

Рекомендована д.ф.н., професором В.І.Чуєшовим

УДК 615.454:616.12

ОБГРУНТУВАННЯ ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ГЕЛЮ “ТРОКСЕРУТИН 2%”

Г.М.Ткаченко, І.М.Перцев

Національна фармацевтична академія України
ВАТ “ХФЗ “Червона зірка”

Проведені експериментальні дослідження дозволили обгрунтувати промислову технологію гелю “Троксерутин 2%”, скласти технологічну та апаратурну схеми, адаптувати її до виробничих умов, розробити технологічний промисловий регламент.

Обгрунтування складу гелю “Троксерутин 2%” та методи контролю його якості описані у попередньому повідомленні [7] та використані у фармакопейній статті [8].

Гель “Троксерутин 2%” має такий склад: троксерутину (на 100% речовини) — 20 г, допоміжних речовин (карбополу, ніпагіну, триетиламіну, динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти, води очищеної) до 100 г.

Технологія виготовлення гелю ретельно відпрацьовувалась в умовах лабораторії заводу. Передусім розраховувалась оптимальна кількість розчинника, необхідна для проведення кожної технологічної стадії з врахуванням розчинності складових компонентів гелю, необхідний термін набрякання полімеру, послідовність або поетапність змішування отриманих розчинів, температурні та інші параметри та їх вплив на якість готового продукту [3, 4, 5, 6].

Отримані результати експериментальних досліджень дозволили обгрунтувати метод виготовлення гелю, адаптувати його до виробничих умов, скласти технологічну (рис. 1) та апаратурну (рис. 2) схеми, визначити специфікацію обладнання [1, 2].

Технологічна схема виробництва гелю “Троксерутин 2%” включає наступні стадії:

- виготовлення гелеподібного розчину полімеру (основи);
- виготовлення водного розчину діючої речовини (концентрату);
- змішування концентрату з основою та їх гомогенізація;
- фасування та пакування гелю.

І. Для виготовлення основи використовуються: карбопол марки 934, триетаноламін (до рН 6,5), динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (трилон Б) та вода очищена в кількості 42,5%. Загальна кількість очищеної води визначається за

матеріальним балансом. Для отримання гелю речовини відважуються на терезах (КП-5, КП-6) і поміщаються до реактора Р-10 (нержавіюча сталь марки 12х18Н10Т; об'єм — 630 л; обладнаний рамно-шнековою мішалкою з варіатором швидкостей від 40 до 150 об/хв та пароводяною оболонкою; робочий тиск — 0,2 мПа); площа поверхні теплообміну — 2,1 м²; завантаження ручне або за допомогою вакууму; розвантаження — через нижній люк; потужність приводу — 3 кВт; вибухонебезпечність — ВЗГ).

Спочатку готується розчин трилону Б. Термін розчинення речовини при перемішуванні — 15 хв. Розчин контролюється на прозорість (не повинно бути нерозчинних часток) і до нього додається полімер, де він набрякає протягом 15 годин. Після цього розчин перемішується на протязі 30 хв під вакуумом.

Отриманий розчин повинен бути прозорим.

Одночасно в реакторі Р-16 (сталь-10 — емаль; ємкість — 120 л; обладнаний рамною мішалкою з режимом 48 об/хв та пароводяною оболонкою; робочий тиск пари в оболонці — 0,2 мПа; завантаження — ручне та під вакуумом) при перемішуванні протягом 20 хв готується розчин триетаноламіну (стадія ТП-2.1.) з використанням 10,2% очищеної води від її загальної кількості; площа поверхні теплообміну — 0,2 м².

Розчин повинен бути прозорим, без нерозчинних часток речовини.

Розчин триетаноламіну додають до розчину карбополу і перемішують за допомогою мішалки (30 об/хв) протягом 30 хв. З метою уникнення утворення бульбашок повітря у в'язкому гелеподібному розчині операцію перемішування проводять під вакуумом (30 хв.).

Отримана основа гелю контролюється на однорідність та прозорість. Розчин повинен бути прозорим без видимих часток.

2. Для виготовлення концентрату — розчину троксерутину та ніпагіну (стадія ТП-2.2.) використовується 47,3% води очищеної від її загальної кількості. Речовини відважуються на терезах (КП-5, КП-6) та подаються до реактора Р- 8 (чугун С4 18

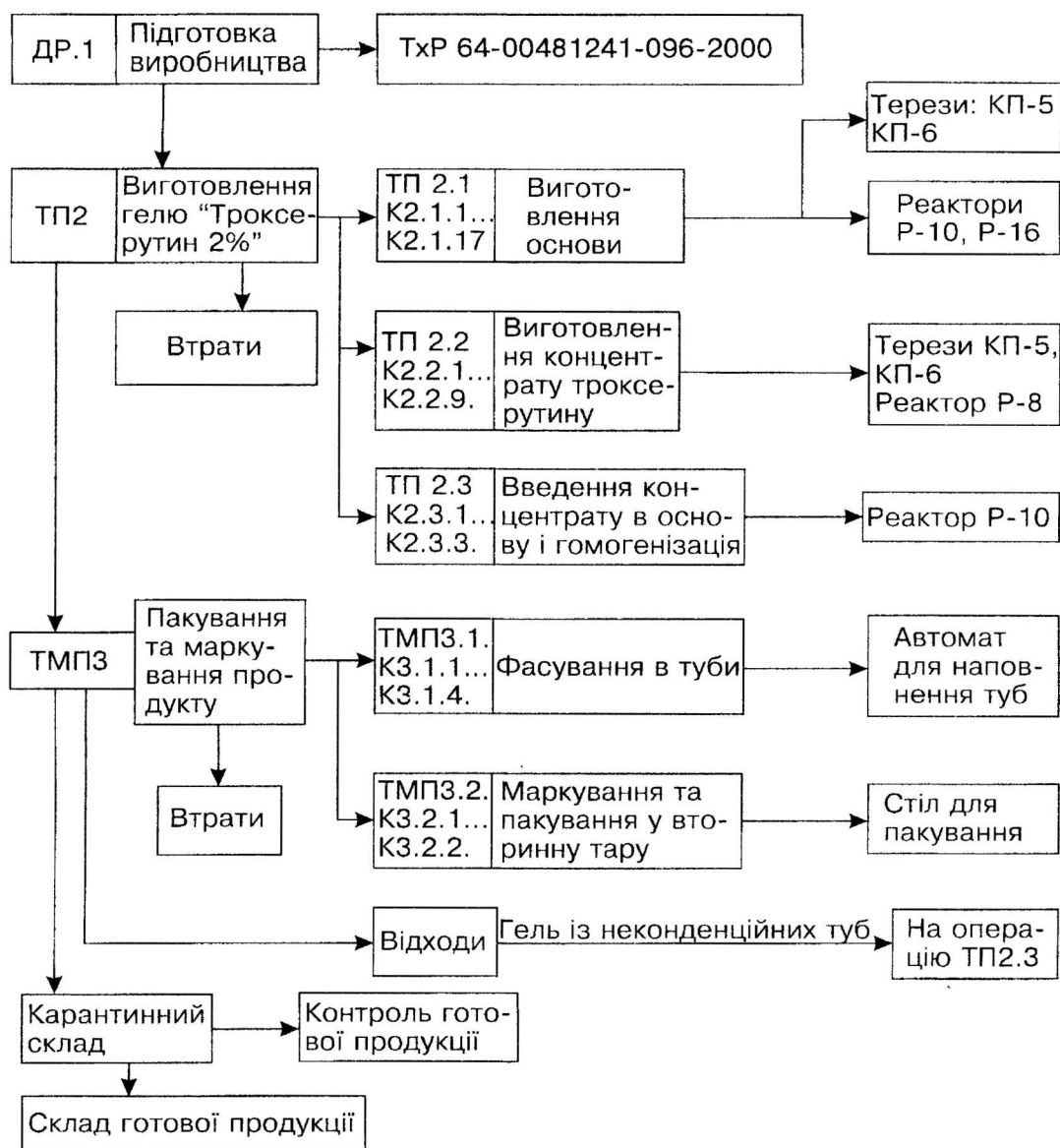


Рис. 1. Блок-схема технологічного процесу гелю "Троксерутин 2%".

— емаль, ємкість — 400 л; обладнаний рамною мішалкою з режимом 48 об/хв та пароводяною оболонкою; поверхня теплообміну — 1,7 м²; робочий тиск пари — 0,2 мПа; завантаження ручне, розвантаження — під вакуумом; потужність приводу — 1,7 кВт; вибухонебезпечність — ВЗГ).

Ніпагін розчиняють при температурі 60°C протягом 30 хв, розчин охолоджують до 20-25°C і перевіряють на прозорість (не повинні спостерігатися нерозчинні частки речовини крім окремих волокон) і додають троксерутин, який розчиняють при перемішуванні (48 об/хв) протягом 30 хв.

Розчин перевіряють на прозорість. При негативному результаті розчин перемішують до повної розчинності лікарської субстанції.

3. Після отримання позитивних результатів при контролі розчинів на прозорість їх змішують під вакуумом (стадія ТП-2.3.) у реакторі Р-10 при

роботі мішалки в режимі 40 об/хв при 20-25°C протягом 60 хв.

Отриманий гель повинен бути однорідним, прозорим та відповідати усім вимогам ФС 42У-9-812-00 на гель "Троксерутин 2%". Кількісний вміст троксерутину в 1 г гелю повинен складати 0,019-0,021 г.

4. Проміжний продукт — гель "Троксерутин 2%" нефасований з Р-10 подається на стадію ТМП-3 "Технологія пакування та маркування", яка складається з операції (ТМП-3.1) фасування гелю у первинну упаковку — туби алюмінієві з бушонами за допомогою автомата ФУ12а та операції (ТМП3.2.) — маркування та пакування готового продукту у вторинну упаковку.

Подача нефасованого готового продукту до проміжного збірника С11а (див. рис. 2) дозволяє звільнити реактор Р10 для виготовлення наступної серії

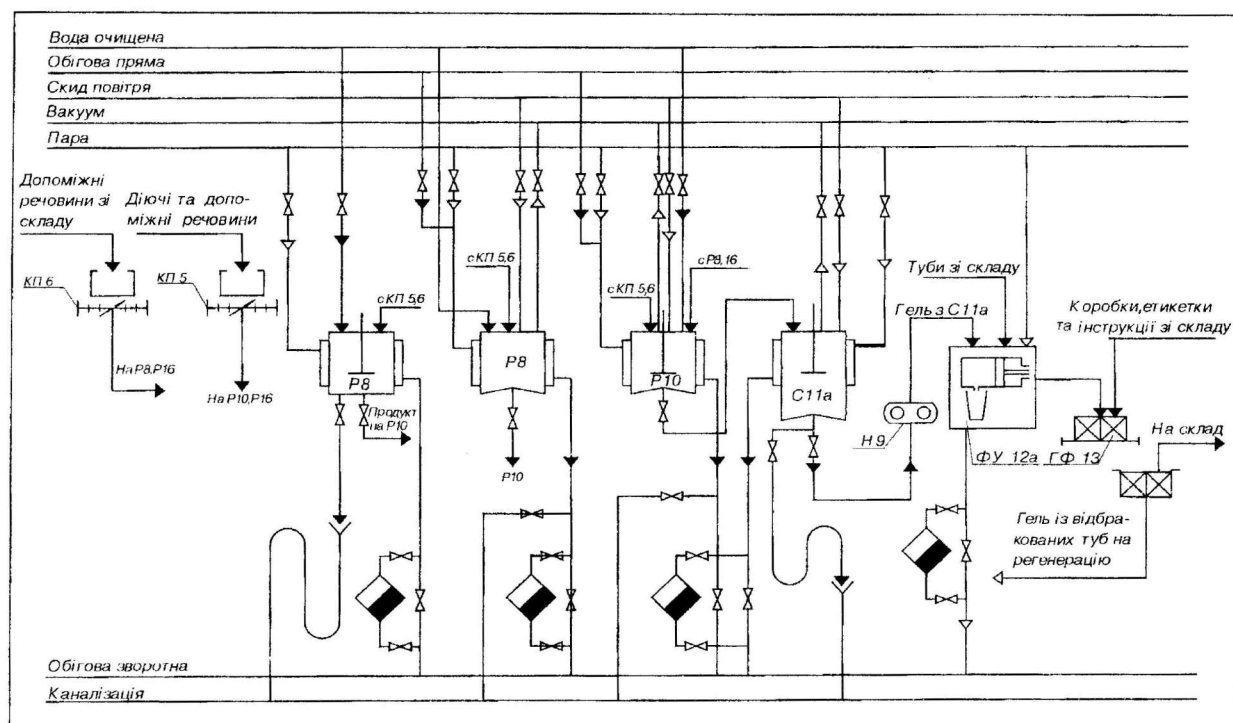


Рис. 2. Апаратурна схема виготовлення гелю "Троксерутин 2%".

гелю. Із збірника С11а за допомогою насосу Н9 гель подається до бункера фасувального автомата ФУ12а (термін фасування — 24 години при температурі $18 \pm 2^\circ\text{C}$, місткість гелю у тубі — не менше 35 г).

На цій стадії контролюється відповідність гелю "Троксерутин 2%" до вимог НТД (зовнішній вигляд, однорідність, рН, кількість діючої речовини в 1 г, мікробіологічна чистота, маса гелю у тубі, якість пакування, маркування та ін.).

Результати експериментальних досліджень використані при обґрунтуванні окремих розділів

технологічного промислового регламенту на виробництво гелю "Троксерутин 2%", який є власністю ВАТ "ХФЗ "Червона зірка".

ВИСНОВКИ

Розроблена та обґрунтована промислова технологія гелю "Троксерутин 2%", складені технологічна та апаратурна схеми. Результати експерименту використані при написанні технологічного промислового регламенту. Промислова технологія гелю адаптована до виробничих умов ВАТ "ХФЗ "Червона зірка".

ЛІТЕРАТУРА

1. ГНД 09-001-98. Регламенти виробництва лікарських засобів.
2. МВ 64У-1-97. Производство лекарственных средств: Надлежащие правила и контроль качества. — К.: Госкоммедбиопрот Украины, 1997. — 219 с.
3. Муравьев И.А. Технология лекарств. — Т. 2. — М.: Медицина, 1980. — С. 511-529.
4. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. — К.: "Морион", 1999. — 896 с.
5. Промышленная технология лекарств / Под ред. В.И.Чуешова. — Х.: Основа, Изд-во УкрФА, 1999. — Т. 2. — С. 428-442.
6. Тенцова А.И., Грецкий В.М. Современные аспекты исследования и производства мазей. — М.: Медицина, 1980. — 192 с.
7. Ткаченко А.М., Перцев І.М. // Вісник фармації. — 2001. — №4. — С. 46-49.
8. Фармакопейна стаття 42У-9-812-00. Гель "Троксерутин %".
9. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. Т. 2 / И.М.Перцев, И.А.Зупанец, Л.Д.Шевченко и др. // Под ред. И.М.Перцева, И.А.Зупанца. — Х.: Изд-во НФАУ, 1999. — С. 223-284.

УДК 615.454:616.12

ОБОСНОВАНИЕ ПРОМЫШЛЕННОЙ ТЕХНОЛОГИИ ГЕЛЯ "ТРОКСЕРУТИН 2%"

Г.М.Ткаченко, І.М.Перцев

Проведенные экспериментальные исследования позволили обосновать промышленную технологию геля "Троксерутин 2%", составить технологическую и аппаратурную схемы, адаптировать ее к производственным условиям, разработать технологический промышленный регламент.

UDC 615.454:616.12

GROUNDING OF GEL "TROXERUTIN 2%" INDUSTRIAL TECHNOLOGY

G.M.Tkachenko, I.M.Pertsev

Given experimental researches allow to ground industrial technology of gel "Troloxerutin 2%", work out technological and instrumental schemes and technological industrial order and to adapt them for a wide range of conditions of factory.