

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, специальности)

Химия и технология продуктов основного органического и нефтехимического синтеза

(направленность (профиль) / специализация)

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА (МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)

на тему Оптимизация технологии производства лекарственного препарата

Фамотидин

Обучающийся

Е.М. Портнова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

к.х.н., доцент И.В. Цветкова

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

Тольятти 2024

Содержание

Введение.....	4
1. Литературный обзор	9
1.1. Обзор научной литературы, посвященной значимости лекарственного препарата «Фамотидин» в фармацевтической промышленности	9
1.2. Патентный поиск технологического процесса производства лекарственного препарата "Фамотидин лиофилизат 20 мг"	11
1.3. Форма выпуска лекарственного препарата Фамотидин.....	13
2. Теоретическая часть.....	14
2.1. Общая информация о парентеральных лиофилизированных лекарственных формах.....	14
2.2. Условия для производства стерильной продукции в асептической среде.....	15
2.3. Лекарственный препарат «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг».....	17
2.3.1 Фармакодинамика.....	17
2.3.2 Фармакокинетика.....	18
2.3.3 Обоснование выбора состава.....	18
2.3.4 Физико-химические свойства фамотидина (активная фармацевтическая субстанция).....	20
2.3.5 Физико-химические свойства маннитола.....	21
2.3.6 Физико-химические свойства аспарагиновой кислоты.....	21
2.3.7 Физико-химические свойства воды для инъекций.....	22
2.3.8 Форма выпуска «Фамотидин 20 мг».....	23
2.3.9 Описание действующего технологического процесса производства лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг».....	24
3. Экспериментальная часть	32
3.1 Методики исследования действующего состава лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг».....	32

3.2	Изучение результатов стабильности действующего состава лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг».....	33
3.3	Разработка модифицированного состава лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг».....	38
3.3.1	Описание экспериментов.....	40
3.3.2	Процесс выполнения экспериментов.....	42
3.3.3	Результаты экспериментов	46
4.	Расчетная часть	
4.1.	Масштабирование технологии производства лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» при проведении валидационной серии.....	48
4.1.1	Выбор сырья и упаковочных материалов.....	49
4.1.2	Нормы расхода сырья и первичных упаковочных материалов (флаконов).....	50
4.1.3	Разработка технологической схемы производства для валидационной серии.....	51
4.1.4	Расчет материального баланса.....	53
4.1.5	Проведение валидационной серии.....	55
	Заключение.....	65
	Список используемых источников.....	67
	Приложение А Краткая характеристика промышленного оборудования.....	72
	Приложение Б График процесса лиофилизации	81
	Приложение В Материальный баланс лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг».....	82

Введение

Актуальность и научная значимость настоящего исследования.

На сегодняшний день развитие безопасных и эффективных лекарственных средств играет ключевую роль в обеспечении здоровья и благополучия людей. Инновации и передовые технологии в фармацевтической промышленности имеют решающее значение для создания новых лекарств, улучшения существующих препаратов и повышения стандартов качества. Современная наука и исследования открывают новые возможности для разработки лекарственных средств с более точной целевой направленностью, меньшими побочными эффектами и высокой эффективностью. Использование передовых методов в производстве лекарств помогает обеспечить их стабильность, чистоту и соответствие стандартам качества. Таким образом, инновации в фармацевтической промышленности и научные открытия играют важную роль в обеспечении доступа к безопасным и высокоэффективным лекарственным средствам, что в конечном итоге способствует улучшению здоровья и качества жизни людей.

Однако возникает проблема доступности качественных и безопасных лекарственных препаратов широкому кругу пациентов действительно является серьезной и актуальной. Для решения этой проблемы проводятся фармацевтические исследования, направленные на разработку новых решений в создании лекарственных препаратов. Проведение фармацевтических исследований также способствует разработке новых форм лекарственных препаратов, что может улучшить их усвояемость, безопасность и удобство использования. Кроме того, развитие инновационных технологий в производстве лекарств может снизить их стоимость и сделать их более доступными для пациентов.

«Фармацевтический рынок уже отреагировал на введенные против России санкции в 2022-2023 гг. — закупочная стоимость некоторых

препаратов выросла на 25%, возникли перебои с поставками активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ со стран Запада. Вследствие чего Правительством РФ разработан план на импорт замещение лекарственных препаратов отечественными аналогами (дженерик - фармацевтически эквивалентный зарегистрированному препарату и имеющий сопоставимые с ним показатели качества и свойства с целью достижения терапевтической эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата оригинальному препарату) и поддержку отечественных фармацевтических компаний» [3].

«Одним из таких препаратов является отечественный лекарственный препарат Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг». Фамотидин является одним из препаратов блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов, включен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» для медицинского применения на 2022 год Распоряжением Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р» [2].

Актуальность исследования заключается в потребности быстрой разработки новых фармацевтических продуктов лекарственных препаратов - дженериков на базе российских фармацевтических компаний, что позволит увеличить их доступность широкому кругу пациентов, сохранив качество, эффективность, безопасность и поддержать конкуренцию на фармацевтическом рынке РФ.

Разработка методов улучшения стабильности, качества и конкурентоспособности лекарственного препарата «Фамотидин» в форме лиофилизата представляет собой важную научную задачу.

Объект исследования: твердая стерильная форма лекарственного препарата «Фамотидин» в виде лиофилизата.

Предмет исследования: действующая лабораторная технология производства лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат для

приготовления раствора для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг».

Цель исследования обеспечение качества лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг» путем оптимизации действующего состава и технологии промышленного производства.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

- провести анализ факторов, влияющих на стабильность лекарственного препарата в процессе приготовления и хранения, выявить критические;
- разработать модифицированный состав и технологию производства для обеспечения стабильности лекарственного препарата во время приготовления и хранения;
- изучить и проанализировать устойчивость лекарственного препарата «Фамотидин» с модифицированным составом при хранении в рамках ускоренного старения;
- оптимизировать состав и существующую технологию промышленного производства путем проведения валидационной серии лекарственного препарата «Фамотидин» с модифицированным составом на базе ООО «Озон Фарм» г. Тольятти.

Гипотеза исследования заключается в том, что разработка модифицированного состава лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» обеспечит стабильность готовой лекарственной формы во время приготовления и хранения.

Теоретико-методологическую основу исследования составили научные работы ученых: Алеева Г.Н., Волков М.Ю., Дорофеев А.Э., Затевахин И.И., Титков Б.Е., Лукьянов С.В., Минушкин И.А., Селеменев В.Ф., Сеткина С.Б., Силивончик Н.Н., Чернов Ю.Н.

Методы исследования: в рамках работы были использованы современные методы исследования показателей качества готовой лекарственной формы препарата согласно нормативным значениям, в их числе определение рН раствора методом потенциометрии; определение родственных примесей методом ВЭЖХ; анализ стабильности лекарственного препарата в рамках ускоренного и естественного старения.

Опытно-экспериментальная база исследования проводилась на базе фармацевтического завода ООО «Озон Фарм».

Научная новизна исследования заключается в разработке и предложении модифицированного состава для парентерального препарата фамотидин в форме лиофилизата. Модифицированный состав представляет собой улучшенные характеристики, такие как повышенная стабильность, биодоступность или улучшенные терапевтические свойства по сравнению с уже существующими формами препарата.

Теоретическая значимость исследования заключается в анализе и интерпретации результатов, полученных при исследовании влияния рН препарата на рост родственных примесей в процессе хранения.

Практическая значимость исследования заключается в возможности апробировать модифицированный состав препарата путем проведения валидационной серии с использованием новейшего оборудования и высокоэффективных методик исследования показателей качества препарата.

Личное участие автора. Все теоретические и практические работы в процессе научно-исследовательской работе проводились при личном участии автора.

Апробация и внедрение результатов работы велись в течение всего исследования. На основании результатов научно-исследовательской работы автором написана статья «Стабильность как фактор качества при разработке устойчивых при хранении форм лиофилизированных препаратов дженериков», которая принята к публикации в разделе "Фармацевтические науки" международного научного журнала "Инновационная наука".

На защиту выносятся:

- Результаты проведенных экспериментов по изучению факторов, непосредственно влияющих на стабильности препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» в рамках ускоренного и естественного хранения;
- Модифицированный состав лекарственного препарата и оптимизация технологии его производства путем масштабирования в промышленном объеме.

Структура магистерской диссертации. Работа состоит из введения, 4 разделов, заключения, содержит 13 рисунков, 22 таблицы, список использованной литературы (43 источника), 3 приложений. Основной текст работы изложен на 82 страницах.

1 Литературный обзор

1.1 Обзор научной литературы, посвященной значимости лекарственного препарата «Фамотидин» в фармацевтической промышленности.

«Фамотидин— лекарственное средство, относится к фармакологической группе H₂-антигистаминные средства, блокаторам гистаминовых H₂-рецепторов III поколения. Фамотидин был разработан компанией Yamanouchi Pharmaceutical Co. Он был лицензирован в середине 1980-х годов компанией Merck&Co и продается совместным предприятием Merck и Johnson&Johnson. Имидазольное кольцо циметидина было заменено 2-гуанидинотиазольным кольцом. Фамотидин оказался в девять раз более мощным, чем ранитидин, и в тридцать два раза более мощным, чем циметидин» [9].

В Соединенных Штатах и Канаде «доступен продукт под названием Percid Complete, который сочетает фамотидин с антацидом в жевательной таблетке для быстрого облегчения симптомов избытка желудочной кислоты» [10].

В статье «Фамотидин-мини в клинической практике» Минушкин Олег Николаевич, вице-президент научного общества гастроэнтерологов России по Центральному федеральному округу, доктор медицинских наук, профессор, описывает преимущество использования III поколения блокаторов H₂-рецепторов гистамина: «фамотидин обладает способностью тормозить синтез пепсина, стимулировать кровоток в слизистой оболочке желудка, усиливать слизиобразование и пролиферацию желудочного эпителия за счет усиления синтеза простагландинов. Таким образом, фамотидин не только уменьшает агрессивные свойства желудочного сока, но и способствует улучшению трофики слизистой оболочки, т.е. восстанавливает баланс между агрессией и защитой. Эти качества

позволяют активно применять препарат в клинической практике, делают показанным его применение в сочетании с ИПП, существенно расширяют спектр его использования у больных с функциональными расстройствами, которые, по всей вероятности, займут свое место среди кислотозависимых заболеваний. Несмотря на то, что в купировании желудочной диспепсии у больных с органической патологией наибольшей эффективностью обладают препараты, блокирующие кислотную продукцию максимально, у больных с функциональной диспепсией выраженной блокады секреции не требуется, а эффективными оказываются средства с умеренным подавлением продукции кислоты, но в механизм действия, которых входят протективные эффекты, которые присущи блокаторам H₂-рецепторов гистамина» [14].

Раскрытие генома нового коронавируса SARS-CoV-2 в 2019 году дало мощный толчок фармацевтической отрасли в попытках разработать лекарственные препараты против этого вирусного заболевания.

«Проблема инфекции COVID-19 стала причиной рассмотрения широко используемых, недорогих и безопасных ЛС, одобренных для обеспечения дополнительных, новых, а иногда и неожиданных терапевтических преимуществ при COVID-19. Такие ЛС можно было бы перепрофилировать и использовать из-за их коммерческой доступности и возможности применения, минуя длительные этапы доклинических и клинических испытаний» [23].

Возникли предварительные доказательства, свидетельствующие о том, что назначение фамотидина пациентам, госпитализированным с коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, более чем вдвое снижает риск смертельного исхода или необходимости в подключении к аппарату искусственной вентиляции легких.

Тема возможности применения фамотидина при COVID-19 раскрыта в статье доктора медицинских наук, терапевта, профессор кафедры общей врачебной практики Белорусской медицинской академии, главного гастроэнтеролога Республики Беларусь, Силивончик Натальи Николаевны

«Фамотидин: применение известного лекарственного средства для лечения COVID-19. В статье изложены сведения об обосновании применения фамотицина при COVID - 19, возможных механизмах эффектов при COVID-19, приведен обзор и анализ результатов исследования приема фамотицина у стационарных и амбулаторных пациентов с COVID-19» [23].

Также большое количество западных ученых публикуют результаты своих исследований фамотицина против COVID-19 в научных журналах. Ученые из Нью-Йорка Тобиас Яновиц, Ева Габленц, Дэвид Паттинсон, Тимоти Си Ванг, Джозеф Конильяро, Кевин Трейси, Дэвид Тувесон опубликовали научное исследование в журнале Gut, в котором «проведена оценка возможности применения фамотицина в качестве потенциальной терапии для коррекции симптомов у амбулаторных пациентов с COVID-19» [40]. Специалисты отметили, что прием недорогого препарата фамотицина может влиять на улучшение результатов лечения пациентов с коронавирусом, которым не требуется госпитализация.

Приведенные выше исследования доказывают, что на сегодняшний день лекарственный препарат «Фамотидин 20 мг» является востребованным препаратом на фармацевтическом рынке России и других стран.

1.2 Патентный поиск технологического процесса производства лекарственного препарата "Фамотидин лиофилизат 20 мг"

Для выявления перспективных направлений для научно-исследовательской деятельности по изучению лекарственного препарата Фамотидин был проведен патентный поиск существующих технологий получения фамотицина в форме лиофилизата, результаты которого представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Перечень патентов существующих технологий получения фамотидина в форме лиофилизата

№ патента	Название	Автор	Владелец	Характеристика	
RU 2 566 270 C2	Быстрорастворимая фармацевтическая композиция	АхуджаВариндер (IN) ГанджикарТеджас (IN) Ваннербергер Кристин (CH)	Ферринг Б.В. (NL)	«В рассматриваемом изобретении предлагается новая быстрорастворимая фармацевтическая композиция в форме лиофилизата. Фармацевтическая композиция по изобретению может быть получена путем сублимации растворителя (воды) в процессе сублимационной сушки, из жидкого препарата, который содержит активный ингредиент и матрицеобразующий(ие) агент(ы) в растворе» [2].	
				« + »	« - »
				Повышение стабильности готового продукта за счет использования процесса лиофилизации	Дорогостоящее оборудование линии лиофилизации
RU254590 3 C1	Фармацевтическая композиция в виде лиофилизата для приготовления раствора для парентерального применения и способ ее получения)	Шпуров Илья Юрьевич Горбатенко Алексей Станиславович	Шпуров Илья Юрьевич Горбатенко Алексей Станиславович	«Фармацевтический препарат в виде лиофилизата для приготовления раствора для парентерального применения характеризующийся тем, что содержит корректор рН, в качестве которого используется раствор натрия гидрокарбоната» [29].	
				« + »	« - »
				Введение регулятора рН как фактор, повышающий стабильность препарата.	Поиск и подбор регуляторов рН для ЛП (проведение большого количества экспериментов), подбор оптимальных режимов сушки в технологическом процессе

Продолжение таблицы 1

<p>RU215724 9 С2</p>	<p>Способ повышения эффективности и лечения сложных случаев течения язвенной болезни желудка и двенадцатипер стной кишки.</p>	<p>Батищева Г.А. Плужников Ю.Д. Аносова А.Е. Коншин Н.В. Колобова Е.В. Алехин С.М. Чернов Ю.Н</p>	<p>Алехин С.М. Чернов Ю.Н</p>	<p>«Среди существующих методов лечения язвенной болезни желудка и ДПК широко используется фармакотерапия H2-гистаминоблокаторами. При этом отмечена высокая эффективность H2-гистаминоблокатора III поколения фамотидин (Квамател, "Гедеон Рихтер", Венгрия), выпускаемого как в таблетированной, так и в инъекционной форме, но имеется ряд недостатков: низкая биологическая доступность - для таблетированных форм кваматела (38-51%) более эффективным считается внутривенное введение Кваматела в виде лиофилизата» [28],</p>	
				<p>« + »</p>	<p>« - »</p>
				<p>Улучшается биодоступность препарата.</p>	<p>Более сложный технологический процесс получение парентеральных средств, более высокие требования к качеству стерильных лекарственных средств</p>

2 Теоретическая часть

2.1 Общая информация о парентеральных лиофилизированных лекарственных формах

Парентеральные формы лекарственных средств играют важную роль в медицине и занимают значительное место в мире здравоохранения. Они широко применяются для быстрого и точного введения лекарственных средств в организм пациента, обходом желудочно-кишечного тракта, например, через внутривенное, внутримышечное, подкожное введение, обеспечивая быстрое начало действия и высокую биодоступность препаратов. В связи с этим, требования к парентеральным формам лекарственных средств включают в себя следующие аспекты:

- стерильность для предотвращения инфекций и осложнений;
- соответствие требованиям по сохранению стабильности для сохранения эффективности в течение всего срока годности;
- безопасность и апирогенность для предотвращения развития нежелательных побочных эффектов или осложнений;
- высокая биодоступность лекарственного средства, поскольку оно не подвергается первому прохождению через печень;
- подходящая концентрация и дозировка для достижения желаемого терапевтического эффекта;
- совместимость при одновременном введении с другими лекарственными средствами;
- применимость в различных случаях, используется как для экстренных случаев, так и для регулярного введения при длительной терапии.

Для увеличения срока годности и устойчивости лекарственных препаратов применяют лиофилизированные формы.

«Существует ряд причин, по которым метод лиофилизационной сушки широко используется в фармацевтической промышленности. Наиболее важная причина заключается в том, что лекарственные препараты, подвергающиеся лиофилизации, чувствительны к нагреванию и не могут быть высушены с использованием других методов из-за высоких рабочих температур. Основная задача оптимизации процесса лиофилизационной сушки при разработке препарата и технологии заключается в том, чтобы свести к минимуму время сушки, сохранив при этом соответствующие требованиям показатели качества продукта»[30].

«Преимуществами данного способа получения препарата являются высокая стабильность, пролонгированный срок годности, минимальные изменения свойств, однородность и быстрое восстановление препарата до применимой формы, сохранение дисперсной фазы препарата, возможность использования летучих растворителей, совместимость с асептической/стерильной обработкой, точное количество загрузки и равномерное содержание, возможность транспортировки и хранения при нормальной температуре» [20].

К недостаткам метода лиофилизации можно отнести следующие: летучие соединения могут быть потеряны в высоком вакууме, требуется дорогостоящее оборудование, возникновение сложностей, связанных с стерилизацией и обеспечением стерильности камеры сушилки и асептического внесения флаконов в камеру.

2.2 Условия для производства стерильной продукции в асептической среде

Для обеспечения качества, безопасности и эффективности производства стерильных «лекарственных препаратов разработаны международные правила надлежащей производственной практики (GMP - good manufacturing practice). Надлежащая производственная практика

(GMP) представляет собой систему различных принципов и процедур, руководящих документов, директив, разработанных международными организациями и учреждениями, в том числе в области фармацевтической промышленности, для гарантии высоких стандартов эффективности, качества и безопасности при производстве продуктов для здоровья» [20].

Асептическое производство стерильных лекарственных средств представляет собой сложный процесс, в ходе которого лекарственные препараты, производятся в условиях, исключающих возможность использования финишной стерилизации продукции, ввиду её чувствительности к высоким температурам, к которым относят лиофилизированные формы лекарственных средств.

Асептический процесс в производстве стерильных лекарственных препаратов требует особой аккуратности и ответственности. Для обеспечения стерильности готового продукта в производстве должны использоваться прошедшие процедуру квалификации технологические системы и оборудование, полностью документированные и валидированные технологические процессы, соответствующим образом подготовленный и квалифицированный персонал, контролируемая окружающая производственная среда. В отличие от производства с финишной стерилизацией, где используются процессы с подтвержденной эффективностью уничтожения микроорганизмов, стерильность в асептическом процессе может быть обеспечена за счет соблюдения требований к помещениям, оборудованию, компонентам и персоналу, связанных с асептическим процессом [19]. При соблюдении выше перечисленных требований минимизируется риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенными веществами [20], и количество микробиологического загрязнения и частиц не превышало нормируемых значений.

2.3 Лекарственный препарат «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг»

Фамотидин лиофилизат 20 мг «является лекарственным средством и относится к фармакотерапевтической группе блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов, снижает базальную и стимулированную гастрином, пентагастрином, бетазолом, кофеином, гистамином, ацетилхолином секрецию соляной кислоты. При этом возрастает рН и снижается активность пепсина» [9]. Лекарственная форма – белый или белый с желтоватым оттенком цвета лиофилизированный порошок. Рекомендован для назначения стационарным больным, которые не имеют возможности принимать препарат внутрь. Используется для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, язве желудка, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, профилактики синдрома Мендельсона (аспирации кислого желудочного содержимого) при проведении общей анестезии. Температура хранения препарата от 2°C до 25°C [40].

2.3.1 Фармакодинамика

Фамотидин является мощным конкурентным ингибитором H₂-гистаминовых рецепторов. Основным клинически значимым фармакологическим действием фамотицина является ингибирование желудочной секреции. Фамотидин снижает как концентрацию соляной кислоты, так и объем желудочной секреции, в то время как изменения секреции пепсина пропорциональны секретлируемому объему желудочного сока.

У здоровых добровольцев и пациентов с гиперсекрецией желудочного сока фамотидин ингибирует базальную и ночную секрецию соляной кислоты, а также секрецию, стимулируемую приемом пищи, введением пентагастрина, кофеина, инсулина и раздражением блуждающего нерва.

Действие фамотицина после внутривенного введения в дозе 10-20 мг достигает максимума через 1-3 часа (после перорального приема 20-40 мг

фамотидина - через 10-12 часов), длительность действия фамотидина как после внутривенного, так и после перорального приема составляет 10-12 часов, выраженность и длительность подавления желудочной секреции носят дозозависимый характер. При повторном введении кумуляции не наблюдается.

Фамотидин практически не оказывает влияния на концентрацию гастрина в сыворотке крови натощак и после приема пищи. Фамотидин не влияет на скорость опорожнения желудка, экзокринную функцию поджелудочной железы, кровоток в печени и портальной системе. Не отмечено действия на нервную, сердечно-сосудистую, дыхательную и эндокринную системы. Антиандрогенного влияния препарата, а также воздействия на уровень пролактина, кортизола, тироксина (Т4) и тестостерона отмечено не было. Фамотидин не оказывает влияния на ферментную систему цитохрома Р450 в печени [инструкция].

2.3.2 Фармакокинетика

Кинетика фамотидина лиофилизат носит линейный характер. Препарат предназначен только для внутривенного введения. Распределение в организме через связь с белками плазмы относительно слабая (15-20%). Период полувыведения (Т1/2) составляет 2,5-3,5 часа. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью Т1/2 фамотидина может превышать 20 часов (у больных с анурией - 24 часа). Метаболизм фамотидина происходит в печени. Единственным метаболитом, обнаруженным у человека, является сульфоксид. Фамотидин на 65-70 % выводится почками в неизменном виде (небольшая часть - в форме сульфоксида), метаболизируется 30-35 % препарата. Почечный клиренс составляет 250-450 мл/мин, что указывает на наличие канальцевой секреции.

2.3.3 Обоснование выбора состава

Лекарственная формула препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» разработана на основе анализа составов аналогичных препаратов и с применением широко известных методов и подходов в фармацевтической

промышленности для создания лекарственной формы в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения. Для первоначальной наработки образцов препарата на стабильность был выбран состав препарата-референта Квамател® лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг (МНН: Фамотидин) ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия[28].

«Лекарственный препарат для парентерального применения является аналогичным оригинальному препарату (воспроизведенным препаратом), если он имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ, в той же лекарственной форме, сопоставимые с ним показатели качества и свойства с целью достижения терапевтической эквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата оригинальному препарату [17].

По литературным данным начальная концентрация продукта должна составлять от 3 до 15%: при концентрации ниже 2%, необходимо добавлять наполнители для получения компактной лиофилизированной массы. Когда концентрация продукта очень высока, выделение пара через сухую фазу затруднено. Флаконы должны быть заполнены ниже половины его общего объема, чтобы облегчить восстановление» [42, 43]. Таким образом, предпочтение отдано концентрации 4,85%, что соответствует объему наполнения 1,5 мл, аналогично объему наполнения референтного препарата [17]. Данная концентрация обеспечивает лиофилизированную массу хорошего качества, а также устойчивый раствор от момента приготовления до этапа начала лиофилизации.

Действующий состав лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат» на один флакон 6R приведен в таблице 2.

Таблица 2 – Действующий состав лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат» на один флакон 6R

Наименование вещества	Содержание вещества на 1 флакон, мг	Функциональное назначение
Фамотидин	20,0	Активное действующее вещество
Маннитол	44,0	Наполнитель
Аспарагиновая кислота	8,8	Соразтворитель

2.3.4 Физико-химические свойства фамотидина (активная фармацевтическая субстанция)

Эмпирическая формула $C_8H_{15}N_7O_2S_3$. Химическое название действующего вещества: 3-[[[2-[(Диаминометил)амино]тиазол-4-ил]метил]сульфанил]-N'-сульфамоилпропанимидаид. Структурная формула фамотидина представлена рисунке 1.

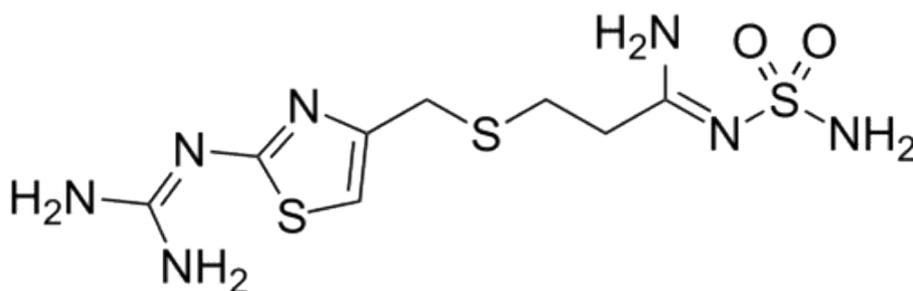


Рисунок 1 – Структурная формула фамотидина

Содержит от 98,5 % до 101,5 % фамотидина (в пересчете на сухое вещество). Белый или желтовато-белый кристаллический порошок или кристаллы. Обладает полиморфизмом. Очень мало растворим в воде, легко растворим в уксусной кислоте ледяной, очень мало растворим в этаноле безводном, практически нерастворим в этилацетате. ПДК в воздухе рабочей

зоны 0,1 мг/м³. Растворим в разведенных минеральных кислотах. Потеря в массе при высушивании не более 0,5%. [26], [1].

2.3.5 Физико-химические свойства маннитола

Эмпирическая формула C₆H₁₄O₆. Химическое название действующего вещества D-Маннитол. Химическая формула маннитола представлена на рисунке 2.

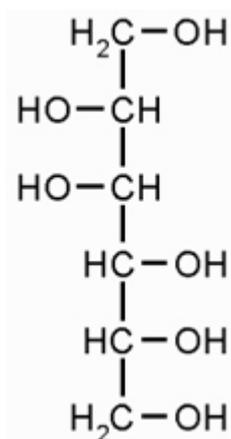


Рисунок 2 – Химическая формула маннитола

Молекулярная масса: 182,17 г/моль. Белый или почти белый кристаллический порошок или легкосыпучие гранулы. Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % от заявленного содержания маннитола в пересчете на безводное вещество. Легко растворим в воде. Удельная электропроводность не более 20 мкСм·см⁻¹. Потеря в массе при высушивании не более 0,5 %. Бактериальные эндотоксины не более 4 ЕЭ/г. Микробиологическая чистота: категория 1.2. Б [26, 1].

В препарате маннитол выступает в роли наполнителя. Он обладает гигроскопичными свойствами, его использование обусловлено чувствительностью к влаге соединения, помимо этого, маннитол обладает отличными свойствами механического сжатия.

2.3.6 Физико-химические свойства аспарагиновой кислоты

Эмпирическая формула $C_4H_7NO_4$. Молярная масса 133,1 г/моль.

Химическое название действующего вещества (2S)-2-аминобутандиовая кислота. Структурная формула аспарагиновой кислоты представлена на рисунке 3.

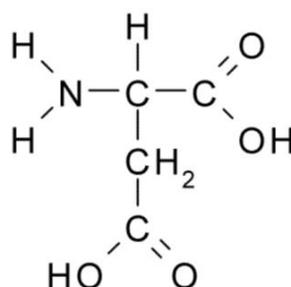


Рисунок 3 – Структурная формула аспарагиновой кислоты

Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы, плавится с разложением $270^{\circ}C$. Мало растворим в воде. Растворяется в разведенных минеральных кислотах и разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов [1, 26].

Удельное оптическое вращение находится в пределах от $+24,0$ до $26,0$ в пересчете на сухое вещество. Потеря в массе при высушивании не более 0,5 %. Бактериальные эндотоксины - не более 17,5 ЕЭ/мг. Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % эквивалента (2S)-2-аминобутандиовой кислоты, в пересчете на сухое вещество. Микробиологическая чистота: Категория 1.2. Б[1, 26].

В препарате аспарагиновая кислота выступает в роли соразтворителя, способствует повышению растворимости активной фармацевтической субстанции.

2.3.7 Физико-химические свойства воды для инъекций

«Вода для инъекций используется в качестве растворителя парентеральных стерильных лекарственных средств. Она служит для приготовления инъекционных растворов, обеспечивая оптимальные условия для совместимости и эффективности субстратов и воды, так как является главной составной частью всех секретов организма и одновременно основным агентом, транспортирующим питательные вещества и продукты обмена веществ в организме. Эмпирическая формула H_2O . Прозрачная бесцветная жидкость без запаха, рН от 5,0 до 7,0» [1, 26].

2.3.8 Форма выпуска фамотидин

Лекарственный препарат «Фамотидин» в фармацевтике может быть представлен в различных формах выпуска, их виды представлены на рисунке 4.

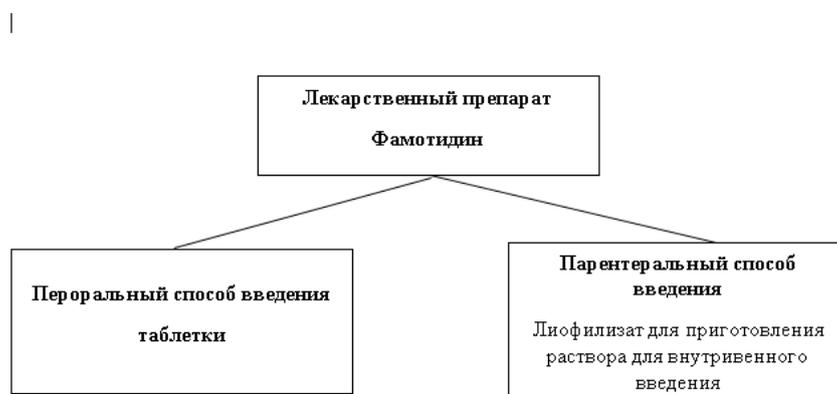


Рисунок 4 – Форма выпуска лекарственного препарата «Фамотидин»

Низкая биодоступность фамотидина в таблеточной форме связана с его низким временем удержания в желудке. Это означает, что действующее вещество фамотидина плохо абсорбируется из таблетки и не остается достаточно долго в желудке, что снижает эффективность его действия. Для увеличения биодоступности фамотидина применяют различные стратегии, одна из которых изменение формы выпуска лекарственного препарата.

В настоящее время для создания стабильных и долговременных форм лекарственных средств применяют процесс лиофилизации – замораживание и последующей сублимации воды или из продукта для создания сухого порошка. Этот метод позволяет увеличить срок хранения продукта, сохранения его стабильность и обеспечивая его удобство в использовании.

Одной из причин лиофилизации фамотидина может быть его нестабильность в водном растворе. Лيوфилизация позволяет сохранить стабильность активного компонента препарата, предотвращая его разложение или потерю эффективности. При парентеральном введении (внутривенном или инъекционном) лекарственное вещество непосредственно поступает в кровь, минуя процесс пищеварения и всасывания через желудок и кишечник. Это позволяет достичь терапевтического эффекта быстрее, так как препарат немедленно попадает в кровоток и начинает действовать. Таким образом, лиофилизированный фамотидин для парентерального введения может обеспечить более быстрое начало действия и сохранить высокую стабильность активного компонента, что делает его эффективным и удобным для использования в клинической практике.

2.3.9 Описание действующего технологического процесса производства лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг»

Действующий технологический процесс отработан в лабораторных асептических условиях (1 литр раствора) и состоит из следующих стадий: приготовление и фильтрация раствора; наполнение, сушка и закатка флаконов.

Стадия 1 «Приготовление и фильтрация раствора».

В химический стакан объёмом 1 литр загружают 700 мл воды для инъекций с температурой 35⁰ С, для быстрого растворения компонентов данный температурный диапазон является оптимальным.

Растворяют последовательно маннитол (из расчета 44,0 мг на флакон) в течении 2 минут при оборотах мешалки 400об/мин до полного растворения маннитола.

Далее загружают 2/3 от навески аспарагиновой кислоты (из расчёта 8,8 мг на флакон), перемешивают 2 часа 30 минут при оборотах мешалки 400об/мин до полного растворения аспарагиновой кислоты.

Далее добавляют фамотидин небольшими порциями (из расчета 20 мг на флакон), перемешивают 30 минут при оборотах мешалки 400об/мин. Получают непрозрачный раствор с рН 5,79.

Далее добавляют оставшееся количество аспарагиновой кислоты, до полного растворения фамотицина (раствор становится бесцветным и прозрачным). Общее время растворения фамотицина 60-90 минут. Диапазон рН выбран исходя из соответствующего диапазона для референтного препарата (4,8-5,8). Доводят объем раствора до заданного с помощью воды для инъекций, перемешивают 20 минут.

«Осуществляют стерилизующую фильтрацию раствора через мембранный предфильтр с диаметром пор 0,45 мкм из материала полиэфирсульфон, поливинилденфторид или нейлон (данные материалы обладают нейтральными свойствами, не взаимодействуют раствором лекарственного препарата и не адсорбируют на себя вещества) и мембранный фильтр с диаметром пор 0,22 мкм из аналогичных материалов с помощью установки для вакуумной фильтрации. Диаметр пор предфильтра позволяет уловить посторонние механические включения из раствора, а диаметр пор фильтра обеспечивает полное удаление из фильтрата бактерий. Фильтрацию осуществляют в зоне с ламинарным потоком стерильного воздуха» [12].

Стадия 2 «Получение лиофилизата во флаконах».

По окончании фильтрации производят розлив препарата во флаконы 6R из бесцветного стекла, в зоне «А» по 1,5 мл. Затем осуществляют предукупорку флаконов резиновыми пробками и перемещают предукупоренные флаконы в машину лиофильной сушки.

Производят лиофильную сушку продукта по отработанной программе.
Программа сушки препарата представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Программа сушки препарата «Фамотидин 20 мг»

Стадия	Температура, °С	Время, ч	Давление, μBar	Обоснование выбора
Заморозка	-10	1	-	Минимальную температуру замораживания для препарата определяли экспериментально в интервале от -60° С до -20° С. При температуре замораживания выше -40° С (эксперименты были проведены при -20 и -30° С) при вакуумировании камеры «таблетка «подскакивала», что свидетельствовало о том, что продукт был не заморожен. При более низких температурах, результат был такой же, как и при -40° С. Для экономии энергии и получения хорошего продукта была выбрана температура -40° С.
	-10	3		
	-40	1		
	-40	5		
Подготовка конденсатора	-	1	-	После того, как продукт полностью заморожен, начинается следующий этап - подготовка конденсатора. Во время подготовки, конденсатор охлаждается до
				температуры -75° С - -80° С. Охлаждение конденсатора необходима для того, чтобы во время сушки продукта, пары воды не попали в вакуумный насос, а осели на охлажденные стенки конденсатора. Чем меньше разница между температурой материала и температурой конденсатора, тем медленнее будет идти процесс высушивания, поэтому конденсатор охлаждается до минимально возможной температуры.
Вакуумирование камеры	-	-	150	Камеру вакуумируют и давление в ней снижают до величины, при которой возможна сублимация льда. Эта операция обозначает начало первой стадии сушки. Выбор величины давления в камере зависит от конечной температуры замерзания материала. Для того чтобы происходила сублимация, давление должно быть ниже, чем давление паров льда при данной температуре. Наиболее низкое давление в камере обуславливает наибольшую скорость сублимации льда при максимально возможной температуре продукта.

Продолжение таблицы 3

Первичная сушка	-25	2	150	Цель – удаление льда из продукта. Сублимация льда может происходить в том случае, когда парциальное давление паров в камере лиофильной установки будет ниже давления паров воды над продуктом. Первый этап характеризуется сублимацией с наружной поверхности. На втором этапе развивается зональная сублимация, поверхность фазового перехода начинает углубляться с разной скоростью. В итоге на некоторых участках зона сублимации смыкается с подводящей тепло поверхностью. Третий этап отмечен локализацией замороженных фрагментов в общем слое уже высушенного материала, при этом скорость сублимации этих включений резко снижается. Завершением этапа сушки считается окончание сублимации всех фрагментов льда.
	-25	28		
	+25	5		
Вторичная сушка	30	5	максимальный вакуум	Вторая стадия сушки представляет собой удаление связанной воды путем десорбции. Температура полок в ходе вторичной сушки должна быть максимально высокой, как правило, в диапазоне от 25 до 50 °С. Давление в камере в ходе вторичной сушки менять не нужно, так как было установлено, что оно не оказывает значительного влияния на скорость сушки. Для интенсификации процесса десорбции обычно требуется повышение температуры окружающей среды или очень глубокий вакуум, потому что количество связанной воды в значительной степени зависит от температуры окружающей среды, а давление ее насыщенных паров тесно связано с остаточным влагосодержанием. Конечной целью вторичной сушки является снижение содержания остаточной влаги первично высушенного сублимацией материала, чтобы увеличить прочность и продлить срок хранения препарата.
		51		

В результате процесса лиофилизации конечный вид продукта (таблетки) представляет собой пористую массу белого или почти белого цвета. После окончания лиофильной сушки флаконы с продуктом под

действием глубокого вакуума укупориваются, далее в асептических условиях переходят на стадию обжима алюминиевыми колпачками.

Первичная упаковка [19] играет критическую роль в сохранении качества и безопасности лекарственного препарата. В качестве первичной упаковки (непосредственно контактирующей с продуктом) используют следующие позиции:

а) стеклянные флаконы. Европейская Фармакопея рекомендует нейтральное или боросиликатное стекло первого гидролитического класса для изготовления парентеральных препаратов [32, 33]. Материал флакона обеспечивает совместимость с лекарственным средством и не вызывает негативного воздействия на его качество. Обычно используются стекло по ISO 8362-1[34]. Так же ключевую роль при выборе флаконов для лиофилизации играют такие аспекты как:

- 1) толщина стенок: оптимальная толщина стенок флакона обеспечивает необходимую прочность и защиту от механических повреждений, сохраняя при этом возможность равномерного замораживания и сублимации лекарственного средства;
- 2) горловина флакона: корректные размеры внешнего и внутреннего диаметра горловины флакона важны для обеспечения герметичности закрытия флакона после наполнения и перед лиофилизацией;
- 3) чистота и гладкость поверхности: поверхность стеклянного флакона должна быть чистой, гладкой и без дефектов, чтобы предотвратить контаминацию лекарственного средства и обеспечить равномерное распределение сублимированной влаги в процессе лиофилизации;
- 4) устойчивость к температурным изменениям: флаконы должны быть способны выдерживать экстремальные

температуры, используемые в процессе замораживания и сублимации, без деформации или разрушения;

б) резиновые пробки. Материал, используемый для изготовления резиновых пробок, соответствует требованиям [32, 34] по аналогии с стеклянными флаконами. Важными критериями при выборе резиновой пробки являются:

- 1) компоненты лекарственного препарата не должны адсорбироваться на поверхности пробки, так как это может привести к потере активных ингредиентов или изменению концентрации препарата. Также важно избегать проникновения компонентов препарата через пробку или ее поверхность, чтобы предотвратить любые нежелательные реакции или изменения в составе препарата, которые могут негативно повлиять на его качество и эффективность;
- 2) совместимость резиновой пробки с лекарственным препаратом на протяжении всего срока его хранения и применения. Это важно для сохранения стабильности и эффективности препарата. Несовместимость материалов укупорочного средства и лекарственного препарата может привести к различным проблемам, таким как потеря активных ингредиентов, изменение концентрации препарата, а также нежелательные химические реакции или контаминацию препарата;
- 3) форма. Устойчивость пробки во флаконе во время процесса сушки важна для предотвращения возможной контаминации препарата или потери активных ингредиентов. Площадь пробки также влияет на скорость удаления влаги из продукта во время лиофильной сушки, что может повлиять на качество и стабильность конечного продукта;

- 4) остаточная влажность. После стерилизации важно обеспечить низкую остаточную влажность. Это означает, что после процесса стерилизации не должно оставаться излишней влаги в упаковке, чтобы предотвратить возможное размножение микроорганизмов и сохранить стабильность и качество продукта;
- в) колпачки. Флакон, закупоренный резиновой пробкой, обжимают колпачком алюминиевым, диаметр которого аналогичен резиновой пробке. Материал, используемый для изготовления алюминиевых колпачков, соответствует требованиям ISO 8362-3[32, 35].

Наработанные в лабораторных условиях серии препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» по действующей технологии «заложены для исследования состава, стабильности, срока годности лекарственного препарата на ускоренное и естественное старение. Температурные условия при ускоренном старении $40^{\circ}\text{C}\pm 2$ и влажность $75\pm 5\%$, временные точки контроля 90/180/270 суток. Температурные условия при естественном старении $25^{\circ}\text{C}\pm 2$ и влажность $75\pm 5\%$, временные точки контроля 6/9/12 месяцев» [17]. В таблице 4 приведены сырье и упаковочные материалы, используемые при наработке образцов.

Таблица 4 – Сырье и упаковочные материалы для наработки образцов

Наименование веществ, упаковочных материалов	ЛОТ	Производитель
Фамотидин (АФС-пор.) д/стер.	OS17-11017 S20-04022	Кимика Синтетика С.А., Испания
Аспарагиновая кислота (АФС-пор.) д/стер.	OS19-02010 S20-04023	ЭвоникРексим (Наньнин) ФармасьютикалКо.Лтд, Китай

Продолжение таблицы 4

Маннитол д/стер.	S18-08341 S20-04024	"КаргиллС.р.Л.", Италия
Флакон стеклянный 6 R	U19-12054	Шотт Фармасьютикал Пэкэнджинг, ООО, Россия
Пробка рез. д/фл. стек. 6R, 10R, 15R-d.20-D4-RFU	OU19-02013 U20-02021 U19-12062 U19-12064	Юлии Индастриал Ко. Лтд, Китай
Колпачок алюм.д/пробки рез.d20	U20-03017	Долгопрудненский завод медицинских изделий, ООО

Представленная в таблице 4 первичная упаковка играет ключевую роль в обеспечении качества, безопасности и эффективности продукта в стерильном производстве лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг». Она помогает минимизировать риски контаминации и сохранять необходимые условия хранения, что является основой для достижения высокого стандарта стерильности.

3 Экспериментальная часть

3.1 Методики исследования действующего состава лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг»

Готовая форма воспроизводимого лекарственного препарата «Фамотидин 20 мг» должна соответствовать нормативной документации по показателям качества, которые приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели качества лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг»

Показатели	Метод	Норма
Описание	Визуальный	Лиофилизированная пористая масса белого или почти белого цвета. Допускается комкование [24].
Подлинность	ВЭЖХ Спектрофотометрия	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, должно соответствовать времени удерживания пика фамотидина на хроматограмме стандартного раствора. Спектры поглощения испытуемого раствора и стандартного раствора в области от 200 до 400 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн.
Время растворения	Визуальный	Содержимое одного флакона должно без остатка раствориться в содержимом одной ампулы растворителя в течение 1 мин.
Прозрачность раствора	ГФ РФ	Раствор препарата должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I[24].
Цветность раствора	ГФ РФ	Раствор препарата должен выдерживать сравнение с эталоном В ₇ [24].
рН	ГФ РФ потенциометрический	От 4,8 до 5,8[24].
Механические включения	ГФ РФ визуальный	Видимые частицы: В соответствии с требованиями [24].
	ГФ РФ счетно-фотометрический	Невидимые частицы [24]: частиц размером ≥ 10 мкм – не более 6000/флакон; частиц размером ≥ 25 мкм – не более 600/флакон.

Продолжение таблицы 5

Однородность дозирования	ГФ РФ способ 2 [24]	В соответствии с требованиями.
Вода	ГФ РФ Метод К. Фишера	Не более 4,0 % [21].
Бактериальные эндотоксины	ГФ РФ [24]	Не более 17,5 ЕЭ/мг фамотидина.
Стерильность	ГФ РФ Метод мембранной фильтрации или прямого посева [24]	Препарат должен быть стерильным.
Количественное определение	УФ– спектрофотометрия	От 18,0 до 22,0 мгC ₈ H ₁₅ N ₇ O ₂ S ₃ (фамотидина) в одном флаконе.
Родственные примеси	ВЭЖХ	Фамотидина сульфоксид– не более 0,5% Примесь D – не более 0,5 % Примесь С– не более 0,5 % Примесь А – не более 0,3 % Примесь В – не более 0,3 % Примесь Е – не более 0,3 % Примесь G – не более 0,3 % Примесь F –не более 0,2 % Любая другая примесь – не более 0,2 % Сумма всех примесей – не более 2,0 %.

«Срок годности лекарственного средства устанавливается экспериментально при хранении в течение определенного времени в условиях и упаковке, регламентируемых нормативной документацией. В основу определения сроков годности положено изучение стабильности лекарственного средства с использованием химических и физико-химических методов анализа, указанных в общих фармакопейных статьях, а также, в случае необходимости, других специальных методов исследований, например, биологических методов анализа, фармакологических испытаний» [17].

3.2 Изучение результатов стабильности действующего состава лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг»

При получении результатов стабильности препарата с ускоренного и естественного старения были изучены показатели качества согласно

нормативной документации. Результаты стабильности, не вошедшие в рамки нормативной документации методом ускоренных испытаний, представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты мониторинга стабильности лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» методом ускоренных испытаний

Показатель	Нормативное значение	№ серии (точка контроля 90 суток)		
		010920	020920	030920
pH	От 4,8 до 5,8	4,6	4,7	4,6
Посторонние примеси				
Примесь D	He ≤ 0,5%	0,4	0,6	0,3
Примесь C	He ≤ 0,5%	2,1	2,5	2,8
		№ серии (точка контроля 180 суток)		
		010920	020920	030920
pH	От 4,8 до 5,8	4,6	4,7	4,6
Примесь D	He ≤ 0,5%	0,4	0,6	0,3
Примесь C	He ≤ 0,5%	6,5	6,3	6,2
		№ серии (точка контроля 270 суток)		
		010920	020920	030920
pH	От 4,8 до 5,8	4,6	4,6	4,5
Примесь D	He ≤ 0,5%	0,5	0,7	0,4
Примесь C	He ≤ 0,5%	6,6	6,8	6,5

Результаты стабильности, не вошедшие в рамки нормативной документации методом естественных испытаний, представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты мониторинга стабильности лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» методом естественных испытаний

Показатель	Нормативное значение	№ серии (точка контроля 6мес)		
		010920	020920	030920
pH	От 4,8 до 5,8	4,6	4,7	4,6
Посторонние примеси				
Примесь D	He ≤ 0,5%	0,5	0,6	0,4
Примесь C	He ≤ 0,5%	6,3	6,3	6,4
		№ серии (точка контроля 9мес)		
		010920	020920	030920
pH	От 4,8 до 5,8	4,6	4,6	4,5

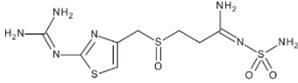
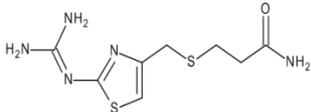
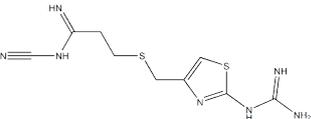
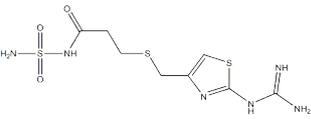
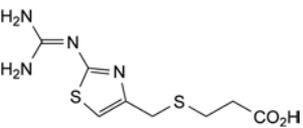
Продолжение таблицы 7

Примесь D	He ≤ 0,5%	0,5	0,6	0,4
Примесь С	He ≤ 0,5%	6,5	6,3	6,5
		№ серии (точка контроля 12мес)		
		010920	020920	030920
pH	От 4,8 до 5,8	4,6	4,6	4,5
Примесь D	He ≤ 0,5%	0,5	0,7	0,4
Примесь С	He ≤ 0,5%	7,6	7,3	7,6

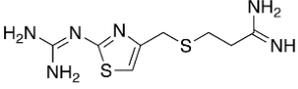
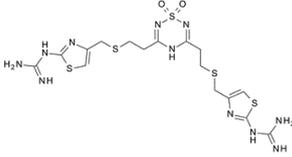
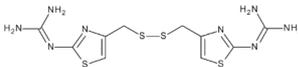
Исходя из полученных результатов ускоренного и естественного старения препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» было выявлено, что pH раствора ниже нижней границы раствора аналога (4,5-4,7 при норме от 4,8). Измерение pH проводилось с помощью лабораторного анализатора АНИОН-4100 в комплекте с pH электродом. Определение pH производилось посредством измерения ЭДС электродной системы и автоматического вычисления параметра с использованием метода градуировочного графика. При pH раствора ниже нижней границы раствора референтного препарата, то это может указывать на кислотную среду, которая может повлиять на стабильность продукта или эффективность процесса. Необходимо проанализировать причины такого снижения pH и принять меры для коррекции значения pH в соответствии с требованиями. Возможно, потребуется добавление соответствующих реагентов для установления оптимального pH в растворе, чтобы обеспечить правильное функционирование продукта или процесса.

«Во время изучения стабильности был выявлен значительный рост примесей, большую часть отклонений от нормативной документации приходилось на примесь С (фамотидон). Использование лабораторного жидкостного хроматографа Prominence для измерения примесей является стандартной практикой в фармацевтической индустрии. Жидкостная хроматография позволяет разделить компоненты смеси для их качественного и количественного анализа» [17]. Относительные времена удерживания родственных примесей фамотицина представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Относительные времена удерживания родственных примесей фамотидина

Структурная формула	Название	RRT, относительно пика фамотидина, около	Поправочный коэффициент (k)
	Фамотидина сульфоксид 3-[(2- [(диаминометилиден)ами но]-1,3-тиазол-4- ил}метил)сульфинил]-N'- сульфамоилпропанамид	0,39	1
	Примесь D (амидфамокислоты) 3-[(2- [(диаминометилиден)ами но]-1,3-тиазол-4- ил}метил)сульфанил]про панамид	1,13	1
	Примесь G (фамоцианамидин) 3-[(2- [(диаминометилиден)ами но]-1,3-тиазол-4- ил}метил)сульфанил]-N- цианопропанамид	1,44	1,4
	Примесь C (фамотидон) 3-[(2- [(диаминометилиден)ами но]-1,3-тиазол-4- ил}метил)сульфанил]-N- сульфамоилпропанамид	1,26	1,9
	Примесь F (фамокислота) 3-[(2- [(диаминометилиден)ами но]-1,3-тиазол-4- ил}метил)сульфанил]про пановая кислота	1,46	1,7

Продолжение таблицы 8

	<p>Примесь А (фамоамидин) 3-[(2- [(diaminomethylidene)ами но]-1,3-тиазол-4- ил}метил)сульфанил]про панидамид</p>	1,6	1,9
	<p>Примесь В (циклический димер) 3,5-бис{2-[(2- [(diaminomethylidene)ами но]-1,3-тиазол-4- ил}метил)сульфанил]эти л}-4H-1λ⁶,2,4,6- тиатриазин-1,1-дион</p>	2,04	2,5
	<p>Примесь Е (дисульфид) 2,2'- {дисульфандиилбис[мети лен(1,3-тиазол-4,2- диил)]}дигуанидин</p>	2,09	1

Анализ собранной информации по действующей технологии производства лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» позволяет предположить, что воспроизводимость препарата-аналога не достигнута вследствие значительного роста примесей. Этот факт указывает на необходимость: более глубокого и детального исследования влияния различных факторов на стабильность препарата; тщательного анализа всех этапов производства и хранения препарата, чтобы выявить и устранить возможные причины роста примесей. Дополнительные исследования могут включать в себя анализ влияния условий хранения, состава препарата и других факторов на стабильность и качество продукта. Это поможет определить оптимальные условия производства и хранения, которые обеспечат стабильность препарата и минимизируют риск появления примесей. Такой подход позволит улучшить воспроизводимость препарата-аналога, обеспечивая его надежное качество и эффективность для конечных пользователей.

3.3 Разработка модифицированного состава лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг»

«Выпуск лекарственных препаратов и субстанций в рамках требований Надлежащей производственной практики (GMP, Good Manufacturing Practice) предполагает, что в них не может быть иных примесей, кроме тех, что естественным образом возникают в рамках нормального технологического процесса (так называемые сопутствующие примеси)» [20, 25].

Согласно информации из DMF Кимика Синтетика С.А. [42, 43] образцы фамотидина подвергались воздействию рН-стрессовых условий (кислотных и щелочных) и окислительных условий. На основании этих данных были сделаны выводы:

- «Фамотидин в кислых условиях разлагается главным образом до примеси С;
- Фамотидин в основных условиях разлагается в основном до примеси D и примесей при $t_{rt} 0,13$ и $1,54$;
- Фамотидин в окислительных условиях разлагается главным образом до сульфоксида фамотидина» [17].

На основании этих данных были сделаны предположения о необходимости проведения экспериментов по модификации действующего состава лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг».

3.3.1 Описание экспериментов

Эксперимент №1 – изучить влияние концентрации аспарагиновой кислоты на рН раствора путем добавления её в меньшем количестве (98 % от заявленного в нормативной документации).

Концентрация кислоты влияет на рН раствора. РН представляет собой меру концентрации ионов водорода в растворе. Чем больше концентрация кислоты, тем ниже будет рН раствора. Так при добавлении кислоты в воду концентрация ионов водорода увеличивается, что приводит к снижению рН.

Таким образом, более низкая концентрация кислоты приводит к более высокому значению рН.

Эксперимент №2 – пробартировать готовый раствор препарата азотом (пропускание азота через раствор) для удаления кислорода из среды, так как кислород может негативно сказываться на стерильности.

Эксперимент №3 - ввести в состав препарата регулятор рН, тем самым обеспечив уровень рН, при котором скорость разложения будет ниже[17]. Регулятором рН был выбран 0,1М раствор натрия гидроксида по следующим причинам:

- Сильная щелочность. Натрий гидроксид является сильным основанием, которое может быстро повысить рН раствора;
- Высокая растворимость. Натрий гидроксид хорошо растворим в воде, что обеспечивает равномерное распределение его ионов в растворе. Это позволяет легко контролировать изменение рН;
- Низкая стоимость. Натрий гидроксид является относительно дешевым и широко доступным химическим вспомогательным веществом в фармацевтической промышленности;
- Универсальность: натрий гидроксид может использоваться для регулирования рН в широком диапазоне значений, от кислого до щелочного. Это делает его универсальным регулятором рН.

Согласно нормативной документации [24] диапазон рН лежит в диапазоне 4,8 – 5,8. Для обеспечения максимальной стабильности и длительного срока годности препарата рН при приготовлении раствора взят в двух диапазонах. В эксперименте №3 диапазон рН 4,9-5,1.

Эксперимент №4 –повторить эксперимент №3, диапазон рН 5,4-5,6. 5,4-5,6.

Эксперимент №5 – исследовать раствор перед процессом лиофилизации. Данный эксперимент необходим чтобы установить временные пределы, когда раствор остается стабильным, так как в процессе

производства могут быть различные задержки с момента приготовления до момента начала лиофилизации.

Все эксперименты проводились в асептических лабораторных условиях. Стадия «Наполнение, сушка и закатка флаконов» и процесс лиофилизации в экспериментах №1-№4 проводился по ранее отработанному режиму. График проведения сушки в процессе лиофилизации представлен в приложении Б.

3.3.2 Процесс выполнения экспериментов

3.3.2.1 Расчет сырья

При планировании экспериментов по приготовлению лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг»[17] учитывалось количество образцов флаконов, которые требуются для проведения исследований стабильности этого препарата.

Исходные данные:

- объём приготовленного раствора 1000 мл ($V_{p-ра}$);
- объём наполнения 1 флакона типоразмера 6R с препаратом (1,5 мл);
- концентрация фамотидина на 1 флакон 20 мг ($C_{ф}$);
- концентрация аспарагиновой кислоты на 1 флакон 8 мг ($C_{АК}$);
- концентрация маннитола на 1 флакон 44 мг ($C_{М}$);
- коэффициент пересчета, учитывающий количественное содержание вещества и остаточную влагу в исходном сырье, для фамотидина 1,007; для маннитола 1,001;

Расчет активной субстанции фамотидин и вспомогательных веществ рассчитывался по формуле (1):

$$M_c = \frac{C_c \cdot N_{\phi}}{1000}, \quad (1)$$

где M_c – масса сырья, г;

C_c – концентрация сырья на 1 флакон, мг

N_{ϕ} – количество флаконов в серии

Количество флаконов для экспериментов № 1-4 будет численно одинаковым и рассчитывается по формуле (2):

$$N\phi = \frac{V_{p-pa}}{V_H}, \quad (2)$$

где V_{p-pa} – объем приготовленного раствора, мл

V_H – объем наполнения флакона, мл

$$N\phi = \frac{1000}{1,5} = 667 \text{ шт} \quad (3)$$

Расчет концентрации 0,1М раствора натрия гидроксида не проводится, поскольку основная цель заключается в достижении определенного значения рН полученного раствора. Таким образом, важнее контролировать рН раствора, чем точно задавать его концентрацию.

Расчет количества воды для инъекции не проводится, поскольку после загрузки всех компонентов в раствор происходит доведение до заданного объема водой для инъекции.

Перед проведением экспериментов калиброванию подвергаются:

- аналитические весы СЕ224-С при помощи калибровочной гири номинальной массой 10 г;
- рН метр при помощи буферных растворов в трех точках эквивалентности, значения рН которых равны 4,01; 6,86; 9,18.

Расчет сырья фамотидин для экспериментов №1-4 с учетом умножения на поправочный коэффициент:

$$M\phi = \frac{20 \cdot 667}{1000} \cdot 1,007 = 13,423 \text{ г} \quad (4)$$

Расчет сырья маннитол для экспериментов №1-4 с учетом умножения на поправочный коэффициент:

$$M_m = \frac{44 \cdot 667}{1000} \cdot 1,001 = 29,359 \text{ г} \quad (5)$$

Расчет сырья аспарагиновая кислота для эксперимента №1, масса берется 98% от нормативного значения:

$$M_a = \frac{8,8 \cdot 667}{1000} \cdot 0,98 = 5,75 \text{ г} \quad (6)$$

Расчет сырья аспарагиновая кислота для экспериментов №2-4:

$$M_a = \frac{8,8 \cdot 667}{1000} = 5,87 \text{ г} \quad (7)$$

3.3.2.2 Технология приготовления раствора

Краткая характеристика приготовления раствора лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг при проведении эксперимента №1 представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Краткая характеристика приготовления раствора лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг», эксперимент №1

Параметр техпроцесса	Нормируемое значение	Фактическое значение
Вода для инъекций (первичная загрузка), мл	700	700
Температура воды для инъекций, °С	35	35
Маннитол, г	29,359	29,359
Время перемешивания, мин	2	2
Аспарагиновая кислота (2/3 от общей массы, г)	3,83	3,83
Время перемешивания, мин	150	150
Фамотидин, г	13,423	13,423
Время перемешивания, мин	30	30
рН	Фактическое	5,81

Продолжение таблицы 9

Аспарагиновая кислота (остаток), г	1,92	1,92
Время перемешивания, мин	90	90
pH	4,8-5,8	4,96
Полнота растворения	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
Вода для инъекций (доведение до объема), мл	До 1000 мл	До 1000 мл
Время перемешивания, мин	20	20

Краткая характеристика приготовления раствора лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг при проведении эксперимента №2 представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Краткая характеристика приготовления раствора лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг», эксперимент №2

Параметр техпроцесса	Нормируемое значение	Фактическое значение
Вода для инъекций (первичная загрузка), мл	700	700
Температура воды для инъекций, °С	35	35
Маннитол, г	29,359	29,359
Время перемешивания, мин	2	2
Аспарагиновая кислота (2/3 от общей массы, г)	3,91	3,91
Время перемешивания, мин	150	150
Фамотидин, г	13,423	13,423
Время перемешивания, мин	30	30
pH	Фактическое	5,81
Аспарагиновая кислота (остаток), г	1,96	1,96
Барботаж азотом, мин	15	15
Время перемешивания, мин	90	90
pH	4,8-5,8	5,01
Полнота растворения	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
Вода для инъекций (доведение до объема), мл	До 1000 мл	До 1000 мл
Время перемешивания, мин	20	20

Краткая характеристика приготовления раствора лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг при проведении эксперимента №3 представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Краткая характеристика приготовления раствора лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг», эксперимент №3

Параметр техпроцесса	Нормируемое значение	Фактическое значение
Вода для инъекций (первичная загрузка), мл	700	700
Температура воды для инъекций, °С	30	30
Маннитол, г	29,359	29,359
Время перемешивания, мин	1,5	1,5
Аспарагиновая кислота, г	5,87	5,87
Время перемешивания, мин	90	90
Фамотидин, г	13,423	13,423
Время перемешивания, мин	10	10
рН	Фактическое	5,79
Натрия гидроксид 0,1М раствор	До рН 4,9-5,1	5,08
Полнота растворения	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
Вода для инъекций (доведение до объема), мл	До 1000 мл	До 1000 мл
Время перемешивания, мин	20	20

Краткая характеристика приготовления раствора лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг при проведении экспериментов №4, №5 представлена в таблице 12.

Таблица 12 – Краткая характеристика приготовления раствора лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг», эксперименты №4, №5

Параметр техпроцесса	Нормируемое значение	Фактическое значение
Вода для инъекций (первичная загрузка), мл	700	700
Температура воды для инъекций, °С	30	30
Маннитол, г	29,359	29,359
Время перемешивания, мин	1,5	1,5
Аспарагиновая кислота, г	5,87	5,87
Время перемешивания, мин	90	90
Фамотидин, г	13,423	13,423
Время перемешивания, мин	10	10
рН	Фактическое	5,8
Натрия гидроксид 0,1М раствор	До рН 5,4-5,6	5,6

Продолжение таблицы 12

Полнота растворения	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
Вода для инъекций (доведение до объема), мл	До 1000 мл	До 1000 мл
Время перемешивания, мин	20	20

Наработанные во время экспериментов образцы переданы на изучение стабильности лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» методом ускоренного старения во временных точках 90, 180 и 270 суток.

3.3.3 Результаты экспериментов

Целью эксперимента №5 было исследование стабильности раствора лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» перед лиофилизацией для выявления критического времени от начала приготовления раствора до начала его заморозки. Испытания стабильности раствора препарата проводились каждый час в течение 6 часов. Результаты анализа приведены в таблице 13

Таблица 13 – Результаты анализа эксперимента №5

Время, час	Нормируемое значение			Фактическое значение			
	pH	РП	КО	pH	РП	КО	
0	4,8-5,8	Фамотицина сульфооксид – не более 0,5% Примесь D - ≤0,5% Примесь C - ≤0,5% Примесь A - ≤0,3% Примесь B - ≤0,3% Примесь E - ≤0,3% Примесь G - ≤0,3% Примесь F - ≤0,2% Любая другая примесь - ≤0,2% Сумма ≤ 2,0%	12,0 - 14,6 6	5,6	ФС – 0,0 % D – 0,0 % C – 0,0 % A – н/о B – 0.1% E – 0.0 % F – н/о G – 0.1% F – н/о ЛД – н/о Сумма – 0,3%	13,422	
1				5,6	-	12,512	
2					5,6	-	13,877
3					5,6	-	13,584
4					5,6	-	13,974
5					5,6	-	13,747

Продолжение таблицы 13

6			5,6	ФС – 0,0 % D – 0,0 % C – 0,0 % A – н/о B – 0.1% E – 0.0 % F – н/о G – 0.1% F – н/о ЛД – н/о Сумма – 0,3%	13,877
РП – родственные примеси; КО – количественное определение					

По истечению 270 суток образцы экспериментов №1-4 были проанализированы на соответствии нормативной документации по показателям качества. Результаты анализа экспериментов №1-4 представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты анализа экспериментов №1-4

Показатель	Нормативное значение	№ эксперимента (точка контроля 90 суток)			
		1	2	3	4
рН	От 4,8 до 5,8	4,7	4,8	5,03	5,6
Посторонние примеси					
Примесь D	He ≤ 0,5%	0,5	0,5	0,4	0,4
Примесь C	He ≤ 0,5%	0,9	1,12	0,47	0,19
№ эксперимента (точка контроля 180 суток)					
		1	2	3	4
рН	От 4,8 до 5,8	4,6	4,6	4,9	5,6
Примесь D	He ≤ 0,5%	0,5	0,6	0,4	0,4
Примесь C	He ≤ 0,5%	1,13	1,18	0,49	0,2
№ эксперимента (точка контроля 270 суток)					
		1	2	3	4
рН	От 4,8 до 5,8	4,6	4,5	4,6	4,5
Примесь D	He ≤ 0,5%	0,5	0,6	0,4	0,4
Примесь C	He ≤ 0,5%	1,15	1,16	0,49	0,2

Проведя анализ результатов, полученных при проведении экспериментов №1-4 можно сделать следующие выводы:

- из проведенных экспериментов №1 и №2 следует, что наблюдается снижение уровня рН раствора, и рост примеси С не был остановлен;
- эксперимент №3 показал, что все показатели качества лекарственного препарат «Фамотидин лиофилизат 20 мг» входят в нормируемые значения, однако во временной точке 90 суток на примесь С приходится 0,47% (при норме не более 0,5%), во временных точках 180 и 270 суток на примесь С приходится 0,49 %. Было принято во внимание, что при более низких значениях рН возможен рост примеси С вследствие кислотной деградации. Значение роста примеси С граничит с критичными, можно предположить, что при исследовании стабильности на естественном старении примесь С выйдет за пределы нормируемых значений;
- эксперимент №4 показал лучший результат, рН и значения примеси С входят в нормируемые значения, рост примеси С менее выражен.
- при доведении рН раствора полупродуктом 0,1М раствором гидроксида натрия до среднего значения диапазона рН, препарат становится более стабильным в течение срока годности. Таким образом, добавление натрия гидроксида в состав препарата обеспечивает среду, в которой препарат становится более стабильным. Изменение не влечет за собой смену методов контроля его качества и не противоречит имеющимся составам зарегистрированных препаратов. Добавление раствора 0,1 М гидроксида натрия для доведения рН раствора до оптимального значения может способствовать повышению стабильности препарата в течение срока годности. Это связано с тем, что

оптимальный рН может уменьшить склонность препарата к разложению или другим нежелательным реакциям, что в свою очередь может продлить срок его хранения. Важно отметить, что изменение состава препарата и процесса его производства требует тщательного контроля и оценки, чтобы убедиться, что изменения не повлияют на качество и безопасность препарата. Также необходимо обеспечить соответствие изменений требованиям регулирующих органов и стандартам качества. Таким образом, внесение изменений в состав препарата для улучшения его стабильности должно быть осуществлено с соблюдением всех необходимых процедур контроля качества и безопасности.

4 Расчетная часть

4.1 Масштабирование технологии производства лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» при проведении валидационной серии

Производство фармацевтического препарата «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг» относится к типу производства, где сырье и компоненты проходят через ряд последовательных операций и процессов для создания конечного продукта. Этот процесс включает в себя различные этапы производства, которые выполняются в определенной последовательности с целью получения качественного и безопасного фармацевтического препарата.

Валидационные серии используются в процессе производства фармацевтического препарата «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг» для подтверждения соответствия процесса производства заданным стандартам качества. Валидация процесса производства является важным этапом в обеспечении качества фармацевтических продуктов и включает в себя проверку и подтверждение, что процесс производства способен производить продукцию, которая соответствует заданным спецификациям.

Валидационные серии представляют собой небольшие партии продукции, которые производятся и анализируются в рамках процесса валидации. Путем анализа валидационных серий можно убедиться, что процесс производства работает правильно, что качество продукции соответствует стандартам и что все этапы производства выполняются корректно и технология является воспроизводимой.

Таким образом, валидационные серии играют ключевую роль в обеспечении качества фармацевтических продуктов и в подтверждении того,

что процесс производства работает эффективно и соответствует установленным стандартам.

Масштабирование технологического производства приготовления лекарственных средств — это процесс увеличения объемов производства лекарственных средств с сохранением их качества и эффективности[24].

4.1.1 Выбор сырья и упаковочных материалов

При проведении валидационной серии препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» использовались сырье и упаковочные материалы ранее применяемое при наработке лабораторных образцов. Для удобства все используемые материалы сведены в таблицу 15.

Таблица 15 – Сырье и упаковочные материалы для валидационной серии

Наименование веществ, упаковочных материалов	ЛОТ	Производитель	Описание
Фамотидин (АФС-пор.) д/стер.	S20-04022	Кимика Синтетика С.А., Испания	Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок [34]
Аспарагиновая кислота (АФС-пор.) д/стер.	S20-04023	ЭвоникРексим (Наньнин) ФармасьютикалКо.Лтд, Китай	Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы [34]
Маннитол д/стер.	S20-04024	"КаргиллС.р.Л.", Италия	Белый или почти белый кристаллический порошок или легкосыпучие гранулы [34]
Натрия гидроксид	S21-05013	АО, Башкирская содовая компания	Белое сильно гигроскопичное твердое вещество в виде чешуек. В составе препарата используется как 0,1М раствор натрия гидроксида – прозрачная бесцветная жидкость без запаха [34]
Вода для инъекции	-	ООО «Озон Фарм»	Произведена путем очистки путем очистки воды питьевой с использованием многоступенчатой системы очистки на специальной установке водоподготовки

Продолжение таблицы 15

Флакон стеклянный 6 R	U19-12054	Шотт Фармасьютикал Пэкэнджинг, ООО, Россия	флаконы из прозрачного бесцветного стекла по ISO 8362-1 вместимостью не более 10 мл
Пробка рез. д/фл. стек. 6Rd.20-D4- RFU	U19-12064	Юлии Индастриал Ко. Лтд, Китай	флакон укупоривают пробкой резиновой по ISO 8362-5
Колпачок алюм.д/пробки рез.d20	U20-03017	Долгопрудненский завод медицинских изделий, ООО	Флакон, укупоренный резиновой пробкой, обжимают колпачком алюминиевым по ISO8362-3

4.1.2 Нормы расхода сырья и первичных упаковочных материалов (флаконов)

Для составления норм расхода сырья и упаковочных материалов используют следующие исходные данные: модифицированный состав лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг». Объем валидационной серии принимают исходя из максимальной загрузки (производительности) полок машины лиофильной сушики (46464 шт.). Расход на серию рассчитан с учетом количественного содержания и остаточной влаги в исходном сырье через поправочные коэффициенты. Нормы расхода сырья для валидационной серии представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Нормы расхода сырья валидационной серии

Наименование вещества	Содержание вещества в 1 флаконе		Расход сырья на серию, кг	Поправочный коэффициент	Расход сырья на серию с учетом поправочного коэффициента, кг
	мг	%			
Фамотидин	20,00	1,31	0,947	1,007	0,954
Аспарагиновая кислота	8,80	0,58	0,417	-	0,417
Маннитол	44,00	2,89	2,084	1,001	2,087
Натрия гидроксид	0,08	0,005	0,013	-	0,013
Вода для инъекции	1451,13	95,22	68,74	-	68,74
Сумма	1524,00	100,00	72,20		72,21

Количество флаконов на серию рассчитывают по формуле (8), количество пробок резиновых и алюминиевых колпачков равны количеству флаконов:

$$N_{\phi} = M_{p-ра} \cdot 1000000 / M_{p-ра \phi}, \quad (8)$$

где, N_{ϕ} - количество флаконов, пробок и колпачков;

$M_{p-ра}$ – масса раствора на серию, кг

$M_{p-ра \phi}$ – масса раствора в 1 флаконе, мг

Таким образом,

$$N_{\phi} = 72,21 \cdot 1000000 / 1524 = 47382 \text{ шт.} \quad (9)$$

Нормы расхода первичных упаковочных материалов представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Нормы расхода упаковочных материалов валидационной серии

Наименование	Расход на 1 флакон, шт.	Расход на серию, шт.
Флакон стеклянный 6 R	1	47382
Пробка рез. д/фл. стек. 6Rd.20-D4-RFU	1	47382
Колпачок алюм.д/пробки рез.d20	1	47382

4.1.3 Разработка технологической схемы производства для валидационной серии

Валидационные серии проводят по методу неполного технологического цикла «производства лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» , они включают в себя следующие технологические стадии:

- приготовление и фильтрация раствора,
- наполнение флаконов,
- лиофилизация,

– обжим флаконов» [12].

Каждая из представленных технологических стадий включает в себя определенные процессы. Для оптимизации и структурирования процесса проведения валидационной серии разработана технологическая схема производства лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг», представлена на рисунке 5. Она представляет собой детальное описание последовательности операций, необходимых для производства качественного, безопасного продукта.



Рисунок 5 – технологическая схема производства лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг»

Все этапы производства валидационной серии отработаны на промышленном оборудовании производственного участка стерильных

лекарственных средств ООО «Озон Фарм». Краткая характеристика и схемы промышленного оборудования приведены в приложении А.

4.1.4 Расчет материального баланса

Материальный баланс по стадиям при проведении валидационной серии представляет собой методологию и контроль материальных потоков на всех этапах производственного процесса. Он позволяет отслеживать расход и перемещение сырья, упаковочных материалов, готовой продукции отходов на каждой стадии производства.

Материальный баланс по стадиям помогает оптимизировать процессы производства, выявлять потери материалов, контролировать затраты и повышать эффективность производства.

Материальный баланс валидационной серии представляет собой расчет, основанный на данных о расходе сырья и упаковочных материалов на производство лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг». Исходными данными для проведения расчетов были выбраны значения массы раствора (72,21 кг) и количество флаконов на серию (47382 шт.).

Для оптимизации технологического процесса производства валидационной серии лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» необходимо учитывать производственные потери. Они важны для идентификации «узких» мест, где наиболее вероятно возникновение потерь и требуется принять для их снижения или устранения.

Для стадии «Приготовление раствора и стерилизующая фильтрация» производственные потери составляют 2% от теоретического выхода серии, к их числу относят:

- отбор проб раствора, необходимых для проведения анализов в контрольной лаборатории, на соответствие нормируемых значениям;
- потери раствора при фильтрации, так как в процессе фильтрации часть раствора может остаться на фильтрационных элементах;

- потери раствора при деаэрации, используемой для удаления остаточной воды из раствора;
- потери раствора при перекачке через трубопровод.

Стадия «Получение лиофилизата во флаконе» включает в себя следующие процессы: «Наполнение флаконов», «Лиофилизация», «Обжим флаконов». Так как стадия включает в себя три процесса, количество производственных потерь составляет 4% от выхода со стадии «Приготовление и фильтрация раствора», к ним относятся:

- потери раствора /лиофилизата при настройке оборудования;
- потери раствора/лиофилизата при отборе образцов флаконов в контрольную лабораторию для проведения анализа и контроля;
- потери при бое или дефекте флаконов с раствором / лиофилизатом;
- потери лиофилизата при обнаружении не полностью высушенного продукта (контроль внутри производства).

Выход по валидационной серии с учетом производственных потерь отражен в таблице 18.

Таблица 18 – Выход по валидационной серии с учетом производственных потерь

Название стадии	Внесено на стадию		Получено со стадии		Производственные потери		Получено со стадии, %	Нормируемые потери, %
	кг	шт	кг	шт	кг	шт		
Приготовление и фильтрация раствора	72,21	-	70,76	-	1,45	-	98,00	2
Получение лиофилизата во флаконах	72,21	47382	66,57	45486	4,19	1896	94,08	4

Зная выход со стадии и потери раствора, материальный баланс будет включать в себя следующие шаги: определение всех компонентов на начальном этапе процесса; определение выхода продукта на каждой стадии процесса; учет всех потерь на каждой стадии, включая потери готового

продукта (препарата). Материальный баланс лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг» по валидационной серии представлен в приложении В.

4.1.5 Проведение валидационной серии

4.1.5.1 Подготовка сырья

При подготовке сырья, включающий в себя процесс развешивания, для взвешивания сыпучего сырья используются электронные весы с различными максимальными пределами взвешивания, такими как 50,0 кг, 15 кг и 6 кг. Использование электронных весов обеспечивает более точные результаты в сравнении с механическими весами и упрощает процесс подготовки сырья. Точное взвешивание сырья важно для обеспечения стабильного качества конечного продукта и эффективного использования ресурсов.

4.1.5.2 Приготовление раствора

Приготовление и фильтрация раствора осуществляется в системе для приготовления раствора, находящейся в помещении класса чистоты «С» в реакторе, оснащенный встроенным рН-метром. Все технические параметры приготовления раствора запрограммированы на панели управления оборудования.

Для измерения необходимого объема 0,1М раствора натрия гидроксида использовался мерный цилиндр. Затем отмеренное количество раствора загружается в реактор с помощью вакуумного загрузчика. Значение рН раствора автоматически отражено на панели управления реактора.

Краткая характеристика приготовления валидационной серии приведена в таблице 19.

Таблица 19– Краткая характеристика приготовления валидационной серии

Параметр техпроцесса	Нормируемое значение	Фактическое значение	Примечание
Вода для инъекций (первичная загрузка), л	57,76	57,76	pH = 5, 81
Температура воды для инъекций, °С	30	30	
Скорость перемешивания, об/мин	400	400	
Маннитол, кг	2,087	2,087	Раствор белого оттенка, однородный
Время перемешивания, мин	10	10	
Аспарагиновая кислота, г	0,417	0,417	Раствор более прозрачный белого оттенка, однородный
Время перемешивания, мин	90	90	
Фамотидин, г	0,954	0,954	Раствор без изменений
Время перемешивания, мин	10	10	
pH	Фактическое	5,8	5,8
Натрия гидроксид 0,1М раствор	До pH 5,4-5,6	5,6	0,1 М раствора потрачено 3,25 л
Полнота растворения	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
Вода для инъекций (доведение до объема), л	До 72,21	До 72,21	-
Время перемешивания, мин	20	20	-
Предварительная фильтрация	Группа мембранных фильтров 0,45 и 0,25 мкм (диаметр пор)	Группа мембранных фильтров 0,45 и 0,25 мкм (диаметр пор)	-
Давление воздухом , бар	0,3	0,3	-

После окончания приготовления раствора через пробоотборник отбирают репрезентативную пробу для определения показателей качества в аналитический блок лаборатории на соответствие нормируемым значениям.

4.1.5.3 Стерилизующая фильтрация

«При получении результатов анализа, соответствующих нормируемым значениям, раствор подают из реактора под давлением стерильного сжатого воздуха 0,5-1,0 бар, через систему фильтрации на полицейский фильтр перед напорной емкостью машины асептического розлива и предукупорки» [12].

«Перед началом розлива (после прохождения предварительной фильтрации) отбирают пробу для определения микробиологической нагрузки» для определения показателя: общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) и передают в микробиологический блок лаборатории» [12].

4.1.5.4 Подготовка первичной упаковки

Первичной называют упаковку, которая непосредственно контактирует со стерильным раствором препарата. К подготовке первичной упаковки предъявляют самые жесткие требования для сохранения стерильности и безопасности лекарственного препарата [33, 34, 35].

Подготовка включает в себя следующие процессы: мойка и стерилизация пустых флаконов, подготовка пробок и колпачков.

4.1.5.4.1 Мойка и стерилизация пустых флаконов

«Мойка флаконов осуществляется шприцевым методом в ротационной машине мойки флаконов WR24, стерилизация флаконов проводится в стерилизационном туннеле Деруг 601. Загружают пустые флаконы в загрузочный лоток машины, не допуская опустошения лотков. Посредством душирующей установки флаконы наполняются водой, что препятствует их всплыванию в ультразвуковой ванне, где происходит отделение частиц загрязнений. Далее флаконы, предварительно перевернутые «горлом вниз», проходят следующие этапы очистки» [12]:

- мойка оборотной водой для инъекций дважды изнутри, один раз снаружи,
- продувка стерильным сжатым воздухом изнутри,
- полоскание водой для инъекций изнутри,

– продувка стерильным сжатым воздухом.

«Затем чистые флаконы поворачиваются «горлом вверх» и с помощью передающего устройства поступают в стерилизационный туннель проходного типа Деруг 601» [12].

«В стерилизационном туннеле флаконы проходят три зоны согласно рецепта зону сушки;зону стерилизации (при температуре $300\pm 5^{\circ}\text{C}$ 10-20 мин);зону охлаждения» [12].

«Во все зоны туннеля подается стерильный воздух, прошедший через высокотемпературные фильтры тонкой очистки типа «HEPA». Охлажденные до комнатной температуры стерильные флаконы перемещаются транспортером на машину для асептического розлива и преукупорки флаконов STERY-LC» [12].

Процесс прошел в штатном режиме с соблюдением необходимых параметров.

4.1.5.4 Подготовка пробок и колпачков

Резиновые пробки и алюминиевые колпачки не требуют предварительной подготовки, так как поставляются в виде Ready-to-Use (готовые к использованию). Они предварительно стерилизованы и готовы к использованию без необходимости дополнительной обработки, что подтверждается паспортами качества и сертификатами производителя.

Готовые к использованию резиновые пробки обеспечивают удобство и экономию времени при упаковке лекарственных средств, поскольку не требуется дополнительная подготовка или стерилизация. Они также помогают обеспечить сохранность и защиту лекарственных препаратов от внешних воздействий.

4.1.5.5 Наполнение флаконов

Наполнение препарата проводят в асептических условиях «в локальной зоне класса чистоты «А», которая окружена помещением класса чистоты «В». Перед началом процесса настраивают машину розлива и укупорки флаконов STERY-LC, производят пробный розлив восьми флаконов,

проверяют ориентацию игл подачи раствора, настраивают диапазон высот преукупорки пробок на флакон» [12].

«Раствор фамотидина из реактора под давлением стерильного сжатого воздуха от 0,5 до 1,0 бар (от 0,05 до 0,1 МПа) через систему фильтрации поступает в напорную емкость машины розлива и укупорки флаконов STERY-LC, и далее на насосы-дозаторы. В ходе розлива через определенные промежутки на узле «статистический контроль» с каждой станции 3 флакона подряд автоматически проверяются на вес флакона. Преукупорка флаконов проводится стерильными пробками» [12].

«Розлитые и преукупоренные флаконы по транспортировочной ленте перемешаются в систему загрузки-выгрузки флаконов, где происходит загрузка машины лиофильной сушки Lyomega 200 ST DV» [12].

Процесс прошел в штатном режиме с соблюдением необходимых параметров.

4.1.5.6 Лиофилизация

Процесс лиофильной сушки запускается и проводится автоматически согласно ранее запрограммированному рецепту «РЕЦЕПТ Фамотидин6R». Модифицированный режим лиофилизации лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» взят из эксперимента №4, представлен в таблице 20.

Таблица 20 – Режим лиофилизации лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг»

Стадия	Температура, °С	Время, ч	Давление, μBar
Заморозка	-10	1	-
	-10	3	
	-40	1	
	-40	5	
Подготовка конденсатора	-	1	-
Вакуумирование камеры	-	-	150

Продолжение таблицы 20

Первичная сушка	-25	2	150
	-25	28	
	+25	5	
Вторичная сушка	30	5	максимальный вакуум
		51	

«Температуру полокиконденсатора, вакуум в сублимационной камере регистрируют с помощью датчиков, входящих в комплект машины лиофильной сушки, и фиксируют виде распечатки параметров и кривой сушки на диаграмме. Диаграмма сушки лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг» представлен в приложении Г» [12].

В течение процесса сушки производят контроль параметров на соответствие режима сушки «РЕСЕРТ Фамотидин 6R».

«По окончании процесса лиофильной сушки запускают процесс вентиляции камеры для сброса вакуума сжатым воздухом. Процесс вентиляции длится до достижения значения давления в камере 0,9 Бар. При достижении значения давления 0,9 Бар выключают вентиляцию камеры, и запускается процесс укупорки флаконов, после окончания которого автоматически запускают опцию вентиляции камеры для сброса вакуума стерильным сжатым воздухом» [12].

По окончании укупорки начинается процесс выгрузки флаконов, запускают автоматическую систему загрузки-выгрузки флаконов. Флаконы, укупоренные с лиофилизатом, попадают на транспортировочную ленту и далее в помещение зоны «К» на машину обжима флаконов CAPSYLC. Процесс прошел в штатном режиме с соблюдением необходимых параметров. На рисунке 6 представлен вид готового продукта лекарственного препарата «Фамотидин» в виде лиофилизата.



Рисунок 6 – Лиофилизат лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг»

4.1.5.7 Обжим флаконов

Обжим флаконов с лиофилизатом проводится стерильными алюминиевыми колпачками на машине CAPSY-LC. Запуск машины закатки флаконов CAPSY-LC в работу производится при помощи сенсорной панели, путем выбора рецепта «РЕЦЕПТ Фамотидин 6R». Далее начинается процесс выгрузки из машины лиофильной сушки укупоренных флаконов. Флаконы, укупоренные и закатанные, из маусхолла по конвейеру выходят в помещение зоны «К», где собираются в кассеты, промаркированные карточкой «Производство» со статусом «Карантин». Процесс прошел в штатном режиме с соблюдением необходимых параметров.

Из готовых флаконов с полупродуктом отбирают репрезентативную пробу в контрольную лабораторию для проведения физико-химических анализов показателей качества на соответствии нормативной документации. После получения результатов от лаборатории о годности полупродукта его перемещают на склад временного хранения. Результаты физико-химического анализа готового продукта (герметично закрытые флаконы с препаратом) представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты физико-химического анализа лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг»

Показатель	Норма	Фактическое значение
Описание	Лиофилизированная пористая масса белого или почти белого цвета	Соответствует
Подлинность	Спектры поглощения испытуемого раствора и стандартного раствора в области от 200 до 400 нм должны иметь максимумы при одних и тех же длинах волн	Соответствует
Время растворения	1 мин	0,47 мин
Прозрачность раствора	Прозрачный	Соответствует
Цветность раствора	Раствор препарата должен выдерживать сравнение с эталоном В ₇	Соответствует
рН	От 4,8 до 5,8	
Механические включения	Видимые частицы: В соответствии с требованиями	Соответствует
	Невидимые частицы [20]: частиц размером ≥ 10 мкм – не более 6000/флакон; частиц размером ≥ 25 мкм – не более 600/флакон.	Соответствует
Однородность дозирования	В соответствии с требованиями	Соответствует
Вода	Не более 4,0 %	1,77
Бактериальные эндотоксины	Не более 17,5 ЕЭ/мг фамотидина	Соответствует
Стерильность	Препарат должен быть стерильным	Соответствует
Количественное определение	От 18,0 до 22,0 мгС ₈ Н ₁₅ Н ₇ О ₂ С ₃ (фамотидина) в одном флаконе	19,8
Родственные примеси	Фамотидина сульфоксид– не более 0,5% Примесь D – не более 0,5 % Примесь С– не более 0,5 % Примесь А – не более 0,3 % Примесь В – не более 0,3 % Примесь Е – не более 0,3 % Примесь G – не более 0,3 % Примесь F –не более 0,2 % Любая другая примесь – не более 0,2 % Сумма всех примесей – не более 2,0 %.	0,04 н/о 0,18 н/о н/о 0,01 н/о 0,01 н/о н/о 0,24

Для подтверждения данных о стабильности препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» выбранные образцы валидационной серии в количестве 1000 флаконов заложены на стабильность в рамках ускоренного старения. Временные точки исследования 90, 180 и 270 суток. Результаты физико-химического анализа представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты физико-химического анализа

Параметр контроля	№ временной точки		
	90 суток	180 суток	270 суток
Описание	Соотв	Соотв	Соотв
Время растворения	Соотв	Соотв	Соотв
Подлинность (ВЭЖХ)	Соотв	Соотв	Соотв
Подлинность (УФ-спектрофотометрия)	Соотв	Соотв	Соотв
Прозрачность раствора	Соотв	Соотв	Соотв
Цветность раствора	Соотв	Соотв	Соотв
рН раствора	5,3	5,3	5,4
Механические включения	Соотв	Соотв	Соотв
Примеси, %	0,04/но/но/но/0,18/0,14/но/но/но/0,36	0,10/0,12/но/но/но/0,23/но/но/но/0,45	0,12/но/но/0,10/но/но/0,14/но/но/0,36
Вода, %	1,77	1,77	1,83
Бактериальные эндотоксины, ЕЭ/мг	Соотв	Соотв	Соотв
Стерильность	Соотв	Соотв	Соотв
Однородность дозирования	Соотв	Соотв	Соотв
Количественное определение, мг	19,8	19,7	19,7
Отметка о соответствии	Да [v] Нет[]	Да [v] Нет[]	Да [v] Нет[]

После получения результатов от лаборатории о годности валидационной серии нормативным значениям [24] отдел контроля качества и уполномоченные лица предприятия принимают решение о дальнейшей маркировке и упаковке валидационной серии и выпуск ее в промышленный оборот. Выпуск серии лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг» в промышленный оборот требует строгой валидации, для обеспечения безопасности, эффективности и соответствия стандартам.

Таким образом, результаты валидационной серии играют важную роль в процессе производства лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг». Причиной, доказывающей важность валидационной серии, можно назвать обеспечение качества, безопасность и надежность, демонстрация соответствия нормативным требованиям, выявление слабых мест в процессе производства.

Заключение

В процессе проведения научного исследования были выполнены поставленные задачи. Был проведен анализ факторов, влияющих на стабильность лекарственного препарата. Выявлен критический, а именно рН лекарственного препарата находился ниже допустимой границы, вследствие чего происходил рост родственных примесей лекарственного препарата. Вследствие чего получить качественный, безопасный, эффективный лекарственный продукт не представляется возможным

Был проведен ряд экспериментов по улучшению показателей стабильности лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг». Нарботанные в ходе экспериментов образцы с лекарственным препаратом были заложены на изучение стабильности в рамках ускоренного и естественного старения в нескольких временных точках.

По мере получения результатов экспериментов, были сделаны выводы о том, что изменение количества компонента раствора (аспарагиновой кислоты), барботаж раствором азотом не оказали влияние на значение рН препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» и рост примеси С.

Эксперимент показал, что добавление 0,1М раствора натрия гидроксида в препарат помогает поддерживать оптимальное значение рН в диапазоне 5,4-5,6, что способствует стабильности препарата на протяжении его срока годности. Это означает, что препарат становится более устойчивым и менее подвержен изменениям в содержании примесей. Доведение рН раствора до среднего значения диапазона помогает создать оптимальную среду для сохранения качества препарата. Эти изменения не требуют пересмотра методов контроля качества препарата и не противоречат существующим составам зарегистрированных препаратов. Добавление натрия гидроксида в состав препарата способствует улучшению его

стабильности и качества без необходимости изменения контроля или состава препарата.

На основании положительных результатов подобран модифицированный состав, стабильность которого выше по сравнению с действующим составом.

Это означает, что в ходе научно-исследовательской была успешно достигнута цель по обеспечению качества лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 20 мг». Рассчитаны нормы сырья и материалов, материальный баланс по стадиям. Данные были использованы для масштабирования процесса с лабораторных условий на промышленный уровень. Этот процесс масштабирования включал проведение валидационной серии, что помогло подтвердить, что процесс производства на промышленном уровне соответствует заданным стандартам качества и безопасности.

После проведения валидационной серии проведены все лабораторные физико-химические исследования по показателям качества на соответствие их нормируемым значениям. Получен результат о том, что показатели входят в нормируемые значения и полупродукт лекарственного препарата «Фамотидин лиофилизат 20 мг» признан «Годным» для выпуска в промышленный оборот.

Список используемой литературы

1. Алеева Г.Н. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов (обзор) / Г.Н. Алеева, М.В. Журавлева, Р.Х. Хафизьянова // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, №4. – С 51-56.
2. АхуджаВариндер, ГанджикарТеджас, Ваннербергер Кристин. Патент на изобретение RU 2 566 270 С2.
3. Биологическая химия / Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. // Медицина – 1998.
4. Волков М. Ю., Заболоцкая А. А. Применение метода ускоренного старения для установления сроков годности // Биотехнология. - 2011. - №1. - С. 7–10.
5. ГОСТ 4328–77 «Реактивы. Натрия гидроокись. Технические условия».
6. ГОСТ Р 52249–2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств. М., 2010. 133 с.
7. ГОСТ Р 57129-2016 Лекарственные средства для медицинского применения. Часть 1. Изучение стабильности новых фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общие положения (ред. от 01.05.2017). 596 с.
8. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIV изд. – Т.1. – Москва, 2018. – 1814 с.
9. Дорофеев А.Э., Афанасьев М.В. Применение фамотидина у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с функциональной диспепсией // Медицинская газета "Здоровье Украины". – 2008. – № 6/1. – с. 33.
10. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е. Фамотидин в лечении хирургических больных с кислотозависимыми заболеваниями желудка

двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – №4. – с. 84–87.

11. Илларионова Е. А., Сыроватский И. П. Высокоэффективная жидкостная хроматография. Теоретические основы метода: учебное пособие. - ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии. – Иркутск: ИГМУ, 2018. – 50 с.

12. Козлова Н. О. «Анализ и исследование метода лиофилизации при изготовлении препарата-генерика» // Внедрение передового опыта и практическое применение результат инновационных исследований: сборник статей Международной научно-практической конференции // Уфа: Аэтерна, 2021. – 347 с.

13. Лукьянов С. В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства: проблема выбора // Зам. главного врача. 2007. № 1. С. 62-67.

14. Минушкин О.Н. // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2006. – том 8. – № 2. – с. 82–84.

Мурашкина И.А., Гордеева В.В. Вспомогательные вещества в фармацевтической технологии: Учеб. Пособие. – М., 2018. – 64 с.

15. Могилюк В. Аспекты лиофилизационной сушки водных растворов // Фармацевтическая отрасль. 2014. № 5 (46), С. 46-53.

16. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств.

17. Портнова Е.М. «Стабильность как фактор качества при разработке устойчивых при хранении форм лиофилизированных препаратов дженериков» /сборник статей Международный научный журнал «Инновационная наука» // Уфа: Аэтерна, 2024. – 196-200 с.

18. Приказ Минпромторга России от 23.10.2009 года № 965, стр. 37. // Консультант Плюс. Законодательство. Версия Проф [Электронный ресурс] / АО «Консультант Плюс». — М., 2009.

19. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 01.03.2021 N 6 О Руководстве по асептическим процессам в фармацевтическом производстве

20. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 (ред. От 14.07.2021) "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза".

21. Рудаков, Востров, Федоров, Филиппов, Селеменев, Приданцев, Приданцев А. А. и др.; под ред. Селеменев В. Ф. Спутник хроматографиста / - Воронеж: Водолей, 2004. - 528 с.

22. Сеткина С.Б. Биофармацевтические аспекты технологии лекарственных средств и пути модификации биодоступности // Вестник 75 Витебского Государственного Медицинского Университета. 2014. № 4(13), С. 162-172

23. Силивончик Н.Н. // Фамотидин: применение известного лекарственного средства для лечения COVID-19. – 2021. //Журнал Международные обзоры:клиническая практика и здоровье - №1. – с. 53-62.

24. Фармакопейная статья ОФС.1.4.1.0031.18 «Лиофилизаты»

25. Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»: федеральный закон от 12.04.2010; в ред. От 04.06.2018 // Собрание законодательства РФ. – 2010. – № 16. – Ст. 1815.

26. Федотов А.Е. Производство стерильных лекарственных средств. М., АСИНКОМ, 2012. – 400 с.

27. Хомерики Н.М. Особенности лечения кислотозависимых заболеваний при пандемии COVID-19. Терапевтический архив. Т.93, 2.2021. Приложение. С.55-56.

28. Чернов Ю.Н., Батищева Г.А., Алехин С.М., Зорина М.С. Суточное мониторирование интрагастрального рН у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и сравнительная эффективность антисекреторного действия кваматела при различных способах введения // Прикладные информационные аспекты медицины. 2015. Т. 18, № 5.

29. Шпуров И.Ю., Горбатенко А.С. Патент на изобретение RU2545903.

30. Corver, J., The Evolution of Freeze-Drying. Innovations in Pharmaceutical Technology, 2009. 29: p. 66-70. лио

31. Fakes M.G., Dali M.V., Haby T.A., Morris K.R., Varia S.A., Serajuddin, A.T.M. Moisture sorption behavior of selected bulking used in lyophilized products, *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 54 (2), 144–149 (2000).
32. European Pharmacopoeia 7th Edition. – Strassbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care (EDQM) – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010. – Vol. 1., Vol. 2. – 3536 p.
33. ISO 8362-5:2009(en) Glass containers for injectables".
34. ISO 8362-1:2011(en) Injection containers and accessories - Part 1: Injection vials made of glass tubing".
35. ISO 8362-3:2011(en) Injection containers and accessories - Part 3: Aluminium caps for injection vials".
36. Livesey R.G., Rowe T.W.G. A discussion of the effect of chamber pressure on heat and mass transfer in freeze-drying, *Journal of Parenteral Science and Technology*, 41 (5), 169–171 (1987).
37. Khandagale, P.M., Bhairav, B., Saudagar, R.B., Lyophilization Technique: A Review. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 2016. 6(4): p. 269-276.
38. Malone R.W., Tisdall P., Fremont-Smith P. // Research Square. – 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-30934/v1
39. Meryman, H.T., Historical recollections of freeze-drying. *Developments in biological standardization*, 1976. 36: p. 29-32.
40. Rogosnitzky M., Berkowitz E., Jadad A.R. // *JMIR Public Health Surveill.* – 2020. – Vol.6. – e19199. doi:10.2196/19199
41. Hatley R.H.M., Blair J.A. Stabilisation and delivery of labile materials by amorphous carbohydrates and their derivatives, *Journal of Molecular Catalysis—B Enzymatic*, 7 (1–4), 11–19 (1999).

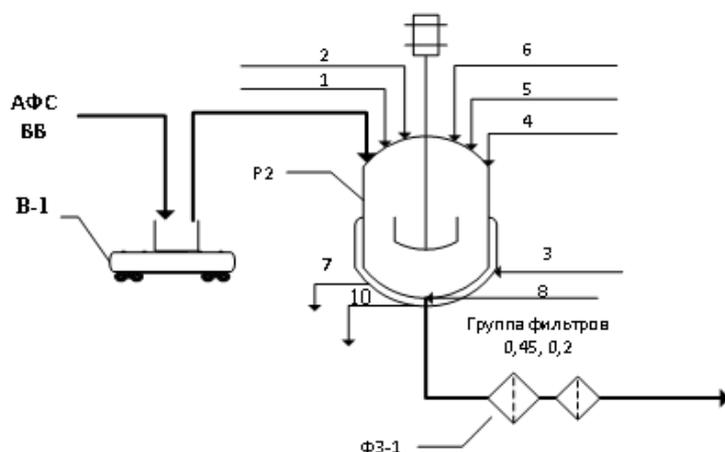
42. Handbook of Pharmaceutical Excipients: Seventh Edition / Ed. by Raymond C Rowe and Paul J. Sheskey. – Washington/London: Amer. Pharm. Association/The Pharm. Press, 2012. – 1033 p.

43. Wang W. Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals, International Journal of Pharmaceutics, 203 (1/2), 1–60 (2000).

Приложение А

Краткая характеристика промышленного оборудования

1. Система приготовления растворов, предварительной и стерилизующей фильтрации OLSA– это система приготовления раствора и фильтрования, состоящая из двух идентичных реакторов Р-1 и Р-2 (объем 300 литров), системы фильтрации ФЗ-1, панели управления. Система схематично изображена на рисунке А1.



Обозначение	Наименование
	<u>Наименование среды в трубопроводе.</u>
1	Вода для инъекций
2	Вода очищенная
3	Технический пар
4	Сжатый воздух
5	Чистый пар
6	Азот
7	Дренаж
8	Захоложенная вода
9	Водопроводная вода
10	Конденсат
АФС	Фамотидин (тарное место)
ВВ	Натрия гидроксид (тарное место)
	Маннитол (тарное место)
	Аспарагиновая кислота (тарное место)
В-1	Весы печатающие ВПМ-6.2
Р-1/Р-2/Р-3	Реактор
ФЗ-1	Система фильтрации

Рисунок А1 – Система приготовления растворов, предварительной и стерилизующей фильтрации

«Реакторы для приготовления растворов PCBS 300 LT, изготовлены компанией OlsaS.p.A., Италия. Реакторы оснащены различным оборудованием, таким как донная магнитная мешалка, рубашка, спрей-бол для орошения, фильтродержатель для очистки газов, расходомер, уровнемер, барботажная трубка, а также трубопроводы. Части, контактирующие с раствором, изготовлены из нержавеющей стали AISI 316L, в то время как остальные части оборудования сделаны из нержавеющей стали AISI 304» [6]. Это обеспечивает надежность, долговечность и соответствие стандартам качества при производстве и использовании данных реакторов.

Основные технические характеристики системы приготовления, предварительной и стерилизующей фильтрации приведены в таблице А1.

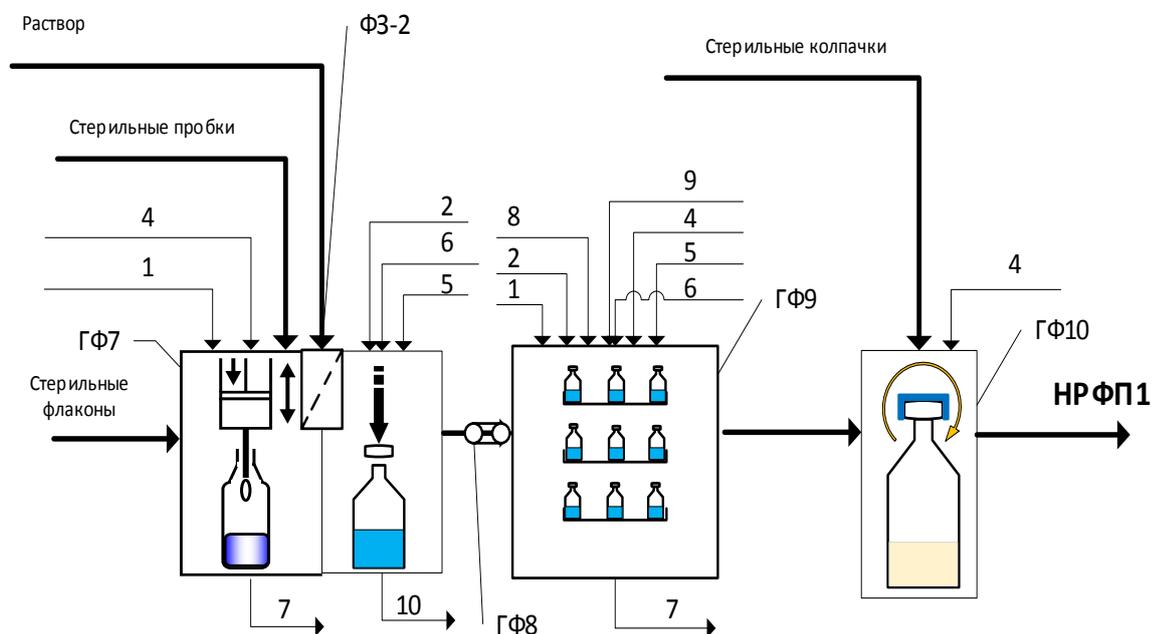
Таблица А1 – Основные технические характеристики системы приготовления, предварительной и стерилизующей фильтрации OLSA

Наименование параметра	Значение	
	300 л	
	Внутри	Рубашка
Объем, л	365	25
Рабочий объем, мах, л	300	–
Расчётное давление, Бар	-1/+3	+4
Рабочее давление, Бар	-1/+2	+3
Расчетная температура, °С	-10/+150	-10/+150
Модуль	G	
Категория	IV	
Характеристика жидкости	Органические вещества, вода	Воздух, вода
Состояние жидкости	Жидкость, пар, газ	Жидкость, пар
Группа жидкости	1	2

2. Линия получения лиофилизата во флаконах

Линия получения лиофилизата во флаконах находится в помещении класса чистоты «В», и включает в себя следующее оборудование, которое соединено между собой : машина розлива и превакуировки флаконов, машина

лиофильной суши, машина закатки флаконов. Схематичное изображение линии получения лиофилизата во флаконах изображено на рисунке А2.



Обозначение	Наименование
	<u>Наименование среды в трубопроводе.</u>
1	Вода для инъекций
2	Вода очищенная
4	Сжатый воздух
5	Чистый пар
6	Азот
7	Дренаж
8	Захоложенная вода
9	Водопроводная вода
10	Конденсат
Ф3-2	Стерилизующий фильтр 0,2 мкм
ГФ7	Машина розлива и прекупорки флаконов
ГФ9	Машина лиофильной суши
ГФ10	Машина закатки флаконов
НРФП1	Нерасфасованный продукт 1

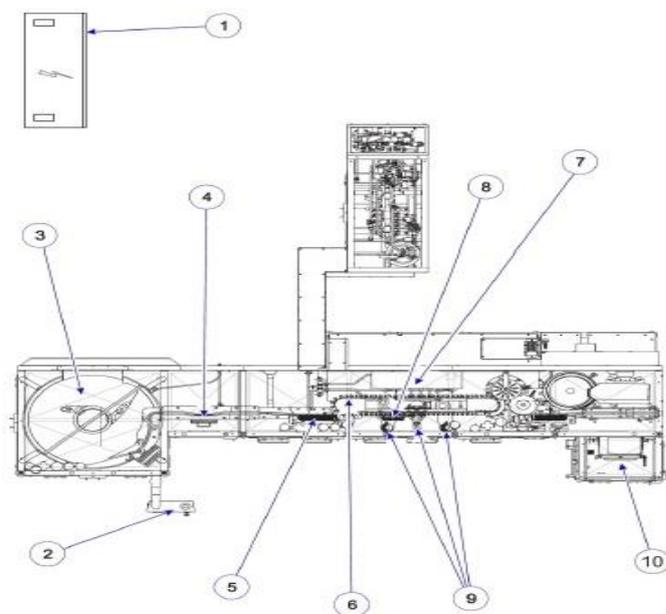
Рисунок А2 – Схематичное изображение линии получения лиофилизата во флаконах

2.1. Машина розлива и прекупорки флаконов STERY- LC, производитель «Co.r.i.m.aS.r.l.», Италия, oRABS с фильтрами НЕРАН14, с перчаточными портами предназначена для заполнения флаконов малого парентерального объема жидкими или лиофилизированными продуктами в стерильных условиях с полным или частичным закрытием резиновыми пробками. Все детали, контактирующие с раствором и стерильными средами нержавеющая сталь 316L. Общий вид машины представлен на рисунке А3.



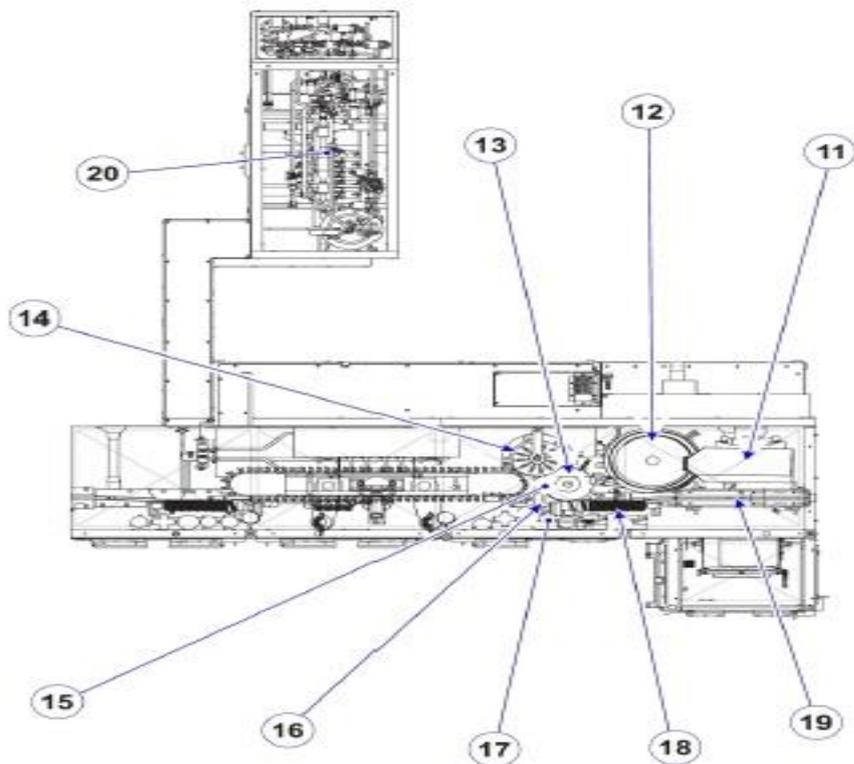
Рисунок А3 – Общий вид машины розлива и прекупорки флаконов STERY-LC

Схема машины (вид сверху) представлен на рисунке А4, общая схема представлена на рисунке А5.



1 – электрический щит с пусковым выключателем; 2 – панель управления и кнопочный пульт управления; 3 – поворотный стол на входе; 4 – загрузочный ленточный конвейер; 5 – загрузочный шнек; 6 – ленточный конвейер флаконов; 7 – дозирующие насосы; 8 – узел наполнения; 9 – узел взвешивания; 10 – узел вскрытия пакета пробок

Рисунок А4 – Схема машины розлива и преукупорки флаконов STERY- LC (вид сверху)



11 – предварительный податчик-вибродош; 12 – круговой податчик пробок; 13 – карусель подачи пробок; 14 – узел укупорки; 15 – звезда выгрузки; 16 – направляющая выгрузки отходов; 17 – контейнер сбора отбраковок; 18 – шнек выгрузки; 19 – выгрузной конвейер; 20 – CIP-SIP (безразборная мойка - безразборная стерилизация)

Рисунок А5 – Схема машин
Схема машины розлива и предукорки
флаконов STERY- LC

Основные технические характеристики машины розлива и предукорки флаконов STERY- LC представлены в таблице А2

Таблица А2 – Технические характеристики машины розлива и предукорки флаконов STERY- LC

Наименование параметра	Значение
Производительность по форматам	10R – 9000 шт./ч 8R – 10000 шт./ч 6R, 4R и 2R – 12000 шт./ч

Продолжение таблицы А2

Габаритные размеры	5980 × 1500 мм
Масса	2800 кг
Давление сжатого воздуха	6±0,25 Бар
Давление воды	2,5±0,5 Бар
Напряжение	380 В

2.2 Машина лиофильной сушки Lyomega 200 STDV-RC 21,6 / 400, производитель «Azbil Telstar Technologies», Испания. Общий вид представлен на рисунке А6.

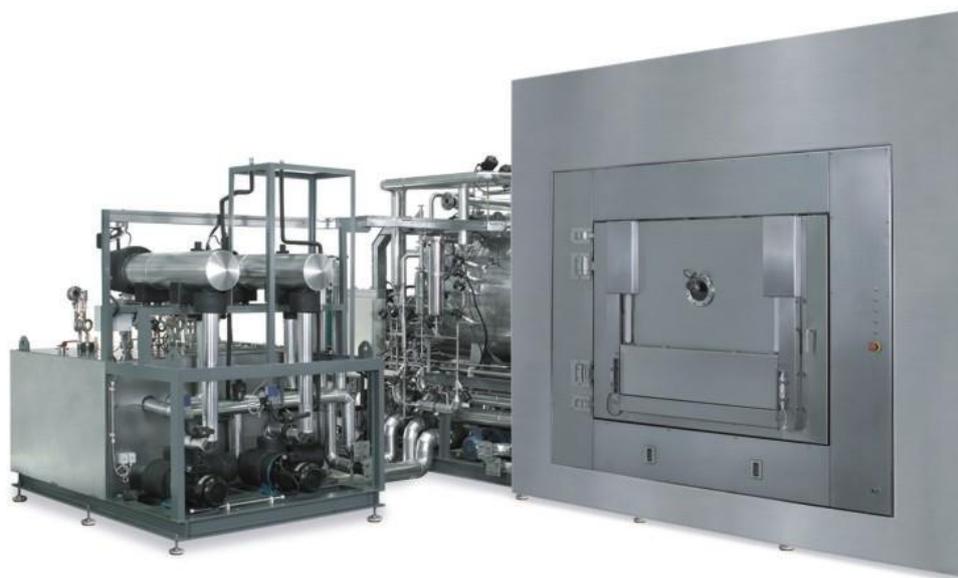
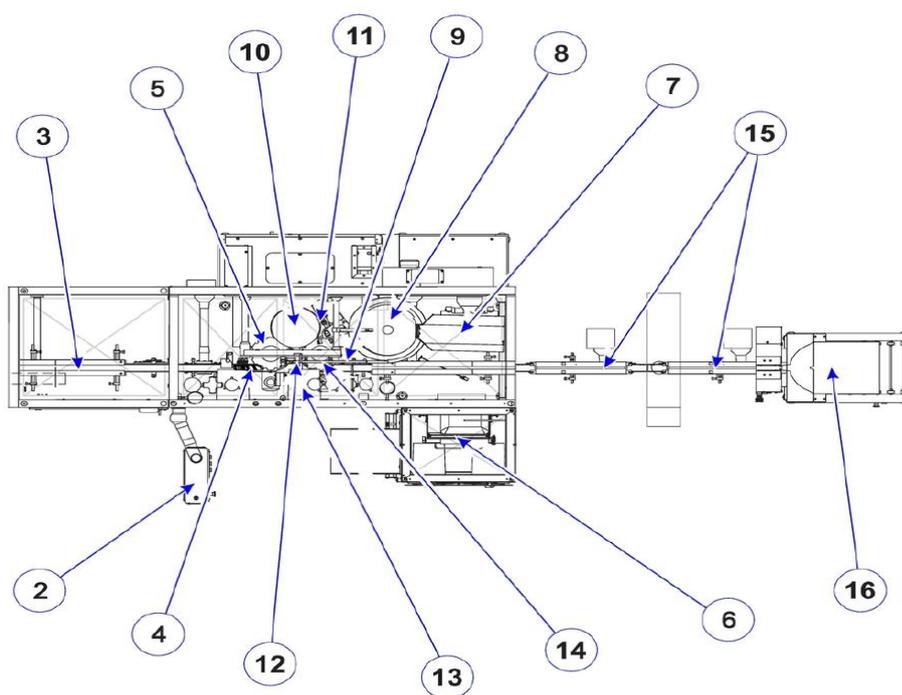


Рисунок А6 – общий вид машины лиофильной сушки Lyomega 200 STDV-RC 21,6 / 400

«Оборудование имеет следующие технические характеристики:

- минимальная температура конденсатора минус 75°С;
- минимальная температура полок минус 55°С;
- конденсирующая поверхность 20м²;
- количество полок 8+1;
- расстояние между полками 115мм;
- размер полок 1,5 x 1,8 м;
- рабочая площадь полок 19,9 м²;
- вместимость флаконов 6R для серии препарата фамотидин составляет 46464 флаконов» [12].

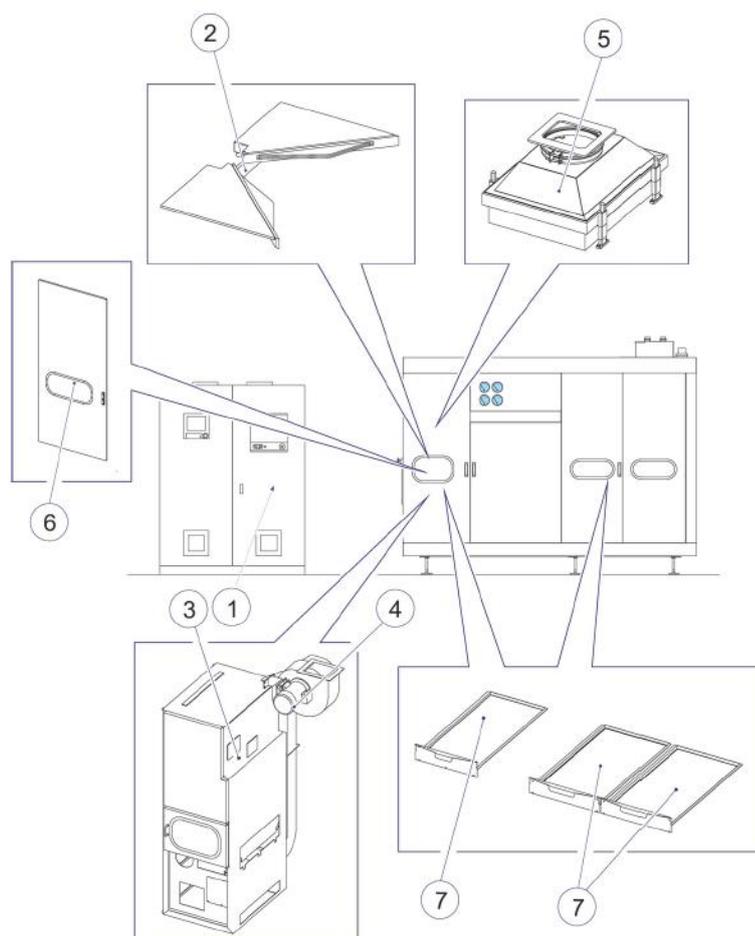
2.3 Машина закатки флаконов модель: CAPSY-LC, предназначена для закрытия флаконов путем прижатия и вращением флаконов с установленным колпачком к закаточному ножу. Производительность: до 24000 флаконов/час. Электроподключение: 400 Вольт, 3 фазы, частота 50 Гц, 11,5 кВт. Производитель: «Co.r.i.m.aS.r.l.», Италия. Оборудование оснащено oRABS с фильтрами HEPAH14, с перчаточными портами. Схематичный вид машины закатки флаконов представлен на рисунке А7.



1 – электрический щит с пусковым выключателем; 2 – панель управления и кнопочный пульт управления; 3 – лента поступления флаконов; 4 – загрузочный шнек; 5 – входная карусель флаконов; 6 – узел ручного открытия и разрезки пакета; 7 – предварительный подачик – вибrotchаша; 8 – кольцевой вибратор для зажимных колец; 9 – опускание зажимных колец; 10 – головка зажимания колец; 11 – нож обжима колпачков; 12 – направляющая выгрузки отходов; 13 – контейнер сбора отбраковок; 14 – выходная карусель флаконов; 15 – лента выхода флаконов; 16 – узел укладки продукции в лотки

Рисунок А7 - Схематичный вид машины закатки флаконов CAPSY-LC

3 Стерилизатор DEPYR601 предназначен для депирогенизации парентеральных флаконов малого объема (SVP). Общий вид стерилизатора представлен на рисунке А8.



1-электрический щит; 2 – вход продукта; 3 – входная камера; 4- выброс отработанного воздуха; 5-вытяжной колпак с фильтром; 6- передний лючок; 7-поддоны для отходов

Рисунок А8 – общий вид стерилизатора DEPYR601

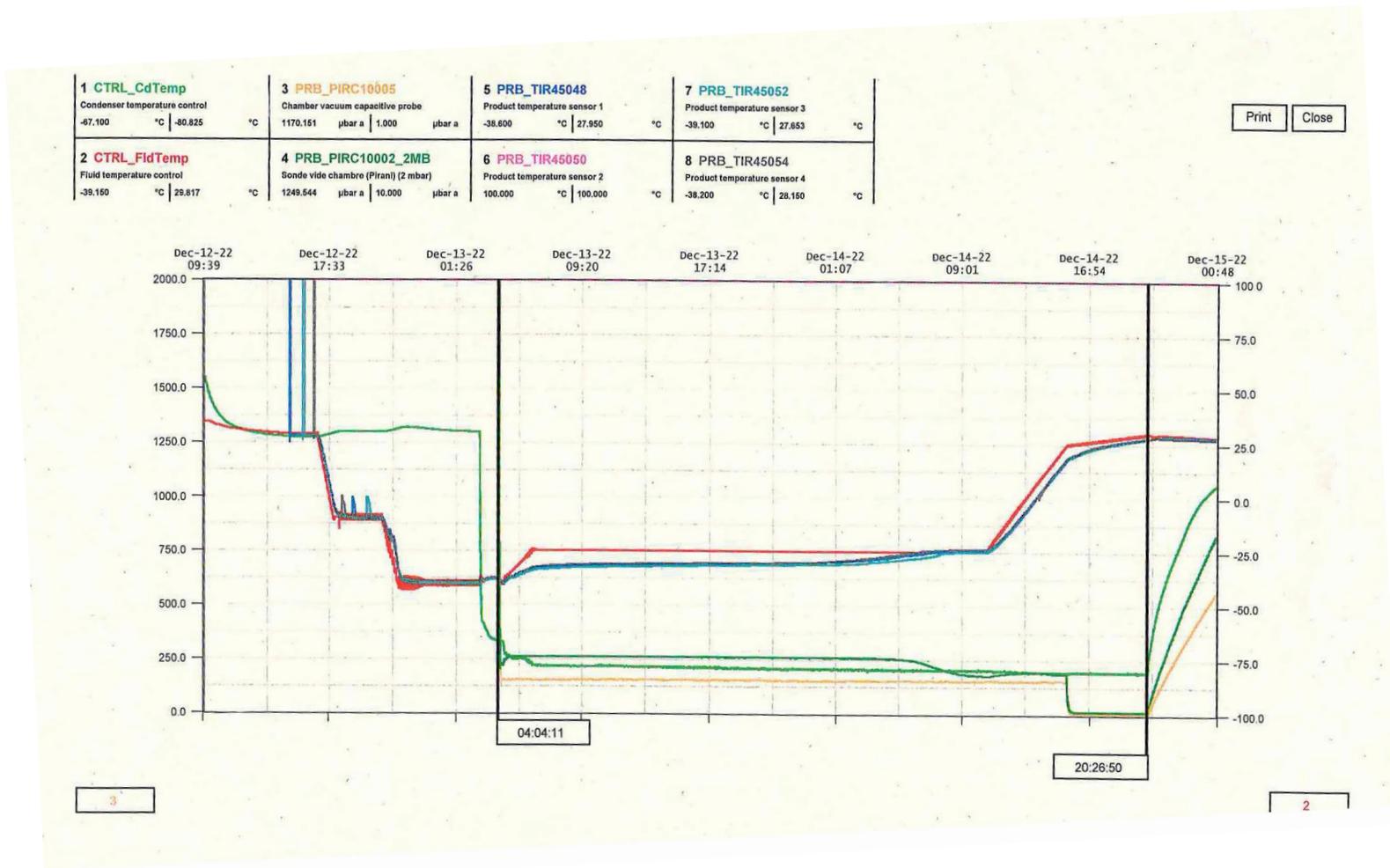
Принцип работы основан на том, что флаконы, поступающие во входную камеру, обеспечивают запуск конвейера подачи в камеру нагрева. При подключении контроля наличия флаконов на дисплее появляется сообщение с напоминанием оператору открыть входную и выходную заслонку специальной ручкой. Затем флаконы из камеры стерилизации поступают в камеру охлаждения. Заслонка вблизи выхода туннеля открыта, и продукты выходят наружу. В конце работы заслонки автоматически закрываются. Основные технические характеристики стерилизатора представлены в таблице А4.

Таблица А4 – основные технические характеристики стерилизатора DEPYR601

Наименование параметра	Значение
Производительность по форматам	6R, 4R и 2R – 200шт./мин.
Габаритные размеры	3200x1500 мм
Масса	4400кг
Давление сжатого воздуха	6+/-0,25 Бар
Давление воды	2,5+/-0,5 Бар
Напряжение	380 В

Приложение Б

График процесса лиофилизации



Приложение В Материальный баланс

Наименование сырья и полупродуктов	Заданная масса единицы лек. формы, мг	Получено						
		В 100 % исчислении основного вещества, кг	Вес, кг/ Объем, л	Количество, шт.	Наименование конечного продукта, отходов и потерь	В 100 % исчислении основного вещества, кг	Вес, кг / Объем, л	Количество, шт.
1	2	3	6	7	8	9	11	12
<u>А. Сырье:</u>					<u>В Готовый продукт:</u>			
Фамотидин (АФС-пор) д/стер.	20,0	0,954	72,21/71,07	-	«Фамотидин лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения» 20 мг 44 577 шт. флаконов		67,93/66,86	44573
Маннитол д/стер.	44,0	2,087			- в т.ч. фамотидин	0,898	-	-
Аспаргиновая кислота	8,8	0,417		-	<u>Г. Потери:</u>			
Натрия гидроксид	до pH 4,8-5,8	0,013			Раствор фамотидин 20 мг			
Вода для инъекций		68,740			- в т.ч. фамотидин			
					Отбор проб	0,006	0,51/0,50	-
					Потери при фильтрации	0,015	1,14/1,12	-
					Потери при наполнении	0,016	1,17/1,15	-
<u>Б. Материалы:</u>					<u>Г. Потери:</u>			
Флакон стеклянный 6R	-	-	-	47 382	Фамотидин лиофилизат 20 мг во флаконах			
					- в т.ч. фамотидин			
Пробка резиновая для флакона стекл. 6R	-	-	-	47 382	Потери при наполнении	0,002	0,15/0,15	100
Колпачок алюминиевый для пробки рез. d.20	-	-	-	47 382	Потери при обжиге	0,017	1,31/1,29	860
					Отбракованные пустые флаконы (бой)			1 849
Итого:		72,21	72,21/71,07	47 382	Итого:	0,954	72,21/71,07	47 382

