

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)

18.03.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки / специальности)

Химическая технология органических и неорганических веществ

(направленность (профиль) / специализация)

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА)

на тему Оптимизация технологического процесса производства лекарственного
препарата Индапамид ретард

Обучающийся

О.Н. Кузина

(Инициалы Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

к.х.н., Д.М. Гусев

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

Тольятти 2023

Аннотация

Бакалаврскую работу выполнила студентка группы ХТбз-1802а: Кузина Ольга Николаевна.

Тема бакалаврской работы: «Оптимизация технологического процесса производства лекарственного препарата Индапамид ретард».

Научный руководитель бакалаврской работы: Гусев Дмитрий Михайлович.

Цель бакалаврской работы: улучшение качественных характеристик лекарственного препарата путем изменения состава лекарственного препарата.

Бакалаврская работа состоит из 63 страниц, 4 частей, 10 рисунков, 9 таблиц, использовано 30 источников литературы.

В работе были рассмотрен состав и текущая технология производства при получении лекарственного препарата Индапамид ретард в фармацевтической компании ООО «Озон» на промышленном оборудовании.

В работе выполнен анализ требований, которые предъявляются к производству и составу лекарственного средства Индапамид ретард. Изучены основные технологические процессы в производстве. Выбраны нужные компоненты для смены состава и произведена экспериментальная серия по измененной технологии промышленного производства лекарственного препарата для получения готового продукта. После проведены испытания качества лекарственного препарата с измененным составом и получен более высокий показатель критерия качества «Растворение» при сохранении всех свойств препарата.

Содержание

Введение.....	4
1 Литературный обзор	8
1.1 Обзор фармацевтического ингредиента индапамида и препаратов, входящих с ним в состав	8
1.2 Обзор вспомогательных веществ, входящих в состав препарата	10
1.3 Лекарственные формы пролонгированного высвобождения с матричной структурой	21
2 Технологический раздел.....	29
2.1 Состав лекарственного препарата Индапамид ретард.....	29
2.2 Основные этапы технологического процесса.....	29
3 Экспериментальный раздел	39
3.1 Влияние геометрических размеров таблетки на высвобождение действующего вещества	39
3.2 Изменение состава лекарственного препарата.....	39
3.3 Описание изменений технологии приготовления смеси для таблетирования по новому составу	41
4 Проведение теста кинетики растворения старого и новых составов Индапамид ретард	47
4.1 Материалы и методы проведения теста кинетики растворения.....	47
4.2 Приготовление раствора стандартного образца индапамида	48
4.3 Расчет параметров растворения	48
4.4 Статистическая обработка результатов.....	49
Заключение	58
Список используемой литературы и используемых источников.....	59

Введение

Актуальность и научная значимость настоящего исследования.

Неотъемлемым признаком успешного и динамично развивающегося предприятия в фармацевтической отрасли является качество готового продукта, именно качество продукта способствует успешной деятельности и высокой конкурентоспособностью предприятия. Индапамид широко применяется для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и является одним из наиболее применяемых, эффективным и безопасным антигипертензивным средством.

«Кардиоваскулярная патология является ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, и, в частности, в Российской Федерации. Недостаточный контроль артериального давления является причиной смертности в 29%, а также обуславливает развитие в 62% цереброваскулярных заболеваний и 49 % ишемической болезни сердца» [34]. Для лечения подобной патологии широко применяет лекарственный препарат индапамид, являющийся эффективным и безопасным антигипертензивным средством. Ряд фармацевтических предприятий производят данный лекарственный препарат в различных лекарственных формах.

«Недостаточный контроль артериального давления является причиной смертности в 29%, а также обуславливает развитие в 62% цереброваскулярных заболеваний и 49 % ишемической болезни сердца. Ряд фармацевтических предприятий производят данный препарат в разных лекарственных формах» [34].

Объект исследования: состав и технология получения лекарственного препарата Индапамид ретард, таблетки пролонгированного высвобождения 1,5 мг покрытые пленочной оболочкой.

Предмет исследования: технология производства и состав лекарственного препарата рецептура препарата , технология производства лекарственного препарата.

Цель: улучшение качественных характеристик лекарственного препарата путем изменения состава лекарственного препарата, а также внесение изменений в технологический процесс.

Гипотеза исследования основана на теории, что при смене состава и изменении технологии качественные характеристики лекарственного препарата Индапамид ретард, таблетки пролонгированного высвобождения 1,5 мг покрытые пленочной оболочкой (далее - Индапамид ретард) значительно будут улучшены путем получения более высокого показателя критерия качества «Растворение» при сохранении всех свойств препарата.

Для успешного достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

- проанализировать требования, предъявляемые к качеству, а также к составу лекарственного препарата Индапамид ретард;
- изучить технологический процесс приготовления лекарственного препарата на каждой производственной стадии;
- выявить потенциально критические параметра технологического процесса, которые могут влиять на качественные характеристики лекарственного препарата;
- определить какие необходимы изменения к составу лекарственного препарата, изменение, которое необходимо внедрить в технологический процесс;
- отработать новый состав и технологию лекарственного препарата с сохранением и улучшением качественных характеристик всех показателей нормативной документации;
- провести тест кинетики растворения испытуемых образцов старого и нового составов Индапамид ретард.

Ожидаемый результаты исследования:

- получение более высокого количественного показателя критерия качества «Растворение» при сохранении на том же уровне других показателей качества лекарственного препарата Индапамид ретард;
- новый состав лекарственного препарата.

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

Научная новизна исследования заключается в:

- Смена состава, изменение технологических параметров приготовления смеси для таблетирования с улучшением количественной характеристики «Растворение» и других показателей качества.

Теоретическая значимость исследования заключается в рассмотрении и группировки данных вспомогательных веществ, по их главным критериям, входящих в состав лекарственного препарата, рассмотрение возможности изменения компонентов, входящих в состав лекарственного препарата, влияние геометрических размеров таблетки на показатель «Растворение», параметров производства, влияние вспомогательных веществ на готовую форму лекарственного препарата.

Практическая значимость исследования:

- «результаты данной работы могут быть использованы при оптимизации технологии других лекарственных препаратов со схожим составом вспомогательных веществ, без оказания негативного воздействия на качество, стабильность и биоэквивалентность лекарственного препарата» [35].

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечивались: результатами исследований на квалифицированном и поверенном оборудовании, проведением валидации технологического процесса, проведением теста кинетики растворения разных состав лекарственного препарата.

Личное участие автора в организации и проведении исследования состоит в изучении свойств и характеристик вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, а также поиск и анализ литературы по замене вспомогательных веществ с сохранением качественных характеристик лекарственного препарата по теме исследования, в проведении расчетов и экспериментов, оформлении результатов и формулировании выводов проведенных работ.

На защиту выносятся: измененный состав лекарственного препарата Индапамид ретард;

Структура выпускной квалификационной работы. состоит из 63 страниц, 4 частей, 10 рисунков, 9 таблиц, использовано 30 источников литературы. Основной текст работы изложен на 56 страницах.

1 Литературный обзор

1.1 Обзор фармацевтического ингредиента индапамида и препаратов, входящих с ним в состав

Индапамид – это активная фармацевтическая субстанция, которая является диуретиком и используется для лечения артериальной гипертензии. История создания этой субстанции началась в 1960-х годах во Франции.

В 1960-х годах фармацевтическая компания Servier начала работу над разработкой нового лекарства для лечения артериальной гипертензии. На тот момент на рынке уже были диуретики, но их использование было ограничено из-за побочных эффектов.

В 1970 году Servier разработала активную фармацевтическую субстанцию, которая стала известна как индапамид. Она была создана путем модификации молекулы препарата периндоприла, который также был разработан Servier.

Исследования показали, что индапамид был более эффективным и безопасным, чем другие диуретики. Он был одобрен для использования в Европе в 1983 году. Позже он был одобрен и в других странах мира [3].

«Артериальная гипертензия остается в настоящее время одной из важных проблем здравоохранения в России и в мире. Выбор препарата для лечения артериальной гипертензии обычно производится между представителями 5 основных классов: диуретиков, ингибиторов ангиотензин-превышающего фермента, сартанов, блокаторов кальциевых каналов и β -адреноблокаторов.

Среди представителей класса диуретиков наибольшей доказательной базой обладают индапамид и хлортолидон. Недавно опубликованы британские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии с рекомендациями отдавать предпочтение индапамиду либо хлорталидину.

Сегодня индапамид является одним из наиболее широко используемых диуретиков в мире. Он используется для лечения артериальной гипертензии и предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время в России насчитывается около 30 генериков индапамида 2,5 мг – это капсулы и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и более 10 генериков индапамида 1,5мг – таблеток пролонгированного высвобождения» [31].

Для длительного проведения терапии необходимо использовать препараты, обеспечивающие 24-часовой контроль артериального давления при однократном приеме, что обеспечит поддержание эффективной концентрации в крови без появления пиковых участков, ответственных за проявление побочных эффектов.

Таким образом, история создания активной фармацевтической субстанции индапамид связана с поиском более эффективного и безопасного лекарства для лечения артериальной гипертензии, что привело к успешному развитию этого препарата и его широкому использованию в медицинской практике (рисунок 1).

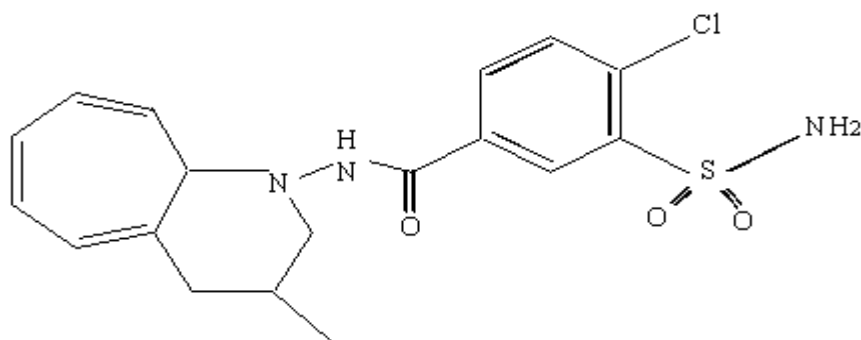


Рисунок 1 – Структурная формула индапамида

Кристаллический порошок от белого до желтовато-белого цвета, содержит полярный фрагмент сульфоамидхлорбензамида и липидорастворимый фрагмент метилиндолина. Химически отличается от тиазидов, является слабой кислотой, растворимой в водных растворах сильных оснований. Практически не растворим в воде, растворим в этаноле 96% [4].

1.2 Обзор вспомогательных веществ, входящих в состав препарата

1.2.1. Целлюлоза микрокристаллическая

Химическое наименование: Целлюлоза (рисунок 2).

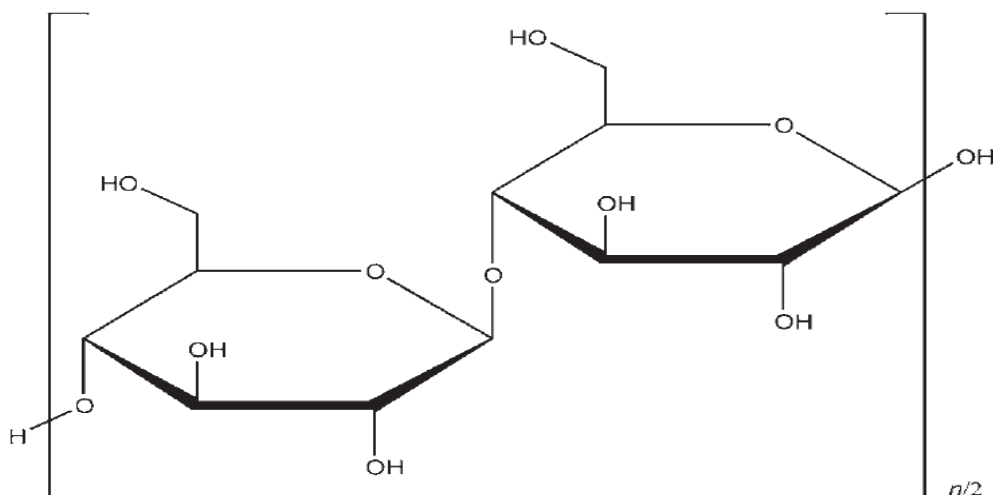


Рисунок 2 – Структурная формула целлюлозы микрокристаллической.

«Очищенная частично деполимеризованная целлюлоза, которая представляет собой белый кристаллический порошок без запаха и вкуса, состоящий из пористых частиц» [32]. Выпускается с разным размером частиц и степенью влажности, которые обладают различными свойствами и областями применения.

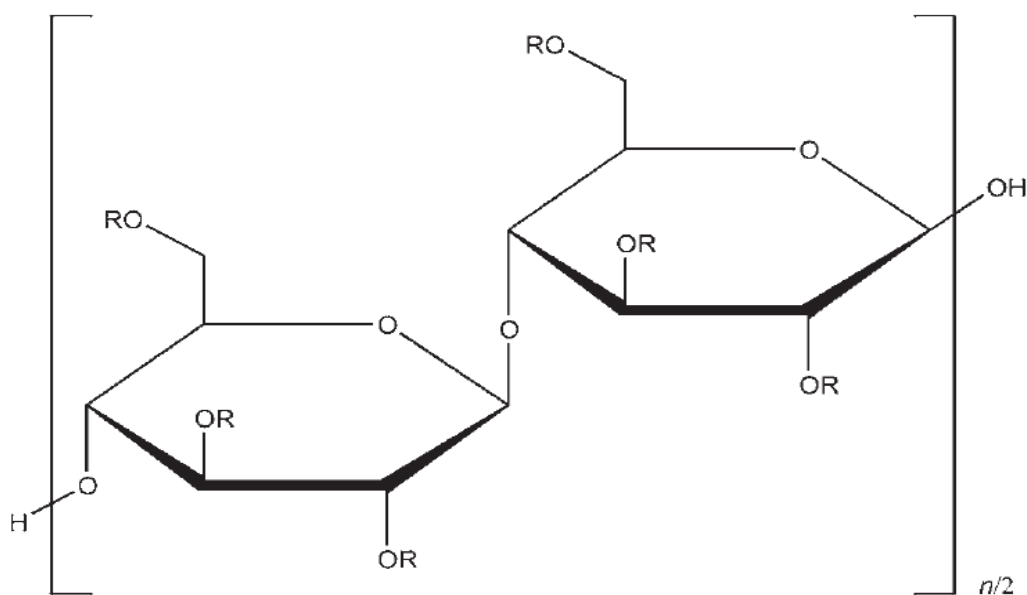
«Микрокристаллическая целлюлоза производится путем контролируемого гидролиза разбавленным раствором минеральных кислот ацеллюлозы, полученной в виде пульпы из волокнистых и растительных материалов. После гидролиза гидроцеллюлозу очищают путем фильтрации, а водную суспензию сушат распылением с образованием сухих пористых частиц с широким распределением по размерам.

Имеется несколько различных сортов микрокристаллической целлюлозы, сорта с более крупными размерами частиц обеспечивают лучшие свойств текучести смеси на фармацевтическом оборудовании.

Является основным вспомогательным компонентом лекарственных препаратов, входит в состав косметических кремов. В производстве твердых лекарственных форм (таблеток, капсул и гранул) применяется в качестве наполнителя, проявляющего связующие и улучшающие скольжение свойства. Использование микрокристаллической целлюлозы позволяет повысить сыпучесть и прессуемость таблеточных смесей, обеспечивает возможность прямого прессования и сухого гранулирования лекарственного порошка, увеличивает прочность таблеток. При изготовлении лекарственных форм методами влажного гранулирования и экструзии применение микрокристаллической целлюлозы способствует сферонизации гранул и делает их более гладкими, обеспечивает получение таблеток, характеризующихся высокой химической стойкостью и стабильностью окраски» [33], [6].

1.2.2. Гипромеллоза

Химическое наименование: гидроксипропилметилловый эфир целлюлозы.



где R =H, CH₃; CH₃CH(OH)CH₂

Рисунок 3 – Структурная формула гипромеллозы

Применяется как биоадгезивный материал, вспомогательное вещество для таблеток пролонгированного воздействия, диспергирующий агент, эмульгирующий агент, пленкообразующий агент, пенообразователь, средство для гранулирования, стабилизирующий агент, связующее вещество, загуститель, средство, повышающее вязкость [7].

Данное вещество широко применяется в качестве вспомогательного вещества в фармацевтике. В твердых лекарственных формах применяется в качестве наполнителя для таблеток (в малом количестве от 2% до 5%), а также в качестве матрицы в лекарственных формах пролонгированного воздействия (в количестве от 10% до 80% от состава лекарственного препарата). Гипромеллоза с высокой степенью вязкости используется также в качестве загустителя или суспензирующего компонента. При низкой степени вязкости используются в растворах для нанесения пленочных покрытий.

Описание: волокнистый или гранулированный порошок белого или кремово-белого цвета без запаха и вкуса.

Способ получения: очищенную форму целлюлозы, полученную из хлопкового волокна или древесной массы подвергают реакции с раствором гидроксида натрия с получением набухшей щелочной целлюлозы, которая химически более реакцеспособна, чем необработанная целлюлоза. Затем щелочную целлюлозу обрабатывают хлорметаном и окисью пропилена с получением метилгидроксипропиловых эфиров целлюлозы. После волокнистый продукт реакции очищают и измельчают до получения мелкого однородного порошка. Для получения сорта с низкой степенью вязкости, гипромеллозу подвергают воздействию безводного хлористого водорода, чтобы вызвать деполяризацию.

В целом, гипромеллоза является важным вспомогательным веществом в фармацевтической промышленности, благодаря своей безопасности, устойчивости к кислотам и щелочам, хорошей совместимости с другими веществами и

регулируемой вязкости. Однако, она имеет ограничения по применению и может быть дороже, чем другие вспомогательные вещества.

Применение гипромеллозы в таблетках пролонгированного действия позволяет регулировать высвобождение лекарственного вещества и поддерживать постоянный уровень лекарства в крови. Это может улучшить эффективность лекарства и уменьшить риск возникновения побочных эффектов. Кроме того, гипромеллоза может использоваться для улучшения сжимаемости и распадаемости таблеток, что может улучшить их устойчивость и биодоступность [8].

1.2.3. Повидон

Химическое наименование: 1-гомополимер этинил-2-пирролидона (рисунок 4).

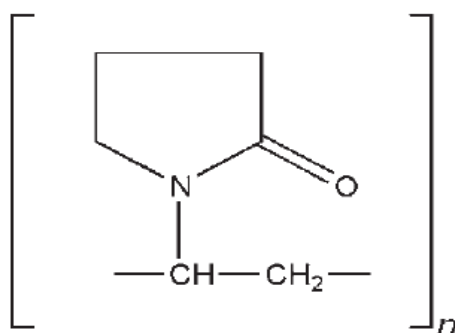


Рисунок 4 – Структурная формула повидона

Повидон – это синтетический полимер, состоящий, по существу, из линейных 1-винил-2-пирролидоновых групп, различная степень полимеризации которых приводит к получению полимеров различной молекулярной массы.

Описание: мелкодисперсный гигроскопический порошок от белого до кремово-белого цвета, без запаха или почти без него. Повидоны со значениями К равным или ниже 30 получают методом распылительной сушки и выпускаются в виде шариков. Повидон К-90 и повидоны с более

высокими значениями К производятся методом барабанной сушки и выпускаются в виде пластин.

Повидон производится по технологии «Perre». Ацителен и формальдегид реагируют в присутствии высокоактивного ацетилидного катализатора на основе меди с образованием бутиндиола, который гидрируется до бутандиола, а затем циклодегидрируется с образованием бутилароктона с аммиаком. За этим следует реакция винилирования, в которой пирролидон и ацителен вступают в реакцию под давлением. Затем мономер винилпирролидон, полимеризуется в присутствии комбинации в присутствии комбинации катализаторов с получением повидона [6].

Функциональное применение: разрыхлитель, усилитель растворения, суспендирующий агент, связующие для таблеток.

Повидон используется в фармацевтических препаратах уже много лет, впервые его применили в 1940-х годах в качестве расширителя плазмы, хотя это и не так. В настоящее время он для этого применения заменен декстраном.

«Повидон широко используется в качестве вспомогательного вещества преимущественно в таблетках и в растворах для приема во внутрь. При пероральном приеме повидон можно считать практически нетоксичным, поскольку он не всасывается из желудочно-кишечного тракта или слизистых оболочек, кроме того, повидон не оказывает раздражающего действия на кожу и не оказывает сенсбилизации» [36].

При таблетировании растворы повидона используются в качестве связующего при процессе влажной грануляции. Повидон также добавляют в порошкообразные смеси в сухом виде и гранулируют путем добавления воды. Спирта, водно-спиртового раствора. «Повидон используется в качестве солюбилизаторав пероральных и парентаральных препаратах, как ранее сказано усиливает растворение плохо растворимых лекарственных средств из твердых лекарственных форм. Растворы повидона также могут быть

использованы в качестве покрывающих агентов или связующих веществ при нанесении активных фармацевтических субстанций» [36].

1.2.4. Магния стеарат

Химическое наименование: соль октадекановой кислоты.

Структурная формула: $[\text{CH}_3 (\text{CH}_2)_{16}\text{COO}]_2\text{Mg}$.

«Магния стеарат это соединение магния с смесью твердых органических кислот, состоящее главным образом из стеарата магния и пальмитата магния в различных пропорциях, полученных из сырья растительного или животного происхождения» [37] (содержание стеариновой кислоты – не менее 40%; содержание суммы стеариновой и пальминовых кислот – не менее 90%).

Описание: стеарат магния представляет собой очень мелкий светло-белый осажденный или измельченный, неосязаемый порошок низкой насыпной плотности имеющий слабый запах стеариновой кислоты и характерный вкус. Пудра жирная на ощупь и легко прилипает к коже.

Получают магния стеарат путем взаимодействия водных растворов хлорида магния со стеаратом натрия, либо взаимодействием оксида, гидроксида или карбоната магния со стеариновой кислотой при повышенных температурах.

Очень распространено использование данного вспомогательного вещества в фармацевтической промышленности в качестве наполнителя, считается нетоксичным веществом.

Магния стеарат обладает гидрофобностью и может замедлять растворение лекарственного средства из твердой формы. Поэтому в таких препаратах используется низкая его концентрация. Увеличение коэффициента вариации смешения и снижении скорости растворения наблюдалась после смешивания стеарата магния с гранулирующей смесью для таблетирования. Скорость растворения и прочность на раздавливание таблеток снижались по времени увеличения смешивания, также магния стеарат имеет влияние на текучесть смеси. Существуют различные виды

кристаллических форм: тригидрат, дигидрат, ангидрат и аморфная форма. Окончательно не установлено, какая форма чистого стеарата магния обладает наилучшими смазывающими свойствами [10].

Преимущества использования магния стеарата:

- улучшение обработки: магния стеарат может улучшить обработку лекарственных форм и предотвратить их прилипание к оборудованию;
- улучшение структуры: магния стеарат может улучшить структуру лекарственных форм и обеспечить их равномерность;
- улучшение стабильности: магния стеарат может улучшить стабильность лекарственных форм и предотвратить их разрушение;
- низкая токсичность: магния стеарат является безопасным веществом и не имеет токсических эффектов, что очень важно т.к. многие лекарственные препараты принимаются в течении длительного периода, некоторые пациентам прием препаратов назначают в течении жизни.

1.2.5 Кремния диоксид коллоидный

Кремния диоксид коллоидный - это вспомогательное вещество, которое широко используется в фармацевтической промышленности. Оно представляет собой белый порошок, который производится из кремнезема, с размером частиц вещества от 10 нм до 50 нм в лабораторных условиях. «Коллоидный диоксид кремния, присоединяя к себе гидроксильные группы, формирует сложную структуру. Он притягивает в места связи аллергены, микроорганизмы, бактерии, яды, вредные продукты распада, затем выводит их с собой» [38].

1.2.6 Макрогол 4000

Макрогол 4000 — это вспомогательное вещество, которое широко используется в фармацевтической промышленности. Он представляет собой полимер, который имеет молекулярный вес от 3000 до 3700 г/моль.

Химическая формула: $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$, где n может варьироваться от 80 до 120.

Макрогол 4000 является полимером этиленгликоля и имеет молекулярный вес ≈ 4000 г/моль.

Макрогол 4000 используется в качестве связующего, разрыхлителя, загустителя и других целей. Он используется в производстве различных лекарственных форм, таких как таблетки, капсулы, порошки и другие.

Преимущества использования макрогола 4000:

- безопасность: макрогол 4000 является безопасным веществом и не имеет токсических эффектов;

- улучшение обработки: макрогол 4000 может улучшить обработку лекарственных форм и предотвратить их прилипание к оборудованию;

- регулируемые свойства: макрогол 4000 имеет регулируемые свойства, такие как вязкость и дисперсность, что позволяет его использовать для различных целей;

- совместимость: макрогол 4000 хорошо совместим с другими веществами, что позволяет его использовать в различных комбинациях.

Макрогол 4000 является важным вспомогательным веществом в фармацевтической промышленности, благодаря его способности улучшать обработку, регулируемые свойства и совместимость с другими веществами [6].

1.2.7. Тальк

Химическая формула: $Mg(Si_2O_5)_4(OH)_4$

Тальк - очищенный силикат магния, который может содержать небольшие, изменяющие количества силиката алюминия и железа.

Описание: очень мелкий кристаллический порошок цветом от белого до серовато-белого цвета, не имеющий характерного запаха, неосязаемый маслянистый. Легко прилипает к коже, мягкий на ощупь и не содержит зернистости.

Широко применяется в качестве замедлителя растворения при производстве форм с пролонгированным высвобождением, также используется при приготовлении гранулята смесей для таблетирования в

качестве скользящего средства и в качестве адсорбента. В препаратах для наружного применения используются в качестве присыпки. Тальк дополнительно используется в качестве присыпки.

Способ изготовления: тальк — это природный гидрополисиликатный минерал, встречающийся во многих частях мира. Чистота талька варьируется в зависимости от страны происхождения. Что касается примесей щелочей или примесей органического происхождения, то примеси различны от страны происхождения, так, например, французские сорта содержат оксиды алюминия и железа, а американские содержат карбонат кальция.

Природный тальк добывается и измельчается в порошок перед тем, как подвергнуться фильтрации для удаления примесей. После этого тальк измельчают в мелкий порошок, обрабатывают разбавленной соляной кислотой, промывают водой, а затем сушат.

1.2.8 Диоксид кремния

«Диоксид кремния – это двуокись кремния, представленная однородным порошком из крупных прозрачных или белых кристаллов. Вещество не имеет абсолютно никакого запаха. Отдельные частички достаточно твердые и прочные. В природе соединение образуется в процессе реакции окисления кремния. Вещество устойчиво к контакту с кислотами и не вступает в реакцию с водой, но при повышенных температурах может реагировать со щелочами. Растворяется диоксид кремния только в одной единственной кислоте – плавиковой. Специалисты выделяют его прекрасную способность к нейтрализации электрического тока» [39].

1.2.9. Титана диоксид

Химическое наименование: диоксотитан.

Описание: не имеет правильного кристаллического строения аморфный, негигроскопичный порошок, не имеющий вкуса и запаха. Средний размер частиц менее 1мкм. Встречается в нескольких кристаллических формах: рутил, брукит и анатаз. Последняя форма чаще всего применима в фармацевтике.

Применение: широко используется в качестве белого пигмента.

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

Диоксид титана в природе встречается в виде минералов рутила (татраганальная структура), анатаза (татраганальная структура), брукита (орторомбическая структура).

Получают либо сульфатным, либо хлоридным способами. При сульфатном производстве титан содержащую руду подвергают ферментации в серной кислоте, после следует растворение сульфатов в воде, затем осаждение водорастворимого диоксида титана с помощью гидролиза, далее продукт прокачивают при высокой температуре. В процессе хлорирования сухую руду хлорируют при высокой температуре с образованием тетрахлорида титана, который впоследствии окисляется с образованием диоксида титана [11].

1.2.10. Лактоза моногидрат 200М

Химическое название: $O\text{-}\beta\text{-D}\text{-Галактопиранозил-(1}\rightarrow\text{4)-}\alpha\text{-D}\text{-глюкопираноза моногидрат}$ (рисунок 5).

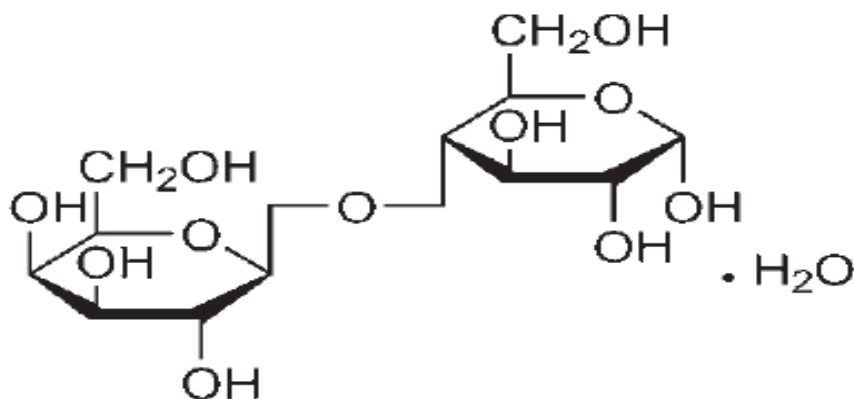


Рисунок 5 – Структурная формула лактозы моногидрата

Описание: белый кристаллический порошок, не имеет запаха и слегка сладковата на вкус. Природный дисахарид, который производится из молочного сахара и имеет размер частиц от 80 до 200 микрон. Состоит из одной части галактозы и одной части глюкозы. Может содержать различные пропорции амфорной лактозы.

В твердом состоянии лактоза проявляет в различных изомерных формах, в зависимости от условий кристаллизации и сушки: α-моногидрат лактозы, β- безводная лактоза и α-безводная лактоза.

Лактоза моногидрат применяется в производстве в качестве наполнителя для смесей для таблетирования, обладает функцией связывать и поглощать вещества. Очень широко применима в фармацевтике.

Причины приоритетного использования лактозы моногидрата:

- безопасность: лактоза моногидрат является безопасным веществом и не имеет токсических эффектов;
- улучшение свойств: лактоза моногидрат может улучшить растворимость, дисперсность и другие свойства лекарственных форм;
- улучшение структуры: лактоза моногидрат может улучшить структуру лекарственных форм и обеспечить их равномерность распределения действующего вещества в лекарственной форме, и соответственно имеет важное значение для состава лекарственного препарата;

- совместимость: лактоза моногидрат хорошо совместима с другими веществами, что позволяет ее использовать в различных комбинациях.

Недостатки использования лактозы моногидрата: не подходит для лактозо-непереносимых людей: лактоза моногидрат может вызывать проблемы у людей, страдающих лактозной непереносимостью.

Производят лактозу из сыворотки коровьего молока путем кристаллизации из не растворов при температуре ниже 93,5°C, кристаллы различной формы – призматические, пирамидальные, и томагавковые, вид кристаллов зависит от типа осаждения и кристаллизации.

В целом, лактоза моногидрат 200М является важным вспомогательным веществом в фармацевтической промышленности, благодаря его способности улучшать свойства, структуру и совместимость с другими веществами лекарственных форм [6].

1.3 Лекарственные формы пролонгированного высвобождения с матричной структурой

В настоящее время современная фармацевтика не стоит на месте и динамично развивается, подыскавшая множество методов не только по разработке новых активных фармацевтических субстанций, но и по усовершенствованию уже существующих лекарственных средств путем комбинирования различных действующих веществ, а также переход на лекарственные формы модифицированного высвобождения, оставляя позади лекарственные формы неконтролируемого высвобождения [40].

«Существуют основные методы модификации высвобождения и доставки действующего вещества:

- физические (использование вспомогательных веществ, изменяющих растворимость, всасывание, распределение и элиминацию; использование физических сил – диффузия, осмос, гидродинамика, аэродинамика, электромеханические, ультразвук и пр.);

- химические (образование солей, комплексов, добавление или замена функциональных химических групп в молекуле лекарственного вещества, конъюгация с веществом-носителем);

- технологические - производство наноразмерных готовых лекарственных форм (создание матриц, однослойных и многослойных оболочек, микросфер, липосом, наночастиц, создание лекарственных терапевтических систем и пр.);

- применение таргетных (направленных) инновационных препаратов, обеспечивающих наноразмерное воздействие на биомишень, что приводит к улучшенному терапевтическому эффекту.

Есть несколько подходов к классификации лекарственных форм с модифицированным высвобождением: по технологии создания, по механизму и кинетике высвобождения, по характеристике используемых носителей, по терапевтическому эффекту» [41].

«Лекарственные формы с модифицированным высвобождением различаются по степени управления процессом высвобождения (контролируемое высвобождение пролонгированное или замедленное высвобождение), кинетике высвобождения (непрерывное, прерывистое, отсроченное, пульсирующее или триггерное) и модификации терапевтического эффекта (времени наступления, продолжительности, выраженности). Такие формы соответствуют следующим условиям:

- процесс высвобождения описан известным видом математической зависимости;

- высвобождение активных веществ происходит по заданной скоростной программе;

- процесс высвобождения не зависит от влияния физиологических и патологических факторов (прием пищи, действие pH ферментов и пр.) и определяется только параметрами системы.

При несоблюдении данных условий лекарственную форму невозможно отнести к пролонгированным.

Таблетки пролонгированного действия представляют собой препараты, которые обеспечивают длительное, постепенное и равномерное высвобождение действующего вещества, что предотвращает появление его пиковых концентрации крови, которые типичны для лекарственных препаратов с немедленным высвобождением.

Пульсирующее (прерывистое) высвобождение характеризуется определенной локализацией процесса, детерминированным временем и количеством высвобождающегося действующего вещества, что в случае таблетированных пероральных лекарственных форм достигается посредством нанесения разрушающейся или растворимой оболочки, содержащей часть или целую дозу лекарственного вещества. Это способствует дифференциации высвобождения дозы в желудке и кишечнике которая улучшает терапевтическую эффективность за счет одновременного уменьшения побочных эффектов чрезмерно долгого или нежелательного воздействия на организм.

Использование систем замедленного высвобождения позволяет отсрочить время начала высвобождения, а в лекарственной форме для перорального высвобождения также предотвращает действующее вещество от деградации в желудочно-кишечном тракте при низких значениях pH желудочного сока или защищает от раздражения слизистую оболочку. Замедление высвобождения осуществляется за счет нанесения кислотоустойчивых (гастрорезистентных) покрытий, которые растворимы в среде кишечника.

Как правило, для обеспечения модифицированного, а именно пролонгированного высвобождения действующего вещества из пероральных лекарственных препаратов, используют таблетки с резервуарной или матричной структурой.

Таблетки на основе матричной структуры представляют собой твердые лекарственные формы, в которых лекарственное вещество гомогенно равномерно распределено в структуре гидрофильного и гидрофобного

сетчатого каркаса, выступающего в качестве барьера, пролонгирующего высвобождение действующего начала.

Преимуществами таблеток с матричной структурой является доступность производства, использование меньшего количества фармацевтической субстанции, способность обеспечивать достижение терапевтической концентрации действующего вещества и поддерживать ее в течении длительного времени, повышать переносимость препарата пациентам, улучшать биодоступность и т.д. Недостатки подобных систем заключаются в трудности в определении скорости высвобождения, которая зависит от характера содержимого, моторики ЖКТ, зоны и степени диффузии действующего вещества из матрицы .

Характерной особенностью таблеток на основе матриц является универсальность их структуры, которая позволяет их вводить в них фармацевтические субстанции различной природы что регулируется подбором соответствующего вещества - матрицеобразователя. По физико-химическим свойствам используемых матрицеобразующих веществ матрицы классифицируют на гидрофильные и гидрофобные. В особый класс можно выделить амфифильные матрицы, структурную основу которых составляют амфифильные образователи, способные к формированию самоорганизующихся, самодиспергирующихся систем в растворах. Выделяют инертные (полимерные) и неорганические матрицы.

По степени деградированности матрицы разделяют на:

- биodeградируемые: разрушающиеся или подвергающиеся эрозии под воздействием ферментов ЖКТ или не ферментированным путем на олигомеры и мономеры, которые могут быть экскретированы или метаболизированы);

- небиodeградируемые: при попадании в организм не подвергаются превращениям и выделяются в неизменном виде.

Матрицы также классифицирую по типу:

- используемых вспомогательных веществ (синтетических, полусинтетических, природных);
- пористости (макропористые, микропористые, непористые системы);
- применения (пероральные, инъекционные, трансдермальные, ректальные);
- механизма высвобождения лекарственного вещества (диффузионные, эродируемые, смешанные)» [42].

Таблица 1 - «Физико-химическая характеристика основных типов пероральных матриц» [42]

Тип матрицы	Дисперсная фаза	Дисперсная среда	Механизм высвобождения	Особенности матрицы
Гидрофильная	Жидкость (гель)	Жидкость	Преимущественно диффузия	Образована гидрофильным полимером, набухающим в водной среде с последующим образованием геля.
Гидрофобная	Твердое тело	Жидкость	Преимущественно эрозия	Каркас матрицы сформирован гидрофобным вспомогательными веществами и представляет себе сетчатую структуру.
Амфифильная	Мицеллы или гель	Жидкость	Смешанный (как диффузия, так и эрозия)	ПАВ формируют структуру матрицы, которая в водной среде диспергируется.

«К пероральным матрицам предъявляют следующие требования:

- матрицеобразующие вещества должны полностью выводиться из организма и/или быть биodeградируемыми;
- матрица должна обеспечивать надлежащую кинетику высвобождения в течении временного диапазона и предотвращать колебания концентрации лекарственного вещества.

Таблетки на основе гидрофильных матриц, после попадания в водную среду, набухают и происходит формирование геля, который блокирует высвобождение действующего вещества. Во время набухания диффузия воды в гидрофильную матрицу разделяет ее на области: набухшая матрица (гель),

со временем подвергающаяся эрозии, набухающей матрицы и сухое ядро. С течением времени матрица подвергается эрозии вследствие перехода матрицеобразователя в раствор. Наличие гелевого слоя также обеспечивает мукоаггезивные свойства матрицы.

Высвобождение из данных матриц происходит поэтапно. Сначала происходит растворение частиц действующего вещества с поверхности таблетки. По мере проникновения растворителя в матрицу, протекает растворение действующего вещества и ее диффузия через гелевую матрицу и сформированные в ней микропоры. Легкорастворимые действующие вещества высвобождаются с помощью диффузии, умеренно или малорастворимые путем эрозии (вымывание твердых частиц). Водорастворимые действующие вещества могут выступать в качестве порообразователей и ускорять высвобождение. Гидрофильные матрицы часто используют для обеспечения пролонгированного высвобождения мало или умеренно растворимых в воде действующих веществ.

Гидрофобные матрицы представляют собой каркас, образованный нерастворимыми в водных средах матрицеобразователями. По происхождению матрицеобразователей гидрофобные матрицы можно подразделить на липидные и полимерные. Липидные матрицы получают из жирных восков (карнаубский воск), жирных кислот и спиртов (стеариновая кислота, бегеновая кислота, цетиловый спирт и триглицериды), и схожих по природе веществ полиоксиглицеридов – стеароилполиоксиглицериды. Полимерные (инертные/) матрицы изготавливают из гидрофобных полимерных веществ – полиэтилена. Поливинилхлорида, этилцеллюлозы, полимеров акриловой кислоты и ее сополимеров.

Матрицы из липидов чувствительны к рН среды и составу пищеварительного сока, подвергаются биодеградации при попадании в ЖКТ. В водной среде вымывание и растворение водорастворимых компонентов, в том числе и фармацевтических субстанций, приводит к появлению микротрещин, микроканалов и пор в матрице в следствие эрозии.

Микроканалы формируются внутри матрицы и на ее поверхности, таким образом увеличивая ее пористость. Усиление пористости гидрофильных и гидрофобных матриц достигается за счет введения дезинтегрантов и водорастворимых веществ-порообразователей [42].

«Эффект пролонгации в матричных таблетках достигается за счет введения в состав специальных вспомогательных компонентов. Среди них выделяют две основные группы: компоненты рН-зависимой полимерной структуры и компоненты рН-независимой полимерной структуры. Для рН-независимых полимеров характерно отсутствие ионных свойств, что сводит к минимуму проблемы взаимодействия с кислыми, основными или другими электролитическими средами. К группе рН-независимых компонентов относятся следующие вещества: гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), метилцеллюлоза (МЦ), поливинилпирролидон (ПВП), нейтральные эфиры полиметакрилата и др. Различают гидрофобные и гидрофильные рН-независимые полимеры. Функционирование гидрофильной матрицы включает стадии смачивания, гидратации и набухания полимера с формированием геля на поверхности таблетки, а также эрозии полимера. Растворимые наполнители или лекарственные вещества в таблетке при этом будут смачиваться, растворяться и диффундировать из матрицы, в то время как нерастворимые вещества будут удерживаться до полного разрушения или растворения окружающего комплекса полимер/наполнитель/активный ингредиент.

Основной принцип высвобождения лекарственных веществ из гидрофильных матриц состоит в том, что водорастворимый полимер, распределенный во всей таблетке, гидратируется на внешней поверхности и формирует слой геля, который защищает таблетку от немедленной дезинтеграции. В этот момент, если действующее вещество является растворимым, начинается его диффундирование через слой геля. Далее происходит расширение гелевого слоя, чему также способствует ослабление

связей между полимерными цепями в сухом ядре. После полной гидратации полимера на наружной поверхности происходят процессы распутывания цепей полимера, т. е. эрозия матрицы, в этот момент запускается высвобождение нерастворимых лекарственных веществ. Скорость формирования гелевого слоя имеет решающее значение для предотвращения увлажнения внутренней части и распада ядра таблетки, что особенно критично при работе с растворимыми субстанциями, такими, как например индапамид. Хотя прочность геля контролируется вязкостью полимера и его концентрацией в таблетке, химическая структура полимера (в том числе наличие гидрофильных/гидрофобных заместителей и их соотношение) играет важную роль. Например, скорость гидратации различных марок ГПМЦ регулируется соотношением двух химических заместителей: гидроксипропильных и метоксильных групп. Замещение гидроксипропилом носит относительно гидрофильный характер, что способствует увеличению скорости гидратации ГПМЦ. Замещение метоксилом носит относительно гидрофобный характер, что способствует уменьшению скорости гидратации ГПМЦ» [43].

2 Технологический раздел

2.1 Состав лекарственного препарата Индапамид ретард

В таблице 2 указан состав на одну таблетку веществ лекарственного препарата Индапамид ретард, производитель фармацевтический завод ООО «Озон».

Таблица 2 - Состав лекарственного препарата Индапамид ретард

Наименование вещества	Количество вещества
Действующее вещество:	
Индапамид	1,5 мг
Вспомогательные вещества (ядро):	
Целлюлоза микокристаллическая (Eur. Ph)	108,5 мг
Гипромеллоза (USP-NF, Eur. Ph)	80,0 мг
Повидон (поливиниллопирилидон) (USP-NF, Eur. Ph)	8,0 мг
Магния стеарат (USP 26-NF, Eur. Ph)	2,0 мг
Вспомогательные вещества (оболочка):	
Гипромеллоза (USP26-NF21, Eur. Ph)	3,24 мг
Макрогол 4000 (USP-NF)	0,96 мг
Тальк(USP-NF)	0,2 мг
Титана диоксид (USP26-NF, Eur. Ph)	1,6 мг
Масса таблетки с оболочкой	206,0 мг

2.2.Основные этапы технологического процесса

«Технологический процесс производства лекарственного препарата Индапамид ретард таблетки п/д/п/п/о 1,5 мг состоит из следующих стадий (рисунок б):

- развешивания сырья;
- приготовления концентрата;
- смешения;
- приготовления гранулята;
- опудривания гранулята;

- смешения и опудривания;
- таблетирования и обеспыливания;
- приготовления пленочного раствора;
- нанесения оболочки;
- фасовка таблеток» [44].

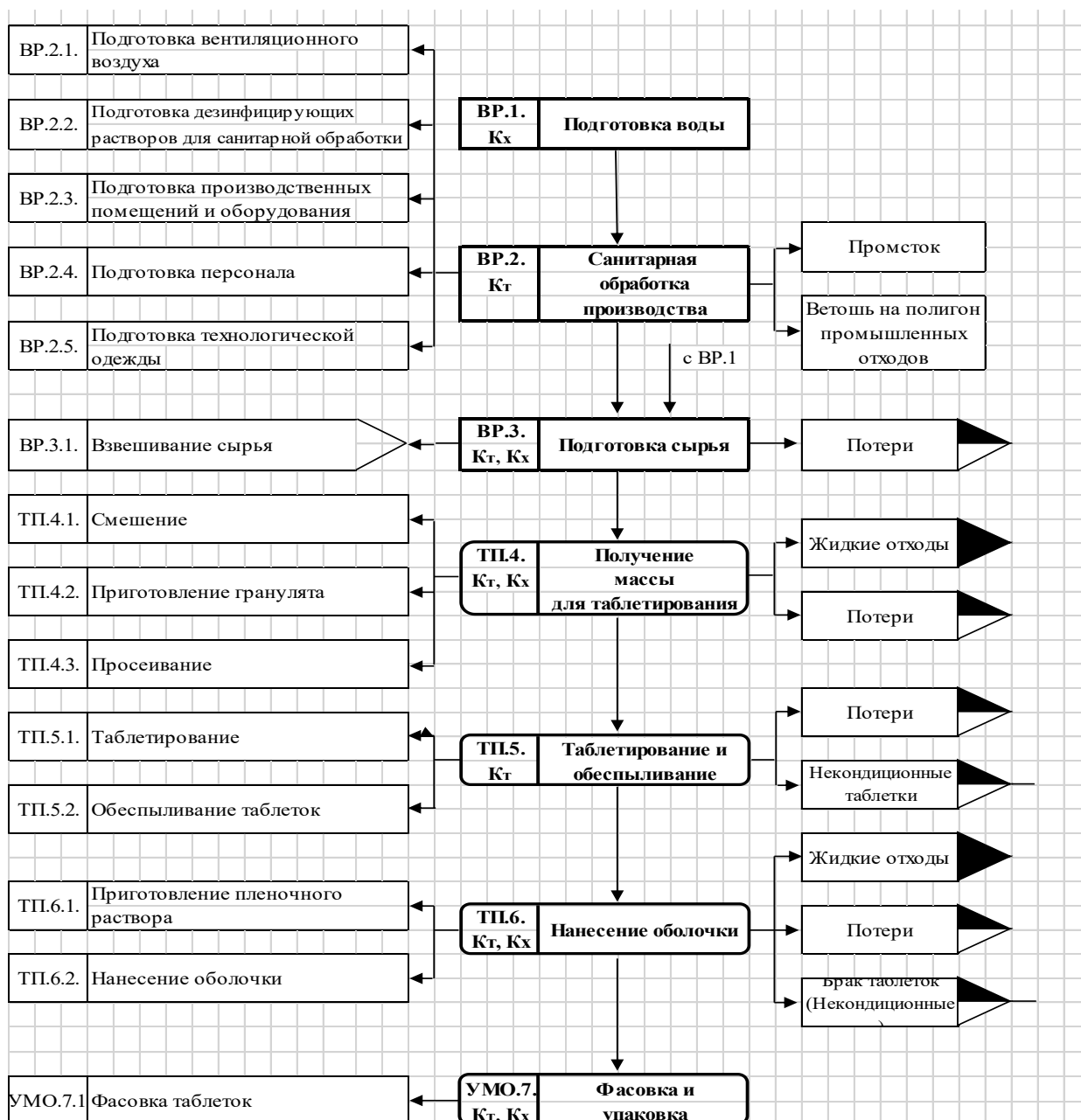


Рисунок 6 – Технологическая схема производства.

Развес компонентов.

«Процесс развешивания сырья осуществляют в помещении развешивания сырья участка твердых нестерильных лекарственных форм. В отдельные технологические емкости на весах последовательно отвешивают компоненты, входящие в состав лекарственного препарата» [44].

Приготовление концентрата.

«Операцию приготовления концентрата осуществляют в помещении приготовления смесей в высокоскоростном миксере KSM-50.

В смеситель загружают отвешенные: индапамид (активная фармацевтическая субстанция), лактозы моногидрат 200М.

Закрывают крышку смесителя при помощи откидных зажимов. На панели управления устанавливают скорость вращения измельчителя 30%, скорость вращения мешалки 60% и перемешивают в течение 5 мин. По истечении времени перемешивания смеситель автоматически отключится. Под отверстие выгрузного патрубка подставляют приемную емкость, куда выгружается содержимое смесителя. Открывают выгружающую заслонку в резервуаре смесителя. На сенсорном экране панели управления убавляют скорость вращения мешалки до 5 - 10%. Включают мешалку» [44].

Смешение.

В смеситель загружают отвешенные: лактозы моногидрат 200М (на смесь), концентрат, кремния диоксид коллоидный, перемешанный с частью лактозы и просеянный через лабораторное сито диаметром 0,63 мм.

«Закрывают крышку смесителя при помощи откидных зажимов. На панели управления устанавливают скорость вращения измельчителя 30%, скорость вращения мешалки 60% и перемешивают в течение 180 сек. По истечении времени перемешивания смеситель автоматически отключится.

Под отверстие выгрузного патрубка подставляют приемную емкость, куда выгружается содержимое смесителя.

Открывают выгружающую заслонку в резервуаре смесителя. На сенсорном экране панели управления убавляют скорость вращения мешалки до 5 - 10%» [44].

Приготовление гранулирующего состава смеси.

«Приготовление гранулирующего раствора осуществляют в производственном помещении на оборудовании ЛМ-G10.

На сенсорном экране панели управления задают необходимые для проведения процесса гранулирования смеси регламентные показатели согласно параметрам, указанным в маршрутной карте:

- температура входящего воздуха – 45 – 60 °С;
- температура выходящего воздуха – 20 – 25 °С;
- время распыления – 15 сек;
- время смешивания – 20 сек;
- время встряхивания фильтров – 8 сек;
- время грануляции – 51 - 65 мин» [44].

Устанавливают до упора резервуар с продуктом в оборудование и поднимают продуктовый резервуар.

Отвешивают в реактор профильтрованный через фильтровальную ткань подготовленный раствор для гранулирования.

«Производится запуск сушилки-гранулятора в работу.

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

Включают подачу гранулирующего раствора. Регулируют работу насоса-дозатора, устанавливают скорость подачи гранулирующего раствора 140 – 150 ед.

После израсходования всего количества гранулирующего раствора в баке - закрывают кран подачи раствора, выключают насос-дозатор, останавливают работу сушилки-гранулятора.

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

Сушка гранулята происходит до получения остаточной влажности от 1,0 до 2,0 %. Останавливают работу сушилки-гранулятора» [44].

Устанавливают приемную емкость под воронку выдачи гранулята. Технологическую операцию повторяют 8 раз.

Каждую часть полученного гранулята делят на две части.

Опудривание гранулята.

Операцию опудривания гранулята гипромеллозой К4М выполняют в производственном помещении участка на оборудовании высокоскоростной миксер KSM-50. По окончании опудривания смеси для таблетирования производится процесс калибровки на конусной мельнице для получения гомогенного полупродукта с равномерным распределением частиц.

В смеситель загружают отвешенные: гранулят и гипромеллозу К4М.

«Закрывают крышку смесителя при помощи откидных зажимов. На панели управления устанавливают скорость вращения измельчителя 0 %, скорость вращения мешалки 30 % и перемешивают в течение 30 сек. По истечении времени перемешивания смеситель автоматически отключится.

Под отверстие выгрузного патрубка подставляют приемную емкость, куда выгружается содержимое смесителя.

Открывают выгружающую заслонку в резервуаре смесителя. Включают мешалку» [44].

Емкость с гранулятом передают на конусную мельницу JIM-MS-130.

Перед началом процесса калибровки подготавливают конусную мельницу к работе:

–соединяют бункер с патрубком подачи, закрепляют с помощью зажима;

–устанавливают импеллер с регулировочными шайбами на вал (суммарная высота 5,0 + 10,0 мм);

–устанавливают сито с диаметром ячеек - 1,0 мм;

–закрепить при помощи держателей до полной фиксации корпус сита;

–устанавливают скорость вращения – 300 – 500 ед.

Смешение и опудривание смеси для таблетирования.

Операцию смешения и опудривания осуществляют в помещении приготовления смесей в двухконусном смесителе JIM-WM500.

«В смеситель загружают смесь для таблетирования, отсоединяют вакуумный загрузчик и закрывают отверстия заглушками. Включают двухконусный смеситель при помощи вводного выключателя на пульте управления, при этом загорается сигнальная лампочка «Сеть». Устанавливают время перемешивания 10 мин и скорость вращения смесителя 10 об/мин. По истечении времени перемешивания - смеситель автоматически отключится.

Затем, через загрузочный люк, вручную, стараясь избежать пыления, загружают магния стеарат с частью смеси, просеянные через лабораторное сито 0,315 мм. Устанавливают время опудривания 3 мин при той же скорости вращения смесителя. По истечении времени перемешивания - смеситель автоматически отключится.

Готовую опудренную смесь для таблетирования выгружают в бочки с полиэтиленовым пакетом внутри. Проверяют внешний вид смеси на отсутствие механических включений» [44].

Процесс таблетирования на роторном таблетпрессе КР400/45.

Ядра-таблетки производят на роторном таблетпрессе КР400/45.

Перед началом рутинного производства таблетирования производят наладку оборудования роторного таблетпресса путем проведения следующих манипуляций:

- проверка соответствия номера наполняющего кулачка, дозы наполнения кулачка (заданное на панели управления значение);

- проверка глубины проникновения верхнего пуансона (глубина шага на панели управления операционные станции «Основное прессование» «Предварительное давление». Значения на панели управления и механические значения, установленные оператором, должны совпадать.

- сменить режим роторного пресса, выбрав на панели управления опцию «Ручная подача» для заполнения питателя смесью. После заполнения питателя перейти на автоматический режим, выбрав повторно опцию «Ручной режим» на панели управления.

- произвести запуск оборудования нажав кнопку «JOG» на минимально возможной скорости;

- получить 50-60 ядер-таблеток при минимальном усилии прессования, останавливать оборудование и произвести измерение средней массы таблеток-ядер, отклонений от средней массы, высоты, диаметра, прочности, а также оценив внешний вид полученных ядер (отсутствие сколов, включений, «слойки» и др. дефектов внешнего вида) результаты контроля полупродукта проверить на соответствие требований нормативной документацией (фармакопейная статья предприятия).

При получении одного и более параметра несоответствующего требованиям нормативной документации продолжить настройку роторного пресса при помощи корректировки значения «Глубина заполнения» нажатием кнопок «+» или «-».

В случае соответствия таблеток параметру «Средняя масса» - производят настройку параметров «Прочность» и «Высота» согласно НД, регулируют усилие прессования путем изменения давления прессования кнопками «Основное давление» и «Предварительное давление» на сенсорном экране панели управления.

В случае несоответствия - продолжают регулировку усилия прессования.

Из полученного полупродукта отбирают необходимое количество ядер и оценивают внешний вид на соответствие требованиям НД.

Проводят испытание с помощью устройства контроля распадаемости, в случае несоответствия полученного результата - регулируют давление прессования. Убедившись в соответствии качества таблеток требованиям НД - приступают к основной работе. Выбирают автоматический режим работы прессы.

Включают контроль усилия прессования кнопками «Предел основного давления», «Предел предварительного давления» для получения ядер, соответствующих НД.

Запускают оборудование в автоматическом режиме, нажав кнопку «START». На сенсорном экране панели управления в меню включают одновременно обеспыливатель (обеспыливание ядер-таблеток производят через сетку с диаметром ячеек 2 мм)» [44].

Обеспыленные таблетки-ядра пропускают через металлодетектор для исключения наличия металла в таблетках-ядрах и производится фасовка годных таблеток-ядер в подготовленную (предварительно очищенную) оборотную тару бочку/бин -накопитель с полиэтиленовым пакетом внутри. По мере наполнения закрывают и передают на стадию покрытия пленочным раствором.

Покрытие ядер пленочным раствором.

Приготовление раствора для нанесения пленочной оболочки

Приготовление пленочного раствора производят в помещении нанесения оболочки в реакторе FUS 100.

Приготовление раствора А

Приготовление раствора производится в реакторе без нагрева с перемешиванием. В технологическую емкость загружают воду очищенную и макрогол-4000, перемешивают содержимое в течение 3 мин.

Приготовление раствора Б

Для приготовления раствора Б, в емкость загружают воду очищенную (для раствора Б) и гипромеллозу бсПз, содержимое перемешивают в течение 2 часов.

Приготовление раствора В

В коллоидную мельницу загружают раствор А и раствор Б и перемешивают в коллоидной мельнице составляет 3 мин.

Приготовление раствора для нанесения пленочного покрытия

В коллоидную мельницу к полученному раствору В добавляют заранее отвешенный титана диоксид. Продолжительность цикла перемешивания в коллоидной мельнице составляет 10 мин.

Готовый раствор процеживают через капроновую ткань.

Нанесение оболочки на ядра

Нанесение пленочного раствор на ядра производится в помещении нанесения оболочки на установке ВГ-150.

В перфорированный барабан загружают таблетки - 1/3 часть всех ядер.

Для нанесения пленочного покрытия устанавливают регламентные значения технологических параметров при нанесении оболочки в оборудовании «Установка ВГ-150» (значения приведены в таблице 3).

Таблица 3 – «Параметры регламентированных значений для процесса нанесения оболочки на ядра» [44]

Показатель	Прогревание ядер	Нанесение покрытия	Сушка
Время, мин	5-7	119-292	0-10
Скорость вращения установки барабана, об/мин	2	4-5	1-2
Температура входящего воздуха установленная, °С	60-65	60-65	0
Температура поверхностного слоя ядер по прибору, °С	36-39	39-40	25-35
Расстояние от поверхности ядер до распылителей, см	0	28-29	0
Разряжение в установке, кПа	-1,4	-1,4	0
Давление на каплю, атм.	0	2,3-2,4	0
Расход плёночного раствора, г/мин	0	90-220	0
Итоговое количество использованного раствора, кг	26,250		

«Прогревают слой ядер. После прогрева, кнопкой «PressureSwitch» включают воздух на форсунки. Кнопкой «SyrupSpraying» включают перистальтический насос для подачи пленочного раствора. При этом площадь покрытия должна иметь форму вытянутого овала.

В ходе процесса отслеживают соответствие значений технологических параметров, указанных в МК. По окончании пленочного раствора кнопкой «SyrupSpraying» отключают насос. Таблетки сушатся и полируются в течение времени, указанного в маршрутной карте. Отключают подачу воздуха на форсунку кнопкой «PressureSwitch», подача горячего воздуха в барабан кнопкой «Hotair», вытяжной воздух из барабана кнопкой «Outair», и барабан кнопкой «Mainmotor». Открывают люк рабочей камеры, выводят блок с форсунками, включают барабан кнопкой «Mainmotor» и с помощью ковша, таблетки выгружают в сухие, чистые и заранее взвешенные п/э бочки с п/э пакетами внутри. Проводят контроль качества таблеток, покрытых оболочкой в соответствии с требованиями» [44].

3 Экспериментальный раздел

3.1 Влияние геометрических размеров таблетки на высвобождение действующего вещества

В соответствии с действующей нормативной документацией ядра таблеток делают диаметром 6мм двояковыпуклой формы.

Геометрические размеры таблеток могут влиять на высвобождение действующего вещества, чем больше контактная площадь матрицы, тем лучше результаты растворения. Изменение формы таблетки не было успешным экспериментом, т.к. при апробировании таблетирования возникли риски: при увеличении диаметра ядер таблеток до 9 мм и более ядра получились со множественными сколами; также возник риск испортить прессовальный инструмент таблетпресса т.к. из-за малого объема ядра, зазор между матрицами стал ничтожно мал.

Исходя из вышеизложенного в условиях данного производства невозможно получить таблетки-ядра другого размера, соответственно данное изменение не представляется возможным.

3.2 Изменение состава лекарственного препарата

На производственной площадке ООО «Озон» при производстве лекарственного препарата Индапамид ретард, при проведении физико-химических испытаний в процессе выходного контроля выявлено несоответствие лекарственного препарата по показателю «Растворение», что привело к остановке промышленного производства. Возобновление производства возможно только выявления причины несоответствия и ее устранения.

В ходе проведенных исследований выявлено, что использование в составе в качестве наполнителя целлюлозы микрокристаллической и

повидона в качестве связующего вещества приводит к замедлению процесса растворения. Изучив свойства и характеристики вспомогательных веществ разработан новый состав лекарственного препарата (таблица 4).

Таблица 4 - Новый состав лекарственного препарата

Наименование вещества	Количество вещества
Действующее вещество:	
Индапамид	1,5 мг
Вспомогательные вещества (ядро):	
Лактозы моногидрат (Eur. Ph)	136,50 мг
Гипромеллоза	60,0 мг
Кремния диоксид (USP-NF, Eur. Ph)	1,0 мг
Магния стеарат (USP-NF, Eur. Ph)	1,0 мг
Вспомогательные вещества (оболочка):	
Гипромеллоза (USP-NF, Eur. Ph)	3,24 мг
Макрогол 4000 (Eur. Ph)	1,16 мг
Титана диоксид (USP26-NF21, Eur. Ph)	1,6 мг
Масса таблетки с оболочкой	206,0 мг

Таким образом, вместо целлюлозы микрокристаллической (108,5мг) и повидона (поливинилпирролидона) (8,0мг) добавлена лактоза моногидрат (сахар молочный) в количестве 136,50мг, сохраняющий общую массу таблетки неизменной. Исключение повидона и целлюлозы микрокристаллической значительно улучшило результаты испытаний по показателю «Растворение».

Тальк исключен из состава оболочки таблетки, что привело к улучшению ее внешнего вида. Для сохранения общей массы таблетки после удаления талька из состава, было увеличено количество макрогола -4000 на соответствующую величину, таким образом, масса таблетки осталась без изменений.

Произведена экспериментальная серия лекарственного препарата с новым составом – эксперимент №4. В процессе производства также были частично изменены технологические параметры производства на стадии приготовления грануляции и смешение и опудривание гранулята.

3.3 Описание изменений технологии приготовления смеси для таблетирования по новому составу

3.3.1 Приготовление гранулирующего состава смеси

Технологический процесс приготовления гранулята выполняют на сушилке грануляторе в производственном помещении участка.

До начала проведения технологического процесса необходимо провести подготовку оборудования к работе, выполнив следующие манипуляции:

- удостовериться в чистоте всех поверхностей (внешних и внутренних оборудования);
- на горловину резервуара для слива воды установить заглушку, установить в оборудовании рукавные фильтры;
- включить питание оборудования;
- удостовериться в наличии в системе давления;
- открыть кран подачи технологической среды (очищенного сжатого воздуха);
- проверить правильность сборки и работоспособность факелов форсунок;
- убедиться в правильности установленной комплектации и подготовки оборудования, проверив работу оборудования на холостом ходу;
- прогреть оборудование в режиме выбрав режим сушки, временной интервал - 10 мин;
- установить продуктовую корзину с ингредиентами в сушилку-гранулятор;
- поднять продуктовую корзину (бин), при помощи нажатия кнопки «BASKET UP» на сенсорной панели;
- до начала процесса приготовления гранулята проверить правильность соединений бина с оборудованием: фланцы бина и обечайки подлежат полному совпадению по периметру.

Задать на панели управления оборудования параметры сушки и грануляции загруженных ингредиентов:

- температура входящего воздуха – 45-60°C;
- температура выходящего воздуха – 20-25°C;
- время распыления – 17-19 сек;
- время смешивания – 25-30 сек;
- время встряхивания фильтров – 8 сек;
- время грануляции – 40-50 мин;

Грануляция проводится водой очищенной, для этого в реактор произвести загрузку воды очищенной.

После запустить оборудование: сушилку гранулятор в рабочий режим.

В процессе грануляции, через смотровое окно контролировать интенсивность процесса, при необходимости, производить снижение/увеличение интенсивности процесса псевдооживление кипящего слоя смеси при помощи заслонки подачи давления. «Кипение смеси», при проведении грануляции производить во всем объеме бина, при этом верхняя граница «кипящего слоя» смеси не должна быть выше уровня подачи раствора (не выше форсунок) для качественного образования гранулирующего состава смеси.

Включить подачу воды очищенной из реактора, регулируя работу насоса-дозатора, установить скорость подачи 130-150 ед.

По окончании загруженного количества воды очищенной в реакторе выключить подачу раствора, остановить работу насоса-дозатора, реактора, сушилки-гранулятора.

После отключения оборудования произвести очистку от остатков смеси с поверхности оборудования: штанги форсунки, внутренней поверхности обечайки. Выполнить процесс сушки смеси для таблетирования (время сушки не более 10 мин) до получения влажности смеси 1,0 - 2,0%.

После остановки технологического процесса произвести осмотр внешнего вида полученной смеси для таблетирования – не допускаются посторонние включения.

Операцию по приготовления гранулирующей смеси повторяют 8 раз для каждой идентичной навески ингредиентов. После приготовления каждой части гранулята производят автоматическую перекачку под вакуумом в смеситель-опудриватель [44].

3.3.2 Смешение и опудривание

После транспортировки по продуктопроводу гранулят калибруется в вертикальном осцилляторе и перекачивается в смеситель JIM-WM1000 (объем камеры смесителя – 1000 л).

До начала процесса опудривания производят обязательную проверку готовности оборудования к работе:

- удостовериться в чистоте внешних и внутренних поверхностей оборудования;
- установить съемные части оборудования: ножи, вал, импеллер,
- установить сито с диаметром 1,0мм; путем крепления крючками;
- присоединить продуктопровод при помощи хомутов и патрубков;
- проверить работу оборудования на холостом ходу выполнив следующие манипуляции: повернув вводный рубильник в положение «ON», включить питание оборудования на сенсорной панели оборудования, задать регламентные значения процесса скорости вращения от 300 до 350 об/мин., нажав кнопку «START» активировать процесс загрузки гранулята в оборудование.

Зафиксировать начало процесса в журнале эксплуатации производственного оборудования о начале выполнения производственной операции.

Бин со гранулированной смесью для таблетирования транспортируют к вертикальному осциллятору, опустить продуктопровод и произвести транспортировку полупродукта в оборудование (производят загрузку

гранулята, удерживая конец продуктопровода вертикально в руках, не утапливая ее в дно емкости).

Последовательно и аккуратно произвести калибровку и загрузку полученного в ходе производственного процесса полупродукта в камеру смесителя. «Перед началом процесса подготавливают двойной конический смеситель:

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

К размещенным на крышке портам подключения присоединить шланги производственного пылесоса и включить его. По окончании загрузки всех частей смеси для таблетирования отсоединить продуктопровод и закрыть заглушками отверстие в вертикальном осцилляторе.

«Включают смеситель при помощи вводного выключателя на пульте управления, при этом загорается сигнальная лампочка «Сеть». Устанавливают время перемешивания 15 мин и скорость вращения смесителя 12 об/мин. По истечении времени перемешивания смеситель автоматически отключится. Затем через загрузочный люк смесителя, загружают смешанный в технологической емкости магния стеарат с частью смеси, согласно МК и пропущенный через гранулятор с диаметром ячеек 0,5/0,6 мм. Устанавливают время опудривания 5 мин при той же скорости вращения смесителя. По истечении времени перемешивания смеситель автоматически отключится» [44].

На рисунке 7 показана технологическая схема производства на стадии приготовления гранулята, смешения и опудривание.

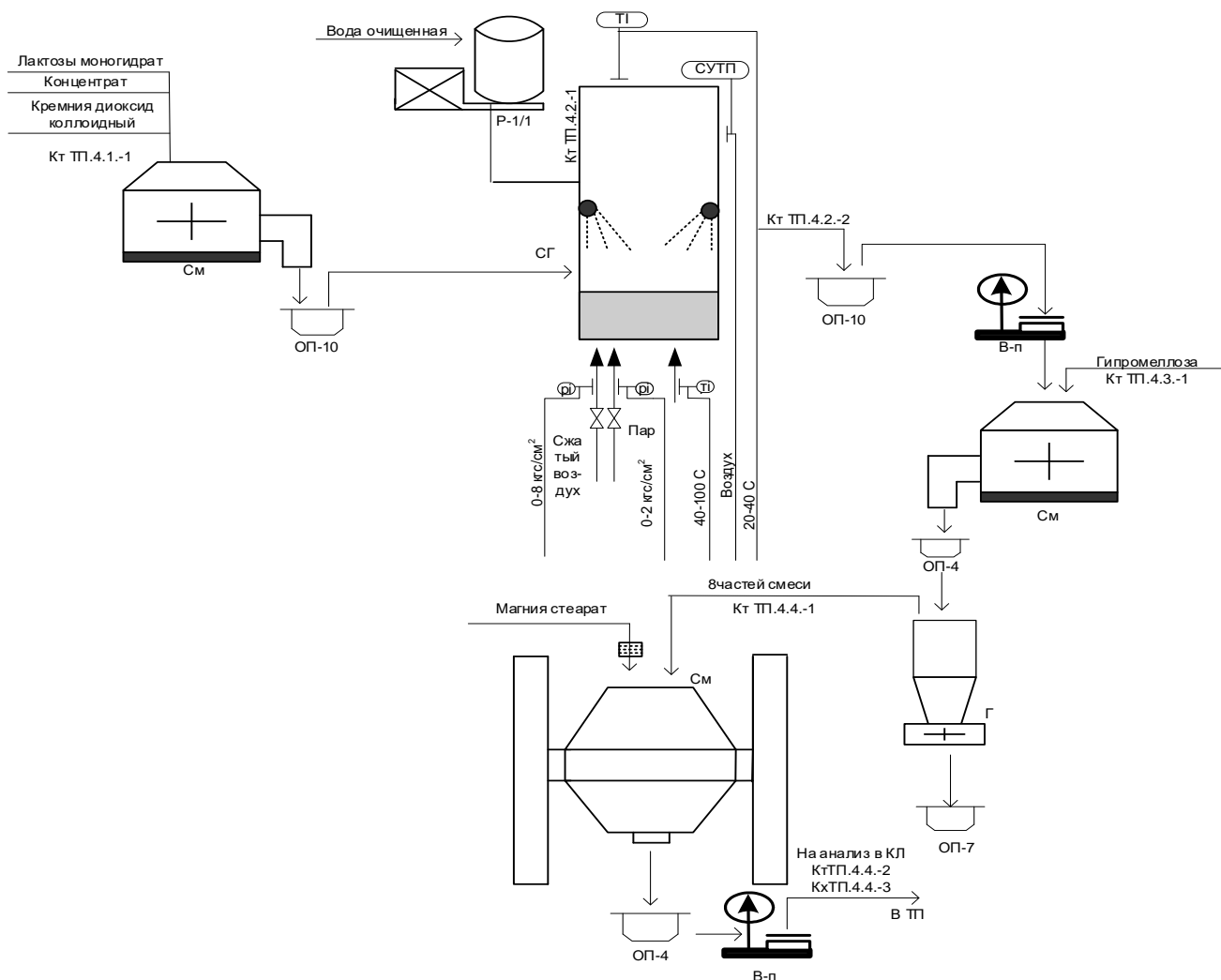


Рисунок 7 – Технологическая схема производства на стадии приготовления гранулята, смешения и опудривание

По окончании производства экспериментальная серия лекарственного препарата была проанализирована в соответствии с нормативными показателями (таблица 5).

Таблица 5 – Результаты испытаний на соответствие нормативной документации экспериментальной серии лекарственного препарата

Наименование показателя	Метод контроля Нормативное значение	Результат контроля
1	2	3
Описание	<u>ГФ РФ, Визуальный</u> Таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, на изломе белого или почти белого цвета.	Таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, на изломе белого цвета.
Подлинность	<u>ВЭЖХ</u> Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика индапамида на хроматограмме раствора СО индапамида.	Соответствует
Растворение	<u>ГФ РФ, УФ-спектрофотометрия</u> Через 4 ч – от 20 до 40 % $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ (индапамида). Через 8 ч – от 40 до 60 % $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ (индапамида). Через 16 ч – не менее 75 % $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ (индапамида) от заявленного содержания.	32 % 58 % 99 %
Родственные примеси	<u>ВЭЖХ</u> Примесь В (4-хлор-N-(2-метил-1H-индол-1-ил)-3-сульфамойлбензамид) – не более 1,0 %. 4-хлор-3-сульфамойлбензойная кислота – не более 0,5 %. Единичная неидентифицированная примесь – не более 0,5 %. Сумма примесей - не более 1,5 %.	0,03 % 0,03 % Не обнаружено 0,06 %
Однородность дозирования	<u>ГФ РФ, способ 1, УФ-спектрофотометрия</u> $AV \leq 15,0\%$	6,6 %
Количественное определение	<u>ВЭЖХ</u> От 1,35 до 1,65 мг $C_{16}H_{16}ClN_3O_3S$ (индапамида) в таблетке.	1,43 мг
Микробиологическая чистота Общее число аэробных микроорганизмов в 1 г; Общее число дрожжевых и плесневых грибов в 1 г; Escherichia coli в 1 г.	<u>ГФ РФ, Категория 3 А.</u> не более $1 \cdot 10^3$ КОЕ/ г/мл; не более $1 \cdot 10^2$ КОЕ/ г/мл; отсутствие в 1 г/мл	менее $1 \cdot 10^1$ КОЕ менее $1 \cdot 10^1$ КОЕ отсутствует

4 Проведение теста кинетики растворения старого и новых составов Индапамид ретард

4.1 Материалы и методы проведения теста кинетики растворения

Высвобождение индапамида из исследуемых препаратов осуществляли в соответствии с методикой ФСП на лекарственное средство.

Условия и приборы, использованные при проведении теста кинетики растворения.

Прибор: «Лопастная мешалка»;

Температура – $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$;

Время растворения:

- 960 минут (солянокислый буферный раствор $\text{pH}=1,2$);
- 960 минут (ацетатный буферный раствор $\text{pH}=4,5$);
- 960 минут (фосфатный буферный раствор $\text{pH}=6,8$);

Точки отбора проб:

- 240, 480, 720, 960 минут (солянокислый буферный раствор $\text{pH}=1,2$);
- 240, 480, 720, 960 минут (ацетатный буферный раствор $\text{pH}=4,5$);
- 240, 480, 720, 960 минут (фосфатный буферный раствор $\text{pH}=6,8$);

Скорость вращения лопастной мешалки – 50 об/мин

Объем среды растворения – 500 мл;

Количественное определение – УФ-спектрофотометрия.

Для испытания в каждый сосуд для растворения помещают по 2 таблетки. Через заданное время отбирают по 20 мл испытуемого раствора и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 5 мл фильтрата. После каждого отбора пробы восстанавливают объем среды.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длинах волн 240 ± 2 нм и

275±2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Количество индапамида, перешедшего в раствор, в процентах (X), вычисляют по формуле 1:

$$X = \frac{\Delta A_1 \times a_0 \times V \times P \times 1 \times 100}{\Delta A_0 \times L \times 2 \times 100 \times 100 \times 100} \times \left(\frac{V}{V-20}\right)^{n-1} = \frac{\Delta A_1 \times a_0 \times V \times P}{\Delta A_0 \times L \times 20000} \times \left(\frac{V}{V-20}\right)^{n-1}, \quad (1)$$

где ΔA_1 – разность величин оптических плотностей испытуемого раствора при длинах волн 240 и 275 нм;

ΔA_0 – разность величин оптических плотностей стандартного раствора при длинах волн 240 и 275 нм;

a_0 – навеска стандартного образца индапамида, в граммах;

V – объем среды растворения, в миллилитрах;

L – нормируемое значение содержание действующего вещества в таблетке, в граммах;

P – содержание действующего вещества в стандартном образце индапамида, в процентах.

n – номер отбора пробы

4.2 Приготовление раствора стандартного образца индапамида

Навеску 0,06 г индапамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 25 мл спирта этилового 96%. Доводят до метки средней растворения

1 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем колбы средней растворения до метки.

Растворы используют свежеприготовленными.

4.3 Расчет параметров растворения

Расчет фактора подобия f_1 и фактора сходимости f_2 проведен по формулам 2-3.

$$f_1 = \{[\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|] / [\sum_{j=1}^n R_j]\} * 100 \quad (2)$$

$$f_2 = 50 * \log\{[1 + (1/n)\sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^2]^{-0.5} * 100\} \quad (3)$$

где n – число временных точек;

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

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

Кинетика растворения лекарственного средства считается эквивалентной, если значение f_1 лежит в пределах от 0 до 15, а f_2 - в пределах от 50 до 100. В том случае, когда более 85 % лекарственного средства переходит в раствор в течение 15 мин, кинетика растворения считается эквивалентной без математической оценки.

4.4 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных наработанных серий (промышленной и экспериментальной) проведена в соответствии с требованиями ГФ XI, ГФ XII, что свидетельствует о сходимости биоэквивалентности разных составов.

Уровень достоверности при различиях составляет 0,05%. Применена описательная статистика расчеты производились среднеарифметические, учитывались стандартные отклонения.

Проведение теста «кинетики растворения» проводилось при выполнении следующих требований и условий с целью подтверждения высвобождения активного ингредиента для отобранных испытуемых образцов наработанных серий Индапамида ретарда:

- не менее 4 временных точек, принимаемых в расчетный период;

- проведение испытаний для обеих образцов проведены в идентичных условиях, с отбором образцов по идентичным временным интервалам;

- проведено не менее 12 параллельных определений по каждой временной точке.

Результаты исследования кинетики растворения препарата Индапамид ретард, серия 320822, солянокислый буферный раствор pH 1,2 приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Индапамид ретард, серия 320822, солянокислый буферный раствор pH 1,2

Номер опыта	240 мин	480 мин	720 мин	960 мин
1	38,3	71,5	88,9	99,0
2	39,0	70,6	88,6	99,8
3	39,1	72,7	89,5	98,6
4	39,1	73,8	91,6	95,9
5	38,0	69,8	91,4	97,8
6	39,4	70,9	90,5	98,1
7	38,9	70,3	89,8	98,8
8	38,8	71,8	89,0	97,7
9	39,1	69,9	91,6	97,3
10	36,8	70,4	91,2	99,5
11	37,8	71,1	87,6	98,9
12	38,9	69,5	90,1	96,8
Стандартное отклонение	1,93	1,78	1,46	1,16
Среднее значение	38,6	71,0	90,0	98,2

Результаты исследования кинетики растворения препарата Индапамид ретард, серия эксперимент № 4, солянокислый буферный раствор pH 1,2 приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Индапамид ретард, серия 320822, солянокислый буферный раствор рН 1,2

Номер опыта	240 мин	480 мин	720 мин	960 мин
1	2	3	4	5
1	40,9	70,7	81,7	97,5
2	39,1	68,9	82,6	98,2
3	41,1	70,1	80,4	98,1
4	40,8	69,8	82,9	96,8
5	39,8	68,1	79,8	99,7
6	40,1	72,1	78,7	99,9
7	40,8	73,1	82,4	96,5
8	41,7	69,9	78,4	95,9
9	41,8	70,6	79,2	98,4
10	40,7	71,2	79,9	97,1
11	39,8	72,1	81,1	96,8
12	41,2	70,8	82,5	97,9
Стандартное отклонение	1,99	1,99	2,00	1,25
Среднее значение	40,7	70,6	80,8	97,7

По результатам испытаний составлен тренд (рисунок 8) скорости перехода действующего вещества лекарственного препарата Индапамид ретард, серия 320822 (производитель ООО «Озон», Россия) и экспериментальной наработанной серии с новым составом: Индапамид ретард, эксперимент 4 (производитель ООО «Озон», Россия) [45] в солянокислом буферном растворе рН 1,2.

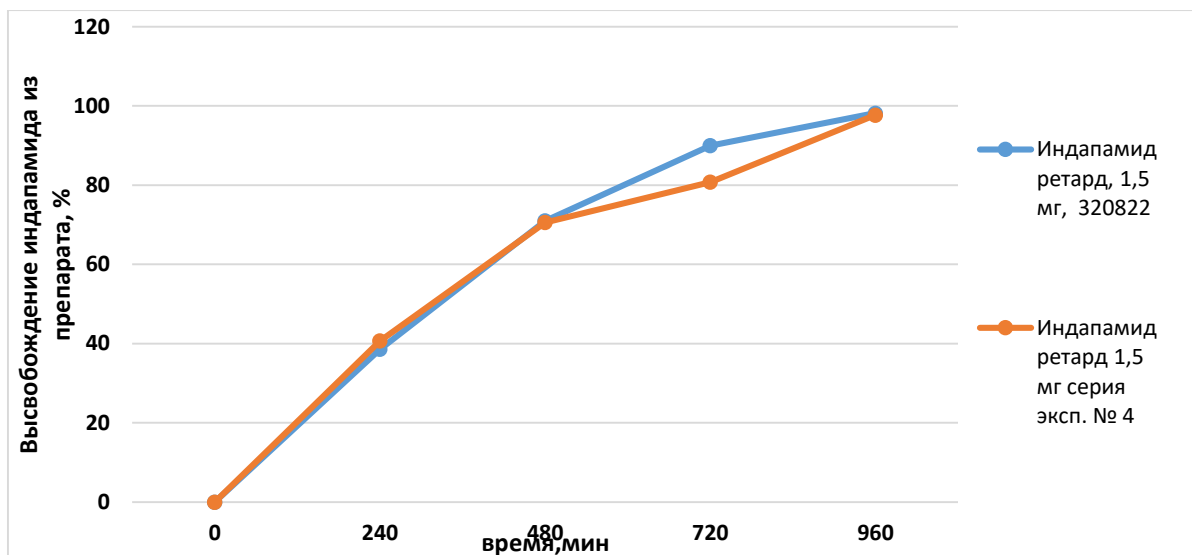


Рисунок 8 – Кинетика перехода индапамида в солянокислый буферный раствор рН- 1,2

Результаты исследования кинетики растворения препарата Индапамид ретард, серия 320822, ацетатный буферный раствор рН 4,5 приведены в таблице 8.

Таблица 8 - Индапамид ретард, серия 320822 в ацетатном буферном растворе рН 4,5

Номер опыта	240 мин	480 мин	720 мин	960 мин
1	44,8	66,5	84,5	93,4
2	46,2	66,8	83,7	95,1
3	44,7	67,9	83,8	94,8
4	43,9	65,8	84,1	93,6
5	45,3	65,1	83,4	93,5
6	44,1	66,9	82,7	95,1
7	43,1	67,8	83,8	92,5
8	43,0	67,2	85,0	91,6
9	44,0	68,9	84,5	92,6
10	44,6	68,1	82,8	93,0
11	44,8	67,0	82,1	93,7
12	44,7	66,1	84,4	93,1
Стандартное отклонение	2,00	1,59	1,02	1,15
Среднее значение	44,4	67,0	83,7	93,5

«Результаты исследования кинетики растворения препарата Индапамид ретард таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 1,5 мг серия эксперимент 4, ацетатный буферный раствор рН 4,5 приведены в таблице 9.

Таблица 9 - Индапамид ретард таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 1,5 мг серия эксперимент 4 в ацетатном буферном растворе рН 4,5» [45]

Номер опыта	240 мин	480 мин	720 мин	960 мин
1	2	3	4	5
1	35,2	72,9	82,1	96,2
2	34,6	72,2	83,4	95,6
3	36,7	73,0	84,1	94,1
4	34,8	70,8	82,7	97,8
5	35,3	71,2	80,5	96,7
6	35,5	73,5	81,9	98,1
7	35,6	72,0	84,4	98,6
8	34,8	73,5	84,3	95,9
9	36,1	71,5	84,0	94,6
10	35,8	74,3	83,8	96,6
11	34,8	71,6	81,6	97,0
12	35,9	71,8	82,0	98,7
Стандартное отклонение	1,79	1,48	1,54	1,53
Среднее значение	35,4	72,4	82,9	96,7

Кинетика перехода индапамида в раствор из препаратов: Индапамид ретард, серия 320822, (ООО «Озон», Россия) и Индапамид ретард, серия эксперимент 4, (ООО «Озон», Россия) в ацетатном буферном растворе рН 4,5 представлена на рисунке 9.

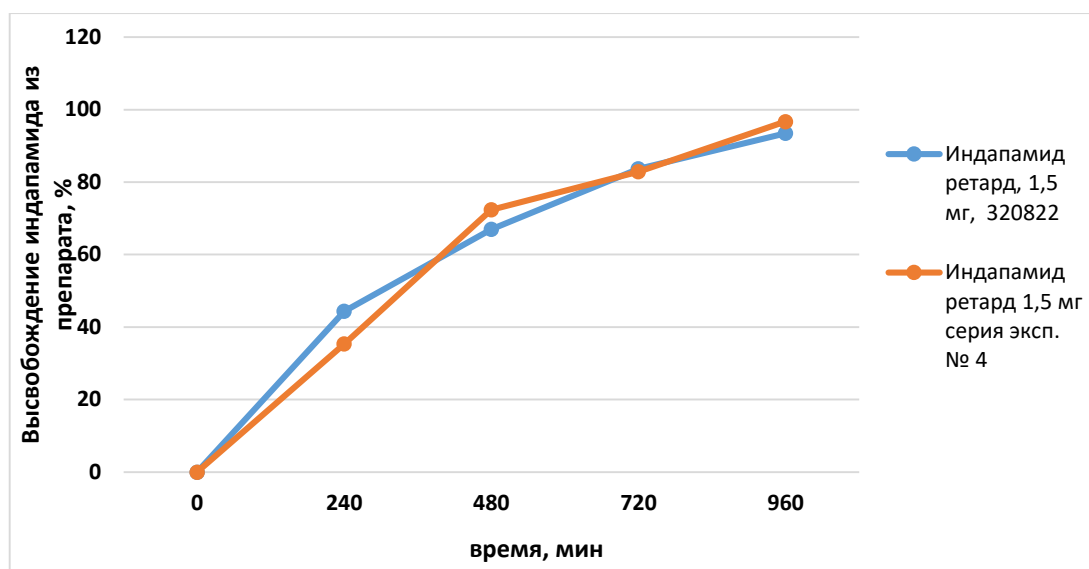


Рисунок 9 – Кинетика перехода индапамида в ацетатном буферном растворе рН 4,5

По результатам испытаний лекарственного препарата Индапамид ретард, серия 320822; была сформирована таблица 10 (фосфатный буферный раствор рН 6,8).

Таблица 10 - Индапамид ретард, серия 320822 в фосфатном буферном растворе рН 6,8

Номер опыта	240 мин	480 мин	720 мин	960 мин
1	2	3	4	5
1	27,3	52,2	66,5	90,1
2	26,8	50,8	65,4	88,8
3	26,7	52,7	68,4	89,4
4	28,0	51,8	67,8	91,1
5	27,8	51,0	64,6	92,0
6	27,1	51,6	66,7	91,7
7	26,5	51,4	65,0	91,6
8	26,9	53,1	67,4	90,8
9	26,7	50,9	67,1	89,4
10	27,0	51,8	66,2	91,3
11	27,1	52,6	65,9	88,7
12	26,4	52,0	66,9	90,5
Стандартное отклонение	1,79	1,42	1,71	1,28
Среднее значение	27,0	51,8	66,5	90,5

По результатам испытаний лекарственного препарата Индапамид ретард, серия Эксперимент 4; была сформирована таблица 11(фосфатный буферный раствор рН 6,8).

Таблица 11 - Индапамид ретард, серия эксперимент 4 в фосфатном буферном растворе рН 6,8

Номер опыта	240 мин	480 мин	720 мин	960 мин
1	2	3	4	5
1	28,4	48,1	82,8	86,3
2	27,6	49,2	80,4	85,1
3	28,7	48,6	82,9	87,1
4	28,9	49,1	82,0	85,3
5	27,8	50,1	82,3	86,0
6	27,4	49,7	83,1	87,2
7	29,1	46,8	83,2	87,4
8	28,7	47,9	84,0	86,4
9	28,6	47,6	82,8	86,8
10	27,9	48,3	81,0	86,1
11	28,7	48,5	80,7	85,7
12	28,5	47,8	80,1	85,6
Стандартное отклонение	1,93	1,93	1,54	0,88
Среднее значение	28,4	48,5	82,1	86,3

Кинетика перехода индапамида в раствор из препаратов: Индапамид ретард, серия 320822, (ООО «Озон», Россия) и Индапамид ретард, серия эксперимент 4, (ООО «Озон», Россия) фосфатный буферный раствор рН 6,8.

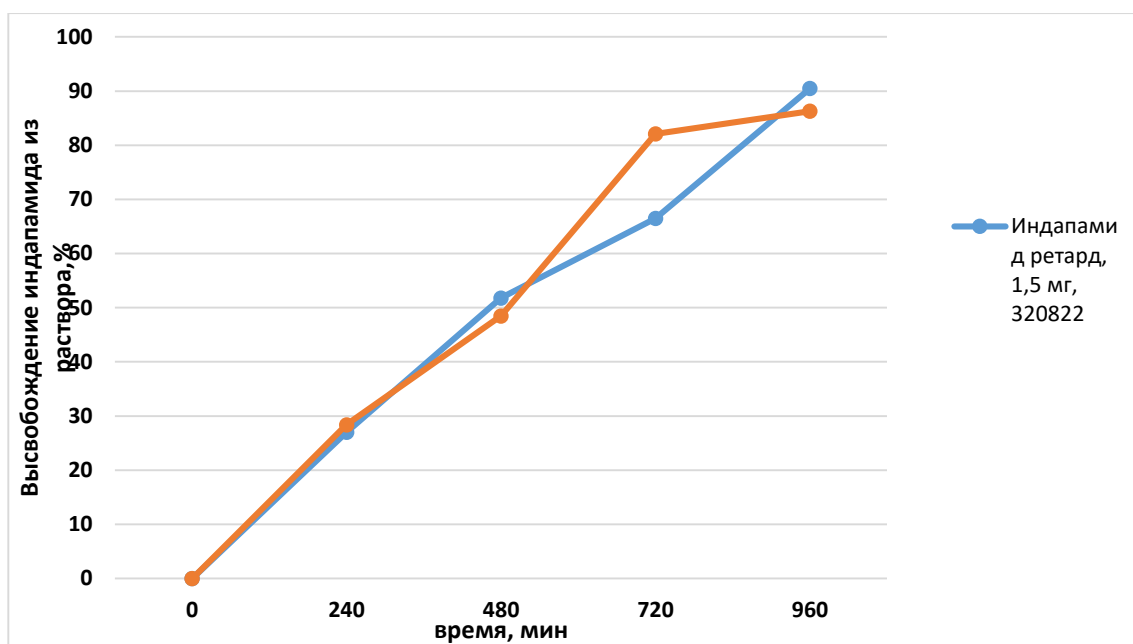


Рисунок 10 – Кинетика перехода индапамида в ацетатном буферном растворе рН 6,8

На основании оценки полученных результатов следует, что кинетика перехода лекарственного средства в раствор из испытуемого препарата эквивалентна кинетике перехода из препарата сравнения в солянокислом буферном растворе рН 1,2.

$$f_1 = 4,096709$$

$$f_2 = 65,75685$$

«Кинетика перехода лекарственного средства в раствор из испытуемого препарата эквивалентна кинетике перехода из препарата сравнения в фосфатном буферном растворе рН 4,5» [31]:

$$f_1 = 6,402227$$

$$f_2 = 63,25445$$

«Кинетика перехода лекарственного средства в раствор из испытуемого препарата эквивалентна кинетике перехода из препарата сравнения в фосфатном буферном растворе рН 6,8» [31]:

$$f_1 = 10,39016$$

$$f_2 = 54,49455$$

Высвобождение индапамида из препаратов Индапамид ретард, серия 320822 и Индапамид ретард, серия эксперимент 4, соответствует требованиям – к концу эксперимента в раствор переходит более 85 % активного вещества в буферных растворах с рН 1,2; 4,5 и 6,8. Соответственно установлена фармацевтическая эквивалентность препаратов Индапамид ретард, серия 320822 и Индапамид ретард, серия эксперимент 4 в условиях теста «Растворение» в изученном диапазоне рН.

Заключение

1. Проведен детальный литературный обзор активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата Индапамид ретард.

2. Проведен детальный литературный обзор вспомогательного вещества – лактозы моногидрат, который был использован в качестве нового наполнителя таблетки-ядра лекарственного препарата.

3. Проведен детальный обзор свойств и видов лекарственных препаратов пролонгированного воздействия, изучены разновидности матриц и принципы высвобождения действующего вещества из них.

4. Проведен детальный литературный обзор особенностей производства лекарственных форм пролонгированного высвобождения с матричной структурой.

5. Изучена технология производства лекарственного препарата Индапамид ретард.

6. Проведена оценка возможности изменения формы таблетки-ядра с сохранением качественных характеристик препарата.

7. Разработан новый состав и внесены изменения в технологию лекарственного препарата Индапамид ретард.

8. Нарботана экспериментальная серия с улучшенным составом лекарственного препарата с проведением оценки качества серии на соответствии нормативной документации.

9. Проведен тест кинетики растворения препарата с новым и старым составами: составы эквивалентны, соответственно изменение состава не повлекло за собой изменения качества таблеток. Все входящие в состав препарата компоненты являются хорошо изученными с известным профилем безопасности, соответственно не могут отрицательно повлиять на профиль безопасности и значительно улучшает результаты по показателю «Растворение».

Список используемой литературы и используемых источников

1. Брифинг Вероники Скворцовой по завершении заседания президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам. Врачи РФ. Доступен по: <https://vrachirf.ru/concilium/48320> (дата обращения 28.12.2022г).
2. Дадашова Г. М. Гендерные особенности хронической сердечной недостаточности. Клиническая медицина. 2015; N 1: 71-75.
3. Электронный журнал - Медицинские новости, №12, 2019 <https://www.mednovosti.by/journal> (дата обращения 05.01.2023г).
4. ФС.2.1.0017.15 Индапамид, Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV издание, том 1, 2018.
5. Г.В. Роменская, С.В. Недогода, А.Ю.Савченко «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 10(8), 2011 https://cyberleninka.ru/viewer_images (дата обращения 05.01.2023г).
6. R.C. Rowe, P. J. Sheskey, M.E. Quinn Handbook of Pharmaceutical excipients p. 917.
7. Тишков Т.М., Погребняк А.В., Погребняк Л.В. СОВРЕМЕННЫЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА // Современные проблемы науки и образования.
8. К.В. Алексеев, И.А. Грицкова, С.А. Кедик «Полимеры для фармацевтической технологии», Москва, 2011, 512с.
9. Т. Кульфиус «Связующие агенты при влажной грануляции», 2001. 27 с.
10. В. Н. Леонтьев, О. И. Лазовская, «Показатели качества магния стеарата для оценки его антифрикционных свойств», Вестник фармации №1 (91), 2021 Технология получения лекарств УДК 615.
11. Е.Ф. Беленький, И.В. Рискин «Химия и технология пигментов», 4-е изд перераб. И доп. - Л.:Химия, 1987 - 200с.
12. Леонова М.В. «Новые лекарственные формы и системы доставки

лекарственных средств: особенности пероральных лекарственных форм»,

Часть 1/М.В. Леонова//Лечебное дело. - 2009.- №2.-С.21-31.

13. Раним, А. Виды лекарственных форм с модифицированным высвобождением / А. Раним, С. Н. Суслина // Фармацевтическое дело и технология лекарств. — 2022. — № 1. — С. 49–54.

14. Oral sustained release drug delivery systems // A. Maroni, L. Zema, M. Cerea [et al] // Expert Opinion on Drug Deliveri. – 2005. N.2- P.856 – 871.

15. Perrie Y., Rades T. Pharmaceutics – drug delivery and targeting. – London: Pharmaceutical Press, 2012. – 256p.

16. Matrix type drug delivery system: A. Riwiev /H. Patel, D.R. Panchal, U. Patel [et al] // Journal of pharmaceutical science and bioscientific research. – 2011. -N.3

17. Tapaswi Rani Dash, Pankaj Verma. Matrix Tablets: an Approach towards Oral Extended Release Drug Delivery // International Journal of Pharma Research & Riwiew. – 2012. – N.2.

18. Алексеев, К.В. Вспомогательные вещества в технологии таблеток с модифицированным высвобождением / К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.А. Сизяков [и др.] // Фармация. – 2009. - №6.

19. Saini Nisha, Mathew G., Lincy J. Matrix Tablets: An Effective Way for Oral Controlled Release Drug Delivery// Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2012. – N.8.

20. Navin Dixit, Sheo Dutt Maurya, Bhanu P.S.Sagar. Sustained release drug delivery system // Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology. - 2013. – N. 1.

21. Oral controlled release drug delivery system: an overview / M.Kushal, M. Monali, M. Durgavati [et al] // International Research Journal of Pharmacy. - 2013. –N. 4.

22. Omidian H., Park K. Swelling agents and devices in oral drug delivery // J. DRUG DEL. SCI. TECH. - 2008. - N. 18.

23. Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport // P. Colombo, R. Bettini, P. Santi [et al] // Journal of Controlled Release. - 1996. - N. 39. - P. 231-237.

24. Güres S.; Siepmann F.; Siepmann J.; Kleinebudde P., Drug release from extruded solid lipid matrices: Theoretical predictions and independent experiments // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2012. - N. 80. – P. 118–129.

25. Timmins, P. Hydrophilic matrix tablets for oral controlled release / P. Timmins, S. R. Pygal, C. D. Melia. – New York: Advances in the pharmaceutical sciences, 2014. – 326 p.

26. Трофимов, С. В. Высокомолекулярные эфиры целлюлозы. Механизмы действия в матричных таблетках пролонгирующего действия. Зависимость профиля высвобождения активной субстанции от молекулярной массы и гидрофильных свойств полимера / С. В. Трофимов // Фармация и фармакология. – 2015. – Вып. 12, № 5. – С. 18–25

27. Вестник фармации №2 (80), 2018 Научные публикации «Технология получения лекарств», В. Б. Климашевич¹, О. А. Казючиц¹, А. И. Жебентяев², Г. А. Ильянок¹, В. В. Гудович¹, Е. Е. Насенникова¹

28. ГОСТ Р 57129-2016 Лекарственные средства для медицинского применения.

29. ГОСТ Р 52537-2006. Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества/

30. ИСО 9001:2008 «Системы менеджмента качества - требования»

31. Раменская Г. В. и др. Терапевтическая и биофармацевтическая оценка препаратов индапамида //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. – №. 8. – С. 98-102.

32. Ханнанов Т. Ш. и др. Фармацевтическая композиция, содержащая кальциевую соль розувастатина (варианты). – 2017.

33. Аутлов С. А., Базарнова Н. Г., Кушнир Е. Ю. Микрористаллическая целлюлоза: структура, свойства и области применения (обзор) //Химия растительного сырья. – 2013. – №. 3. – С. 33-41.
34. Collins R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context // Lancet 1990; 335 (8693): 827–838.
35. Беляев М. А. и др. Комментарий к Федеральному закону от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств"(3-е издание переработанное и дополненное). – 2015.
36. URL:<https://www.ataman-chemicals.com/ru/products/polivinilpirrolidon-rvp-581.html> (дата обращения 10.09.2023).
37. URL:https://atamanchemicals.com/e-470-magnesium-stearate_u27652/?lang=RU (дата обращения 10.09.2023).
38. URL:<https://www.diapazon-pharm.ru/kolloidnyy-dioksid-kremniya> (дата обращения 10.09.2023).
39. URL:<https://chtoikak.ru/dioksid-kremniya.html> (дата обращения 10.09.2023).
40. Верлан Н. В. Новые лекарственные формы нестероидных противовоспалительных препаратов—улучшенная эффективность и безопасность //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 119. – №. 4. – С. 127-128.
41. Сысуев Б. Б., Плетнева И. В. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – №. 4 (52). – С. 7-12.
42. Краснюк И. И. 14.04. 01–технология получения лекарств. – 2017.
43. Климашевич В. Б. и др. Оценка закономерностей высвобождения ранолозина из рН-независимых полимерных матриц //Вестник фармации. – 2018. – №. 2 (80). – С. 24-36.

44. Промышленный регламент на производство Индапамид ретард. Индапамид таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой 1,5 мг ПР 11025316-279-21.

45. «Сеченовский вестник» №1(11) 2013.