Изменение состава и отработка технологии производства лекарственного препарата Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг

Калиниченко Н.М.
ХТм-2102а

Аннотация

Цель проектной работы.

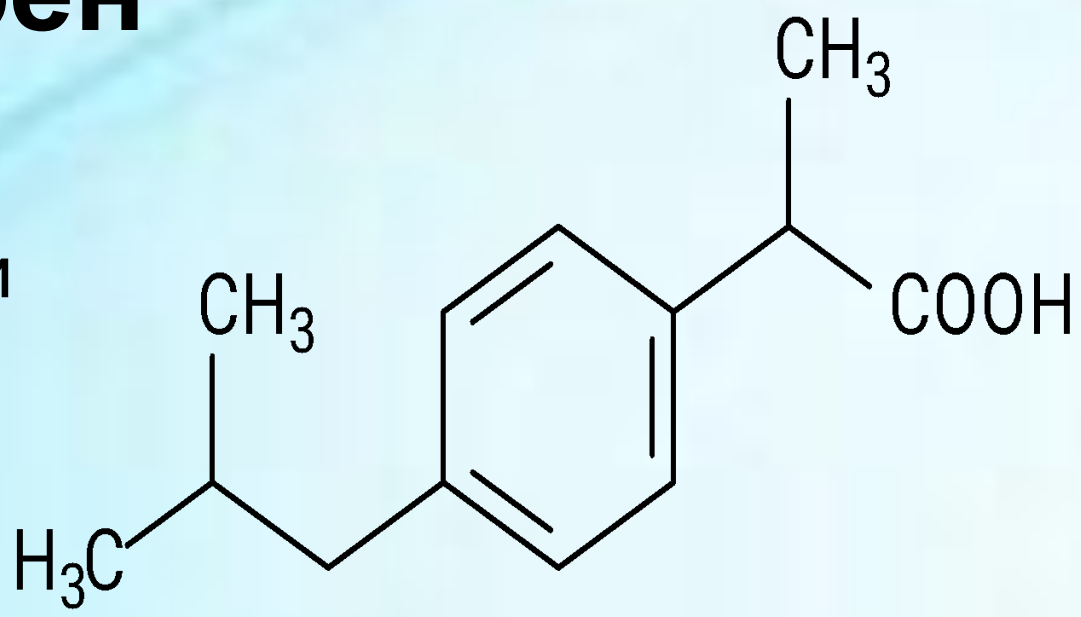
Выявить и обосновать необходимость внесения изменений в состав ЛП, выбрать нужные компоненты и отработать технологию промышленного производства лекарственного препарата Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг для получения готового продукта, соответствующего требованиям спецификации по всем показателям.

Ожидаемые результаты проекта.

Обновленный состав и отработанная технология промышленного производства лекарственного препарата Ибупрофен, таб. п/п/о 200 мг, в соответствии с которой должен быть получен готовый продукт, удовлетворяющий требованиям спецификации по всем показателям.

Ибупрофен

- **Ибупрофен** – белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы. Практически нерастворим в воде. Легко растворим в метаноле, ацетоне, метиленхлориде. Растворим в разбавленных щелочных растворах гидроксидов и карбонатов.
- Формула Ибупрофена - (2RS)-2-[4-(2-Метилпропил)фенил]пропановая кислота.



$C_{13}H_{18}O_2$

Применение Ибупрофена

- **Ибупрофен** — лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат из группы производных пропионовой кислоты, обладает противовоспалительной, анальгетической и умеренной жаропонижающей активностью. Ибупрофен также может быть использован для облегчения болевого синдрома при повреждении мягких тканей, таких как растяжения связок. Ибупрофен также показан в качестве обезболивающего средства для купирования слабого и умеренного болевого синдрома при таких состояниях, как зубная или послеоперационная боль, для симптоматического облегчения головной боли, в том числе мигрени.

Историческая справка о лекарственном препарате Ибупрофен

- Препарат был зарегистрирован 12 января 1962 г. Британским патентным бюро под названием «Бруфен». Он стал использоваться как рецептурное средство для лечения ревматоидного артрита. До этого периода (до 1962 г.) основным обезболивающим и антипиретическим препаратом была ацетилсалициловая кислота (АСК).
- Название происходит от 3 функциональных групп: изобутил (ibu) пропионовая кислота (pro) фенил (fen). Впервые синтезирован Стюартом Адамсом и Джоном Николсоном из Boots UK Limited в 1962 году под кодом BTS 13621.

- Состав лекарственного препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг» на базе производителя ООО«Озон».

Состав на одну таблетку **Действующее вещество:** **Ибупрофен**	**200,000 мг**
Вспомогательные вещества:	
Целлюлоза микрокристаллическая	92,400 мг
Крахмал кукурузный	18,000 мг
Кремния диоксид коллоидный	6,400 мг
Магния стеарат	3,200 мг
Масса таблетки без оболочки	320,000 мг
Состав оболочки:	
Опадрай II 85F48105 Белый, в т.ч.	8,000 мг
Поливиниловый спирт	3,752 мг
Макрогол-3350	1,888 мг
Тальк	1,392 мг
Титана диоксид	0,968 мг
Масса таблетки с оболочкой	328,000 мг

Методы контроля качества лекарственного препарата «Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг» производителя ООО «Озон»

ПОКАЗАТЕЛИ	МЕТОДЫ	НОРМЫ
Описание	Визуально	Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе таблеток любой дозировки ядро белого или почти белого цвета.
Подлинность	ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца (СО) ибупрофена (раздел «Количественное определение»).
Растворение	УФ-Спектрофотометрический	Не менее 75 % (Q) C13H18O2 (ибупрофена) через 60 мин
Родственные примеси	ВЭЖХ	Примесь В – не более 0,3 %; Единичная неидентифицированная примесь – не более 0,3 %; Сумма примесей – не более 1,0 %.
Количественное определение	ВЭЖХ	От 190,0 до 210,0 мг для таблеток с дозировкой 200 мг C13H18O2 (ибупрофена), считая на среднюю массу таблетки.

Краткое описание технологического процесса препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг на стадии приготовления смеси для таблетирования

- Взвешенные ибупрофен, часть кремния диоксид коллоидного и часть крахмала кукурузного перемешивают в высокоскоростном смесителе- грануляторе.
- Полученную смесь гранулируют в псевдоожиженном слое сушилки – гранулятора раствором клейстера крахмального, после чего сушат до необходимой остаточной влажности, используя это же оборудование. Сухой гранулят калибруют на конусной мельнице через сетку 1,0 мм.
- Откалиброванную смесь сначала перемешивают в двойном коническом смесителе с целлюлозой микрокристаллической, второй частью кремния диоксид коллоидного и кроскармеллозой натрия, а затем опудривают магния стеаратом.

Оборудование

Высокоскоростной смеситель-гранулятор

Сушилка гранулятор

Конический смеситель

Краткое описание технологического процесса препарата Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг на стадии таблетирования и нанесения оболочки

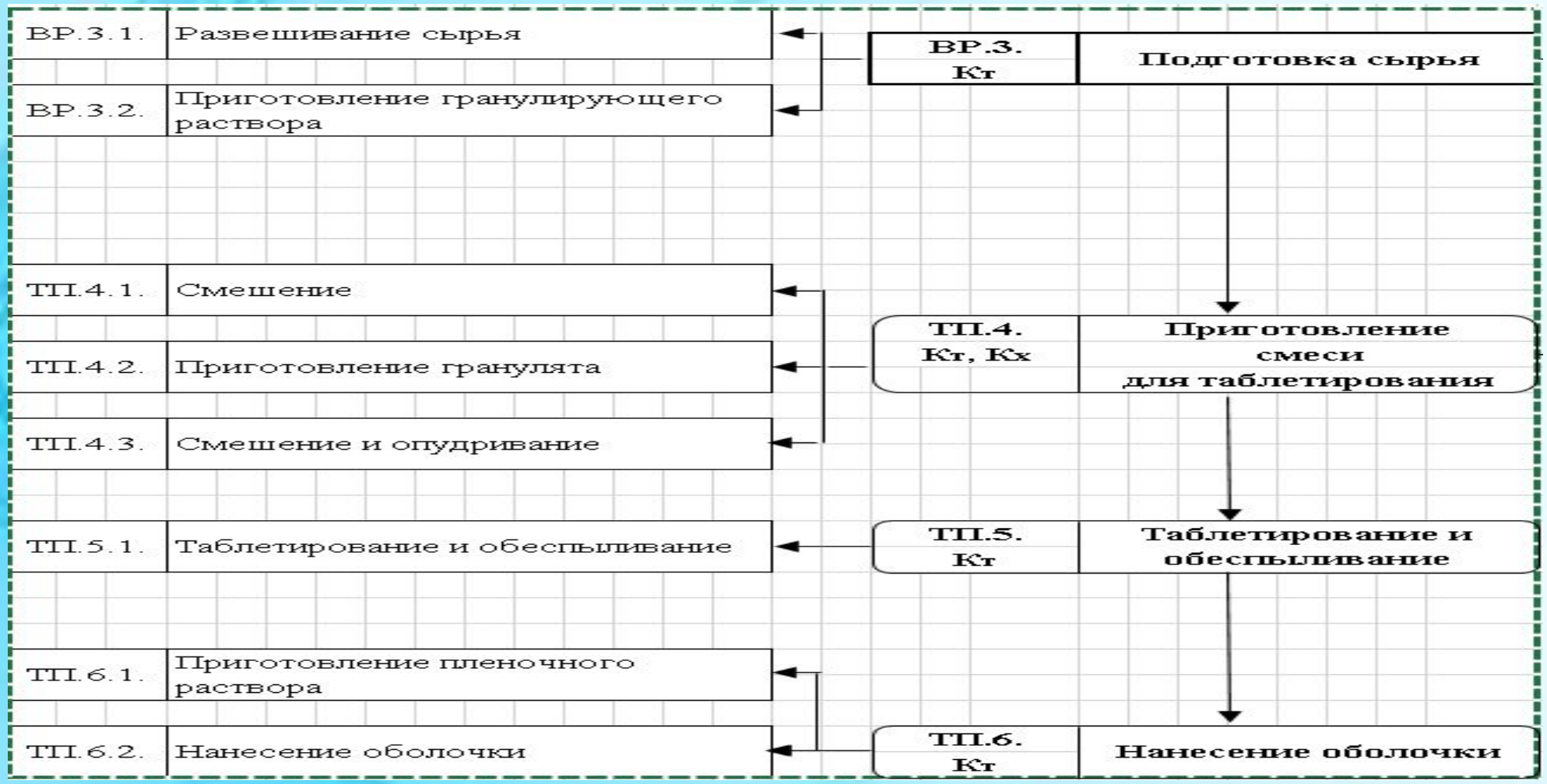
- Опудренную смесь таблетируют на широко используемых в фармацевтической промышленности, ротационных таблеточных машинах, давление в которых нарастает.
- Из макрогола, поливинилового спирта, титана диоксида с помощью реактора и коллоидной мельницы готовят суспензию для нанесения пленочного покрытия, которую наносят путем распыления через форсунку на вращающиеся в машине, оснащенной перфорированным барабаном, ядра таблеток. Одновременно через слой таблеток пропускают подогретый воздух, обеспечивая сушку поверхности с покрытием.

Оборудование

Таблетировочный пресс

Машина для нанесения оболочки

Технологическая схема производства. Ибупрофен таблетки, п/п/о 200 мг



Цель исследования

- Необходимо улучшить препарат-генерик, который был бы фармацевтически эквивалентен оригинальному зарегистрированному препарату «Нурофен Форте таблетки, покрытые плёночной оболочкой 200 мг»
- Изучить:

-влияние концентрации и способа приготовления кукурузного крахмального клейстера на распадаемость таблеток Ибупрофена;

-как различные концентрации кукурузного крахмального клейстера влияют на прочность и распадаемость таблеток взависимости от усилия прессования;

-влияние температуры нагрева ядер на распадаемость для различных концентраций клейстера.

Заключительный этап - проведение валидации

- Провести валидацию технологического процесса производства лекарственного препарата «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг». Документально подтвердить, что технологический процесс, выполняемый в рамках установленных параметров, осуществляется эффективно, стабильно, воспроизводимо и приводит к производству лекарственного препарата, соответствующего заранее установленным требованиям, спецификациям и показателям качества
- Провести валидацию аналитических методик «Ибупрофен таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг». Оценить характеристики аналитических методик. Экспериментально доказать, что методики пригодны для решения предполагаемых задач.

Спасибо за внимание