

ПОСТРОЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТА «МАРЕНЫ КРАСИЛЬНОЙ ЭКСТРАКТ СУХОЙ»

Э.Ю. Булычев¹, доцент, В.В. Бурляев², профессор,Е.В. Бурляева^{2,*}, профессор, П.В. Крутов³, директор по производству¹кафедра Химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского,²кафедра Информационных технологий

МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119571 Россия

³ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», Москва, 117216 Россия

*Автор для переписки, e-mail: lenbur@ya.ru

Разработана функционально-технологическая модель производства препарата «Марены красильной экстракт сухой», представляющая собой формализованное описание технологических процессов, процедур контроля качества и управления.

Ключевые слова: функциональное моделирование, лекарственные препараты на основе растительного сырья.

Введение

Лекарственные препараты на основе природного растительного сырья включают в себя множество биологически активных веществ, которые оказывают сильное терапевтическое воздействие на организм человека. Подобные препараты имеют гораздо меньше побочных эффектов, чем их синтетические аналоги. В России ведущим производителем лекарственных препаратов на основе растительного сырья является ЗАО «Фармцентр ВИЛАР».

В прошедшие 100 лет тщательно изучались многие растения, ранее использовавшиеся в народной медицине. Устанавливалось строение входящих в их состав химических веществ и их действие на организм человека. Накоплены огромные знания по культивированию и сбору такого растительного сырья, однако его применение в исходном виде оказалось не столь эффективным. Поэтому выделение и концентрирование биологически активных веществ из растительного сырья является очень перспективным на сегодняшний день направлением.

Ключевой стадией в производстве лекарственных препаратов на основе растительного сырья является экстракция действующих веществ. Известно много способов экстрагирования лекарственного сырья [1], но наиболее эффективным является метод «псевдонепрерывной» экстракции, применяемый для производства целой группы препаратов, таких как аллапинин, танацехол, ротокан, алпизарин и др. К достоинствам этого метода экстракции следует отнести его универсальность, возможность быстрой перенастройки оборудования с одного вида сырья на другой, простота запуска и остановки процесса экстракции (что очень важно в условиях переработки сезонного сырья), снижение трудо- и энергозатрат, расхода экстрагента, увеличение съема целевого продукта по сравнению с другими методами. Помимо эк-

тракции, при производстве лекарственных препаратов на основе растительного сырья используются также процессы очистки, концентрирования и формирования готовых лекарственных форм.

В соответствии с современными подходами к управлению производством, для обеспечения надлежащего качества лекарственных препаратов необходимо выполнить формализованное описание всех технологических процессов, включая процедуры контроля качества. Попытки такого описания предпринимались и раньше, однако носили несистемный характер и вызвали сложности при разработке и оптимизации реальных процессов.

В настоящей работе выполнено формализованное описание производства препарата «Марены красильной экстракт сухой». Он применяется в качестве диуретического и спазмолитического средства, а также препятствует образованию и способствует растворению мочевых конкрементов. Его действие обусловлено содержанием в нем антрагликозидов, способствующих выведению фосфорнокислых, щавелевокислых и других солей из организма, а также растворению оксалатов, фосфатов и уреатов [2].

В качестве сырья для этого препарата используются корни и корневища марены красильной (*Rubia tinctorum* L.) и ее разновидности – марены грузинской (*Rubia iberica*) семейства мареновых (*Rubiaceae*). Основная форма выпуска – таблетки, содержащие 0.25 г сухого экстракта (по 10, 20, 30 штук в упаковке, содержание действующих веществ не менее 8%) [3]. Существуют препараты аналогичного фармакологического действия как отечественного, так и импортного производства.

Краткое описание процесса производства

В настоящий момент на ЗАО «Фармцентр «ВИЛАР» используется схема многоступенчатой периодической экстракции. В таком ре-

жиме обеспечивается практически полное извлечение действующих веществ из сырья в требуемом количестве и качестве (в соответствии с фармакопейной статьей [4]), но при этом слишком велики затраты ручного труда, в том числе на операции загрузки/разгрузки сырья.

Для сокращения затрат ручного труда и улучшения технологических показателей на предприятии разработан и внедрен процесс противоточного «псевдонепрерывного» экстрагирования, который обладает целым рядом преимуществ [5, 6]:

- 1) Практически полное извлечение требуемого компонента;
- 2) Непрерывность процесса, снижение времени простоя оборудования;
- 3) Уменьшение количества ручного труда;
- 4) Возможность автоматизации процесса;
- 5) Повышение надежности работы аппаратуры.

Процесс состоит из 4-х стадий экстрагирования растительного сырья, проводимых в одном периодическом аппарате. Экстрактор снабжен мешалкой, рубашкой для нагрева и ложным

дном с перфорацией, закрытым сукном. Измельченное сырье загружается в аппарат, после чего подается экстрагент. После окончания экстракции экстракт вакуумом отсасывается в сборник и может быть либо отправлен на дальнейшую переработку, либо использован в качестве экстрагента для следующих партий твердого сырья. Всего сырье претерпевает 4 последовательные экстракции в одном аппарате и выгружается только после последней из них в виде шрота. На первых 3-х стадиях в качестве экстрагента используется экстракт, полученный при обработке предыдущих партий сырья, и только на последней для уже истощенного сырья применяется свежий раствор 80% спирта. Полученный после 1-й стадии экстракт (1-е извлечение) направляется на дальнейшую переработку, а твердый остаток сырья обрабатывается экстрактом, полученным с последующей стадии предыдущей загрузки. Таким образом, реализуется процесс, имитирующий непрерывное противоточное движение фаз, схематично представленный на рис. 1.



Рис. 1. Схема процесса «псевдонепрерывной» противоточной экстракции.

Методы и результаты функционального моделирования

Для формализованного описания технологических процессов производства препарата «Марена красильная экстракт сухой» нами предложено использование технологии функционального моделирования [7]. Результатом является функционально-технологическая модель производства, описывающая последовательное преобразование ресурсов в продукцию усилиями различных исполнителей на основе различных регламентирующих документов. Модель представляет собой совокупность графических диаграмм, иерархически упорядоченных от обобщенного описания к частному. Каждая отдельная диаграмма описывает технологический процесс, причем каждый структурный элемент диаграммы может быть детализирован на следующем шаге декомпозиции. Таким образом, методология функционального моделирования формализует основные методы системного анализа, применяемые в настоящее время при разработке информационных систем – декомпозицию, иерархическое упорядочение, абстрагирование [8].

Графическая диаграмма является основным элементом модели. Диаграмма состоит из функциональных блоков, описывающих технологические процессы, и соединяющих их стрелок. Различают 4 роли стрелок: интерфейс ввода/вывода, управляющее воздействие и механизм реализации функции. Роль стрелки задается ее расположением относительно функционального блока: стрелка, входящая в блок слева, обозначает входной параметр, стрелка, входящая сверху, – управление, стрелка, входящая снизу, – механизм реализации, стрелка, выходящая справа, – выходные параметры.

Как правило, в процессе построения функционально-технологической модели выделяют следующие основные процессы, каждому из которых на декомпозированной диаграмме будет соответствовать функциональный блок [9]:

1. Подготовка материалов;
2. Собственно производственная операция;
3. Контроль качества;
4. Учет.

На начальном этапе построения функционально-технологической модели производство

препарата «Марены красильной экстракт сухой» рассматривается как единый процесс (соответствующая диаграмма имеет уровень А-0). На входе этого процесса задается сырье – сухие корни марены, результатом его является готовый препарат. Регламентируют этот единый процесс обязательные требования: промышленный регламент [5, 6], фармакопейная статья предприятия (ФСП) [4], государственная фармакопея [10]. Далее, на 1-м шаге декомпозиции выделены основные технологические процессы: измельчение, экстракция и фильтрация, упарка, сушка, измельчение и упаковка. Эти процессы являются последовательными, то есть продукт, произведенный в результате каждого технологического процесса, используется в качестве сырья для реализации следующего процесса. Диаграмма, соответствующая 1-му шагу декомпозиции, имеет уровень А0 и приведена на рис. 2. Из диаграммы видно, что помимо измельченных корней марены, для проведения процесса экстракции необходим этиловый спирт. Входная стрелка, описывающая

этиловый спирт, является туннельной, поскольку не отображена на диаграмме А-0.

С помощью стрелки обратной связи по входу на диаграмме представлен рецикл – повторное использование реагента (этилового спирта), сопровождающийся процессом контроля качества, описанного с помощью отдельного функционального блока. В соответствии с требованиями [7], стрелка располагается под функциональным блоком, из которого выходит.

Для каждого процесса выделены основные технологические параметры, которые определяют условия проведения процесса: так, результаты измельчения контролируются по размеру полученных частиц, при проведении экстракции контролируются температура и время, и т. д. Эти параметры описаны с помощью стрелок с ролью «управление». Стрелки с ролью «механизм» описывают основные аппараты, используемые для осуществления технологических процессов, например, ГЖХ – газо-жидкостная хроматография, применяемая для контроля качества отгона.



Рис. 2. Функциональная диаграмма, описывающая производство препарата «Марены красильной экстракт сухой».

Наиболее существенным является процесс экстракции и фильтрации, поэтому далее соответствующий этому процессу функциональный блок декомпозирован на отдельной диаграмме уровня А2, представленной на рис. 3. Как видно из диаграммы, в процессе экстракции и фильтрации осуществляется постоянный контроль температуры и времени. Итогом 2-х основных технологических процессов экстракции и фильтрации является процедура контроля

концентрации действующих веществ – производных антрацена, осуществляемая в соответствии с требованиями промышленного регламента и государственной фармакопеи. Эти требования показаны на диаграмме с помощью туннельных стрелок с ролью «управление». Контроль осуществляется методом спектрофотометрии, на диаграмме этот метод описывает стрелка с ролью «механизм».

По результатам контроля спиртовой экст-

ракт либо поступает на вход последующих технологических процессов, либо возвращается в экстрактор. На этой же диаграмме показаны 2

технологических процесса, описывающих переработку оставшегося шрота – отгонка этилового спирта и утилизация шрота.

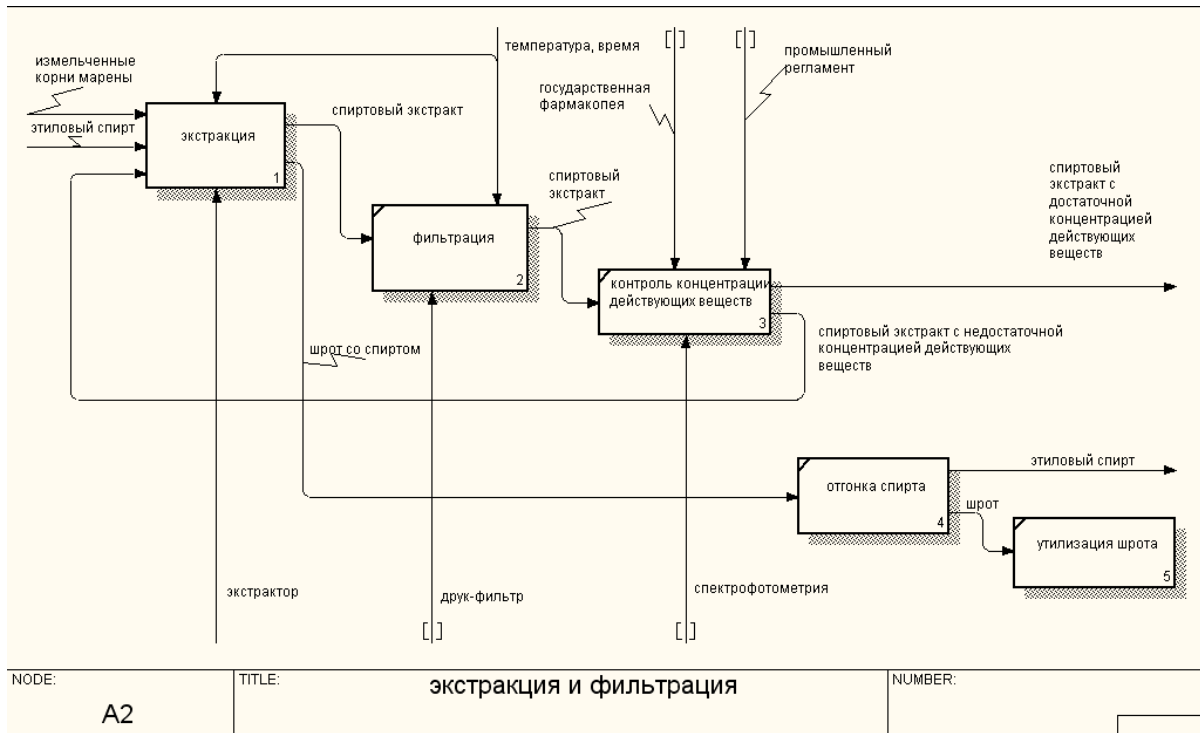


Рис. 3. Функциональная диаграмма, описывающая процессы экстракции и фильтрации.

Псевдонепрерывный процесс противоточной экстракции декомпозирован на диаграмме уровня A21. Эта диаграмма приведена на рис. 4. Особенностью диаграммы является большое количество стрелок, задающих обратные связи по входу. Эти стрелки описывают подачу экстрагента, полученного при обработке предыдущих партий сырья, на вход процессов экстракции. В соответствии с требованиями [7],

стрелки располагаются под функциональными блоками, из которых выходят. Из диаграммы видно, что все 4 экстракции проводятся в одном аппарате, соответствующая экстрактору стрелка имеет роль «механизм». Для каждой экстракции контролируются температура и время, что показано на диаграмме с помощью стрелки с ролью «управление».

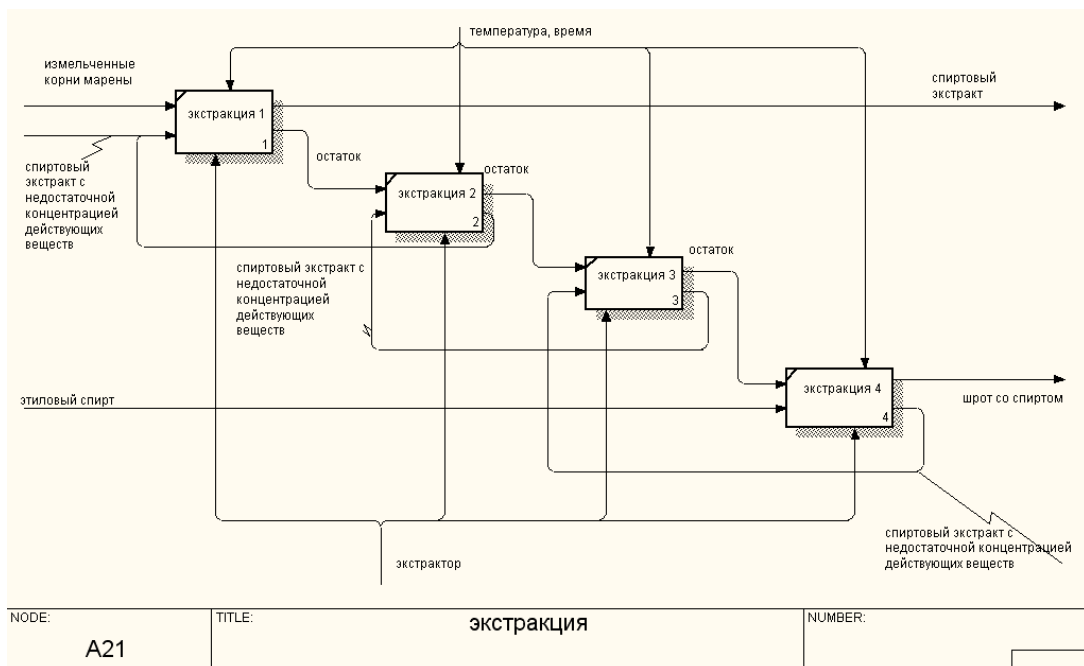


Рис. 4. Функциональная диаграмма, описывающая процесс псевдонепрерывной противоточной экстракции.

На рис. 5 приведена функциональная диаграмма, описывающая заключительные процессы производства препарата – измельчение, контроль качества, упаковку и маркировку.

Основным процессом контроля качества является контроль суммарного количества производных антрацена (антрагликозидов) по ФСП [4]. Готовая продукция – субстанция «Марены красильной экстракт сухой» упаковывается в двойные полиэтиленовые пакеты по 5 кг. В сопроводительной документации указывается название препарата, тара, вес брутто, вес нетто, дата выпуска и условия хранения.

Выводы

Разработка функционально-технологической модели производства препарата «Марены красильной экстракт сухой» позволяет получить наглядное и при этом формализованное описание технологических процессов, процедур контроля качества и управления. Полученная модель является одним из этапов обеспечения информационной поддержки производства лекарственных фитопрепаратов с целью повышения эффективности этого производства.

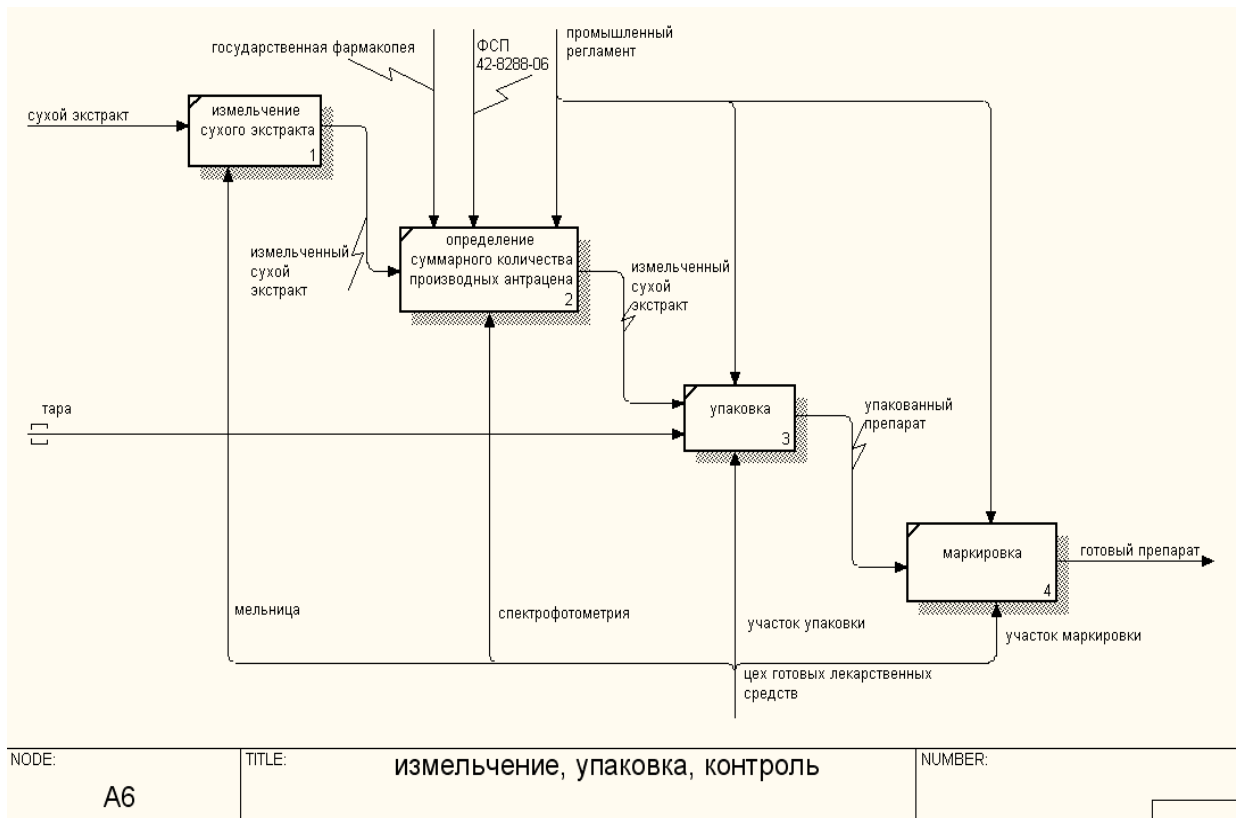


Рис. 5. Функциональная диаграмма, описывающая завершающие стадии производства.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. М.: Медицина, 1976. 202 с.
2. Мирошников В.М. Лекарственные растения и препараты растительного происхождения в урологии. М.: Медпресс-информ, 2005. 240 с.
3. Кирянов А.А., Стихин В.А., Сокольская Т.А. Количественное определение антрагликозидов марены красильной // Химия, технология, медицина. Труды ВИЛАР. 2000. С. 33–36.
4. ФСП 42-8288-06. Марены красильной экстракт сухой. Введено с 27.09.2006.
5. Промышленный регламент получения марены красильной экстракта сухого. М.: ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», 2006. 88 с.
6. Промышленный регламент получения сухого экстракта марены красильной № ПР 58171769-43-2011. М.: ЗАО «Фармцентр ВИЛАР», 2001. 88 с.
7. Рекомендации по стандартизации. Информационные технологии поддержки жизненного цикла продукции. Методология функционального моделирования. М.: Госстандарт России, 2001. 19 с.
8. Миронова Н.А., Бурляева Е.В. Функциональное моделирование производства нового фотосенсибилизатора третьего поколения для фотодинамической терапии рака // Вестник МИТХТ. 2013. Т. 8. № 2. С. 95–100.
9. Бурляева Е.В., Колыбанов К.Ю., Панова С.А. Информационная поддержка систем принятия решений на производственных предприятиях химического профиля. М.: Издательство МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 2013. 196 с.
10. Государственная фармакопея РФ. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. 704 с.

THE DEVELOPMENT OF FUNCTIONAL-TECHNOLOGICAL MODEL OF “EXTRACTUM RUBIAE TINCTORUM SICCUM” PRODUCTION

E.Yu. Bulychev¹, V.V. Burlyayev¹, E.V. Burlyayeva^{1,@}, P.V. Krutov²

¹*M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, 119571 Russia*

²*Pharm Center «VILAR», Moscow, 117216 Russia*

[@] *Corresponding author e-mail: lenbur@ya.ru*

We provide a formal description of “extractum rubiae tinctorum siccum” production by means of functional modeling. The result of such description is a functional-technological mode that is a graphical representation of technological, decision making and quality test processes. The model is provided by IDEF0 functional modeling notation. We describe inputs, outputs, mechanisms and controls for all the processes focusing on the modeling of feedbacks that describe reagent recycling. The model should assist in system analysis of the herbal medicinal products manufacturing. It is the first step of the informational support of the manufacturing process.

Keywords: *functional modeling, herbal medicinal products.*