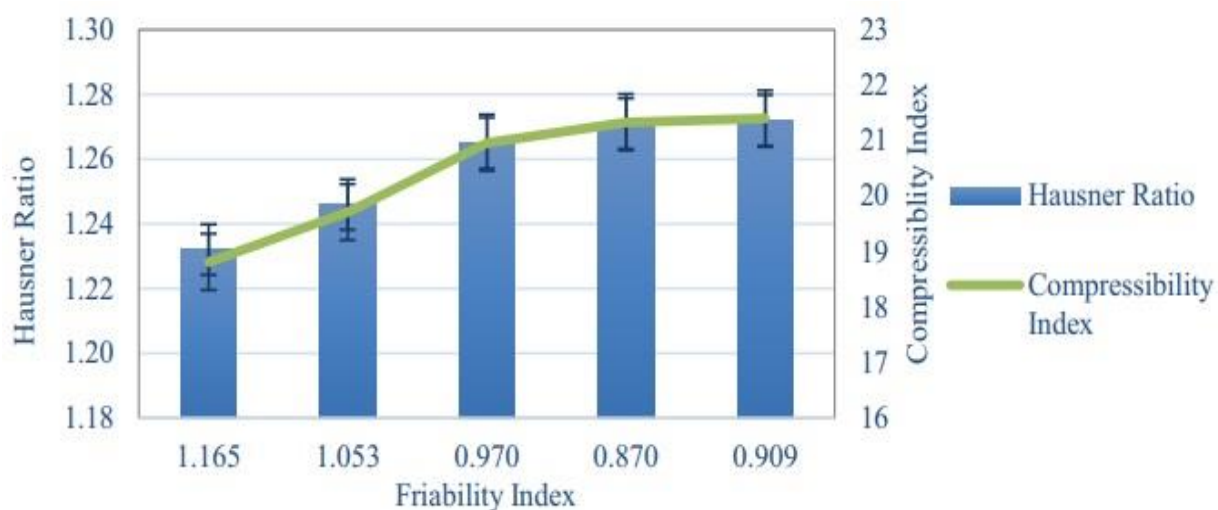


Рисунок 9 – Зависимость индекса Кара и коэффициента Хауснера и текучести смеси при различных видах сушки

Изменения метода сушки может влиять на текучести получаемой смеси для лекарственных препаратов, от типа сушки зависят параметры: размер частиц, удельная площадь поверхности, содержание влаги, рассыпчатость и степень аморфности/кристалличности.

Вспомогательные вещества должны подбираться исходя из инертности по отношению к действующему веществу и физических характеристик. Однако стоит учитывать их влияние на стабильность субстанции, поскольку в течение технологического процесса возможна деградация АФС, что приведет к возрастанию примесей и дефектам продукции. Подбор вспомогательных веществ основывается на необходимые свойства для дальнейшего процесса. Так, например, в патенте на препарат, содержащий бетагистин, при разработке введена лимонная кислота в качестве стабилизирующего вещества [5], [17].

Стабильность субстанции может зависеть от количества влаги, особенно если используется гигроскопичная субстанция. В этом случае используемые вспомогательные вещества подбираются таким образом, чтобы они обладали: хорошей прессуемостью, низкой сорбцией влаги из воздуха, устойчивостью при хранении [13].

Аналогичным образом производят анализ сродства действующих веществ в комбинированных препаратах для снижения вероятности деградации или взаимодействия на отдельных этапах производства [25].

Таким образом провели исследование стабильности при разработке препарата с комбинированным составом рамиприл+лерканидипин. Для проведения эксперимента на стабильность были заложены 28 бинарных модельных смесей, как в сухом, так и в увлажненном виде. Анализ смесей показал, что совмещение данных субстанций возможно, но при условии отсутствия увлажнения рамиприла, а в особенности в присутствии лерканидипина, поскольку в таком случае образуется большее количество примесей. Кроме того, проведено исследование совместимости АФС в таблетке, покрытой пленочной оболочкой. В этом случае изучали все полупродукты. По результату стабильности такого варианта таблеток сделан вывод о необходимости варианта двухслойных таблеток, по причине отсутствия стабильности рамиприла. Уменьшения количества примесей добились путем формирования двухслойных таблеток и при добавлении основного агента к рамиприлу, однако процесс таблетирования оказывает влияние на рост примесей [9].

Вспомогательные вещества могут иметь большое влияние на защиту от влаги действующего вещества. Снижение нестабильности лекарственного средства по причине взаимодействия с влагой охарактеризована несколькими механизмами:

- действие в качестве физического барьера;
- снижение подвижности влаги;
- снижение доступности влаги.

Подробный обзор влияния вспомогательных веществ на защиту от влаги написан Natalia Veronica, Paul Wan Sia Heng и Celine Valeria Liew. В работе описаны ключевые моменты при выборе вспомогательных веществ для препаратов, чувствительных к влаге. Примеры вспомогательных веществ

с предлагаемыми влагозащитными механизмами представлены в таблице 1 [10], [15], [35].

В ходе обзора авторами выделено несколько вспомогательных веществ, которые улучшают стабильность лекарственных средств, в числе которых: крахмал и поливинилпирролидон. Кроме того, рассмотрено влияние аморфных и низкокристаллических вспомогательных веществ по отношению к деградации активной фармацевтической субстанции [35].

Вспомогательные вещества, оказавшиеся способными снижать реакционную способность влаги, обладают такими свойствами, как: низкая активность воды, хорошее сродство к влаге, способность связывать влагу и снижать подвижность влаги. Напротив, эксципиенты с высокой степенью кристалличности играют ограниченную роль в уменьшении деградации лекарственного средства, вызванной влагой.

Этот обзор также включал краткое изложение аналитических методов для оценки активности воды, сорбции влаги, молекулярной подвижности молекул воды и энергии связывания влаги, чтобы обеспечить понимание взаимодействия влаги и вспомогательных веществ. Кроме того, были рассмотрены различные состояния влаги (связанные или несвязанные) и их отношение к стабильности лекарственного средства. В совокупности этот обзор показал, что несвязанная влага или влага с более высокой подвижностью увеличивает деградацию лекарственного средства. Соответственно, аналитические инструменты для оценки подвижности влаги могут быть полезны при определении гидролитической стабильности лекарственных средств в составах [35].

Во время технологического процесса стабилизация субстанции может обеспечиваться наличием вспомогательных веществ, которые способны обратимо связываться с действующим веществом. Использование лимонной кислоты для субстанций обосновано образованием обратимых соединений для снижения доли процесса деградации как во время процесса производства лекарственного средства, так и в течение заявленного срока годности. В этом

случае молекула действующего вещества связывается и предотвращаются в основном процессы окисления.

Использование в качестве кислотного стабилизатора лимонной кислоты отдельно или в смеси с аскорбиновой кислотой предусмотрено, например, в составе препарата на основе бетагистина дигидрохлорида. Патент RU 2 308 941 C1 содержит описание механизма стабилизации бетагистина кислотой, который заключается в связывании неподеленной электронной пары азота, входящего в состав молекулы бетагистина, что приводит к снижению его реакционной способности, и как следствие, придает большую устойчивость к воздействию компонентов воздуха в присутствии влаги [5].

Вспомогательные вещества могут сильно повлиять на фотостабильность активной фармацевтической субстанции. В исследовании по данному вопросу Thoma и Kübler сделали несколько основных заключений. Авторы обнаружили, что используемый растворитель для растворов лекарственных средств способен вызвать различия в кинетике деградации и в продуктах деградации действующего вещества. Вспомогательные вещества, которые обладают способностью поглощать УФ-излучение, выступают в роли фотостабилизаторов. Другие вспомогательные вещества могут значительно ускорять процесс фотодеградации. В результате сделан вывод о необходимости проведения испытаний на фотостабильность как чистой субстанции, так и модельных смесей, содержащих вспомогательные вещества [33].

Аналогичным образом авторам Sherif I. Farag Badawy, Reed C. Williams и Donna L. Gilbert с помощью кислотного агента удалось добиться стабильности разрабатываемого лекарственного средства в твердом виде в присутствии вспомогательных веществ. Цель исследования заключалась в определении возможности нормализации стабильности в условиях при 40°C и 75 % относительной влажности с содержанием безводной лактозы. Действующее вещество DMP 754 является новым препаратом, потенциально

может быть пероральным антитромбоцитарным средством, которое может снизить вероятность и тяжесть образования тромбов в артериях, которые могут привести к сердечным приступам, или инсультам. Данное действующее вещество является стабильным в условиях ускоренного старения, однако при добавлении лактозы безводной происходит ускорение гидролиза как сложноэфирной, так и амидиновой групп. В данном случае на стабильность влияет рН раствора. Насыщенный раствор лактозы имеет рН около 6, а раствор действующего вещества с максимальной стабильностью обладает рН около 4. В соответствии с данным фактом авторы включили в смесь кислотный агент для увеличения кислотности среды с целью повысить стабильность. В результате добавление кислот снижало скорость гидролиза амидиновой группы, и этот эффект был более выражен в случае более сильных кислот. Однако более кислые ингредиенты приводили к более быстрому гидролизу сложноэфирной группы. Исследование проводили в присутствии различных кислотных агентов: лимонной кислоты, fumarовой кислоты, динатрия цитрата, натрия дигидрофосфата, натрия цитрата. По итогу сделан вывод о возможности стабилизировать DMP 754 в твердом состоянии за счет использования соответствующей кислоты, которая регулирует рН микросреды примерно до 4. Кроме того, экспериментально лучшие результаты получили при использовании лимонной кислоты [6], [15].

При исследовании влияния различных технологических параметров на качество препарата заметили несколько их корреляций. На однородность препарата влияет текучесть смеси, которая зависит от вспомогательных веществ в составе. Текучесть может увеличиваться и уменьшаться в зависимости от комбинации компонентов смеси. Кроме того, влияние оказывают стеараты, поскольку может иметь электростатический эффект. Определение необходимого времени перемешивания и оптимальной точки добавления стеаратов увеличивает однородность смеси, что напрямую влияет на конечный продукт. Обнаружено также влияние размера частиц на

качество смеси и сделан вывод о том, что меньший размер частиц определял когезионную способность смеси, а также влиял на параметры потока.

Выводы по разделу: в ходе литературного обзора проведен анализ научных статей по теме стабильности бетагистина, в результате чего выяснили, что субстанция стабильна при более низком значении pH. Далее проведено сравнение составов зарегистрированных аналогов препарата, который показал отличия в использовании лимонной кислоты и в отсутствии лактозы. Отсутствие лактозы является относительным преимуществом для использования людям, имеющим непереносимость лактозы. Наличие кислотного стабилизатора так же наблюдали в патентном обзоре технологий производства препарата. В патентах найдена информация о качественном и количественном характере добавления кислотного стабилизатора. Для оптимизации действующего технологического процесса производства препарата бетагистина выбрано использование в составе кислотного стабилизатора, а именно аскорбиновой кислоты.

2. Расчетная часть

При производстве готовой твердой лекарственной формы бетагистина возникают сложности с показателем «Примеси». После проведения исследования влияния параметров на стабильность субстанции выдвинули предположение об оптимизации состава препарата с целью увеличения стабильности субстанции.

Для стабилизации действующего вещества используют вспомогательные вещества различной природы. Стабилизирующие вещества - вещества, обладающие свойствами предохранять лекарственные препараты от утраты ими качества в результате физического, химического или микробиологического воздействия. Существует деление стабилизаторов в зависимости от их действия:

- вещества, стабилизирующие физико-химические свойства лекарственных препаратов - желатоза, МЦ, натрия-КМЦ, ПВП, аэросил, твин-80;
- вещества, стабилизирующие микробиологические свойства лекарственных препаратов (антисептики и консерванты) - кислота сорбиновая и кислота бензойная используется в пероральных и наружных лекарственных формах;
- вещества, стабилизирующие химические свойства лекарственных препаратов. К ним относят стабилизаторы рН (лимонная кислота, аскорбиновая кислота, натрия гидрокарбонат, боратная, фосфатная буферные системы), антиокислители (натрия сульфит, унитиол, кислота аскорбиновая, токоферол), антикатализаторы-комплесообразователи (трилон-Б, ЭДТА).

Кислотный стабилизатор (кислота лимонная, ее гидратированные формы, их смесь или кислота аскорбиновая) выполняет роль стабилизатора бетагистина за счет дополнительного связывания неподеленной электронной пары азота, входящего в состав молекулы бетагистина, что приводит к

снижению его реакционной способности, и как следствие, большую устойчивость к воздействию компонентов воздуха в присутствии влаги [35].

В ходе патентного обзора найдена информация об альтернативных составах твердой готовой формы бетагистина.

В патенте RU2308941C1 «Твердая лекарственная форма, обладающая гистаминоподобным действием, и способ ее получения» задача по поиску оптимального состава решается тем, что в твердой лекарственной форме средства, содержащей в качестве активного фармацевтического начала бетагистин, содержатся целевые добавки: микрокристаллическая целлюлоза, сахар молочный, аэросил, кислотный стабилизатор, вещество-дезинтегрант, скользящие вещества при следующем соотношении ингредиентов в таблице 10.

Таблица 10 – Процентное соотношение компонентов смеси

Компонент	Часть, % мас.
Бетагистина гидрохлорид	4-16
Микрокристаллическая целлюлоза	25-70
Кислотный стабилизатор	1-3
Аэросил	1-10
Вещество-дезинтегрант	2-10
Скользящие вещества	1,2-5
Сахар молочный	Остальное.

Исходя из информации в данном патенте кислотный стабилизатор добавляется в размере 1-3 % мас..

В качестве стабилизатора используют лимонную кислоту. Кроме того, в патенте WO2015053620A1 «Состав бетагистина» указано, что химическими стабилизаторами могут быть регуляторы pH, такие как лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, их смеси и т.п..

Кроме того, в патентах представлен технологический процесс получения твердой готовой формы, который имеет общие черты с действующим технологическим процессом на ООО «ОЗОН».

В ходе патентного обзора проведено сравнение данных технологий и сделан вывод о целесообразности добавления кислотного стабилизатора (таблица 4).

Введение кислоты позволит увеличить норму влажности для гранулята, поскольку действующее вещество будет стабилизировано.

Увеличение данной нормы позволит сократить время сушки гранулята, что должно привести к положительному экономическому эффекту, поскольку в данном решении не требуется замена оборудования.

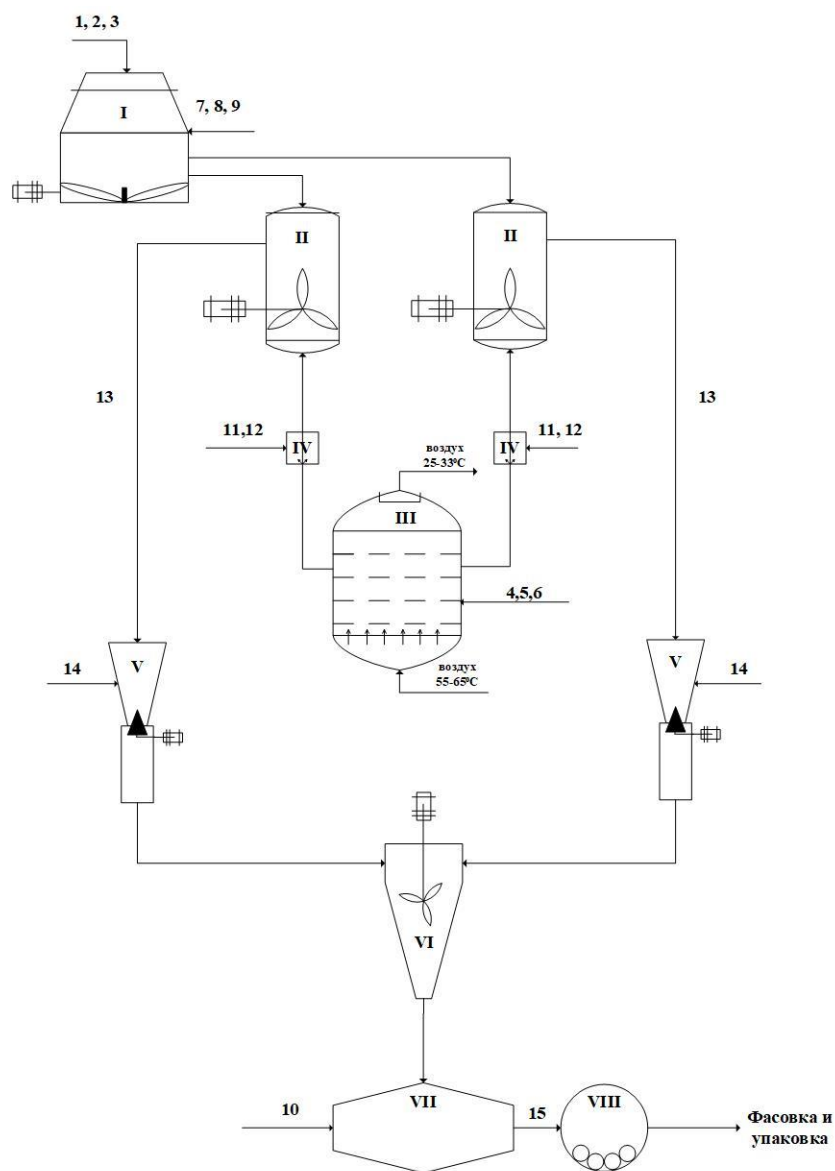
Технологический процесс представлен в таблице 12 и на рисунке 10 представлена технологическая схема. Для содержания стабилизатора в смеси выберем среднее значение: 2 % мас., исходя из пропорций обновленный состав представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Массовый состав препарата «Бетагистин»

Компонент	Утвержденный состав	Предлагаемый состав
Бетагистин дигидрохлорид, мг	24,00	24,00
Аскорбиновая кислота, мг	-	6,00
Целлюлоза микрокристаллическая, мг	70,5	70,5
Лактозы моногидрат, мг	129,0	129,0
Кремния диоксид коллоидный, мг	1,50	1,50
Магния стеарат	3,00	3,00
Крахмал кукурузный	30,00	30,00
Коповидон	27,00	27,00
Карбоксиметилкрахмал натрия	15,00	15,00
Масса таблетки, мг	300,00	306,00

Таблица 12 – Краткое описание производственного процесса

Стадия	Компонент	Процесс
Подготовка смеси опудривателей	Кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, карбоксиметилкрахмал натрия	Смешение компонентов.
Приготовление гранулирующих растворов		
Приготовление раствора «А»	Вода очищенная, бетагистина дигидрохлорид, коповидон	Растворение бетагистина дигидрохлорида в воде очищенной, затем добавление коповидона.
Приготовление раствора «Б»	Вода очищенная, коповидон	Растворение коповидона в воде очищенной.
Приготовление смеси для таблетирования	Лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлозу микрокристаллическую	Смешение компонентов.
Приготовление гранулята	Смесь для таблетирования, гранулирующие растворы «А» и «Б»	1 этап: Смесь для таблетирования гранулируют при подаче половины гранулирующего раствора «А». Сушка гранулята происходит до получения остаточной влажности не более 5,0%. 2 этап: Продолжают гранулирование при подаче половины гранулирующего раствора «А». Сушка гранулята происходит до получения остаточной влажности не более 5,0%. 3 этап: Продолжают гранулирование при подаче гранулирующего раствора «Б». Сушка гранулята происходит до получения остаточной влажности не более 5,0%.
Усреднение и опудривание	Гранулят, смесь опудривателей.	Последовательно и аккуратно производят калибровку и опудривание гранулята.
Процесс таблетирования на роторном таблетпрессе КР400/45	Смесь для таблетирования	Таблетирование смеси.



№	Обозначение	№	Обозначение
1	Кремния диоксид коллоидный	9	Целлюлоза микрокристаллическая
2	Магния стеарат	10	Смесь для опудривания
3	Карбоксиметилкрахмал натрия	11	Гранулирующий раствор «А»
4	Вода очищенная	12	Гранулирующий раствор «Б»
5	Коповидон	13	Смесь для таблетирования (гранулирования)
6	Бетагистина дигидрохлорид	14	Гранулят
7	Лактозы моногидрат	15	Смесь для таблетирования
8	Крахмал кукурузный		
I	Высокоскоростной смеситель-гранулятор KSM-50	V	Конусная мельница ЛМ-МС-130
II	Установка ЛМ-G10	VI	Вертикальный осциллятор ЛМ-MV
III	Реактор FUS-100	VII	Двухконусный смеситель ЛМ-WM500
IV	Насосы	VIII	Роторный таблетпресс КР400/45.

Рисунок 10 – Технологическая схема производства препарата «Бетагистин»

В результате обзора для технологического процесса выдвинута следующая оптимизация:

- изменение состава с добавлением кислотного стабилизатора в количестве 1-3 % мас;
- использование аскорбиновой кислоты в качестве стабилизатора;
- изменение нормы влажности третьего этапа сушки гранулята.

2.1 Материальный баланс

Исходные данные по загрузке компонентов представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Карта веса сырья

Компонент	Утвержденный состав	Предлагаемый состав
Бетагистин дигидрохлорид, кг	$12,000 \cdot 2 = 24,000$	$12,000 \cdot 2 = 24,000$
Аскорбиновая кислота, кг	-	$3,000 \cdot 2 = 6,000$
Целлюлоза микрокристаллическая, кг	$7,050 \cdot 10 = 70,500$	$7,050 \cdot 10 = 70,500$
Лактозы моногидрат, кг	$12,900 \cdot 10 = 129,000$	$12,900 \cdot 10 = 129,000$
Кремния диоксид коллоидный, кг	1,500	1,500
Магния стеарат, кг	3,000	3,000
Крахмал кукурузный, кг	$3,300 \cdot 10 = 33,000$	$3,300 \cdot 10 = 33,000$
Коповидон (в р-р А), кг	$9,000 \cdot 2 = 18,000$	$9,000 \cdot 2 = 18,000$
Коповидон (в р-р Б), кг	$4,500 \cdot 2 = 9,000$	$4,500 \cdot 2 = 9,000$
Карбоксиметилкрахмал натрия, кг	15,000	15,000
Вода очищенная (в р-р А), кг	$60,000 \cdot 2 = 120,000$	$60,000 \cdot 2 = 120,000$
Вода очищенная (в р-р Б), кг	$40,500 \cdot 2 = 81,000$	$40,500 \cdot 2 = 81,000$
Сумма	504,000	510,000

В таблице представлен состав компонентов для производства лекарственного препарата бетагистина:

- столбец с утвержденным составом содержит информацию о действующем составе препарата,
- столбец с предлагаемым составом содержит информацию об оптимизированном составе с учетом содержания аскорбиновой кислоты в количестве 6 кг.

2.1.1. Расчет для 1 стадии

Кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, карбоксиметилкрахмал натрия

Исходные данные по параметрам подготовки смеси опудривателей:

- масса кремния диоксида коллоидного $G_1 = 1,500$ кг;
- масса магния стеарата $G_2 = 3,000$ кг;
- масса карбоксиметилкрахмала натрия $G_3 = 15,000$ кг;
- потери при производстве 2 %.

Уравнение материального баланса имеет вид (1):

$$G_1 + G_2 + G_3 = G_{\text{опудр смесь}} + G_{\text{потери}} \quad (1)$$

где $G_{\text{опудр смесь}}$ – масса получаемой смеси опудривателей;

G_1 – масса кремния диоксида коллоидного;

G_2 – масса магния стеарата;

G_3 – масса карбоксиметилкрахмала натрия;

$G_{\text{потери}}$ – масса потерь во время процесса.

Массу получаемой смеси опудривателей находим по формуле (2):

$$G_{\text{опудр смесь}} = G_1 + G_2 + G_3 - G_{\text{потери}} \quad (2)$$

Произведем расчет потерь, которые составляют 2 %, по формуле (3):

$$G_{\text{потери}} = (G_1 + G_2 + G_3) \cdot 0,02 \quad (3)$$

Результат расчета по формуле (3):

$$G_{\text{потери}} = (1,500 + 3,000 + 15,000) \cdot 0,02 = 0,390 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу смеси опудривателей (по формуле 2):

$$G_{\text{опудр смесь}} = 1,500 + 3,000 + 15,000 - 0,390 = 19,110 \text{ кг}$$

На основании проведенных расчетов составим материальный баланс первой стадии (таблица 14).

Таблица 14 – Материальный баланс первой стадии

Приход			Расход		
Компонент	Масса, кг	Содержание, %	Компонент	Масса, кг	Содержание, %
Кремния диоксид коллоидный	1,500	7,7	Смесь опудривателей	19,110	98,0
Магния стеарат	3,000	15,4	Потери	0,390	2,0
Карбоксиметилкрахмал натрия	15,000	76,9	-	-	-
Итого:	19,500	100,0	Итого:	19,500	100,0

По приведенным данным на основе расчета получили 19,110 кг смеси опудривателей.

2.1.2. Расчет для 2 стадии

Исходные данные по параметрам приготовления гранулирующего раствора «А»:

- масса бетагистина дигидрохлорида $G_4 = 24,000$ кг;
- масса воды очищенной $G_{5a} = 120,000$ кг;
- масса коповидона $G_{6a} = 18,000$ кг;
- масса кислоты аскорбиновой $G_7 = 6,000$ кг;
- потери при производстве 2 %.

Уравнение материального баланса имеет вид (4):

$$G_4 + G_{5a} + G_{6a} + G_7 = G_{\text{гр р-р А}} + G_{\text{потери}} \quad 4)$$

где $G_{\text{гр р-р А}}$ – масса получаемого гранулирующего раствора «А»;

G_4 – масса бетагистина дигидрохлорида;

G_5 – масса воды очищенной;

G_6 – масса коповидона;

G_7 – масса кислоты аскорбиновой;

$G_{\text{потери}}$ – масса потерь во время процесса.

Массу получаемого гранулирующего раствора «А» находим по формуле (5):

$$G_{\text{гр р-р А}} = G_4 + G_{5a} + G_{6a} + G_7 - G_{\text{потери}}, \quad 5)$$

Произведем расчет потерь, которые составляют 2 %, по формуле (6):

$$G_{\text{потери}} = (G_4 + G_{5a} + G_{6a} + G_7) \cdot 0,02 \quad (6)$$

Результат расчета по формуле (6):

$$G_{\text{потери}} = (24,000 + 120,000 + 18,000 + 6,000) \cdot 0,02 = 3,360 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу гранулирующего раствора «А» по формуле (5):

$$G_{\text{гр р-р А}} = 24,000 + 120,000 + 18,000 + 6,000 - 3,360 = 164,640 \text{ кг}$$

На основании проведенных расчетов составим материальный баланс второй стадии для гранулирующего раствора «А» (таблица 15).

Таблица 15 – Материальный баланс приготовления гранулирующего раствора «А»

Приход			Расход		
Компонент	Масса, кг	Содержание, %	Компонент	Масса, кг	Содержание, %
Бетагистина дигидрохлорид	24,000	14,3	Гранулирующий раствор «А»	164,640	98,0
Вода очищенная	120,000	71,4	Потери	3,360	2,0
Коповидон	18,000	10,7	-	-	-
Кислоты аскорбиновой	6,000	3,6	-	-	-
Итого:	168,000	100,0 %	Итого:	168,000	100,0 %

Исходные данные по параметрам приготовления гранулирующего раствора «Б»:

- масса воды очищенной $G_{56} = 81,000$ кг;
- масса коповидона $G_{66} = 9,000$ кг;
- потери при производстве 2 %.

Уравнение материального баланса имеет вид (7):

$$G_{56} + G_{66} = G_{\text{гр п-р Б}} + G_{\text{потери}} \quad (7)$$

где $G_{\text{гр п-р Б}}$ – масса получаемого гранулирующего раствора «Б»;

G_{56} – масса воды очищенной;

G_{66} – масса коповидона;

$G_{\text{потери}}$ – масса потерь во время процесса.

Массу получаемого гранулирующего раствора «Б» находим по формуле (8):

$$G_{\text{гр п-р Б}} = G_{56} + G_{66} - G_{\text{потери}} \quad (8)$$

Произведем расчет потерь, которые составляют 2 %, по формуле (9):

$$G_{\text{потери}} = (G_4 + G_5 + G_6 + G_7) \cdot 0,02 \quad (9)$$

Результаты расчета по формуле (9):

$$G_{\text{потери}} = (81,000 + 9,000) \cdot 0,02 = 1,800 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу гранулирующего раствора «Б» по формуле (8):

$$G_{\text{гр р-р А}} = 81,000 + 9,000 - 1,800 = 88,200 \text{ кг}$$

На основании проведенных расчетов составим материальный баланс второй стадии для гранулирующего раствора «Б» (таблица 16).

Таблица 16 – Материальный баланс приготовления гранулирующего раствора «Б»

Приход			Расход		
Компонент	Масса, кг	Содержание, %	Компонент	Масса, кг	Содержание, %
Вода очищенная	81,000	90,0	Гранулирующий раствор «Б»	88,200	98,0
Коповидон	9,000	10,0	Потери	1,800	2,0
Итого:	90,000	100,0	Итого:	90,000	100,0

Исходя из представленных данных на основе расчетов получили 88,200 кг гранулирующего раствора «Б».

2.1.3 Расчет для 3 стадии

Исходные данные по параметрам приготовления смеси для таблетирования:

- масса лактозы моногидрата $G_8 = 129,000$ кг;
- масса крахмала кукурузного $G_9 = 33,000$ кг;
- масса целлюлозы микрокристаллической $G_{10} = 70,500$ кг;
- потери при производстве 2 %.

Уравнение материального баланса имеет вид (10):

$$G_8 + G_9 + G_{10} = G_{\text{смесь таблеток}} + G_{\text{потери}} \quad (10)$$

где $G_{\text{смесь таблеток}}$ – масса получаемой смеси для таблетирования;

G_8 – масса лактозы моногидрата;

G_9 – масса крахмала кукурузного;

G_{10} – масса целлюлозы микрокристаллической;

$G_{\text{потери}}$ – масса потерь во время процесса.

Массу получаемой смеси для таблетирования находим по формуле (11):

$$G_{\text{смесь таблеток}} = G_8 + G_9 + G_{10} - G_{\text{потери}} \quad (11)$$

Произведем расчет потерь, которые составляют 2 %, по формуле (12):

$$G_{\text{потери}} = (G_8 + G_9 + G_{10}) \cdot 0,02 \quad (12)$$

Результаты расчета по формуле (12):

$$G_{\text{потери}} = (129,000 + 33,000 + 70,500) \cdot 0,02 = 4,650 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу смеси для таблетирования по формуле (11):

$$G_{\text{смесь таблеток}} = 129,000 + 33,000 + 70,500 - 4,650 = 227,850 \text{ кг}$$

На основании проведенных расчетов составим материальный баланс третьей стадии для смеси для таблетирования (таблица 17).

Таблица 17 – Материальный баланс приготовления смеси для таблетирования

Приход			Расход		
Компонент	Масса, кг	Содержание, %	Компонент	Масса, кг	Содержание, %
Лактозы моногидрат	129,000	55,5	Смесь для таблетирования	227,850	98,0
Крахмал кукурузный	33,000	14,2	Потери	4,650	2,0
Целлюлоза микрокристаллическая	70,500	30,3	-	-	-
Итого:	232,500	100,0	Итого:	232,500	100,0

По полученным данным на основе расчетов получили 227,850 кг смеси для таблетирования с учетом 4,650 кг потерь.

2.1.4 Расчет для 4 стадии

Исходные данные по параметрам приготовления гранулята:

- масса смеси для таблетирования $G_{\text{смесь таблет}} = 227,850$ кг;
- масса гранулирующего раствора «А» $G_{\text{гр р-р А}} = 164,640$ кг;
- масса гранулирующего раствора «Б» $G_{\text{гр р-р Б}} = 88,200$ кг;
- остаточное содержание воды 5 % для всех трех этапов;
- потери при производстве 2 %.

Уравнение материального баланса имеет вид (13):

$$G_{\text{смесь таблет}} + G_{\text{гр р-р А}} + G_{\text{гр р-р Б}} = G_{\text{гранулят}} + G_{\text{вода}} + G_{\text{потери}} \quad (13)$$

где $G_{\text{гранулят}}$ – масса получаемого гранулята;

$G_{\text{смесь таблет}}$ – масса смеси для таблетирования;

$G_{\text{гр р-р А}}$ – масса гранулирующего раствора «А»;

$G_{\text{гр р-р Б}}$ – масса гранулирующего раствора «Б»;

$G_{\text{вода}}$ – масса испаренной воды во время процесса;

$G_{\text{потери}}$ – масса потерь во время процесса.

Массу получаемого гранулята для таблетирования находим по формуле (14):

$$G_{\text{гранулят}} = G_{\text{смесь таблет}} + G_{\text{гр р-р А}} + G_{\text{гр р-р Б}} - G_{\text{вода}} - G_{\text{потери}} \quad (14)$$

Произведем расчет потерь, которые составляют 2 %, по формуле (15):

$$G_{\text{потери}} = (G_{\text{смесь таблет}} + G_{\text{гр р-р А}} + G_{\text{гр р-р Б}}) \cdot 0,02 \quad (15)$$

Результаты расчета по формуле (15):

$$G_{\text{потери}} = (227,850 + 164,640 + 88,200) \cdot 0,02 = 9,614 \text{ кг}$$

Произведем расчет воды, выделившейся при сушке, исходя из содержания в гранулирующих растворах, по формуле (16):

$$G_{\text{воды}} = (G_{\text{гр р-р А}} \cdot \omega_{\text{вода А}} - (G_{\text{гр р-р А}} \cdot \omega_{\text{вода А}} \cdot \varphi_{1,2})) + (G_{\text{гр р-р Б}} \cdot \omega_{\text{вода Б}} - (G_{\text{гр р-р Б}} \cdot \omega_{\text{вода Б}} \cdot \varphi_3)), \quad (16)$$

где $G_{\text{воды}}$ – масса воды, выделившейся при сушке;

$G_{\text{гр р-р А}}$ – масса гранулирующего раствора «А»;

$G_{\text{гр р-р Б}}$ – масса гранулирующего раствора «Б»;

$\omega_{\text{вода А}}, \omega_{\text{вода Б}}$ – массовая доля воды в материальном балансе для воды в гранулирующем растворе «А» и «Б»;

$\varphi_{1,2}, \varphi_3$ – остаточная влажность гранулята на этапах 1, 2, 3.

Результаты расчета по формуле (16):

$$G_{\text{воды}} = (164,640 \cdot 0,714 - (164,640 \cdot 0,714 \cdot 0,05)) + (88,200 \cdot 0,9 - (88,200 \cdot 0,9 \cdot 0,05)) = 187,086 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу гранулята по формуле (14):

$$G_{\text{гранулят}} = 227,850 + 164,640 + 88,200 - 187,086 - 9,614 = 283,990 \text{ кг}$$

На основании проведенных расчетов составим материальный баланс четвертой стадии для гранулята (таблица 18).

Таблица 18 – Материальный баланс приготовления гранулята

Приход			Расход		
Компонент	Масса, кг	Содержание, %	Компонент	Масса, кг	Содержание, %
Смесь для таблетирования	227,850	55,5	Гранулят	283,990	59,1
Гранулирующий раствор «А»	164,640	14,2	Потери	9,614	2,0
Гранулирующий раствор «Б»	88,200	30,3	Вода	187,086	38,9
Итого:	480,690	100,0	Итого:	480,690	100,0

По данным расчета получили:

- 283,990 кг гранулята,
- 187,086 кг удаленной воды,
- 9,614 кг потерь.

2.1.5 Расчет для 5 стадии

Исходные данные по параметрам усреднения и опудривания с получением смеси для таблетирования:

- масса гранулята $G_{\text{гранулят}} = 283,990$ кг;
- масса смеси опудривателей $G_{\text{опудр смесь}} = 19,110$ кг;
- потери при калибровке и опудривании 2 %.

Уравнение материального баланса имеет вид (17):

$$G_{\text{гранулят}} + G_{\text{опудр смесь}} = G_{\text{смесь таблет}} + G_{\text{потери}} \quad (17)$$

где $G_{\text{гранулят}}$ – масса гранулята;

$G_{\text{смесь таблет}}$ – масса получаемой смеси для таблетирования;

$G_{\text{опудр смесь}}$ – масса смеси опудривателей;

$G_{\text{потери}}$ – масса потерь во время процесса.

Массу получаемой смеси для таблетирования находим по формуле (18):

$$G_{\text{смесь таблет}} = G_{\text{гранулят}} + G_{\text{опудр смесь}} - G_{\text{потери}} \quad (18)$$

Произведем расчет потерь, которые составляют 2 %, по формуле (19):

$$G_{\text{потери}} = (G_{\text{гранулят}} + G_{\text{опудр смесь}}) \cdot 0,02 \quad (19)$$

Результаты расчета:

$$G_{\text{потери}} = (283,990 + 19,110) \cdot 0,02 = 6,062 \text{ кг}$$

Рассчитаем массу получаемой смеси для таблетирования по формуле (18):

$$G_{\text{см таблет}} = 283,990 + 19,110 - 6,062 = 297,038 \text{ кг}$$

На основании проведенных расчетов составим материальный баланс пятой стадии для получаемой смеси для таблетирования (таблица 19).

Таблица 19 – Материальный баланс приготовления смеси для таблетирования

Приход			Расход		
Компонент	Масса, кг	Содержание, %	Компонент	Масса, кг	Содержание, %
Гранулят	283,990	93,7	Смесь для таблетирования	297,038	98,0
Смесь опудривателей	19,110	6,3	Потери	6,062	2,0
Итого:	303,100	100,0	Итого:	303,100	100,0

По данным расчета получили 297,038 кг смеси для таблетирования с учетом 6,062 кг потерь.

2.1.6 Расчет для 6 стадии

В ходе процесса таблетирования отсеивается 0,5 % брака. Масса потери рассчитывается по формуле (20):

$$G_{\text{потери}} = G_{\text{смесь таблет}} \cdot 0,005 \quad (20)$$

Масса потери составит:

$$G_{\text{потери}} = 297,038 \cdot 0,005 = 1,485 \text{ кг}$$

Выход готового продукта рассчитывается по формуле (21):

$$G_{\text{табл}} = G_{\text{смесь таблет}} - G_{\text{потери}} \quad (21)$$

Выход готового продукта составит:

$$G_{\text{табл}} = 297,038 - 1,485 = 295,553 \text{ кг}$$

В итоге расчетов получили выход целевого продукта 295,553 кг с учетом потерь 1,485 кг. Соответственно для расчета экономической эффективности принимаем данное значение.

2.2 Экономическая эффективность

В результате работы предложена оптимизация процесса за счет включения в состав аскорбиновой кислоты, увеличения нормы влажности гранулята.

В результате предлагаемой оптимизации ожидаются:

- увеличение себестоимости продукции в виду добавления вспомогательного вещества и необходимости проведения регистрации препарата заново;
- уменьшение энергетических затрат на высушивание гранулята на третьем этапе;
- уменьшение количества бракованной продукции за счет снижения содержания примесей в виду наличия кислотного стабилизатора.

На данный момент себестоимость 1 кг таблеток составляет 7500 руб, т.е. вся загрузка имеет стоимость в соответствии с формулой 22:

$$\text{Стоимость} = G_{\text{табл}} \cdot Ц, \quad (22)$$

где Стоимость – себестоимость полученного продукта, руб;

$G_{\text{табл}}$ – выход готового продукта, кг;

Ц – себестоимость 1 кг продукции, руб.

$$\text{Стоимость} = 295,553 \cdot 7500 = 2216648 \text{ руб}$$

Таким образом, при забраковке одной партии готовой продукции производство понесет потери в размере 2,2 млн руб.

При добавлении в состав аскорбиновой кислоты себестоимость увеличится на стоимость необходимого количества кислоты по формуле 23:

$$C_{\text{аск к-та 2}} = G_{\text{аск к-та}} \cdot C_{\text{аск к-та}}, \quad (23)$$

где $C_{\text{аск к-та 2}}$ – стоимость необходимого количества аскорбиновой кислоты, руб,

$G_{\text{аск к-та}}$ – количество аскорбиновой кислоты для загрузки, кг;

$C_{\text{аск к-та}}$ – стоимосьть 1 кг аскорбиновой кислоты, руб.

$$C_{\text{аск к-та 2}} = 6,000 \cdot 4450 = 26700 \text{ руб}$$

Стоимость одной серии составит по формуле 24:

$$\text{Стоимость}_2 = G_{\text{табл}} \cdot C + C_{\text{аск к-та 2}} \quad (24)$$

где Стоимость – себестоимость полученного продукта,

$G_{\text{табл}}$ – выход готового продукта,

C – себестоимость 1 кг продукции;

$C_{\text{аск к-та 2}}$ – стоимосьть необходимого количества аскорбиновой кислоты, руб.

$$\text{Стоимость}_2 = 295,553 \cdot 7500 + 26700 = 2243348 \text{ руб}$$

При внесении изменения в состав препарата необходимо заново регистрировать препарат на территории России, то есть получать регистрационное удостоверение. Общая стоимость пошлин, не включая этап работ, составляет 325000 руб.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод о том, что внесение изменения в состав является достаточно затратным решением, но при этом уменьшается количество брака продукции за счет стабилизации

действующего вещества посредством кислотного стабилизатора. Данное решение должно привести к положительному экономическому эффекту за счет снижения количества забракованных серий по показателю «Примеси».

Выводы по разделу: в расчетной части работы представлена принципиальная технологическая схема действующего процесса производства препарата бетагистина, на которой видно основные стадии производства. При этом оптимизация процесса касается двух этапов: начального – происходит добавление аскорбиновой кислоты в раствор с субстанцией, и этапа гранулирования, в котором при стабилизации действующего вещества не требуется поддержания низкой нормы влажности и порог может быть увеличен до 5,0 %. В результате приведен расчет материального баланса для каждого этапа производства таблеток и проведен анализ экономической эффективности решения. Поскольку при изменении состава необходим новая регистрация препарата для получения регистрационного удостоверения, то оптимизация будет являться достаточно затратным процессом. Но при использовании кислотного стабилизатора увеличивается качество конечного продукта по показателю «Примеси» при выпуске продукции и при ее хранении, что снижает потери производства при браковке серий препарата. В результате показано, что предложенная оптимизация процесса производства лекарственного препарата бетагистина представляет собой материально затратное решение, но с точки зрения проблемы с показателем «Примеси» данное решение является оптимальным решением возникающей проблемы.

Заключение

В ходе исследования проведен анализ стабильности бетагистина дигидрохлорида с помощью литературных источников. В литературе описаны основные примеси, которые могут возникать при деградации субстанции, а так же условия деградации соединения. В результате анализа данных исследований выявили, что препарат не стабилен в щелочной среде. На данный момент на производстве не контролируется рН растворов, в результате сделан вывод о необходимости поддержания кислотной среды для увеличения стабильности препарата во время производства и в течение его срока годности.

Далее проведено сравнение зарегистрированных составов аналогов бетагистина, в ходе которого выявлено отличие от состава препарата ООО «Озон» в наличии лимонной кислоты или отсутствии лактозы.

В ходе анализа влияния вспомогательных веществ показана сильная зависимость технологических характеристик смеси и качества получаемой продукции.

В патентном обзоре приведены технологические процессы производства таблеток бетагистина и проведено сравнение с действующим процессом на площадке ООО «Озон». При сравнении выявлено отличие в использовании в аналогах кислотного стабилизатора и другой температуры сушки гранулята. В результате сделан вывод о том, что для оптимизации процесса необходимо изменить состав для обеспечения стабильности препарата.

По итогу первого раздела представили вариант оптимизации технологического процесса с целью улучшения динамики по показателю примеси в новых сериях твердой готовой форме и на протяжении срока хранения. Для оптимизации процесса предложено изменение состава с введением в него кислотного стабилизатора, который теоретически уменьшит степень деградации препарата во время производства и во время

его срока годности. В следствие этого предложено изменение параметров, а именно увеличение нормы влажности на третьем этапе сушки гранулята.

Для оптимизации предложены два изменения:

- введение аскорбиновой кислоты в этап приготовления гранулирующего раствора «А»;

- изменение нормы влажности гранулята на третьем этапе гранулирования: с 1,0-2,0 % увеличить до 5,0 % остаточной влажности.

В результате предлагаемой оптимизации ожидаются:

- увеличение себестоимости продукции в виду добавления вспомогательного вещества и необходимости проведения регистрации препарата заново;

- уменьшение энергетических затрат на высушивание гранулята на третьем этапе;

- уменьшение количества бракованной продукции за счет снижения содержания примесей в виду наличия кислотного стабилизатора.

Во второй части работы представлена принципиальная технологическая схема действующего процесса производства препарата бетагистина, на которой видно основные стадии производства. При этом оптимизация процесса касается двух этапов: начального – происходит добавление аскорбиновой кислоты в раствор с субстанцией, и этапа гранулирования, в котором при стабилизации действующего вещества не требуется поддержания низкой нормы влажности и порог может быть увеличен до 5,0 %. В результате приведен расчет материального баланса для каждого этапа производства таблеток и проведен анализ экономической эффективности решения. Поскольку при изменении состава необходим новая регистрация препарата для получения регистрационного удостоверения, то оптимизация будет являться достаточно затратным процессом. Но при использовании кислотного стабилизатора увеличивается качество конечного продукта по показателю «Примеси» при выпуске продукции и при ее хранении, что снижает потери производства при браке серий препарата.

Список используемой литературы

1. Алексеев К. В. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ 2019. № 43 (3). С. 43–45.
2. Васильев А. Н. Качество Лекарственных Препаратов 2014. С. 14–24.
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
4. Ищенко В. И. Промышленная Технология Лекарственных Средств // 2012. 2012. С. 567.
5. Кучугурин В. А. Твердая лекарственная форма, обладающая гистаминоподобным действием, и способ ее получения // 2006. № 19. С. 1–7.
6. Монинец И. Производство твердых лекарственных форм 2005.
7. Соколов А. В., Липатова И. С. Оригинальные препараты и дженерики: проблема выбора // Медицинские технологии. 2010. (2). С. 44–48.
8. Стрилец О. П. Исследование влияния вспомогательных веществ // человек и его здоровье. 2014. № 2 (7). С. 107–15.
9. Шадрин А. А. Исследование химической совместимости двух субстанций в дной комбинированной лекарственной форме // Прикладная Биохимия И Микробиология. 2005. № 5 (41). С. 662–668.
10. Ahlneck C., Zografí G. The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state // International Journal of Pharmaceutics. 1990. № 2–3 (62). С. 87–95.
11. Anderson C. A., Velez N. L. Blending and characterization of pharmaceutical powders / C. A. Anderson, N. L. Velez, Springer International Publishing, 2018. 233–275 с.
12. Badawy S. Effect of processing and formulation variables on the stability of a salt of a weakly basic drug candidate // Pharmaceutical Development and Technology. 2004. № 3 (9). С. 239–245.
13. Badawy S. I. F. Wet granulation and chemical stability of drug products / S. I. F. Badawy, Elsevier Inc., 2018. 149–172 с.

14. Bose S., Bogner R. H. Solventless pharmaceutical coating processes: A review // *Pharmaceutical Development and Technology*. 2007. № 2 (12). C. 115–131.
15. Farag Badawy S. I., Williams R. C., Gilbert D. L. Effect of different acids on solid-state stability of an ester prodrug of a IIb/IIIa glycoprotein receptor antagonist // *Pharmaceutical Development and Technology*. 1999. № 3 (4). C. 325–331.
16. Ferreira A. P. Enhanced Understanding of Pharmaceutical Materials Through Advanced Characterisation and Analysis // *AAPS PharmSciTech*. 2018. № 8 (19). C. 3462–3480.
17. Gavi E., Reynolds G. K. System model of a tablet manufacturing process // *Computers and Chemical Engineering*. 2014. (71). C. 130–140.
18. Goh H. P., Heng P. W. S., Liew C. V. Comparative evaluation of powder flow parameters with reference to particle size and shape // *International Journal of Pharmaceutics*. 2018. № 1–2 (547). C. 133–141.
19. Heilig M. L. US 3 149 034 // *ACM SIGGRAPH Computer Graphics*. 1994. T. 28. № 2. C. 131–134.
20. Islam A., Halder S. Formulation and in vitro evaluation of betahistine dihydrochloride twice daily controlled release Matrix Tablet // *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011. № 2 (10). C. 93–100.
21. Kashif I. M. Development and optimization of Betahistine Dihydrochloride tablets by direct compression in different environmental condition // *Novel Science International Journal of pharmaceutical science*. 2012. № March 2018 (1). C. 764–770.
22. Khedr A., Sheha M. Stress degradation studies on betahistine and development of a validated stability-indicating assay method // *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2008. № 1–2 (869). C. 111–117.
23. Koide T. Detection of component segregation in granules manufactured by high shear granulation with over-granulation conditions using near-infrared

chemical imaging // *International Journal of Pharmaceutics*. 2013. № 1–2 (441). C. 135–145.

24. Lambros M., Tran T. Citric Acid: A Multifunctional Pharmaceutical Excipient // *Pharmaceutics*. 2022. № 5 (14).

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

26. Mello M. B. M. de Characterization and in silico Mutagenic Assessment of a New Betahistine Degradation Impurity // *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2019. № 7 (30). C. 1415–1424.

27. Muselik J. Uniformity of warfarin mixtures 2020. № *NeurIPS*. C. 396–402.

28. Muselík J. Influence of process parameters on content uniformity of a low dose active pharmaceutical ingredient in a tablet formulation according to GMP // *Acta Pharmaceutica*. 2014. № 3 (64). C. 355–367.

29. Muselík J. Content uniformity of warfarin-containing mixtures and tablets/ Obsahová stejnomôrnosť smúsi a tablet obsahujúcich warfarin Content uniformity of warfarin-containing mixtures and tablets 2017. № September 2013.

30. Page M. J. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews // *The BMJ*. 2021. (372).

31. Psimadas D. Molecular Nanomedicine Towards Cancer : // *Journal of pharmaceutical sciences*. 2012. № 7 (101). C. 2271–2280.

32. Reddy R. B. Identification and synthesis of process related unspecified impurities of betahistine dihydrochloride // *International Journal of Advanced Research*. 2016. № 3 (4). C. 842–848.

33. Thoma K., Kübler N. Influence of excipients on the photodegradation of drug substances // *Pharmazie*. 1997. (52). C. 122–129.

34. Velada J. L. WO2015053620A1 (1).

35. Veronica N., Heng P. W. S. Ensuring Product Stability – Choosing the Right Excipients // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. № 8 (111). C. 2158–2171.