

На правах рукописи

Синица Евгения Александровна

**ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОЧАСТИЦ
НА ОСНОВЕ САМОЭМУЛЬГИРУЮЩИХСЯ
СИСТЕМ В ПСЕВДООЖИЖЕННОМ СЛОЕ И
РАСПЫЛИТЕЛЬНОЙ СУШКОЙ**

05.17.08 Процессы и аппараты химических технологий

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва – 2015

Работа выполнена на кафедре кибернетики химико-технологических процессов
Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева

Научный руководитель: доктор технических наук, профессор
Меньшутина Наталья Васильевна

Официальные оппоненты: Доктор технических наук, профессор,
Мищенко Сергей Владимирович
профессор кафедры Мехатроники и
технологических измерений Тамбовского
государственного технического университета

Доктор технических наук, профессор,
Баранов Дмитрий Анатольевич
профессор кафедры Техники переработки
отходов и техносферной безопасности
Московского государственного
машиностроительного университета (МАМИ)

Ведущая организация: Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический
университет)

Защита состоится «18» февраля 2016 года в 14.00 на заседании диссертационного совета
Д 212.204.03 при РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9) в
конференц-зале университета (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ
им. Д.И. Менделеева и на сайте <http://diss.muctr.ru>.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.204.03

(Женса А.В.)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы: Химико-фармацевтическая отрасль является на сегодняшний день одним из наиболее быстро развивающимся и рентабельным сегментом российского рынка. По данным аналитиков фармацевтический рынок России растет сегодня со скоростью 10-15 % год, удельный вес отрасли в структуре ВВП страны составляет 3,2 %. Перспективность развития данной отрасли косвенно подтверждается интересом крупнейших российских инвесторов к химико-фармацевтическому сектору производства и их готовностью инвестировать новые разработки.

Правительство РФ понимая важность и политическую необходимость обеспечения внутреннего фармацевтического рынка лекарственными средствами российского производства проводит активную государственную поддержку данной отрасли промышленности, направленную на ее развитие, снижение импортозависимости и повышения доли инновационных препаратов в портфеле российских производителей. Одно из направлений федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» – это вывод на рынок инновационной продукции, выпускаемой отечественной фармацевтической и медицинской промышленностями. В связи с вышесказанным разработка технологий производства инновационных лекарственных средств с применением типового оборудования является актуальной задачей.

Работа выполнялась при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания.

Цель диссертационной работы заключается в исследовании, выборе композиционного состава самоэмульгирующихся систем и разработке технологий получения микрочастиц на их основе в псевдооживленном слое и распылительной сушкой. Для достижения заданной цели поставлены следующие научно-технические задачи:

- 1) Разработка технологии грануляции расплавом для получения пролонгированной твердой лекарственной формы (на примере верепамила гидрохлорида).
- 2) Разработка технологии грануляции расплавом для получения микрочастиц с улучшенной кинетикой высвобождения ибупрофена.
- 3) Разработка технологии распылительной сушки эмульсий типа «масло-в-воде» для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена и сравнение с

технологией инкапсуляции ибупрофена, растворенного в липофильном вспомогательном веществе, сорбцией.

4) Разработка технологии распылительной сушки суспензий (микронизации на инертном носителе) для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида.

5) Разработка клеточно-автоматной модели процесса растворения микрочастиц, содержащих самоэмульгирующиеся системы, и алгоритма ее применения при определении состава микрочастиц с целью достижения заданной кинетики высвобождения.

б) Разработка отдельных глав лабораторного регламента производства:
а) микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом; б) микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии; в) микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида распылительной сушкой суспензии (микронизацией на носителе).

Подробное описание с разбиением на подзадачи приведено на рисунке 1.

Научная новизна:

Выявлены закономерности поведения трехкомпонентной системы (расплав), содержащей в разных соотношениях твердую жировую основу, эмульгатор и распределенную в них водную фазу, при ее смешении с водой.

Определена растворимость ибупрофена в липофильных вспомогательных веществах, имеющих различный гидрофильно-липофильный баланс.

Построены фазовые диаграммы состояния трехкомпонентных смесей, содержащих два липофильных вспомогательных вещества с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса и воду.

Разработаны технологии получения с применением типового оборудования псевдооживленного слоя и распылительной сушки микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем, которые в зависимости от композиционного состава, могут быть применены в химико-фармацевтической отрасли для достижения двух разных целей: замедленное высвобождение вещества; повышение скорости высвобождения вещества.

Впервые использован подход на основе клеточных автоматов для описания кинетики высвобождения из микрочастиц двухкомпонентной системы, содержащей вещество, растворенное в жировой фазе, инкапсулированной в двухкомпонентную оболочку.

Практическая ценность:

Даны рекомендации по виду и соотношениям липофильных вспомогательных веществ, обеспечивающих при растворении формирование устойчивой микроэмульсии.

Проведено сравнение процессов грануляции расплавом и последовательного нанесения вещества и пленочного покрытия, а также процессов грануляции расплавом и влажной грануляции, проводимых в аппаратах псевдооживленного слоя с точки зрения их соответствия ряду принципов «зеленой химии».

Для химико-фармацевтической отрасли практическую ценность работы представляют:

- данные о поведении трехкомпонентных систем (расплав) при смешении с водой и соотношения твердой жировой основы, эмульгатора и распределенной в них водной фазы, обеспечивающие эффективную инкапсуляцию водной фазы и эффект пролонгированного высвобождения верапамила гидрохлорида при проведении теста «Растворение»;
- данные о растворимости ибупрофена в некоторых липофильных вспомогательных веществах с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса;
- экспериментальные образцы с замедленной кинетикой высвобождения верапамила гидрохлорида;
- экспериментальные образцы микрочастиц с улучшенной кинетикой высвобождения ибупрофена и глибенкламида.

Даны рекомендации по получению микрочастиц грануляцией расплавом и распылением и разработаны на основании выданных рекомендаций отдельные главы лабораторных регламентов, включающие технологическую и аппаратурные схемы производства, матбаланс и контрольные точки производства.

Разработанная клеточно-автоматная модель может быть использована для прогнозирования кинетики высвобождения вещества, растворенного в масляной фазе, из микрочастиц, при проведении научных исследований.

Методология и методы исследования: Методологической основой диссертационного исследования послужили научно-технические работы отечественных и зарубежных ученых в области методов и технологий повышения растворимости веществ, в том числе при использовании самоэмульгирующихся систем. Были использованы такие методы и технологические способы, как грануляция расплавом, распылительная сушка эмульсий и суспензий, метод титрования при

исследовании поведения многокомпонентных систем, микронизация на инертном носителе, были отработаны отдельные методики подготовки сырья, а также методики определения концентрации АФИ в буфере методом обратно обращённой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Была использована клеточно-автоматная модель для прогнозирования высвобождения вещества из микрочастицы.

На защиту выносятся:

Фазовые диаграммы состояния трехкомпонентных смесей, содержащих два липофильных вспомогательных вещества с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса и воду.

Технологии получения с применением типового оборудования псевдооживленного слоя и распылительной сушки микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем, которые в зависимости от композиционного состава, могут быть применены в химико-фармацевтической отрасли для достижения двух разных целей: а – замедление высвобождения вещества; б – повышение скорости высвобождения вещества.

Клеточно-автоматная модель для прогнозирования кинетики высвобождения вещества, растворенного в масляной фазе, из микрочастиц, полученных распылением эмульсии типа «масло-в воде».

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается согласованностью теоретических выводов с результатами экспериментальных исследований, использованием в работе современного аналитического оборудования и общепринятых методик, корректной статистической обработкой результатов измерений, верификацией клеточно-автоматной модели, реальностью исходных данных при разработке отдельных глав лабораторных регламентов и расчетах материальных балансов по стадиям.

Апробация. Основные результаты диссертационной работы были доложены на II, III Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2006 г., 2007 г.); 19 международном симпозиуме по сушке IDS-2014 (Lyon, France, 2014 г.); 21 международном конгрессе по химии и химической технологии CHISA-2014 (Прага, Чешская республика, 2014 г.); 6, 10 европейском конгрессе по химической технологии ECCE-2015 (Копенгаген, Дания, 2007; Ницца, Франция, 2015 г.).

Личный вклад автора: Автор принимал непосредственное участие в постановке и реализации задач исследований, в планировании и проведении экспериментальных

работ, обработке и интерпретации полученных результатов, постановке задачи на моделирование и определении допущений, разработке структуры базы данных вспомогательных веществ и отдельных глав лабораторных регламентов. Автор проводил систематизацию, интерпретацию и оценку полученных результатов, формулировал выводы, готовил материалы для публикаций и представления результатов исследований на российских и международных научных мероприятиях.

Публикации: По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 работы в ведущих рецензируемых журналах, определенных Высшей аттестационной комиссией.

Объем и структура работы: Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка литературы из 189 наименований, 3 приложений. Общий объем составляет 208 страниц печатного текста, включая 30 таблиц, 53 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении отображена и обоснована актуальность исследований, приведены цели и задачи, научная новизна, практическая значимость работы, ее апробация, используемые методология и методы исследований, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе проведен анализ научно-технической литературы. Рассмотрены различные физико-химические методы обработки веществ и технологические приемы, применение которых способствует улучшению ряда свойств лекарственных препаратов. Отдельно рассмотрены системы доставки веществ на основе липофильных вспомогательных веществ, а также технологии их переработки в готовую продукцию (твердые лекарственные формы). В последней части обзора приведены математические модели, используемые для прогнозирования кинетики высвобождения активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) из готовых лекарственных форм. На основании литературного обзора сформулированы задачи диссертационной работы и предложена стратегия их решения (рисунок 1).

Во второй главе представлены результаты экспериментальных исследований получения микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем с использованием технологии грануляции расплавом в аппарате псевдооживленного слоя (mini glatt, Glatt Int., рисунок 2). В первой части главы рассмотрена возможность получения грануляцией расплавом микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида. Расплав в данных исследованиях представлял собой сложную обратную эмульсию «твердая жировая основа (ТЖО) – раствор верапамила

гидрохлорида (РВГ) –эмульгатор (Э)».

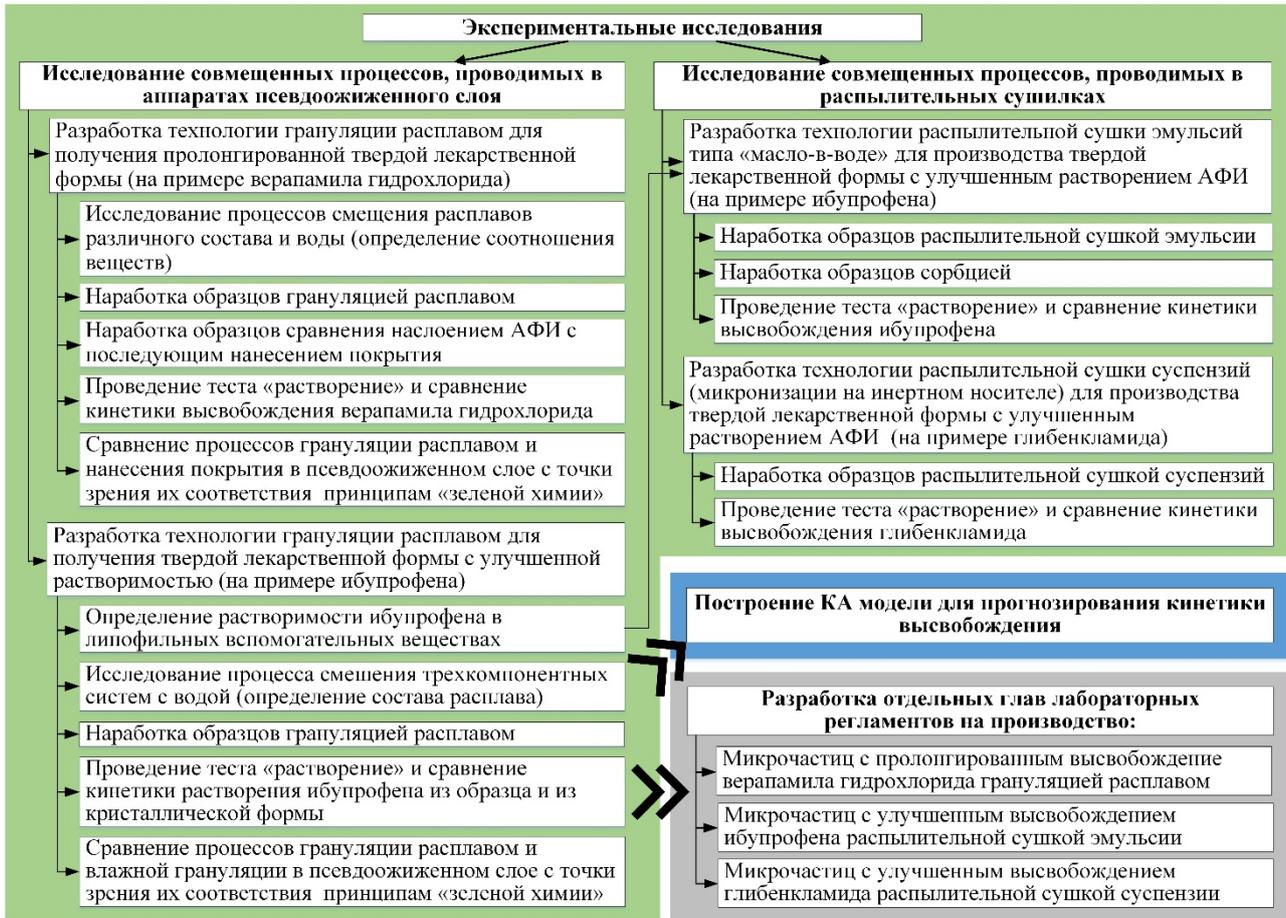


Рисунок 1 – Стратегия решения предложенных задач

В главе приведены результаты промежуточных исследований поведения данных системы при их смешении с водой, на основании которых были отобраны две композиции для грануляции расплавом, содержащие следующие соотношения ТЖО:РВГ:Э: композиция 11 – 37,5:7,5:24,75; композиция 13 – 49,75: 13,25: 37.

При проведении грануляции предварительно нагретый до 60 °С расплав распылялся пневматической форсункой сверху на псевдооживленный слой частиц лактозы (200 г). Осаждение капель расплава на частицах лактозы и их отвердевание при остывании приводило к формированию гранул – агломератов частиц, связанных твердой жировой основой, в которой равномерно распределен раствор АФИ (рисунок 2в).

Процесс велся при комнатной температуре 25 °С. Скорость подачи расплава составляла 4 и 8 г/мин. На рисунке 3а представлены распределения микрочастиц по размерам для полученных образцов. Параллельно были наработаны образцы технологией последовательного нанесения АФИ и пленочного покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение.

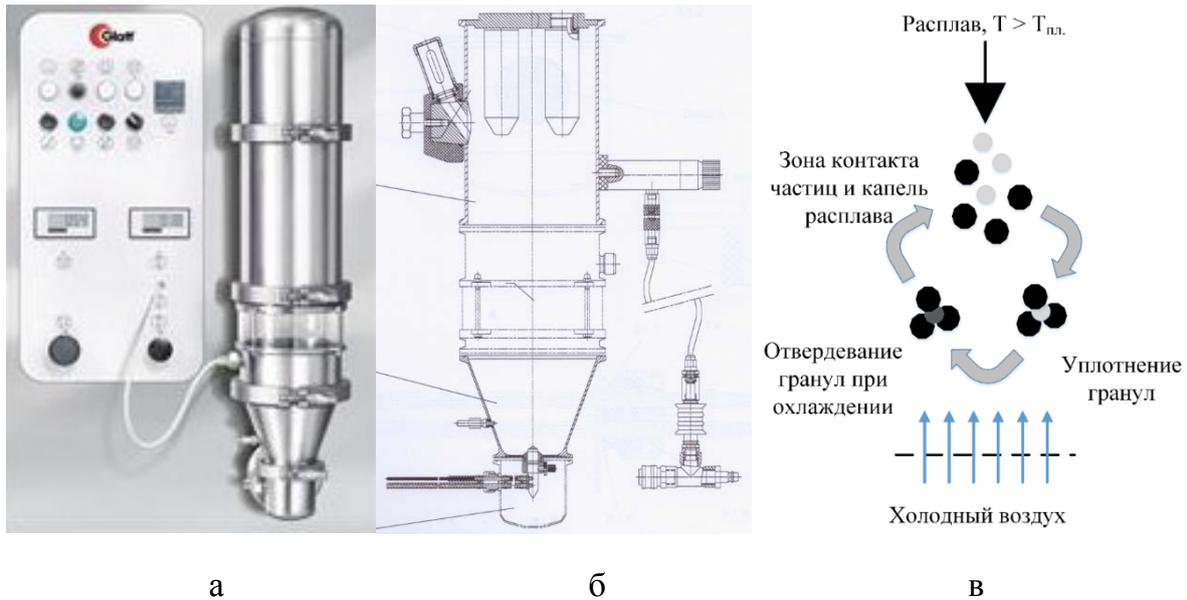


Рисунок 2 – Внешний вид (а), схема (б) установки псевдоожиженного слоя и схематичное отображение процесса грануляции расплавом (в)

Для исследования кинетики высвобождения из полученных образцов таблеточной массы были сформированы таблетки. При исследовании кинетики высвобождения АФИ использовались образцы гранулята, полученные при более высокой скорости подачи расплава. Дополнительно, в качестве образца сравнения была взята таблетированная форма на основе верапамила гидрохлорида и лактозы. Пеллеты с нанесенным АФИ и покрытием подвергались тесту без какой-либо предварительной подготовки. Результаты приведены на рисунке 3б.

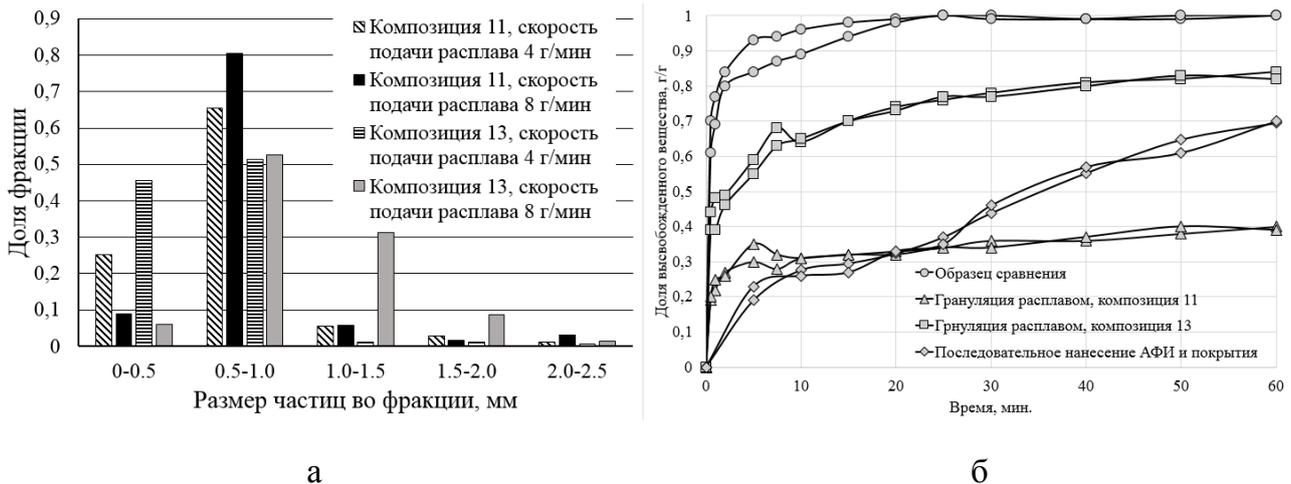


Рисунок 3 – Фракционный состав гранулята, полученный грануляцией расплавом (а) и профили высвобождения АФИ (б)

Большой эффект пролонгации верапамила достигается при использовании композиции 11. Можно предположить, что в случае композиции 13 при ее растворении

в большом объеме буферного раствора самоэмульгирование происходит хуже, чем в случае композиции 11 (большая часть системы при переходе из твердого состояния в расплав и смешении с большим объемом буфера расслаивается и, как следствие, большая доля раствора верапамила переходит в буферный раствор). Между образцом, полученным грануляцией расплавом на основе композиции 11, и образцом, полученным послойным нанесением АФИ и пленочного покрытия, отсутствуют значимые различия в профилях высвобождения в течение первого получаса. Начиная с 40-ой минуты профили растворения начинают значительно различаться. Это объясняется тем, что в случае грануляции расплавом к этому времени происходит полное растворение и самоэмульгирование системы. В случае образца, полученного путем нанесения пленочного покрытия – растворимые эфиры целлюлозы в составе пленочного покрытия к 40-ой минуте успели перейти в раствор, тем самым увеличив диффузию АФИ через нерастворимую часть оболочки.

Во второй части главы приведены результаты исследований возможности применения грануляции расплавом для получения микрочастиц с улучшенной кинетикой высвобождения ибупрофена. Приведены результаты промежуточных исследований, касающихся определения растворимости ибупрофена в различных липофильных вспомогательных веществах, а также экспериментально построенные фазовые диаграммы для следующих систем: «labrasol – estaram h15 8770 – вода», «labrasol – suppicire NAI 50 – вода», «labrasol – gelucire 44/14 – вода», «labrafac PG – estaram h15 8770 – вода», «labrafac PG – suppicire NAI 50 – вода», «labrafac PG – gelucire 44/14 – вода», «lauroglycol 90 – estaram h15 8770 – вода», «lauroglycol 90 – suppicire NAI 50 – вода», «lauroglycol 90 – gelucire 44/14 – вода».

На рисунке 4 в качестве примера приведена одна из построенных фазовых диаграмм. Наглядно видно, что данная система самопроизвольно эмульгируется при разбавлении водой в любых пропорциях без расслоения, при условии, что содержание в ней gelucire 44/14 не превышает 20 %. Именно такое сочетание веществ в расплаве было выбрано для проведения грануляции расплавом.

Грануляция расплавом проводилась в соответствии с методикой, изложенной выше. В качестве гранулируемого материала была выбрана смесь, содержащая 25 % частично прежелатинизированного кукурузного крахмала (starch 1500, Colorcon) и 75 % микрокристаллической целлюлозы (МКЦ, Microcel, Blanver). В расплав, состоящий из lauroglycol 90 (80 %) и gelucire 44/14 (20 %), вводили ибупрофен из расчета 0.18 г на 1 г расплава, перемешивали до его полного растворения. Расплав

распыляли на слой гранулируемого материала через пневматическую форсунку со скоростью подачи 4 г/мин.

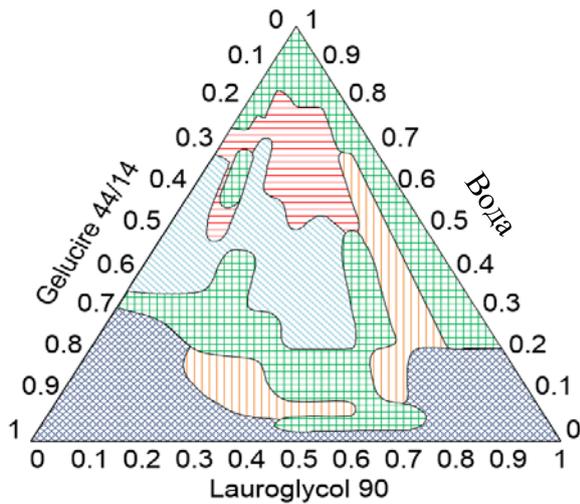


Рисунок 4 – фазовая диаграмма для системы «lauroglycol 90 – gelucire 44/14 – вода»: – расслоение системы; – раствор; – тонкая эмульсия; – микроэмульсия; – жидкокристаллическая фаза

Из полученного гранулята были сформированы таблетки и проведено исследование кинетики высвобождения ибупрофена в кислотном буфере (pH=1.2). В качестве образца сравнения был взят порошок АФИ. Профили высвобождения ибупрофена приведены на рисунке 5.

Полученные профили высвобождения показывают, что использование самоэмульгирующейся системы на основе ЛВВ позволило увеличить количество ибупрофена, перешедшего в кислотный буфер, в два раза уже на 15 мин, а спустя 2 часа – в 2,5 раза по сравнению с кристаллическим ибупрофеном в виде порошка.

Преимущества предложенных технологий грануляции расплавом по сравнению со стандартными технологиями, также проводимыми в аппаратах псевдооживленного слоя, были оценены с точки зрения принципов «зеленой химии».

В третьей главе представлены результаты экспериментальных исследований получения микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем с использованием технологии распылительной сушки таких многокомпонентных систем как эмульсии и суспензии. Нарботка образцов производилась на лабораторной установке mini spray dryer B-290, компании Buchi, схема которой приведена на рисунке 6.

В первой части третьей главы были проведены исследования, направленные на получение микрочастиц с улучшенной скоростью высвобождения ибупрофена.

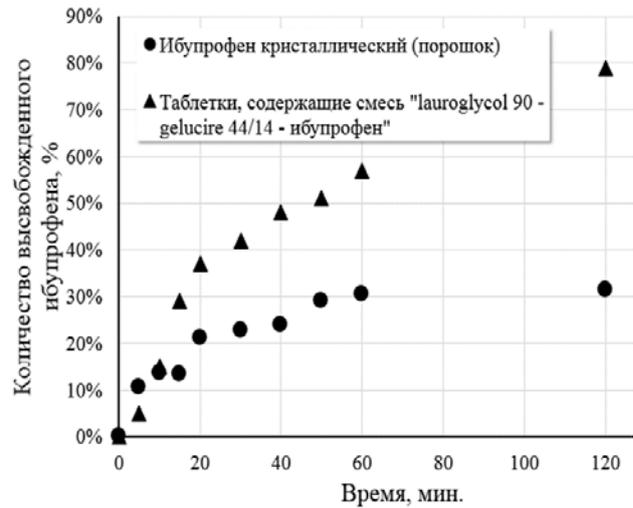


Рисунок 5 – Профили высвобождения ибупрофена из образцов

Растворимость ибупрофена в ЛВВ labrasol более чем в 10 раз превышает его растворимость в кислотном буфере и составляет 0,333 г/г. Ввести в твердую лекарственную форму систему «labrasol – ибупрофен» можно путем получения эмульсии типа «масло в воде» и ее распылительного высушивания.

При этом случае система «labrasol – ибупрофен» инкапсулируется в твердую оболочку на основе смеси природных полимеров: мальтодекстрина и гуммиарабика.

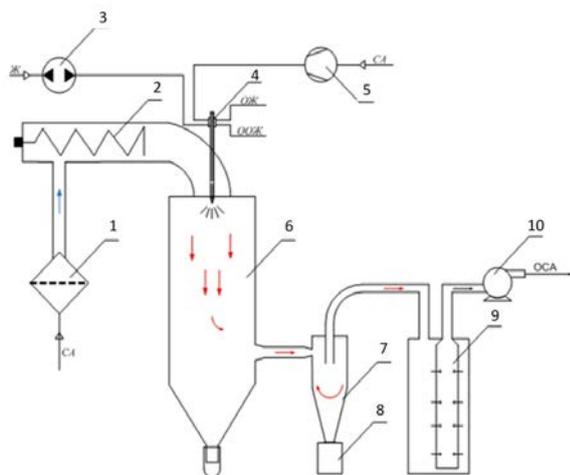


Рисунок 6 – Схема лабораторной распылительной сушилки: 1 – фильтр очистки входящего воздуха; 2 – электрокалорифер; 3 – встроенный перистальтический насос; 4 – пневматическая форсунка с охлаждающим контуром; 5 – компрессор; 6 – распылительная камера; 7 – циклон; 8 – емкость для сбора продукта; 9 – рукавный выходной фильтр; 10 – воздушный насос

При проведении исследований был использован полный факторный эксперимент с двухуровневым варьированием факторов (таблица 1, Т – температура сушильного агента на входе в аппарат, МД – мальтодекстрин, ГА – гуммиарабик, МФ – система «labrasol – ибупрофен»).

Таблица 1. План исследований

№	Условия		
	Т, °С	МД:ГА	МФ, %
1	160 (-1)	2:1	20 (-1)
2	200 (+1)	2:1	20 (-1)
3	160 (-1)	1: 2	20 (-1)
4	200 (+1)	1: 2	20 (-1)
5	160 (-1)	2:1	40 (+1)
6	200 (+1)	2:1	40 (+1)
7	160 (-1)	1: 2	40 (+1)
8	200 (+1)	1: 2	40 (+1)

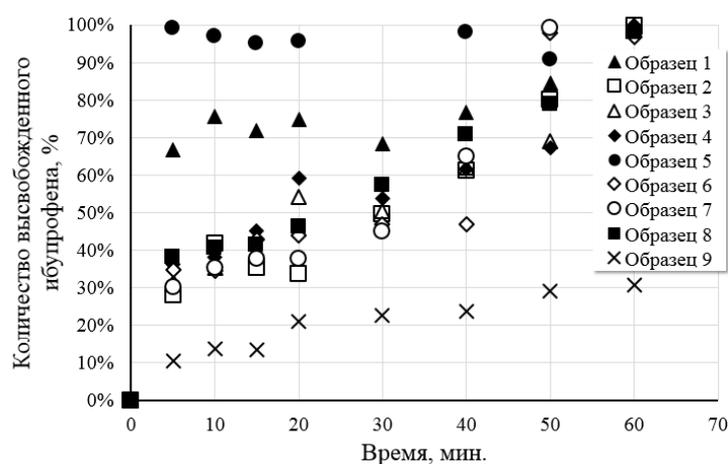


Рисунок 6 – Профили высвобождения ибупрофена из образцов, полученных распылением и образца сравнения (образец 9)

Содержание воды во всех композициях составляло 50 % по массе. Остаточное

влажностное содержание образцов определяли при помощи анализатора марки AGS, производимого компанией AXIS, при $T = 160^{\circ}\text{C}$. Остаточное влажностное содержание образцов не превышало 2 %. Для проверки повышения скорости высвобождения АФИ был проведен тест «Растворение» в кислотном буфере ($\text{pH} = 1,2$). Для этого брали навеску образца таким образом, чтобы она содержала 0,1 г ибупрофена. В качестве образца сравнения использовали навеску чистого ибупрофена той же массы. Полученные профили высвобождения приведены на рисунке 6.

Самую высокую скорость высвобождения системы «Ibuprofen – ибупрофен» показал образец 5, чуть меньшую – образец под номером 1. В целом можно отметить следующие закономерности: более высокую скорость высвобождения ибупрофена обеспечивают образцы, в составе оболочки которых содержится больше мальтодекстрина; содержание масляной фазы в которых достигает 40 % и которые были получены при более низкой температуре сушки. Технология получения образца 5 стала основой для разработки отдельных глав лабораторного регламента (глава 5).

Во второй части главы были проведены исследования, направленные на получение микрочастиц с улучшенной скоростью высвобождения глибенкламида. Был апробирован способ микронизации на носителе методом распылительной сушки суспензий. Данный способ включает три основные стадии: растворение АФИ в пригодном для этого растворителе; формирование суспензии путем добавления в раствор при интенсивном постоянном перемешивании мелкодисперсного сорбента или вспомогательного вещества, выпадающего при контакте с растворителем в осадок; распылительная сушка полученной суспензии. В работе было исследовано как меняется растворение глибенкламида при добавлении на стадии растворения таких ЛВВ, как suprocire NAI 50 и gelucire 44/14. В качестве носителей использовались aegosi 300, neusilin US2 и маннитол. Составы и температурные режимы стадии сушки приведены в сводной таблице 2. В течение всего времени сушки осуществляли непрерывное перемешивание суспензий.

Для образцов суспензий, содержащих только органические растворители (образцы 1-6) температура сушильного агента на входе в камеру устанавливалась равной 50°C , а расход суспензии подбирался таким образом, чтобы на выходе из камеры температура сушильного агента лежала в диапазоне $30-35^{\circ}\text{C}$. Расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, составил 601 нл/ч, расход сушильного агента – $30 \text{ м}^3/\text{ч}$; скорость подачи суспензии – 6,1-6,3 г/мин.

Для образцов суспензий, содержащих воду (образцы 7-9), температура

сушильного агента на входе в камеру устанавливалась равной 120 °С. Расход суспензии подбирался таким образом, чтобы на выходе из камеры температура сушильного агента лежала в диапазоне 60-65 °С. Расход сжатого воздуха, подаваемого на форсунку, составил 601 нл/ч, расход сушильного агента – 30 м³/ч; расход суспензии – 9,8-10,1 г/мин. В результате были получены мелкодисперсные порошки белого цвета. Остаточное влагосодержание образцов не превышало 2 %.

Таблица 2. Сводная таблица составов и температурных режимов

№	АФИ, г	ЛВВ, название / г	ХМ, мл	М, мл	Н ₂ О, мл	Носитель, название / г	T _{СА} ^{вх} , °С	T _{СА} ^{вых} , °С
1	0,5	–	40	10	–	neusilin US2 / 0,5	50	35
2		suppocire NAI 50 / 0,5	40	10	–			37
3		gelucire 44/14 /0,5	50	–	–			39
4		–	40	10	–	aerosil 300 / 0,5	50	36
5		suppocire NAI 50 / 0,5	40	10	–			35
6		gelucire 44/14 / 0,5	50	–	–			38
7		–	40	10	200	маннитол / 10	120	63
8		suppocire NAI 50 / 0,5	40	10	200			64
9		gelucire 44/14 / 0,5	50	–	200			64

Для исследования скорости высвобождения АФИ в кислотном буфере был проведен тест «Растворение». Полученные профили высвобождения приведены на рисунке 7.

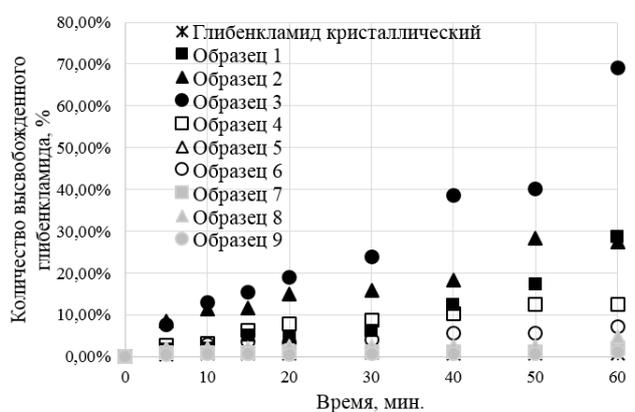


Рисунок 7 – Профили высвобождения

тот же период времени не превысило 1 %. Было предположено, что gelucire 44/14, являясь ПАВ-ом в данной композиции играет роль солюбилизатора и со-растворителя

Было найдено, что наибольшую скорость высвобождения глибенкламида в кислотном буфере обеспечивает образец 3, в котором содержится в качестве ЛВВ gelucire 44/14, а в качестве носителя – neusilin: в течение часа высвободилось 70 % АФИ, в то время как растворение кристаллического глибенкламида за

для микронизированного АФИ, обеспечивая его переход в кислотный буфер с носителя. Технология получения образца 3 стала основой для разработки отдельных глав лабораторного регламента (глава 5).

В четвертой главе представлена клеточно-автоматная модель для прогнозирования кинетики высвобождения АФИ из микрочастиц, содержащих липофильные вспомогательные вещества. На рисунке 8 отображены модельное представление объекта растворения (рисунок 8а) и схема расчета изменения концентрации (рисунок 8б) по модифицированному алгоритму.

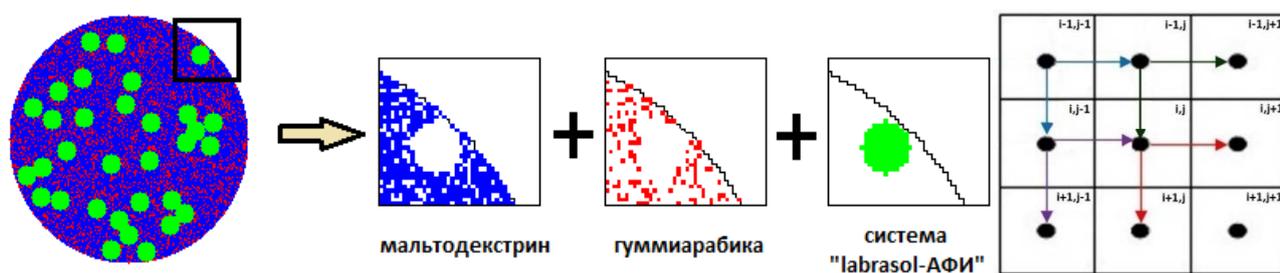


Рисунок 8 – Модельное представление объекта растворения (а) и схема расчета (б) по модифицированному алгоритму

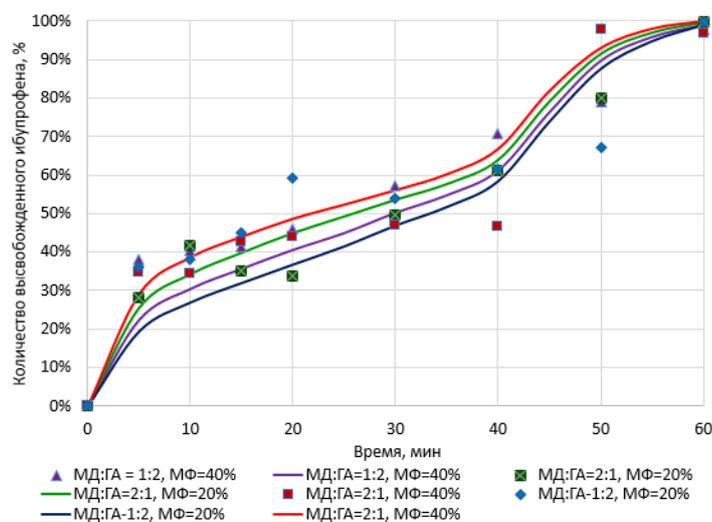


Рисунок 9 – Сравнение экспериментальных данных с расчетными данными растворения микрочастиц, полученных при температуре сушильного агента 160 °С

При расчете был использован модифицированный алгоритм, в соответствии с которым расчет изменения концентраций производится только между данной клеткой и только двумя соседними клетками, что позволяет ускорить расчет в среднем в 1,5 раза. Некоторые результаты расчета кинетики высвобождения АФИ приведены на рисунке 9.

Предложен алгоритм применения разработанной модели

при разработке препаратов-дженериков: определение состава готовой лекарственной формы, воспроизводящей заданную кинетику высвобождения АФИ. Для успешной реализации предложенного алгоритма разработана структура базы данных вспомогательных веществ, которая была реализована при выполнении данной работы.

В пятой главе представлены разработанные на основании результатов

исследований отдельные главы лабораторных регламентов для трех видов конечной продукции.

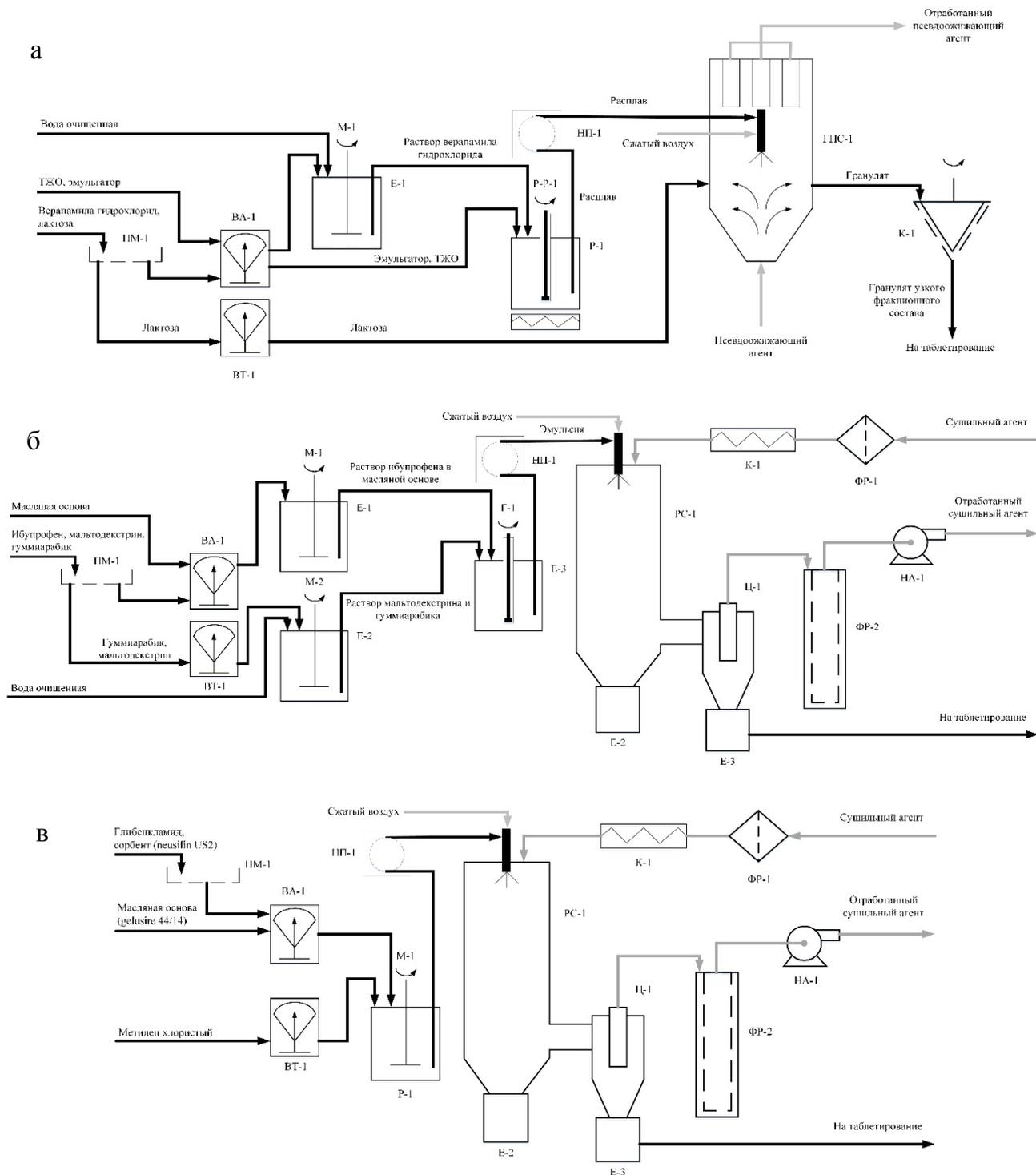


Рисунок 10 – Аппаратурные схемы на производство: а – грануляцией расплавом микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида; б – распылительной сушкой эмульсии микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена; в – распылительной сушкой суспензии микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида

Были разработаны следующие главы: технологическая схема производства, аппаратурная схема производства, изложение технологического процесса с приведением материального баланса по стадиям, контроль производства. Аппаратурные схемы приведены на рисунке 10. Разработанные отдельные главы лабораторных регламентов могут быть использованы при проектировании лабораторного производства для наработки опытной партии продукции с целью проведения ее испытаний. Интерес к разработанным технологиям проявило ОАО «Мосхимфарм препараты им. Н.А. Семашко», что подтверждено соответствующим письмом.

ВЫВОДЫ

1 Экспериментально получены данные и выявлены зависимости поведения трехкомпонентных систем (расплавов) при смешении с водой.

2 Разработана технология грануляции расплавом для получения пролонгированной твердой лекарственной формы (на примере верапамила гидрохлорида).

3 Экспериментально получены данные о растворимости ибупрофена в некоторых липофильных вспомогательных вещества с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса.

4 Построены фазовые диаграммы состояния трехкомпонентных смесей, содержащих два липофильных вспомогательных вещества с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса и воду.

5 Разработана технологии грануляции расплавом для получения микрочастиц с улучшенной кинетикой высвобождения ибупрофена.

6 Разработана технология распылительной сушки эмульсий типа «масло-в-воде» для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена.

7 Разработана технология распылительной сушки суспензий (микронизации на инертном носителе) для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида.

8 Разработана клеточно-автоматная модель процесса растворения микрочастиц, содержащих самоэмульгирующиеся системы, и алгоритма ее применения при определении состава микрочастиц с целью достижения заданной кинетики высвобождения.

9 Разработаны отдельные главы лабораторных регламентов производства:

- Микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида

грануляцией расплавом.

- Микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии.
- Микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида распылительной сушкой суспензии (микронизацией на носителе).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

- 1 Гордиенко М.Г., Сеница Е.А., Меньшутина Н.В. Грануляция расплавом в псевдооживленном слое – альтернативный процесс нанесению пленочных покрытий // Химическая промышленность сегодня.– №9. – 2015 – С. 50-55.
- 2 Меньшутина Н.В., Ершова Е.А., Касимова А.О. Моделирование процесса нанесения покрытия на микросферы // Вестник МИТХТ. – Т.5, №2. – 2010. – С. 42-46.
- 3 Меньшутина Н.В., Козлов А.И., Ершова Е.А., Касимова А.О. Вспомогательные вещества для производства твердых лекарственных форм // Программные продукты и системы. – 2008. – №3. – С. 72-74.
- 4 Gordienko M., Sinitsa E., Menshutina N. Self-microemulsifying drug delivery systems for improving the solubility of ibuprofen // Proceedings of 10th European Congress of Chemical Engineering (ECCE – 10). – Nice, France, 2015, – P.720.
- 5 Gordienko M.G., Ershova E.A, Kalyanova K.V., Menshutina N. V., Zhukov D. U. Developing of solid lipid based formulations for enhancement of ibuprofen solubility // CD-ROM proceedings of 21st International Congress of Chemical and Process Engineering (CHISA 2014). – Prague, Czech Republic. – 2014.
- 6 Gordienko M., Ershova E., Menshutina N., Zhukov D., Alves S. Investigation of the hot-melt granulation process based on the self-emulsifying systems // The proceedings of 19th International Drying Symposium (IDS 2014). – Lyon, France. – 2014.
- 7 Kasimova A., Ershova E., Menshutina N. Modelling of Microspheres Coating Process // CD-ROM proceedings of Second Swiss Pharma Science Day, September, 2. – Bern, Switzerland. – 2009. – 1p.
- 8 Касимова А.О., Ершова Е.А., Козлов А.И., Чансонрой К., Макеева Д.А., Меньшутина Н.В. Разработка базы данных для хранения информации о вспомогательных веществах, используемых в фармацевтической промышленности // Успехи в химии и химической технологии: сборник научных трудов. – 2007. – Т. XXI, №1. – С. 8-12.
- 9 Ершова Е.А., Сидоркин О.В., Меньшутина Н.В. Оценка влияния вспомогательных веществ на технологию производства и свойства таблеток // Успехи в химии и химической технологии: сборник научных трудов. – 2006. – Т. XX, №1. – С. 99-101.