

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра біотехнології**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **ТЕХНІЧНЕ ПЕРЕОСНАЩЕННЯ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК
“ХЛОРОФІЛПТ”**

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи БТб18(4,4з)-01а
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія

освітньої програми Біотехнологія

Катерина ТРУФАНОВА

Керівник: завідувачка кафедри біотехнології, д.фарм.н., про-
фесор Наталя ХОХЛЕНКОВА

Рецензент: завідувач кафедри технологій фармацевтичних
препаратів, д.фарм.н., професор Олександр КУХТЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена технічному переоснащенню виробництва таблеток «Хлорофіліпт» виробництва ПАТ ОЗ «ГНЦЛС». Проаналізовано дані літератури щодо характеристики таблеток, сучасного обладнання, яке використовується при промисловому виробництві таблеток.

В роботі запропоноване технічне переоснащення стадії приготування таблеткової маси шляхом заміни декількох видів обладнання на вертикальний гранулятор. Техніко-економічними розрахунками підтверджена доцільність впровадження запропонованих заходів.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, десяти розділів, графічних матеріалів, висновку, списку використаної літератури із 27 найменувань та додатків. Загальний обсяг роботи - 79 сторінок, 17 рисунків, 20 таблиць, 3 креслень формату А1.

Ключові слова: таблетки, екстракт хлорофіліпту, вертикальний гранулятор-змішувач.

ANNOTATION

The qualification work is devoted to the technical re-equipment of the production of tablets "Chlorophyllipt" produced by PJSC OZ "GNCLS". The literature data on the characteristics of tablets, modern equipment used in the industrial production of tablets are analyzed.

The paper proposes technical re-equipment of the stage of preparation of tablet mass by replacing several types of equipment with a vertical granulator.

Technical and economic calculations confirmed the feasibility of the proposed measures.

Qualification work consists of an introduction, ten chapters, graphic materials, conclusion, list of references of 27 titles and appendices. The total volume of work is 79 pages, 17 figures, 20 tables, 3 drawings of A1 format.

Keywords: tablets, chlorophyllipt extract, vertical granulator-mixer.

<i>Найменування виробу, об'єкту</i>	<i>Найменування документу</i>	<i>Формат</i>	<i>Кількість листів</i>	<i>Примітка</i>
	<u>Документація загальна</u>			
	<i>Завдання</i>	<i>A4</i>	<i>1</i>	
	<i>Пояснювальна записка</i>	<i>A4</i>	<i>83</i>	
	<u>Конструкторські документи</u>			
<i>Виробництво таблеток</i>	<i>Технологічна схема</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
<i>Хлорофіліпт</i>				
<i>Те ж</i>	<i>Апаратурна схема</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
<i>Вертикальний гранулятор типу VG</i>	<i>Креслення загального вигляду апарату</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
	<u>Проектна документація для будівництва</u>			
<i>Цех з виробництва твердих лікарських засобів</i>	<i>План цеху</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
	<u>Плакати</u>			
<i>Економічна частина</i>	<i>Таблиця</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	

					<i>162.01.12.00 000 ВР</i>						
<i>Змн</i>	<i>Арк</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	<i>Технічне переоснащення виробництва таблеток "Хлорофіліпт"</i>			<i>Лист</i>	<i>Арк</i>	<i>Аркушів</i>	
<i>Розроб.</i>		<i>Груфанова</i>								<i>1</i>	<i>1</i>
<i>Перев.</i>		<i>Хохленкова</i>									
<i>Н. контр.</i>								<i>Відомість роботи</i>			
<i>Утв.</i>		<i>Хохленкова .</i>									

ЗМІСТ

Вступ.....	3
1 Маркетингові дослідження.....	5
2 Аналітичний огляд.....	11
3 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	32
4 Технологічні розрахунки.....	38
5 Схеми виробництва та опис технологічного процесу.....	49
6 Контроль якості виробництва	57
7 Автоматизація технологічного процесу	61
8 Забезпечення якості виробництва згідно вимог GMP.....	65
9 План цеху із компонуванням обладнання.....	67
10 Економічна частина.....	69
Загальні висновки.....	78
Список літературних джерел.....	80
Додатки.....	84

					<i>162.01.01.00 000 ПЗ</i>			
<i>Змн..</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Да-</i>				
<i>Розробив</i>	<i>Труфанова</i>				<i>Технічне переоснащення виробництва таблеток “Хлорофіліпт”</i>	<i>Літ.</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Перевірів</i>	<i>Хохленкова</i>						2	83
<i>Н. контр.</i>					<i>Пояснювальна записка</i>	<i>НФаУ Кафедра біотехнології</i>		
<i>Затвердив</i>	<i>Хохленкова</i>							

ВСТУП

Актуальність теми. Забезпечення якості, безпечності та ефективності лікарських засобів (ЛЗ), як результату діяльності фармацевтичного виробництва, орієнтоване на виконання вимог системи якості, щодо учасників технологічного процесу та контролю продукції. У відповідності з принципами Належної виробничої практики НВП (GMP) учасниками технологічного процесу визнається персонал, виробничі приміщення, обладнання та комунікації.

Базовою, відправною точкою вимог GMP стосовно обладнання є те, що воно повинно задовольняти вимогам функціональної відповідності, при цьому обладнання необхідно розміщати й обслуговувати таким чином, щоб воно відповідало своєму призначенню.

Одним із критеріїв, що впливає на якість лікарських препаратів, є автоматизація процесів виробництва. Це дозволяє максимально виключити людський фактор при проведенні технологічного процесу. Вибір обладнання є критичним параметром у забезпеченні якості готового лікарського препарату.

Мета роботи - аналіз технологічного процесу отримання таблеток «Хлорофіліпт», обґрунтування вибору обладнання з метою удосконалення виробництва.

Завдання для досягнення мети:

- провести аналіз ринку рослинних препаратів, що застосовуються для лікування респіраторних захворювань;
- узагальнити вимоги до таблеток як лікарської форми;
- проаналізувати види обладнання, що застосовуються при виробництві таблеток, зокрема на стадії вологої грануляції;
- обґрунтувати вибір обладнання з метою технічного переоснащення виробництва таблеток «Хлорофіліпт»;
- розробити технологічну та апаратурну схеми виробництва;
- провести техніко-економічні розрахунки проєкту.

										162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
											3
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

Об'єктом роботи є таблетки «Хлорофіліпт» по 0,025 г №10 у блістерах, виробництва ТОВ ОЗ «ГНЦЛС», м. Харків, Україна.

Предметом роботи є вивчення технології виробництва таблеток «Хлорофіліпт» та удосконалення їх виробництва за рахунок впровадження сучасного обладнання.

Методи дослідження. Інформаційно-пошуковий, літературно-аналітичний, математичний, порівняльний, графічний.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновані у роботі заходи щодо технічного переоснащення виробництва таблеток «Хлорофіліпт» дозволять скоротити кількість робітників, збільшити продуктивність праці, зменшити повну собівартість продукції. Також запропоноване обладнання можливо використовувати при виробництві на ТОВ ОЗ «ГНЦЛС» інших таблетованих лікарських засобів

Структура і обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, десяти розділів, графічних матеріалів, висновку, списку використаної літератури та додатків. Загальний обсяг роботи -77 сторінок, рисунків, 20 таблиць, 3 креслень формату А1.

Список використаної літератури налічує 26 джерел.

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
						4
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогодні актуальною є проблема діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи (РС). Зростання цієї групи захворювань можна пояснити збільшенням числа найбільш вірулентних штамів мікроорганізмів, їх стійкістю до антимікробних препаратів.

Кількість захворювань органів дихання також різко збільшилася через пандемію коронавірусної інфекції, а економічний збиток від інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів склав 100 млн. грн.

Різноманітність захворювань респіраторної системи (РС) потребує застосування широкого арсеналу лікарських засобів різного походження. Препаратами першої лінії є антибіотики, синтетичні препарати від кашлю і нежиттю, антисептики. Проте важливу роль комплексної терапії грають рослинні лікарські препарати (РЛП), які застосовуються у дорослих, а й у дітей.

У Європейському Союзі РЛП для лікування захворювань РС відносяться в основному до категорії традиційних і добре зарекомендували себе в клінічній практиці. До них входять препарати на основі екстрактів кореня пеларгонії, листа мальви, листя плюща та ін.

При характеристиці сегмента аптечного ринку фітопрепаратів, що використовуються при захворюваннях РС з урахуванням сфери застосування виділено три основні сегменти: хвороби носа та носових пазух, хвороби гортані та глотки, хвороби бронхолегеневої системи. Залежно від складності складу активних компонентів розглянуті сегменти багато- і полікомпонентних засобів.

У період із 2016 по 2021р. було зареєстровано 48 РЛП для лікування та профілактики захворювань РС та 1204 ДД аналогічного позиціонування.

Максимум реєстрації ДД припав на 2020 р., що можна пов'язати з інтенсивним поширенням коронавірусної інфекції. Найбільше РЛП було зареєстровано в 2021г.

Серед РЛП найчастіше реєструвалися фітопрепарати на основі екстракту листя плюща у формі сиропу, була також зареєстрована інноваційна лікарська

									Арк.
									5
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ				

форма для даного активного компонента - таблетки для розсмоктування «Гербіон плющ». Серед БАД найпопулярнішими при реєстрації були композиції на основі солодки, шавлії та евкаліпту.

З точки зору сфери застосування найбільш значні розміри має сегмент лікування кашлю та простудних захворювань, в якому частка РЛП становить більше 90%.

Ще більша частка РЛП у групі фітопрепаратів, що використовуються при хворобах носа (понад 99%): тут присутні інтраназальні лікарські форми (спрей, краплі), які не можуть бути представлені біодобавками. Позиції БАД найбільш суттєві у сегменті захворювань горла. Ці хвороби лікуються в основному місцево, за допомогою різних засобів для розсмоктування, ефект яких обумовлений механічним очищенням слизової слиною, що виділяється. З цією метою, крім лікарських препаратів, підходять також ДД як пастилок, льодяників тощо.

У сегменті РЛП від кашлю та застуди у натуральному вираженні лідирують таблетки мукалтину, у вартісному – препарати під брендом «Доктор Мом». Лінійка включає три продукти: "Доктор Мом", сироп від кашлю, "Доктор Мом рослинні пастилки від кашлю", "Доктор Мом Фіто", мазь. Найбільш високі продажі у вартісному вираженні характерні для пастилок (49% від загального продажу бренду). До їх складу входять сухі екстракти коріння солодки голої, кореневищ імбиру лікарського, плодів ембліки лікарської, левоментол.

Дослідження фармацевтичного ринку показало, що серед антисептичних препаратів переважають тверді лікарські форми (ЛФ). Практично половину (54%, 90 найменувань) усієї номенклатури займають таблетки для розсмоктування, далі йдуть пастилки (16%, 14 найменувань) (рис. 1.1).

Поширеність цих ЛФ може бути пов'язана з тим, що таблетки для розсмоктування діють практично одразу після початку застосування, рівномірно розподіляються і дають змогу діючій речовині чинити лікувальний ефект на всю поверхню слизової оболонки глотки, включаючи навіть важкодоступні ділянки. Крім того, у таблеток для розсмоктування того, у таблеток для розсмокту-

									Арк.
									6
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ				

вання і пастилок найбільша тривалість дії активних компонентів серед усіх форм випуску.

Серед таблеток для розсмоктування і пастилок переважають зарубіжні лікарські препарати - їхня частка становить 75,76%, частка таблеток для розсмоктування вітчизняного виробництва всього 24,24%.

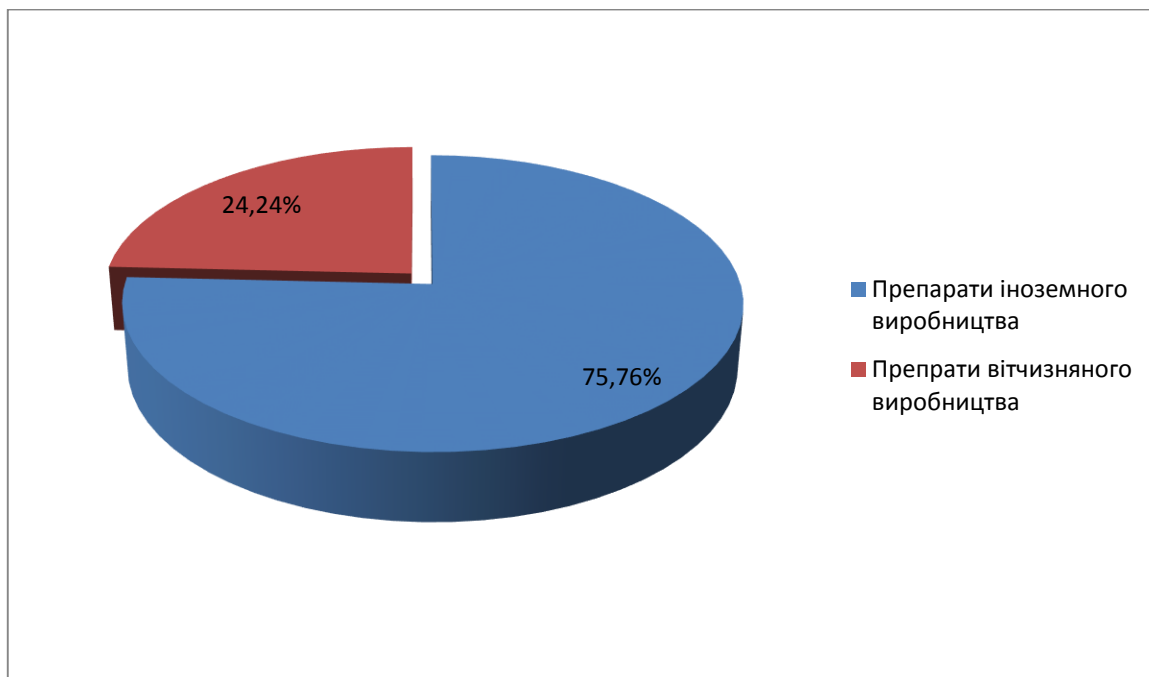


Рисунок 1.1 - Співвідношення виробництва таблеток вітчизняного та іноземного походження

Цікавими продуктами, що мають статус біодобавки, є льодяники «Ісла Мінт» та «Ісла Моос» (виробник «Engelhard Arzneimittel», Німеччина). Як активний компонент у них міститься екстракт ісландського моху, який широко застосовується в країнах Європи при сухому кашлі, викликаному застудними захворюваннями та підвищеним навантаженням на голосовий апарат.

У сегменті фітопрепаратів для лікування хвороб носа майже половину всіх продажів у вартісному вираженні становить «Синупрет» компанії «Біонорика», представлений у двох формах випуску: таблетки, вкриті оболонкою, та краплі для вживання. «Синупрет» застосовується при гострих та хронічних синуситах, що супроводжуються утворенням в'язкого секрету.

У сегменті РЛП і ДД на лікування горла 43% всіх продажів у вартісному вираженні становить «Тонзилгон Н» компанії «Біонорика». Як діючі компо-

нти в цей препарат входять коріння алтея, квітки ромашки, трава хвоща, листя волоського горіха, трава деревію, кора дуба, трава кульбаби лікарської. Показаннями до застосування «Тонзилгону Н» служать гострі та хронічні захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт), профілактика ускладнень при респіраторних вірусних інфекціях, доповнення до терапії антибіотиками при бактеріальних інфекціях. Препарат випускається у вигляді таблеток, покритих оболонкою, і крапель для внутрішнього прийому.

У категорії ДД аналогічного профілю лідируючі позиції займають льодяники «Кармоліс» та біодобавки на основі шавлії (таблетки та пастилки для розсмоктування, фіточаї).

Монокомпонентні та полікомпонентні засоби

Усі РЛП і ДД для РС за складом можна розділити на великі групи: монокомпонентні (один діючий компонент) і полікомпонентні (кілька діючих компонентів). У аналізований період спостерігалася тенденція збільшення частки полікомпонентних продуктів і зменшення монокомпонентних. Якщо в натуральному вираженні відмінності в обсязі продажів не такі великі, то у вартісному істотно зрушені на користь полікомпонентних засобів. Середньозважені ціни на полікомпонентні продукти в 2,4 рази вищі, ніж однокомпонентні.

3-поміж монокомпонентних препаратів провідні позиції займають фітопрепарати на основі екстракту листя плюща, які в 2020р. становили близько 6% від загальних продажів цієї групи у вартісному вираженні. Провідним брендом серед препаратів плюща є «Геделікс» (сіроп і краплі від кашлю).

У натуральному вираженні лідирують фітопрепарати на основі кореня алтею, що застосовуються також при кашлі (таблетки «Мукалтін», сіроп алтею). Їхня частка в загальних продажах групи в упаковках — 44%. Серед монокомпонентних РБАД домінуюче положення займають кошти на основі листя шавлії (екстракт, олія або лікарська рослинна сировина). Серед полікомпонентних РЛП лідером є «Синупрет», ДД — льодяники «Кармоліс», які застосовуються для пом'якшення неприємних відчуттів у горлі.

									Арк.
									8
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

Сегмент фітопрепаратів, що використовуються при респіраторних захворюваннях, за даними на 2021р. складає 28% від усіх аптечних продажів фітопрепаратів у вартісному вираженні і 33% - в натуральному. Для сегмента, що розглядається, характерний ряд тенденцій, загальних для всього аптечного ринку фітопрепаратів.

Вища динаміка притаманна полікомпонентних складів проти монокомпонентними. Продажі цих двох груп у вартісному вираженні наблизилися до співвідношення 3 : 1. Збільшення частки ДД у структурі сегмента пояснюється успіхами полікомпонентних продуктів. Останніми роками спостерігається бурхливе зростання реєстрації ДД респіраторного профілю, до складу яких зазвичай прийнято включати широкий спектр активних компонентів.

Характерною рисою аналізованого сегмента і те, що у його складі частка РЛП істотно більше, ніж усім аптечному ринку фітопрепаратів (90,4% проти 73,8% у вартісному вираженні). Пояснюється це тим, що значна частина споживачів цих коштів – діти. Близько 75% усієї номенклатури РЛП розраховано на можливість застосування у дітей різного віку, включаючи дітей віком до 3 років (близько 23%). Саме собою це може вказувати на досить високий рівень клінічного вивчення та безпеки цих препаратів.

На відміну від РЛП, у складі асортименту ДД респіраторного профілю частка продуктів, розрахованих на дітей (мінімально можливий вік - 3 роки), становить лише 3,2%.

Тому в наш час на ринку зростає попит на лікарські засоби, які містять у своєму складі сполуки рослинного походження, одним із таких препаратів є таблетки «Хлорофіліпт».

Хлорофіліпт це засіб рослинного походження. Водні та спиртові вилучення з листя евкаліпту виявляють бактерицидний, противірусний, фунгіцидний, протипротозойний та протизапальний ефекти. Ступінь їхньої вираженості залежить від вмісту ефірної олії (0.3-4.5%).

Активність основного компонента ефірної олії цинеолу (65-85%) потенціують пінени, миртенол, дубильні речовини (до 6%).

									Арк.
									9
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ				

При прийомі внутрішньо та в інгаляціях препарати евкаліпту викликають відхаркувальний, муколітичний та бронхолітичний ефекти, а при нанесенні на шкіру в'язучу, антиексудативну, протисвербіжну, анестезуючу, а у більш високих концентраціях місцевопоздразнювальну дію.

Настій листя евкаліпта, завдяки ефірній олії та невеликій кількості гіркоти, підвищує секрецію травних залоз, покращує травлення. При застосуванні у формі настойки проявляється седативна дія, зумовлена альдегідом ізовалеріанової кислоти.

Хлорофіліпт, що містить суміш хлорофілів з листя евкаліпту, має антимікробну, особливо антистафілококову, активність, стимулює процеси регенерації. Компоненти ефірної олії разом з органічними кислотами, дубильними речовинами та мікроелементами марганцем, цинком, селеном підвищують стійкість тканин до гіпоксії різного генезу.

Показання до застосування Хлорофіліпту.

У складі комбінованої терапії при гострих та хронічних інфекційно-запальних захворюваннях різної локалізації: риніт, стоматит, гінгівіт, ларингіт, бронхіт, пневмонія, гіпосекреторний гастрит, ентероколіт, дисбактеріоз, холецистит, пієлонефрит, радикуліт, неврит, міозит, трофічні виразки, невроз, легка форма безсоння, остеохондроз.

Висновок до розділу 1

Враховуючи стабільний попит на лікарські засоби рослинного походження при лікуванні захворювань органів респіраторної системи, та недовостанню кількості саме вітчизняних лікарських засобів з АФІ рослинного походження, актуальним є розширення асортименту та збільшення кількості рослинних препаратів для лікування даної патології.

									Арк.
									10
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

162.01.12.00 000 ПЗ

2 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

2.1 Таблетки як лікарська форма

Таблетки - це тверді дозовані лікарські препарати, що містять лікарські речовини, зазвичай виготовлені за допомогою відповідних наповнювачів. Вони можуть відрізнятися за розміром, формою, вагою, твердістю, товщиною, характеристиками дезінтеграції та розчинення та іншими аспектами, залежно від їх передбачуваного використання та способу виробництва.

Тверді лікарські форми складають приблизно 90% усіх лікарських форм, які клінічно використовуються для забезпечення системного введення терапевтичних засобів. Широке поширення таблеток досягнуто завдяки їх зручності, а також різноманітності їх типів.

Таблетки готують в основному пресуванням гранул або порошкових сумішей, обмежену кількість таблеток готують шляхом формування. Більшість таблеток використовують при пероральному прийомі ліків. Багато з них готуються з барвниками та покриттями різних типів. Інші таблетки, такі як під'язикові, буккальні або вагінальні таблетки, готуються таким чином, щоб мати характеристики, найбільш застосовні до їх конкретного способу введення.

Загальні властивості таблеток

Таблетки мають бути міцними, щоб витримувати механічні удари під час виробництва, пакування, транспортування, видачі та використання.

Вміст лікарського засобу в таблетці повинен бути біодоступним, тобто таблетка повинна мати можливість вивільняти свій вміст передбачуваним і відтворюваним способом.

Таблетка має бути хімічно та фізично стабільною, щоб зберегти свої хімічні та фізичні властивості під час виробництва, зберігання та використання.

Таблетки повинні мати задовільний зовнішній вигляд, який не має жодних дефектів.

									Арк.
									11
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

Таблетки повинні бути однорідними за масою і вмістом лікарської речовини.

Види таблеток

а. Пресовані таблетки

Пресовані таблетки становлять значну частку таблеток, які клінічно використовуються для забезпечення системного введення терапевтичних агентів або в непокриту стані (тобто в їх найпростішій формі), або в покритому стані.



Рис. 2.1 Пресовані таблетки

Ці таблетки розроблені для забезпечення швидкого розпаду в шлунковій рідині після прийому, отже, забезпечуючи швидке вивільнення ліків і, зрештою, системне всмоктування лікарської форми.

Спресовані таблетки формуються шляхом пресування порошкоподібних, кристалічних або гранульованих матеріалів до необхідної геометрії шляхом застосування високого тиску, використовуючи сталеві пуансони та матрицю.

На додаток до активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), спресовані таблетки зазвичай містять низку фармацевтичних допоміжних речовин, наприклад, наповнювачі, дезінтегранти, зв'язувальні речовини, полімери з контрольованим вивільненням та інші різні допоміжні речовини, такі як барвники та ароматизатори, які мають спеціальне призначення під час виготовлення, зберігання та використання таблеток.

Приклади пресованих таблеток включають таблетки для перорального, букального, сублінгвального або вагінального введення.

										Арк.
										12
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

Таблетки, вкриті цукровою оболонкою

Це спресовані таблетки, вкриті концентрованим розчином цукру для покращення комплаєнсу пацієнта, підвищення естетичної привабливості, маскування неприємного смаку чи запаху, підвищення стабільності та/або модифікації вивільнення терапевтичного агента(ів).



Рис. 2.2 Таблетки, вкриті цукровою оболонкою

Раніше цукрове покриття було досить поширеним, але втратило комерційну привабливість через час і досвід, необхідні для процесу покриття, збільшення розміру та ваги покритих таблеток, високу вартість валідації процесу та доставки.

Поява таблеток, вкритих плівковою оболонкою, також значно зменшила використання цукрових покриттів через покращені механічні властивості техніки. Приклади таблеток, вкритих цукровою оболонкою, включають таблетки Reasulf – висушений сульфат заліза ВР 200 мг (Reagan Remedies Ltd.), Advil – таблетки ібупрофену ВР 200 мг (Pfizer Consumer Healthcare), Ebu-200 – таблетки ібупрофену ВР 200 мг (Mecure Industries Ltd) тощо.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою



Рис. 2.3 Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

									Арк.
									13
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

162.01.12.00 000 ПЗ

Таблетки, вкриті оболонкою, — це звичайні таблетки, вкриті тонким шаром полімеру (наприклад, гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози) або суміші полімерів (наприклад, Eudragit E100), здатних утворювати плівку, схожу на шкіру.

Плівка, як правило, кольорова і також впливає на ті ж загальні характеристики, що й цукрове покриття, з додатковою перевагою в тому, що вона більш довговічна, менш громіздка та займає менше часу для нанесення. За своїм складом покриття призначене для руйнування та оголення ядра таблетки в потрібному місці шлунково-кишкового тракту.

Досягнення в матеріалознавстві та хімії полімерів зробили ці покриття першим вибором для вчених-розробників. Приклади таблеток, вкритих плівковою оболонкою, включають Curefenac 100 – диклофенак калію USP 100 мг (Unicare Pharmaceutical Ltd), валсартан 320 мг таблетки, вкриті оболонкою (Actavis UK Ltd) тощо.

Таблетки шипучі



Рис. 2.4. Шипучі таблетки

Шипучі таблетки — це таблетки без оболонки, які, як правило, містять органічні кислоти (наприклад, винну або лимонну кислоту) і бікарбонат натрію на додаток до лікарської речовини або АФІ. Вони швидко реагують у присутності води, вивільняючи вуглекислий газ, який діє як дезінтегратор, утворюючи або суспензію препарату, або водний розчин.

Ці таблетки готують пресуванням гранульованих шипучих солей (органічної кислоти та бікарбонату) з лікарськими речовинами. Типовим прикладом такого типу таблеток є шипуча таблетка Ca C1000 Sandoz (Novartis).

									Арк.
									14
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

Таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою

Зображення кишковорозчинних таблеток

Таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, є пресованими таблетками, які мають властивості відстроченого вивільнення. Вони покриті полімерними речовинами (такими як ацетатфталат целюлози/ацетатбутират целюлози; сукцинат гідроксипропілметилцелюлози; сополімери метакрилової кислоти), які стійкі до розчинення в шлунковій рідині, але розпадаються і дозволяють розчиненню та всмоктуванню ліків у кишечнику.

Кишковорозчинні оболонки в основному застосовуються, коли лікарська речовина інактивується або руйнується шлунковою кислотою (наприклад, еритроміцин) або особливо подразнює слизову оболонку шлунка (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати) або коли шунтування шлунка значно посилює всмоктування препарату.

Приклад таблеток, вкритих кишковорозчинною оболонкою, включає Lofnac 100 – таблетки диклофенаку натрію з уповільненим вивільненням USP 100 мг (bliss GVS Pharma Ltd), таблетки та капсули Ecotrin (GlaxoSmithKline Beecham).

Жувальні таблетки

Зображення жувальних таблеток

Жувальні таблетки - це таблетки великого розміру, які важко проковтнути, тому їх розжовують у щічній порожнині перед проковтуванням.

Вони особливо корисні для введення великих таблеток дітям і дорослим, які мають труднощі з ковтанням звичайних таблеток або антацидних препаратів, у яких розмір таблетки зазвичай великий, а нейтралізуюча ефективність таблетки пов'язана з розміром частинок у шлунку.

Жувальні таблетки традиційно не використовуються, якщо препарат має проблеми зі смаком. Приклади жувальних таблеток включають Данацид – таблетку трисилікату магнію В.Р. (Dana Pharmaceuticals Limited), Гестид – смачний жувальний антацид (Ранбаксі) тощо.

Щічні та сублінгвальні таблетки

										Арк.
										15
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

Букальні та сублінгвальні таблетки — це маленькі, плоскі, овальні таблетки, які призначені для розчинення в букальному мішечку (буккальні таблетки) або під язиком (сублінгвальні таблетки) для розсмоктування через слизову оболонку порожнини рота для отримання системного ефекту.

Ці таблетки використовуються для досягнення або швидкого всмоктування в системний кровотік, наприклад гліцерилтринітрат, або, альтернативно, для забезпечення перорального всмоктування препаратів, які руйнуються шлунковим соком та/або погано всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту.

Льодяники або пастилки



Рис. 2.5 Пастилки

Це дископодібні тверді препарати, що містять лікарські речовини та, як правило, ароматичні речовини в твердій цукерці або цукровій основі. Вони призначені для повільного розчинення в ротовій порожнині, зазвичай для місцевого впливу.

Приклади включають Strepsils Dry Cough Lozenges – декстрометорфан гідробромід 5 мг, дихлорбензиловий спирт 1,2 мг, амілметакрезол 0,6 мг (Reckitt Benckiser), Dequadine – деквалініум хлорид ВР 250 мкг (Evans Medical PLC), Dr Meyer Coflin льодяники від кашлю (Meyer Organics PVT Ltd), Cofta – Хлорид амонію/ таблетка іпекакуани (Evans Medical PLC) тощо.

Тритюраційні таблетки

Тритюраційні таблетки - це маленькі, зазвичай циліндричні, формовані або пресовані таблетки, що містять невеликі кількості зазвичай сильнодіючих лікарських засобів, змішаних із комбінацією сахарози та лактози або будь-

									Арк.
									16
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

яким відповідним розчинником. Їх готують із вологого матеріалу, використовуючи розтерту форму, яка надає їм форму вирізаних частин циліндра.

Оскільки таблетовані тритурати повинні повністю та швидко розчинятися у воді, під час їх виготовлення застосовується лише мінімальний тиск. Однією з проблем, з якою зіткнулися під час виробництва цього типу таблеток, є нездатність знайти лубрикант, який повністю розчиняється у воді. Типовим прикладом розтирання таблеток є таблетки NTG.

Підшкірні таблетки

Зображення підшкірних таблеток

Таблетки для підшкірної ін'єкції - це м'які, легкокорозчинні таблетки, які спочатку використовувалися лікарями для екстемпорального приготування парентеральних розчинів.

Ці таблетки розчиняють у відповідному розчиннику (воді для ін'єкцій) і вводять парентеральним шляхом. Таблетки для підшкірного введення більше не використовуються в більшості країн через труднощі досягнення стерильності. Крім того, доступність стабільних парентеральних розчинів і готових ін'єкційних продуктів, деякі з яких містять одноразові шприци, також останнім часом перешкоджає їх використанню. наприклад, Dilaudid – Dihydromorphinone HCl (Bilhuber Knoll Corp.).

Таблетки для дозування

Таблетки для дозування, які також називаються таблетками для приготування сумішей, — це таблетки, що постачаються переважно для зручності приготування суміші. Ці таблетки містять велику кількість сильнодіючих АФІ, і тому фармацевти використовують їх для складання рецептів, які можна легко включати в порошки та рідини, таким чином, уникаючи необхідності зважувати невеликі кількості цих сильнодіючих лікарських речовин.

Таблетки для дозування більше не використовуються і мали небезпечний потенціал ненавмисної видачі пацієнтам. Приклади включають потенціат срібла, біхлорид ртуті, мербромін і сполуки четвертинного амонію.

									Арк.
									17
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

Таблетки, вкриті желатиною оболонкою



Рис. 2.6 Таблетки, вкриті желатиною оболонкою

Таблетки, вкриті желатиною оболонкою, — це спресовані таблетки, вкриті однотонним або двокольоровим желатиновим покриттям. Желатинове покриття впливає на ті ж загальні характеристики, що й цукрове покриття та плівкове покриття, з додатковою перевагою покращення стабільності світло-чутливих АФІ.

Желатинове покриття також полегшує ковтання, дає можливість індивідуального брендування та запобігає підробці.

Таблетки, вкриті желатиною оболонкою, також ідеально підходять для подвійних сліпих клінічних досліджень або для лікарських речовин, які можуть подразнювати слизову оболонку стравоходу, коли вони включені в таблетку з негайним вивільненням, наприклад бісфосфонати.

Приклад таблеток, вкритих желатиною оболонкою, включає таблетки гідрохлортіазиду, вкриті желатиною оболонкою (Qualitest Pharmaceuticals), Tylenol Cold Multi-Symptom Daytime (McNeil Consumer) тощо.

Багаторазово спресовані таблетки

Багаторазово спресовані таблетки, також звані мультиспесованими таблетками, — це таблетки, які складаються з двох або більше шарів. Ці таблетки готують шляхом піддавання наповнювача більш ніж на одному циклу пресування.

Результатом може бути багат шарова таблетка або таблетка в таблетці, внутрішня таблетка є ядром, а зовнішня частина — оболонкою. Цей процес

									Арк.
									18
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

найкраще використовувати, коли розділення активних інгредієнтів необхідне для забезпечення стабільності або якщо процес змішування є недостатнім для гарантування рівномірного розподілу двох або більше активних фармацевтичних інгредієнтів.

Кілька спресованих таблеток також можна використовувати, коли є потреба замаскувати гіркий смак лікарської речовини або якщо лікарська речовина, про яку йдеться, подразнює шлунок. Існує три підкласи багатоспесованих таблеток, які включають таблетки, вкриті оболонкою, багат шарові таблетки та таблетки з інкрустацією.

Таблетки, вкриті оболонкою для пресування

Зображення таблетки, вкритої оболонкою

Пресовані таблетки, вкриті оболонкою, також називають таблетками з сухим покриттям або таблетками з пресованим покриттям, це таблетки з двох частин; внутрішнього ядра та зовнішнього покриття.

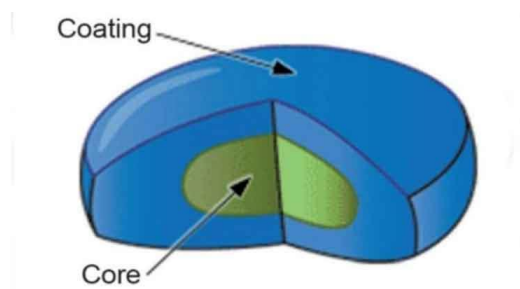


Рис. 2.7 Пресовані таблетки, вкриті оболонкою

Ці таблетки готують шляхом подачі попередньо спресованих таблеток у спеціальний прес для таблеток (наприклад, Manesty Drycota) і пресуванням іншого шару грануляції навколо попередньо сформованого ядра таблетки.

Пресовані таблетки, вкриті оболонкою, мають усі переваги спресованих таблеток, зберігаючи при цьому властивості таблеток, вкритих цукром, маскуючи смак лікарської речовини в ядрі таблеток.

Ці таблетки також можна використовувати для розділення несумісних лікарських речовин (одна в ядрі, а інша в оболонці); крім того, вони можуть за-

безпечити засоби для надання кишковорозчинного покриття серцевині таблеток.

Багатошарові таблетки



Рис. 2.8 Багатошарові таблетки

Це таблетки, що складаються з двох або більше шарів інгредієнтів. Багатошарові таблетки готують пресуванням додаткового грануляту на попередньо пресованому грануляті з утворенням двошарових або тришарових таблеток залежно від кількості окремих наповнень.

Кожен шар може містити інший лікарський засіб, розділений через фізичну або хімічну несумісність, поетапне вивільнення ліків або просто унікальний зовнішній вигляд багатошарової таблетки.

На відміну від звичайних таблеток, у яких ми маємо єдиний конгломерат речовини, що має форму, багатошарові таблетки мають вигляд «сендвіча», оскільки краї кожного шару оголені.

Таблетки з інкрустацією

Зображення планшета з інкрустацією

Таблетки з інкрустацією, широко відомі як крапкові, або таблетки з «яблучним оком» є різновидом спресованих таблеток із частково оточеним ядром. Замість того, щоб ядро таблетки було повністю оточене покриттям, його верхня поверхня повністю відкрита.

Таблетки для інкрустації готують шляхом подачі попередньо спресованих таблеток у попередньо заповнену порожнину матриці машин Стокса, Колтона або Кіліана. При стисненні частина матеріалу покриття зміщується, утворюю-

									Арк.
									20
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

чи борти. Таблетки Inlay з жовтим ядром і білою оболонкою нагадують смажене яйце.

Таблетки з вкладками можуть бути корисними в препаратах із уповільненим вивільненням, щоб зменшити розмір і вагу таблетки. Типовим прикладом є європейський препарат, що містить 25 мг гідрохлортіазиду в яблучці і 600 мг калію хлориду в зовнішній частині.

Переваги таблеток у фармацевтичній промисловості

- Таблетки привабливі на вигляд і зручні у використанні.
- Вони перевершують інші лікарські форми за хімічною, фізичною та мікробіологічною стабільністю.
- Таблетки забезпечують пацієнтам стабільне і точно дозування лікарської речовини.
- Таблетки можуть бути розроблені для захисту нестабільних лікарських речовин або маскуванню несмачних допоміжних речовин.
- Таблетки, як правило, недорогі у виробництві.
- У таблетках легше замаскувати неприємний смак деяких АФІ, що покращує сприйняття пацієнтами.
- Таблетки можуть містити дві або більше лікарських речовин (навіть якщо вони фізично чи хімічно несумісні), таким чином зменшуючи використання кількох таблеток.
- Таблетки можна легко виготовити для ідентифікації продукту за допомогою кольорових покриттів, тисненого маркування та друку.
- Таблетки можуть бути призначені для вивільнення їх активної речовини в певному місці в шлунково-кишковому тракті, щоб зменшити побічні ефекти, сприяти всмоктуванню в цьому місці або забезпечити місцевий ефект (наприклад, виразковий коліт).
- За винятком білків, які денатуруються в шлунково-кишковому тракті, усі класи терапевтичних засобів можна застосовувати перорально у формі таблеток.

										Арк.
										21
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

Недоліки таблеток

- Виробництво таблеток вимагає ряду одиничних операцій (зважування, подрібнення, сушіння, змішування тощо), тому на кожному етапі процесу виготовлення препарату спостерігається підвищений рівень втрат продукту.
- Всмоктування лікарського засобу з таблеток залежить від фізіологічних факторів, і, таким чином, варіюється від одного пацієнта до іншого.
- Компресійні властивості певної лікарської речовини є поганими і можуть створювати проблеми при її подальшому виробництві у вигляді таблеток.

2.2 Методи отримання таблеток

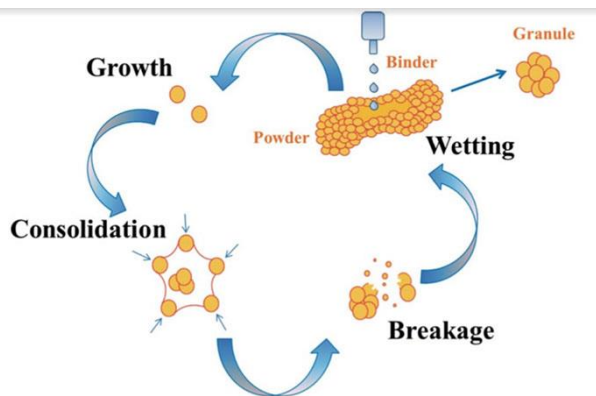
Таблетки зазвичай виготовляються за одним із таких виробничих процесів:

ВОЛОГА ГРАНУЛЯЦІЯ

Технологічні стадії при цьому методі включають:

- Подрібнення лікарських і допоміжних речовин.
- Змішування лікарських і допоміжних речовин (за винятком лубриканта).
- Приготування зв'язуючої дисперсії.
- Змішування зв'язуючого розчину з порошком до утворення грубої маси.
- Отримання вологих гранул, тобто протирання вологої маси крізь перфоровані пластини;
- Сушка вологих гранул.
- Просіювання висушених гранул і змішування з розпушувачем і лубрикантом.
- Пресування в таблетки.

										Арк.
										22
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ					



СУХА ГРАНУЛЯЦІЯ (ущільнення або вальцьове ущільнення/охолодження)

- Подрібнення лікарських і допоміжних речовин.
- Змішування подрібнених порошків.
- Пресування змішаних порошків у брикети.
- Подрібнення та просіювання брикетів.
- Змішування з дезінтегрантом і лубрикантом.
- Пресування в таблетки.

ПРЯМЕ ПРЕСУВАННЯ

- Подрібнення лікарських і допоміжних речовин.
- Змішування порошків, дезінтегранта та лубриканта.
- Пресування таблеток

2.3. Обладнання, що використовується на стадії вологої грануляції

Пряме пресування та пряме капсулювання, що передбачають лише змішування компонентів ЛФ безпосередньо перед таблетуванням та капсулюванням, – кращі методи виробництва.

Однак у технологічному процесі випуску твердих ЛФ виробники вдаються до стадії вологої грануляції в силу ряду таких причин, як:

- високий або низький відсотковий вміст активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) в ЛФ,
- сегрегація таблеткової маси,
- погана плинність та/або пресування,

											Арк.
											23
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ						

- висока адгезія інструменту,
- необхідність додаткової обробки АФІ (наприклад, з метою підвищення розчинності),
- обмеження, пов'язані з матеріально-технічною базою виробничої ділянки.

В апаратурному оформленні стадії вологої грануляції виробничих майданчиків сучасних фармацевтичних підприємств домінують змішувачі-гранулятори з високим зусиллям зсуву та гранулятори псевдозрідженого шару.

Типи змішувачів-грануляторів з високим зусиллям зсуву та принцип їх роботи

Залежно від положення осі обертання, щодо якої рухаються лопаті, що перемішують, змішувачі-гранулятори з високим зусиллям зсуву діляться на два основні класи: горизонтальні (рис. 2.9) і вертикальні.



Рис. 2.9. Принципова схема робочої частини горизонтального змішувача-гранулятора з високим зусиллям зсуву (ліворуч) і фотографія лопаті, що перемішує, чопера і штуцера для подачі зволожувача (праворуч) (L dige, Німеччина)

Принцип роботи вертикальних та горизонтальних змішувачів-грануляторів з високим зусиллям зсуву подібний. Необхідно відзначити, що у фармацевтичній індустрії значно більшого поширення набули вертикальні гранулятори.

На пострадянському просторі вертикальні гранулятори, на яких ми зупинимось детальніше, багатьом давно знайомі завдяки змішувачам-грануляторам

СГ-30 та СГ60. Ці моделі обладнання за дивним збігом обставин дуже схожі на Ultima Gral (GEA Pharma Systems AG, Швейцарія). Завантажені в змішувач гранулятор сухі інгредієнти гомогенізуються за допомогою лопатей, що перемішують, на невисокій швидкості.

Власне грануляція починається з подачі сполучного розчину при постійному перемішуванні гранульованої маси при вищій швидкості обертання лопатей (n2).

Як правило, незабаром після початку подачі сполучного розчину включається високошвидкісний чоппер (зі швидкістю обертання n1), що розбиває агломерати, додатково ущільнює масу, що гранулюється, і дозволяє більш рівномірно розподілити сполучний розчин. Після закінчення введення сполучного розчину гранульовану масу, як правило, ще якийсь час продовжують піддавати механічному впливу високошвидкісного чопера (n1) і лопатей (n2), що перемішують до досягнення бажаної консистенції. Після цього відключають чоппер, зменшують швидкість обертання лопатей, що перемішують, або встановлюють режим періодичного перемішування.

Сушіння грануляту, поєднання змішувачів-грануляторів з високим зусиллям зсуву та сушіння в псевдозрідженому шарі

Існують моделі вертикальних змішувачів-грануляторів, в яких можна здійснювати сушіння грануляту. З інженерної точки зору ця можливість може бути реалізована за допомогою оснащення змішувача-гранулятора сорочкою, відведенням для вакуумування та подачею сухого газу.

Відомі також приклади використання мікрохвильових генераторів. Проте сушіння грануляту можливе і з використанням іншого технологічного обладнання, навіть якщо конструкційні особливості змішувача-гранулятора дозволяють здійснювати в ньому сушіння. Це пов'язано з тим, що розробка та реалізація технологічного процесу, що передбачає сушіння грануляту в змішувачі-грануляторі, викликає певні труднощі, які пов'язані з руйнуванням гранул у процесі сушіння, адгезією грануляту до стінок змішувача-гранулятора та

									Арк.
									25
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

утворенням конгломератів, що знижують ефективність та збільшують час сушіння.

Для зниження адгезії гранульованої маси до стінок апарату розроблено різні інженерно-конструкторські рішення. Нахилені всередину стінки робочої камери, як Collette (GEA Pharma Systems AG, Швейцарія), P 10 – P 1800 (DIOSNA Dierks & S hne GmbH, Німеччина) або гойдання робочої камери, як у RotoCube (IMA S.p.A., Італія), використовували для забезпечення опадання грануляту під власною вагою.

Спеціальну конструкцію лопастей, що перемішують, застосовують практично всі виробники. У цьому контексті хочеться згадати лопаті NTG/HBG (Huttlin Top-Drive/BottomDrive Granulator) у поєднанні з округлою формою дна (Robert Bosch GmbH, Німеччина). Однак відпрацювання на лабораторному та пілотному обладнанні та масштабування на виробниче обладнання технологічних режимів, що нівелюють цю проблематику, є трудомістким та тривалим процесом. Якщо обладнання не дозволяє здійснювати в ньому сушіння, то гранульовану масу вивантажують із змішувача-гранулятора, при необхідності пропускають через калібратор і вивантажують на стелажі поличної сушіння, або переміщують в псевдозріджену сушіння.

Грануляція в змішувачах-грануляторах з високим зусиллям зсуву з наступним калібруванням грануляту і сушінням у псевдозрідженому шарі набула широкого застосування у фарміндустрії (рис. 5). Сушіння в псевдозрідженому шарі в порівнянні з грануляторами з високим зусиллям зсуву дозволяє ефективно здійснювати сушіння при більш щадних режимах, мінімізуючи деструктивну механічну дію лопастей, що перемішують, і виключає імпульсний вплив вакууму.

Порівняння процесу грануляції у змішувачах-грануляторах з високим зусиллям зсуву та грануляторах псевдозрідженого шару.

Порівнюючи ці процеси, необхідно звернути увагу на набагато більший механічний вплив у змішувачах-грануляторах з високим зусиллям зсуву на гранульовану масу. Вплив оберткових лопастей, що перемішують, і високош-

									Арк.
									26
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

видкісного чопера значно ущільнює гранульовану масу, забезпечуючи більш щільний контакт між змоченими сполучним розчином частинками. В результаті отриманий гранулят у порівнянні з псевдозрідженим шаром має більш високу щільність та відносно низьку пористість. Ці характеристики впливають на однорідність суміші, плинність, пресування, швидкість дезінтеграції гранул і розчинення АФІ.

Формування гранул із зволоженої маси є ключовим етапом технологічного процесу, тому потрібно звернути особливу увагу на потенційний вплив сполучного розчину на відтворюваність технологічних параметрів. Як розчинник залежно від специфікації використовуваного обладнання можна застосовувати або воду, або органічні розчинники, або комбінації органічних розчинників із водою. В якості сполучної речовини зазвичай використовують такі полімери, як, наприклад, полівінілпіролідон (ПВП), похідні целюлози (ГПМЦ, ГПЦ, ЕЦ, МЦ), амілозу і амілопектин.

Приготування сполучного розчину зводиться до розчинення полімеру та отримання розчину з необхідною в'язкістю. Відтворюваність в'язкості розчину від серії до серії може залежати від точності зважування полімеру та розчинників.

Так, наприклад, в'язкість полімерів у різних розчинниках істотно відрізняється залежно від вмісту вологи в полімері та способу приготування розчину. Справа в тому, що використання диспергатора на відміну, наприклад, від пропелерної мішалки може призвести до розриву полімерного ланцюжка і зменшення в'язкості розчину.

За наявності сумнівів щодо придатності обладнання, що використовується, пролити світло на ситуацію може вивчення залежності в'язкості розчину від типу обладнання, швидкості та тривалості змішування/диспергування.

Як правило, компанії-виробники змішувачів-грануляторів з високим зусиллям зсуву можуть запропонувати лінійку обладнання, що включає лабораторну, пілотну та промислову установку. Ряд компаній пропонують свої методики масштабування технологічних режимів. При розробці рецептури і режи-

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		27

мів грануляції переважно враховують: розмір частинок гранульованого матеріалу, властивості сполучної речовини (в'язкість розчину, поверхневий натяг, кут контакту), концентрацію сполучної речовини в розчині, співвідношення сполучної речовини до гранульованої маси, вологість гранульованої маси, вплив швидкості і тривалості впливу лопатей і чопера, що перемішують.

При масштабуванні технологічних режимів беруть до уваги зміну геометричних розмірів, для масштабування відцентрової швидкості - імпелера і чопера з метою масштабування їх механічного впливу на масу, що гранулюється. Крім цього, для розробки режимів грануляції та їх масштабування часто використовують так звану кінцеву точку грануляції (*granulation end-point*).

Змішувачі-гранулятори з високим зусиллям зсуву – це високотехнологічне обладнання, яке представлене на ринку фармацевтичного обладнання палітрою моделей від різних виробників.

Незважаючи на подібний принцип роботи, обладнання, що пропонується різними виробниками, а також моделі від одного і того ж виробника відрізняються рядом інженерних вишукувань, користь яких в залежності від продукту та поставлених технологічних завдань може виявитися різною.

Вологі гранулятори типу VG 65 / 10 (рис. 2.10)

Швидкісна універсальна лабораторна та дослідно-промислова установка вологої грануляції для отримання гранулятів з компактною і стабільною структурою. Застосування змінних ємностей для продукції дає змогу працювати з партіями продукту від 2,5 до 50 л, а за умови використанні спеціального адаптера - навіть від 0,1 л. Установка має просте та інтуїтивно зрозуміле управління. Передбачено варіант виконання, стійкий до імпульсів тиску до 12 бар.

Гранулятор вертикального типу VG (рис. 2.11)

Високопродуктивний гранулятор вертикального типу з вологим змішуванням. Розроблений нашими інженерами ротор із запатентованими Z-подібними лопатями ротора забезпечує особливо швидку вологу грануляцію при високій щільності за високої щільності грануляту й оптимальної стабі-

									Арк.
									28
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				162.01.12.00 000 ПЗ	

льності частинок. Модульна конструкція поєднує в собі унікальні технологічні можливості з простотою управління. Установа може бути адаптована в точній відповідності з вашими виробничими потребами і призначена для обробки партій продукту об'ємом від 25 до 2400 л.

19) 2015



Рис. 2.10 Вологий гранулятор типу VG 65 / 10



Рис. 2.11 Вертикальний гранулятор типу VG

					<i>162.01.12.00 000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		29

Гранулятор вертикального типу TDG (рис. 2.12)

Високопродуктивний гранулятор вертикального типу з вологим змішуванням забезпечує максимальну безпеку виробничого процесу при отриманні особливо щільних гранулятів з однорідною структурою. Передбачено різні варіанти підключення подрібнювача. Високий ступінь безпеки процесів забезпечується за рахунок чіткого розмежування технічної та "чистої" зон, що задовольняє вимогам GMP. Робоча ємність опускається для спрощення завантаження, очищення та огляду. Гранулятор призначений для обробки партій продукту об'ємом від 25 до 1200 л.



Рис 2.12. Гранулятор вертикального типу TDG

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		30

3 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

3.1 Характеристика готового продукту

Таблетки «Хлорофіліпт»

Лікарська форма. Таблетки.

Таблетки від світло-зеленого до зеленого кольору з вкрапленнями, плоскоциліндричні, з рискою та фаскою, зі специфічним запахом.

Назва і місцезнаходження виробника.

ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС». Україна, 61057, м. Харків, вул. Воробйова, 8.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при захворюваннях горла. Антисептики. Код АТС R02A A20.

Хлорофіліпт є сумішшю хлорофілів з листя евкаліпта. Препарат чинить антибактеріальну (бактеріостатичну і бактерицидну) дію щодо стафілококів, а також антисептичну та протизапальну дію.

Показання для застосування. Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліти, фарингіти, ларингіти), а також афтозні та виразкові стоматити.

Протипоказання. Підвищена чутливість до хлорофіліпту або до інших компонентів препарату.

Належні заходи безпеки при застосуванні. Перед початком застосування необхідно порадитися з лікарем.

Чутливість до хлорофіліпту у будь-якій формі виготовлення препарату визначають шляхом прийому внутрішньо 0,25 % спиртового розчину хлорофіліпту.

При відсутності через 6-8 годин ознак алергії (набряклість губ, слизової оболонки зівя тощо) препарат можна застосовувати.

Препарат містить цукор, що слід враховувати хворим на цукровий діабет.

Особливі застереження.

									Арк.
									31
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

162.01.12.00 000 ПЗ

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Ефективність та безпека застосування препарату у період вагітності або годування груддю не вивчалися, тому препарат не слід застосовувати цій категорії пацієнтів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не досліджена.

Діти. Немає досвіду застосування препарату дітям.

Спосіб застосування та дози.

Дорослим призначають таблетки по 12,5 мг або 25 мг залежно від ступеня тяжкості патологічного процесу. Таблетки не ковтати і не розжовувати, а тримати в роті до повного розсмоктування. Добова доза для дорослих – 25 мг 5 разів на добу. Кратність прийому –

1 таблетка (12, 5 мг або 25 мг) кожні 4-5 годин. Курс лікування – 7 днів.

Передозування. Можливе посилення побічних реакцій.

Побічні ефекти. Алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, гіперемію. З боку травного тракту: подразнення слизової оболонки ротової порожнини, нудота, блювання. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Посилює дію антисептичних препаратів.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки по 12,5 мг: по 20 таблеток у блістері, по 1 блістеру в пачці, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці.

Таблетки по 25 мг: по 40 таблеток у контейнерах, по 20 таблеток у блістері, по 1 блістеру в пачці, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		32

3.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів

Основним АФІ таблеток «Хлорофіліпт» є хлорофіліпту екстракт густий.

Технологія виробництва субстанції хлорофіліпту екстракту густого передбачає екстракцію на першій стадії висушеного і подрібненого листя евкаліпта спиртом 90%.

З отриманого витягу видаляють спирт шляхом упарювання в роторно-плівковому випарнику або вакуум-випарному апараті, наприклад марки Simax. До водного залишку додають рівний об'єм розчину міді(II) сульфату для отримання цільових комплексів і осадження супутніх речовин фенольної природи. Далі фракцію малополярних дитерпенових фенолальдегідів селективно витягають неполярним екстрагентом, зокрема хлороформом, який на одній із завершальних стадій повністю видаляється з продукту до рівня нормованих значень.

Готовий продукт - густа пастоподібна смолиста маса темно-зеленого кольору з характерним запахом, помірно розчинна в етанолі з утворенням опалесцентного розчину, розчинна в хлороформі, практично нерозчинна у воді.

Втрата в масі під час висушування має бути не більше ніж 25%, залишковий вміст міді(II) іонів у перерахунку на суху речовину - не більше ніж 0,4%, вміст спирту - не більше ніж 24,0%, вміст залишкового хлороформу - не більше ніж 0,006%.

Субстанція повинна мати бактеріостатичну активність щодо грампозитивних бактерій *Staphylococcus aureus* у концентрації не вище ніж 12,5 мкг в 1 мл середовища (25 мкг відповідає 5000 клітин).

Стандартизація субстанції за показником "Кількісне визначення", як і вихідної ЛРС, передбачає кількісне визначення вмісту суми фенолальдегідів у перерахунку на евкалімін методом УФ-спектрофотометрії.

Для виробництва таблеток «Хлорофіліпт» використовують наступну сировину та напівпродукти, які представлені в таблиці 3.1

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		33

Таблиця 3.1 - Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів

Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина:			
Кислота аскорбінова	ДФУ 2.0 (2й том, с. 61)	Кількісний вміст, % Органічні домішки Сульфатна зола Важкі метали	Для приготування препарату
Хлорофіліпту екстракт густий	монографія «Екстракти» ДФУ	Втрата в масі під час %, залишковий вміст міді(II) іонів у перерахунку на суху речовину, вміст спирту, вміст залишкового хлороформу, мікробіологічна чистота:	Для приготування препарату
2. Допоміжна сировина			
Цукор	ДСТУ 4623:2006/	Зовнішній вигляд, запах і смак, чистота розчину, сахароза, редукувальні речовини, волога, зола, кольоровість розчину, феродомішка, мікробіологічні показники, токсичні елементи	Для виготовлення нестерильних лікарських засобів в якості допоміжної речовини
Повідон	PhEur: Povidone; (C ₆ H ₉ NO) _n , M.м ≈ 30 000	Зовнішній вигляд: синтетичний лінійний полімер, що являє собою білий або кремово-білий, гігроскопічний, майже без запаху порошок (Kollidon K-25, BASF SE, Німеччина) у Розчинність повідону у воді обмежена в'язкістю отриманих розчинів, в'язкість 10 % (м/об) розчину повідону у воді становить ≈ 500 мПа·с.	Використовується в якості допоміжної речовини, як зв'язна сполука
Крохмаль картопляний	ЄФ 01/2005:1267	Зовнішній вид: Дуже мілкий порошок білого кольору або майже білого, скриплячий при розтиранні між пальцями. Допускаються незначна кількість фрагментів вхідної рослини Розчинність: практично не розчинний у холодній воді Р та в 96% спирті	Для приготування нестерильних лікарських засобів, як допоміжна речовина в якості наповнювача та зв'язувальні сполуки

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.12.00 000 ПЗ

Арк.

34

Магнію стеарат	(PhEur: Magnesium Stearate; C ₃₆ H ₇₀ MgO ₄ ; М.м. 591,34	Зовнішній вигляд: дрібний, білий, осаджений або подрібнений, порошок з низькою насипною щільністю, має слабкий запах стеаринової кислоти та характерний смак (ТОВ НВП Електрогазохім, Україна). Магнію стеарат практично нерозчинний у воді, спирті, ефірі.	
Етанол 96%	ДФУ 2.1	Зовнішній вид: Безбарвна, прозора, летуча, легкозаймиста рідина. Гігроскопічна. Розчинність: змішується з водою Р та метиленхлоридом Р Відносна щільність: не більше 0,40 (при довжині хвилі 24 нм) не більше 0,30 (в межах від 250 нм до 260 нм) Не більше 0,10 (в межах від 270 нм до 340 нм)	Для стерильних і нестерильних лікарських засобів в якості неводного розчинника, консерванта
3.Напівпродукти:			
Проміжний продукт: сухий гранулят	СРМ-КК-01-234	Остаточна вологість: (1,5±1,0) % Періодичність контролю: Кожна серія Умови зберігання та термін придатності: Зберігати в чистих, сухих, герметично закритих ємкостях, при температурі не вище 25°C та відносної вологості не більше 65%, не більше 2-3 годин	
Проміжний продукт: маса для таблетування	СРМ-КК-01-234	Остаточна вологість: (1,5±1,0) %	

					<i>162.01.12.00 000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		35

Не розфасований продукт: «Хлорофіліпт» таблетки конденційні	СРМ-КК-00-235	<p>Опис: Таблетки від світло-зеленого зеленого кольору та специфічним запахом, з ризкою та фасовкою</p> <p>Середня маса: 500,0 мг ±5%; від 475,0 мг до 525,0мг</p> <p>Однорідність маси:</p> <p>Стираність: не більше 1,0%</p> <p>Кількісне визначення не менше 16,0мг. Від 29,0 мг до 34,0 мг</p> <p>Стійкість до роздавлювання: не менше 40Н</p> <p>Мікробіологічна чистота:</p>	
Розфасований продукт: «Хлорофіліпт» таблетки в блистерах та коробці		<p>Умови та термін зберігання: Зберігати в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C</p>	

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		36

4 ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

4.1 Розрахунок матеріального балансу

Матеріальний баланс – це співвідношення між масою вихідних матеріалів, масою отриманого готового продукту та масою матеріальних втрат, що виражається наступним рівнянням (рівнянням матеріального балансу):

$$\Sigma G_{\text{н}} = \Sigma G_{\text{к}} + \Sigma G_{\text{п}}$$

де $\Sigma G_{\text{н}}$ - маса вихідних матеріалів,

$\Sigma G_{\text{к}}$ – маса готового продукту,

$\Sigma G_{\text{п}}$ – маса матеріальних втрат.

Матеріальний баланс складається на одиницю продукції, що випускається, на один виробничий потік або потужність виробництва в цілому.

Матеріальний баланс може наводитися в розрахунковій, графічній або табличній формах і виконуватись для окремих стадій, операцій або завантажень конкретні апарати.

Матеріальний баланс нових виробництв складається за даними проекту; для діючих виробництв – за доступними показниками роботи виробництва у останній рік перед затвердженням регламенту. Переглядається матеріальний баланс лише у разі включення (виключення) у технологічний процес операцій або стадій, що значно впливають на витрати сировини чи кількість відходів

У таблиці 4.1 наведено матеріальний баланс виробництва таблеток «Хлодрофіліпт» на стадії 1 Підготовка сировини та стадії 2 Приготування зволожувача.

							162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				37

Таблиця 4.1 - Матеріальний баланс виробництва таблеток «Хлорофіліпт»
на стадії 1 та стадії 2

Витрачено			Отримано		
Найменування	Кількість		Найменування проміжних продуктів та втрати	Кількість	
	кг	л		кг	л
Найменування сировини:			Проміжні продукти:		
1	2	3	4	5	6
Хлорофіліпту екстракт густий	5,3		Хлорофіліпту екстракт густий		
Кислота аскорбінова	6,681		Кислота аскорбінова просіяна	6,615	
Повідон	3,197		Повідон просіяний	3,150	
Цукор з урахуванням корегування (без обліку корегування - 90,478кг)	89,0		Цукрова пудра з урахуванням корегування (без обліку корегування - 87,843)	83,941	
Магнію стеарат	0,426		Магнію стеарат просіяний	0,420	
Крохмаль картопляний (волога - 13%) (з вологою - 20% - 3,639 кг)	3,346		Спиртовий розчин хлорофіліпту екстракту густого	7,577	
			Втрат, в т.ч.:		
			Кислота аскорбінова просіяна	0,066	
			Крохмаль картопляний просіяний	0,049	
			Повідон просіяний	0,047	
			Цукрова пудра	2,616	
			Магнію стеарат просіяний	0,006	
Всього	117,081		Всього	117,081	

Вихід на стадії, % - 97,55, втрати на стадії, % - 2,45

									Арк.
									38
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ				

У таблиці 4.2 наведено матеріальний баланс виробництва таблеток «Хлорофіліпт» на Стадії 3. Отримання маси для таблетування.

Таблиця 4.2 - Матеріальний баланс виробництва таблеток «Хлорофіліпт» на стадії 4

Витрачено			Отримано		
Найменування проміжних продуктів	Кількість		Найменування проміжних продуктів та втрати	Кількість	
	кг	л		кг	л
1	2	3	4	5	6
Кислота аскорбінова просіяна	6,615		Маса для таблетування	103,410	
Крохмаль картопляний просіяний (вміст вологи -12%)	3,297				
Повідон просіяний	3,150		Витрати, в т.ч.:		
Цукрова пудра з урахуванням корегування (без обліку корегування - 87,843)	83,941		Маса для таблетування	1,590	
Магнію стеарат просіяний	0,420		Етанол 96%	8,987	
Спиртовий розчин хлорофіліпту екстракту густого	7,577				
Етанол 96%	8,987	1,069 Дал.б.в			
Всього:	113,987		Всього:	113,987	

Вихід на стадії, % - 98,49

Втрати на стадії, % - 1,51

Очікуваний вихід, кг - не менше 103,410 кг; не більше 104,475 кг

У таблиці 4.3 наведено матеріальний баланс виробництва таблеток «Хлорофіліпт» на Стадії 4 Таблетування.

									Арк.
									39
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ				

Таблиця 4.3 - Матеріальний баланс виробництва таблеток «Хлорофіліпт» на стадії 4

Витрачено			Отримано		
Найменування проміжних продуктів	Кількість		Найменування проміжних продуктів та втрати	Кількість	
	кг	л		кг	л
1	2	3	4	5	6
Проміжних продуктів:			Проміжних продуктів		
Маса для таблетування	103,410		Таблеток конденційних	100,780	
			Витрат, в т.ч.:		
			Маса для таблетування	2,630	
Всього:	103,410		Всього:	103,410	

Вихід на стадії, % - 97,46

Втрати на стадії, % - 2,54

Очікуваний вихід, кг - не менше 96,930 кг; не більше 103,953 кг

У таблиці 4.4 наведено матеріальний баланс виробництва таблеток «Хлорофіліпт» на Стадії 5 Фасування таблеток та Стадії 6 Упаковка блістерів

Таблиця 4.4 - Матеріальний баланс виробництва таблеток «Хлорофіліпт» на стадії 5 та стадії 6

Втрачено			Отримано		
Найменування проміжних продуктів	Кількість		Найменування проміжних продуктів та втрати	Кількість	
	кг	шт		кг	шт
1	2	3	4	5	6
Проміжних продуктів:			Готового продукта		
Таблеток конденційних, не розфасованих	100,780		Таблетки «Хлорофіліпт»	100,000	20,0 тис. упаковок №10.
			Витрат:		
			Механічних	0,780	
Всього:	100,780		Всього:	100,780	

Вихід на стадії, % - 99,23

									Арк.
									40
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ				

Втрати на стадії, % - 0,77

Очікуваний вихід, тис. уп. - не менше 19,230 тис. уп; не більше 20,833 тис. уп №10

У таблиці 4.5 наведено матеріальний баланс серії виробництва таблеток «Хлорофіліпт»

Таблиця 4.5 - Матеріальний баланс серії виробництва таблеток «Хлорофіліпт»

Витрачено				Отримано			
№ з/п	Найменування	Од. вимір.	Кількість	№ з/п	Найменування	Од. вимір.	Кількість
1	2	3	4	5	6	7	8
	<i>А. Сировини:</i>				<i>Б. Готова продукція:</i>		
1	Кислота аскорбінова	кг	6,681	1	Хлорофіліпт таблетки	100,000	20,0 тис. уп №10
2	Екстракт хлорофіліпту густий	кг	5,3	2	Витрат, в т.ч.::	17,000	
3	Повідон	кг	3,197	3	Механічних	7,821	
	Цукор з урахуванням корегування	кг	89,0		Етанол 96%	9,260	
	Магнію стеарат	кг	0,426				
	Крохмаль картопляний (волога - 13%) (з вологою - 20% - 3,639 кг)	кг	3,346				
	Етанол 96%	кг	9,260 (11,469 л 1,1010 дал.б.с)				
	Всього	кг	117,081		Всього	кг	117,081

Очікуваний вихід, тис. уп. - не менше 19,230 тис. уп; не більше 20,833 тис. уп. №10

Примітка: В суму втрат входить кількість проміжних продуктів для проведення постадійного контролю та кількість упаковок, відібраних для контролю

					162.01.12.00 000 ПЗ			Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				41

лю готової продукції відповідно з СРМ-25-124, включаючи архівні та арбітражні зразки; вихлопи в атмосферне повітря, відходи, втрати зі стічними водами.

Серія формується на стадії 3 "Отримання маси для таблетування", стадії 4 "Опудрення сухого грануляту" .

4.2 Розрахунок і вибір основного і допоміжного обладнання

У даному розділі наводиться обґрунтування вибору обладнання , яке необхідне для виробництва препарату "Хлорофіліпт" у зв'язку з удосконаленням та технічним переоснащенням процесу виробництва даного препарату. При виборі основного та допоміжного обладнання врахували матеріальну базу ділянки та режим роботи цеху, а також наявне обладнання, яке використовується для приготування інших апаратів.

За даними матеріального балансу технологічна серія складає 19230 тис упаковок. Маркетинговими дослідженнями річний випуск препарату - 70 серій або 13,461 тис. упаковок.

Вібросито Ф1

Для просіювання сировини: кислоти аскорбінової, повідону, цукру, крохмалю картопляного, магнію стеарату на стадії 1 застосовують вібросито Ф1. Кількість 1 шт.

Ваги

Зважування компонентів на стадії 1, відбувається на вагах вибір ваг визначається нижньою та верхньою границями зважування. Використовуються 3 типи ваг, які обумовлені необхідними границями зважування.

Для зважування: 6,681 кг кислоти аскорбінової; 3,197 кг повідону, 86,557 кг цукру; 3,346 кг крохмалю картопляного на стадії 1 використовують ваги електронні КП 9, оскільки маса сировини становить 99,751 кг Межі вимірювання 0 - 150 кг. Ціна поділки 20 г. Найменша межа поділки: 1 кг. Максимальна робоча температура: 40°C. Мінімальна робоча температура - 10°C. Максимальна вологість: 85%. Кількість: 1 шт.

Для зважування 7,614 кг хлорофіліпту екстракту густого на стадії 1 використовують ваги електронні КП 12, оскільки маса продукту становить 7,614 кг

									Арк.
									42
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

162.01.12.00 000 ПЗ

Найбільша межа зважування 35 кг. Ціна поділки 1 г. Кількість 1 шт.

Для зважування 0,426 кг магнію стеарату на стадії 1 використовують ваги електронні КП 15, оскільки маса сировини становить 0,426 кг. Найбільша межа зважування - 1,5 кг. Ціна поділки 0,05г. Кількість 1 шт.

Збірники (З 2, З 8, З 13, З 15, З 19, З 21, З 24)

Використовують збірники на стадіях 1,2,4,5. Збірники місткістю 0,1 м³, оскільки максимальне заповнення збірників становить 100 кг. Заповнених са-мопливом, насосом або вручну.

Реактор Р17

Для приготування розчинів (зволожувача) застосовують реактор Р 17, який забезпечений якірною мішалкою. Повний об'єм 100 л. Робочий об'єм 75 л. Розмішування - 24 об/хв. Робоча температура : кожух - 80°C; рубашка - 120°C. Розрахунковий тиск : кожух - атомосферний, рубашка - 1,5 кг²/см². Га-баритні розміри : (1450×1382×1500) мм. Кількість 1 шт.

Контейнер змішувач (конта -блендер) ГФ 21

Для опудрення сухого гранулята застосовують контейнер змішувач ГФ 21, оскільки заповнення контейнер змішувач становить 103,410 кг Максима-льний об'єм 250кг. Максимальна швидкість обертів 13 об/хв. Габаритні розмі-ри: (2500×2500×2780) мм. Кількість 1 шт.

Таблетувальна машина ГФ 22

Для отримання таблеток з маси для таблетування застосовують Таблету-вальну машину ГФ 22 з 55 блоками типу "в" в комплекті з обезпилювачами таблеток. Кількість блоків: 55. Продуктивність 79 - 396 тис. таблеток/ год. Ма-ксимальний діаметр таблеток 10 мм. Максимальна глибина наповнення 17,4 мм. Габаритні розміри: (1700×1600×1900) мм. Кількість 1 шт.

Блістер машина ГФ 24

Для фасування таблеток у блістери по 10 шт з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої застосовують Блістер машину. Пакувальну машину конткорно-коміркових упаковок ГФ 24. Продуктивність 300 блістерів/ хв. Споживання стиснутого повітря: 250 л/хв. Споживання води: 2 л/хв. Габаритні

										Арк.
										43
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.12.00 000 ПЗ

розміри: (3690×1200×1800) мм. Кількість 1 шт.

Картонуючий апарат ГФ 25

Для упакування блістерів по 10 таблеток у коробки разом з медичною інструкцією використовують картонуючий апарат ГФ 25. Продуктивність 200 уп/хв. Споживання стиснутого повітря 380 л/хв. Габаритні розміри: (4640×1775×1800) мм. Кількість 1 шт.

4.3 Розрахунок теплового балансу , електроенергії, витрат води, пари, стиснутого повітря

Розрахунок витрат води

Розрахунок витрат води для отримання препарату розраховується за даними підприємства: кількість води для виробництва однієї серії складає 80 л, кількість упаковок таблеток у серії - 20000 упаковок, річний об'єм виробництва препарату - 1392840 упаковок.

Кількість серій на рік :

$$N = \frac{A}{A_c} \quad (4.1)$$

де A - річний об'єм виробництва, уп;

A_c - кількість упаковок в серії, уп.

$N=1392840/20000=70$ серій.

Витрата води (V_i) на річний об'єм виробництва :

$$V_i = V_c \cdot N, \quad (4.2)$$

де V_c – кількість води, яка необхідна для виробництва однієї серії препарату, л.

$$V_i=80 \times 70=5600 \text{ л}$$

Витрати води на річний об'єм виробництва:

$$V_{cp} = V_c * N, \quad (4.3)$$

де V_c – витрати води очищеної на серію препарату, л;

N – кількість серій на рік.

$$V_{cp} = 5600 \times 70 = 392000 \text{ л}$$

									Арк.
									44
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

Розрахунок стиснутого повітря

Стиснуте повітря у технологічному процесі виробництва таблеток "Хлорофіліпт" використовується на стадії фасування таблеток у блістери та упаковка блістерів. За паспортними даними блістер машини витрата стиснутого повітря складає 250л/хв, картонуючого апарату -380 л/хв.

Втрата стиснутого повітря на виробництво серії препарату складає:

$$V_{в(ГФ26)} = 380 \times 100 = 38000 \text{ л} = 38 \text{ м}^3/\text{серія}$$

$$V_{в(ГФ 24)} = 250 \times 80 = 20000 \text{ л} = 20 \text{ м}^3/\text{серія}$$

$$V_{в(заг)} = 58000 \text{ л} = 58 \text{ м}^3/\text{серія}$$

Витрата стисненого повітря на річний об'єм виробництва:

$$V_{в}^1 = V_{в} * N$$

де $V_{в}$ – витрати стисненого повітря на серію препарату, м^3 ;

N – кількість серій на рік.

$$V_{в}^1 = 58000 \times 70 = 4060 \text{ м}^3$$

Розрахунок витрат електроенергії

Загальні витрати на освітлення приміщень та роботу обладнання згідно технологічного регламенту складає 14965 кВт. Витрати електроенергії на роботу обладнання під час виготовлення препарату "Хлорофіліпт" представлені в таблиці 4.6

Таблиця 4.6 - Витрати електроенергії

№ з/п	Споживач електроенергії	Потужність споживача, кВт/год	Час роботи за технологічний цикл, год	Енергія, споживається за цикл, кВт
1	2	3	4	5
1	Реактор для приготування розчинів	7,5	1	7,5
2	Гранулятор змішувач сушарка	15	1,5	22,5
3	Контейнер змішувач	6,375	1	6,375
4	Таблетувальна машина	8,75	3	26,5
5	Блістер машина	10	1,3	13
6	Картонуючий апарат	8	1,6	12,8
Всього:				88,675

									Арк.
									45
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ				

4.4 Розрахунок основного апарату

Для отримання маси для таблетування використовують вертикальний гранулятор типу VG (змішувач-гранулятор-сушарка). Застосовується для змішування порошків вологої грануляції водними та неводними розчинниками.

Принцип дії обладнання: загрузка сировини здійснюється вручну, через вакуумну систему передачі обертання трьохлопастної мішалки здійснюється інтенсивна циркуляція сипучого матеріалу, який переходить у стан близький до псевдозрідження. Оптимальний та постійний потік матеріалу, забезпечується грушеподібною формою корпусу гранулятора. Однорідне змішування здійснюється за декілька хвилин. Зволожувач розпилюється завдяки потоку стиснутому повітрю. Рівномірне зволоження часочок порошку утворюють великі циркуляційні агломерати, котрі розбиваються вертикально обертаючій ножовій мішалці. Отриманий гранулят має високу густину, сферичну форму та вузький інтервал розподілу розмірів гранул. Процес змішування та гранулювання проводиться під вакуумом. Сушку гранул можна проводити під вакуумом, нагрівання поверхні стінки, подачі газу або за допомогою мікрохвильового генератора в залежності від властивостей сировини.

Повний об'єм ємності для перемішування 150 дм³. Робочий об'єм ємності 40-100 дм³. Діаметр лопастної мішалки 788 мм. Частота обертання мішалки 6 - 200 с⁻¹ (об/хв). Потужність електродвигуна приводу мішалки 15 кВт. Частота обертання чопера (ножової мішалки) 150-1500 с⁻¹ (об/хв). Потужність електродвигуна приводу чопера 5,5 кВт. Габаритні розміри (1950×2700×700×950) мм. Вага установки 1800 кг. Вага блоку управління від 600кг до 900 кг в залежності від моделі. Габаритні розміри блоку управління (2000×600×2200). Загальний вигляд апарату представлений на рисунку 4.1

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		46

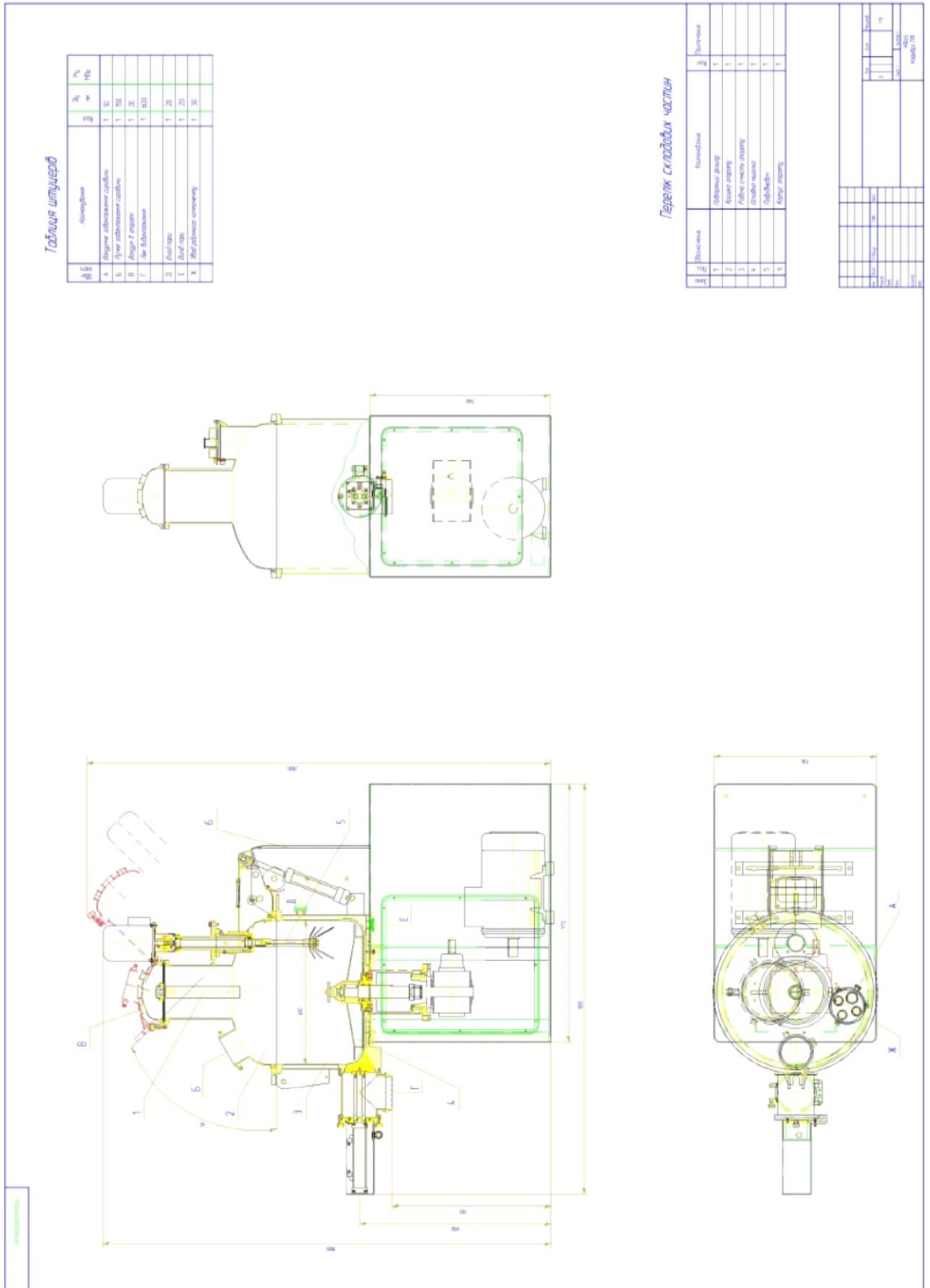


Рис. 4.1 Вертикальний гранулятор-змішувач типу VG

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата
------	------	----------	--------	------

162.01.12.00 000 ПЗ

Арк.

47

5 СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА ТА ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

5.1 Технологічна схема виробництва

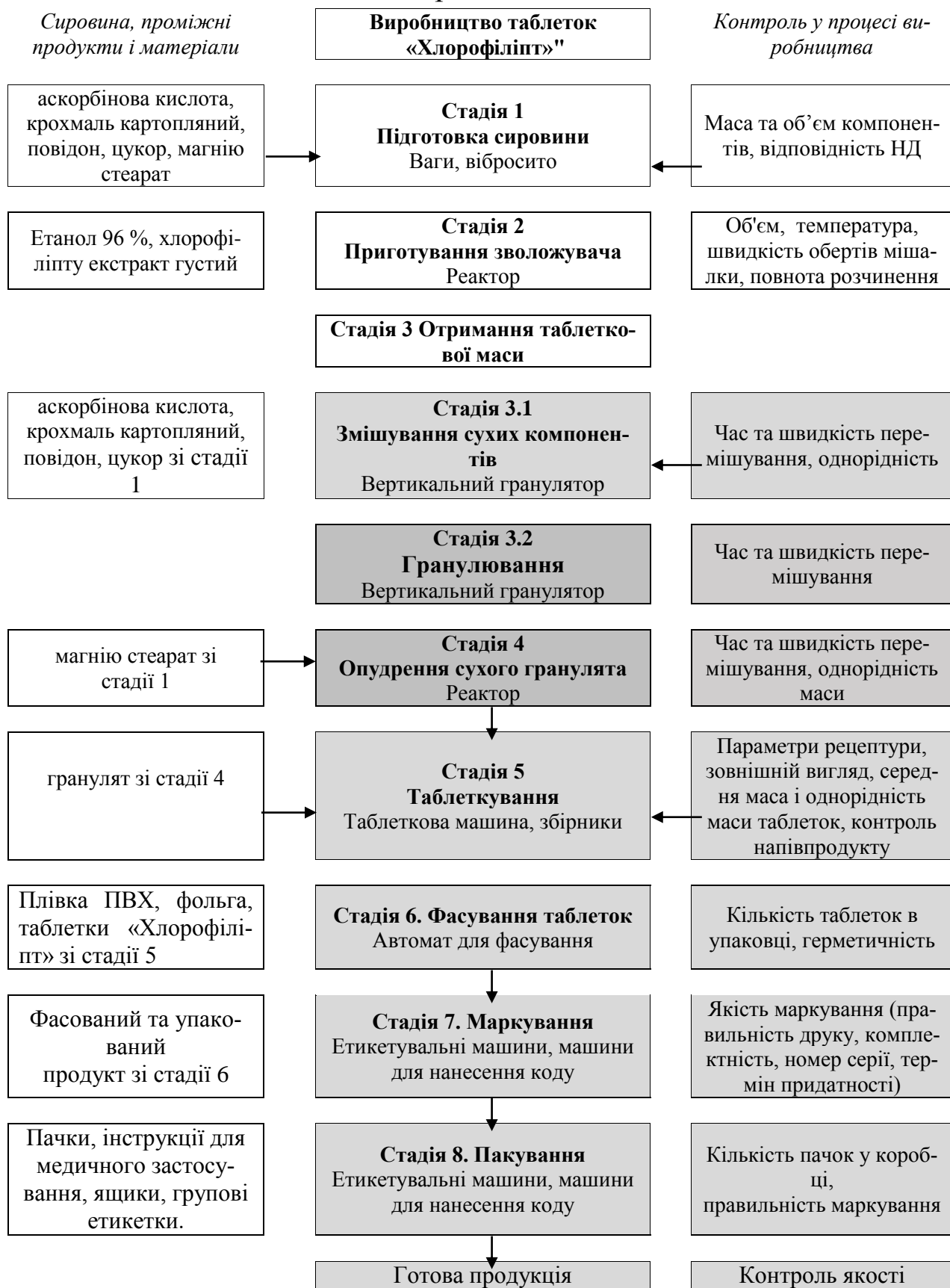


Рисунок 5.1- Блок-схема технології виробництва таблеток «Хлорофіліпт»

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.12.00 000 ПЗ

Арк.

48

5.2 Апаратурна схема виробництва таблеток «Хлорофіліпт».

Апаратурна схема виробництва, представлена на рисунку 5.2

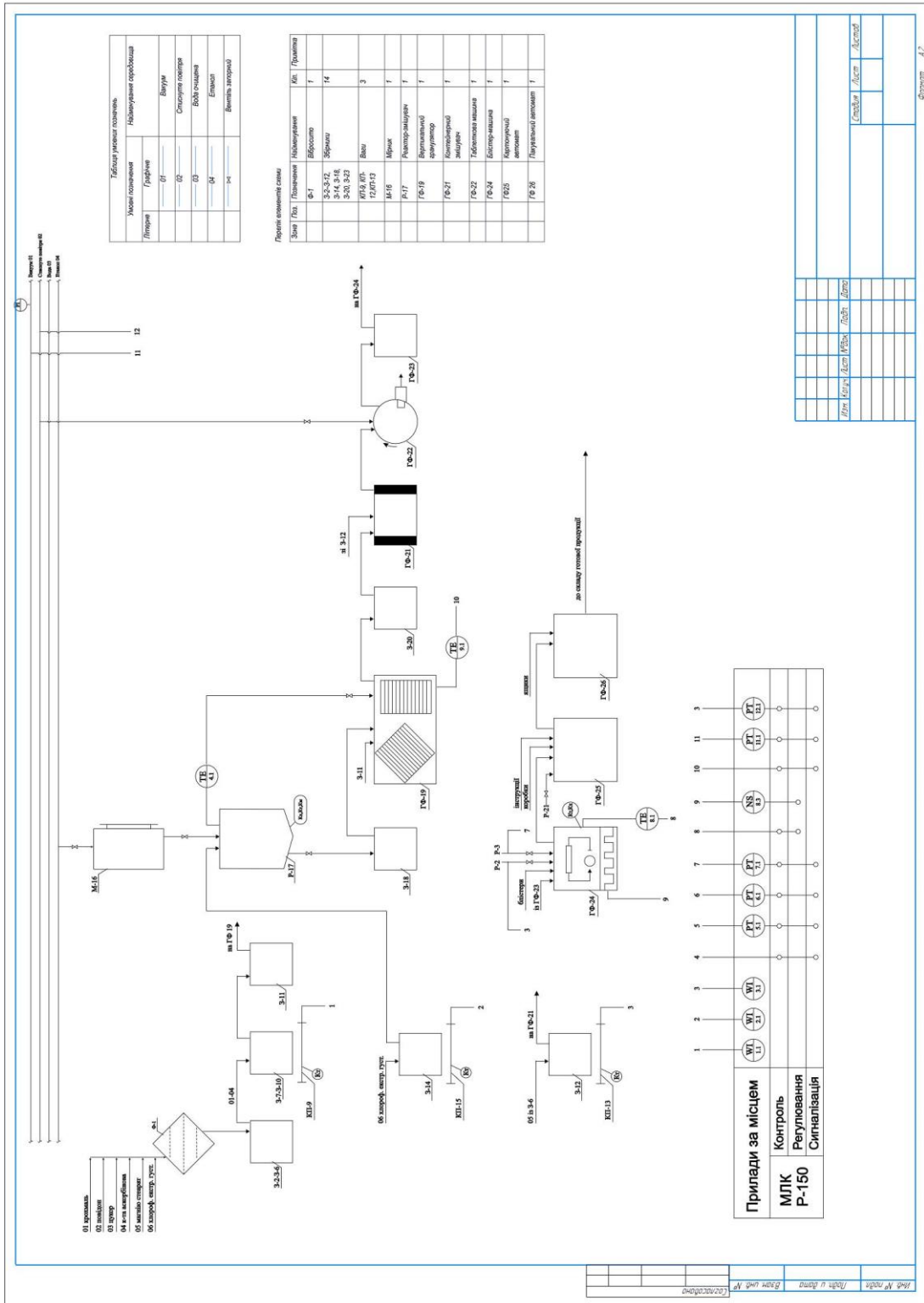


Рис. 5.2 Апаратурна схема виробництва таблеток «Хлорофіліпт»

Специфікація обладнання, яке використовується у виробництві таблеток «Хлорофіліпт», представлена в таблиці 5.1

Таблиця 5.1 - Специфікація обладнання виробництва таблеток «Хлорофіліпт»

Поз.	Позначення	Найменування	Кільк.	Маса, кг	Примітка
1	2	3	4	5	6
КП 9	ПВП - 150	Ваги платформні електронні ПВП - 150. Ваги товарні ПВП-150 (150 кг) «Планета Вагів» - це платформне обладнання для підлоги, яке відмінно підходить для визначення маси як дрібних, так і габаритних предметів. З його допомогою можна виміряти масу вантажу від 1 до 150 кг, дискретність відліку становить 20 гр. Платформа виконана з нержавіючої антикорозійної сталі розмірами 300 x 400 і товщиною 0,8 мм. Ваги товарні оснащені яскравим рідкокристалічним дисплеєм та корисними функціями, що значно спрощують робочий процес - накопичення та індикація суми зважувань, автоустановка нуля, компенсація тари та інші. Даний ваговимірювальний прилад відмінно функціонує у широкому температурному діапазоні від – 10 до 40 °С.	1	-	Н/сталь аналог 12×18Н 10Т
КП 14		Ваги платформні низькопрофільні 4BDU300-1212-Б	7		Н/сталь аналог 12×18Н 10Т
КП 16	MWD-1500	Ваги електронні MWD-1500 Найбільша межа зважування: 1,5 кг Ціна поділки:0,05г Електроживлення: 220/5-7 В Інтерфейс: IDNet цифровий; Виробник: ETC (Cas), Південна Корея	1	-	Н/сталь аналог 12×18Н 10Т
Р 18		Реактор для приготування розчинів (зволожувача).Забезпечений якірною мішалкою Тип судини: напівсферичний, в кожуху, з електричним нагрівом, гідравлічний підйом кришки.	1	-	AISI 304,306

									Арк.
									50
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ				

		Розмішування: 24 об/хв. Повний об'єм: 100 л. Робочий об'єм: 75 л. Електричне навантаження: мотор - 1,5 кВт; нагрівач - 6 кВт. Розрахунковий тиск: кожух - атмосферне; рубашка - 1,5 кг 2/см г. Розрахункова температура: кожух - 100 Розрахункова температура: кожух - 100°C ; рубашка - 120°C. Робочий тиск: кожух - атмосферний; рубашка 1 кг2/см г. Робоча температура: кожух - 80°C; рубашка - 100°C. Габаритні розміри: (1450×1382×1500)мм			
ГФ 20	VG 150	Вертикальний гранулятор типу VG (змішувач гранулятор сушарка) Повний об'єм ємності для перемішування: 150 дм ³ . Робочий об'єм ємності: 40 - 100 дм ³ . Діаметр лопасті мішалки : 788 мм. Частота обертання мішалки: 6-200 с ⁻¹ (об/хв). Потужність електродвигуна привода мішалки: 15кВт. Частота обертання чопера: 150 - 1500 с ⁻¹ (об/хв). Потужність електродвигуна привода чопера: 5,5 кВт. Габаритні розміри: (1950×2700×950) мм. Висота до вивантажувального отвору: 700 мм.	1	1800	
ГФ 22	-	Контейнер-змішувач (конта-блендер) 250 кг. Максимальна швидкість обертання: 13 об/хв Потужність електродвигуна: 6,375 кВт Електроживлення: 380V×3Ф×50НР Габаритні розміри: (2500×2500×278	1	-	Н/сталь аналог 12×18Н 10Т
ГФ 23	-	Таблетмашина з 55блоками типу "В" в комплекті з обезпилювачами таблеток Кількість блоків: 55 Тип інструментів: "В" Продуктивність: 79-396 тис. таблеток/год. Максимальний робочий тиск (головне): 65 кН Максимальний робочий тиск (попередньо зжати): 10кН Максимальний діаметр таблеток: 10 мм Максимальна глибина наповнення: 17,4 мм Глибина проходження верхнього пуан-	2	4085	AISI 304, 306

										Арк.
										51
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ					

		сона: 3-6 мм Споживна потужність: 8,75 кВт Габаритні розміри: (1700×1600×1900) мм Головний електричний мотор: 7 кВт			
ГФ 24	3000FB	Блістер машина. Пакувальна машина контурно-коміркових упаковок моделі 3000FB Продуктивність: 300 блістрів/хв Матеріал основи: PVC, PVDC або алюмінієва плівка. Матеріал покриття: алюмінієва фольга. Електропідключення: 380 V, 3 фази, 50Hz Сумарна споживна потужність: 10 кВт Стиснуте повітря: тиск 6 бар Споживання стиснутого повітря: 250 л/хв Охолоджена вода: тиск 3 бар Температура 15°C Споживання води: 2л/хв Габаритні розміри: (3690×1200×1800) мм	2	5200 (кар- то- ном)	AISI 316 L
ГФ 26	ET -200 D	Картонуючий автомат ET -200 D Продуктивність: 200 упаковок/хв Стиснуте повітря: тиск 6 бар Споживання стиснутого повітря: 380л/хв Електропідключення: 380 V, 3 фази, 50Hz Потужність: 8 кВт Габаритні розміри: (4640×1775×1800) мм	2	37	AISI 316 L
ГФ 27		Стіл для пакування Габаритні розміри (1500×600×950) мм.	2	-	AISI 304 L

5.4 Опис технологічного процесу

Технологічний процес одержання таблеток «Хлорофіліпт» складався із 7 основних стадій: підготовка виробництва, підготовка сировини та компонентів, отримання таблеткової маси, таблеткування, фасування, маркування, пакування.

Стадія 1. Підготовка виробництва. Здійснювали відповідно до вимог Good Manufacturing Practice.

									Арк.
									52
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ				

Стадія 2. Підготовка сировини та компонентів (зважування та відмірювання компонентів, просіювання компонентів).

Крохмаль, повідон, цукрова пудра, кислота аскорбінова, магнію стеарат, що надходять зі складу сировини та вихідних матеріалів просіюють через вібросито Ф 1 та поміщають, відповідно, у збірники З 2 – З 6. Просіяну сировину зі збірників З 2 – З 5 зважують на вагах КП 9 у збірниках З 7 – З 10 та переносять у збірник З 11 та формують наважку №1 для отримання маси для таблетування.

Магнію стеарат зі збірника З 6 зважують у збірнику З 12 на вагах КП 13, отримуючи наважку №2 для опудрення сухого гранулята.

Хлорофіліпту екстракт густий у збірнику З 14 зважують на вагах КП 15, формуючи наважку №3 для приготування зволожувача. Сформовані наважки (З 11, З 12, З 14) передають на наступні стадії.

Стадія 3. Приготування зволожувача

Через мірник М 16 у реактор Р 17 вносять 9,260 л етилового спирту для приготування зволожувача, додають наважку №3 зі збірника З 14 та перемішують до повного розчинення хлорофіліпту екстракту густого після чого готовий зволожувач переносять у збірник З 18. Готовий зволожувач передають на стадію 4.

Стадія 4. Отримання таблеткової маси (змішування сухих компонентів, гранулювання).

Для отримання зволоженого гранулята просіяну наважку №1 зі збірника З 11 завантажують в робочу ємність змішувача-гранулятора-сушарки (ГФ19), яким було замінено попередні апарати. Головною перевагою є поліфункціональність, завдяки чому прискорюється та збільшуються механізми процесу вологої грануляції.

Завантаження сировини здійснюється вручну, за допомогою мішалки створюється інтенсивна циркуляція матеріалу, однорідне змішування досягається за декілька хвилин.

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		53

Зволожувач розпилюється завдяки перистальтичному дозованому насосу або під тиском стиснутого повітря. Зволожені частинки розбиваються під дією ножевої мішалки. Сушку проводять за допомогою вакууму, нагріванням поверхні сітки. Використовується вертикальний гранулятор VG 150 (змішувач - гранулятор - сушарка). Перемішують, додають зволожувач зі збірника З 18. Встановлюють режим перемішування, грануляції та сушіння.

Вологий гранулят висушували та переносили у ємнісне обладнання З 20.

Стадія 5. Опудрення сухого гранулята

Просіяну наважку №2 зі збірника З 12 та сухий гранулят зі збірника З 20 завантажують до збірника контейнерного змішувача (ГФ21) та проводять змішування. Розподіл змащувальної речовини оцінювали візуально, у разі потреби (наявності грудочок) застосовували додаткове перемішування. Відбирали пробу таблеткової маси (грануляту) та передавали для проведення контролю якості проміжної продукції. Після отримання позитивних результатів збірник з масою передають на стадію 6.

Стадія 6. Таблетування (таблетування, знепилення таблеток).

Таблеткування проводили на таблетковій машині (ГФ 22) згідно з інструкцією до експлуатації, задаючи параметри по масі, висоті та діаметру за вимогами проекту ТУ. Таблеткову масу (гранулят) завантажували у бункер таблеткового пресу, проводили налаштування роботи з контролем параметру «середня маса» таблетки за допомогою ваг. Періодично відбирали пробу для проведення контролю якості таблеток. Після позитивного результату проміжний продукт з кондинційними таблетками поміщають у збірник (З 23) та передають на стадію 7.

Стадія 7. Фасування таблеток

Фасування проводять по 10 таблеток в блістр з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої на блістер машині (ГФ 24). Блістери автоматично поступають на стадію 6.

Стадія 8. Упаковка блістерів

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
						54
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Два блістери по 10 таблеток разом з інструкцією по медичному застосуванню поміщають в картону коробку за допомогою картонуючого автомату (ГФ25). Коробки на пакувальному автоматі (ГФ 26) укладають в ящики з гофрованого картону.

Упаковану продукцію передають на карантинний склад для отримання сертифіката якості.

Готову продукцію контролюють за МКЯ ЛЗ.

Готова продукція з сертифікатом якості поступає на склад готової продукції.

Групова і транспортна тара відповідала вимогам ГОСТ 17768-90 Е.

Маркування таблеток з хлорофіліптом здійснювали згідно з ГОСТ 17768. На кожен контейнер наклеювали етикетку з паперу друкарського згідно з ГОСТ 18510 або етикеточного згідно з ГОСТ 7625. Текст етикетки містив наступну інформацію: - товарний знак, найменування підприємства-виробника, його повну адресу, телефон; - адресу потужностей виробництва; - найменування продукції, її склад; - номер партії / серії /, яка є датою виробництва; - термін придатності; - умови зберігання; - позначення ТУ; - кількість таблеток в упаковці; - штриховий код згідно з ДСТУ 3145.

На кожную пакувальну одиницю транспортної тари наклеювали етикетку з вказівкою: - найменування підприємства-виробника, адреси; - найменування продукції; - кількість пакувальних одиниць; - вміст одного контейнера; - номер партії / серії /, яка являється датою виробництва; - термін придатності; - позначення ТУ.

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		55

6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА

У таблиці 6.1 наведено контроль якості виробництва препарату «Хлорофіліпт».

Таблиця 6.1 - Контроль якості виробництва препарату «Хлорофіліпт»

Номер контрольної точки та назва стадії	Об'єкт контролю та показник, що визначається	Метод контролю	Періодичність перевірки та порядок відбору проб	Нормативна характеристика, що визначається
1	2	3	4	5
Проміжний продукт: сухий гранулят	Остаточна вологість	Метод №1	Кожна серія	(1,5 ± 1,0)%
Проміжний продукт: маса для таблетування	Ідентифікація; Кількісне визначення суми фенолальдегідів у перерахунку на евкалімін кислоти аскорбінової	метод УФ-спектрофотометрії;	Кожна серія	Кислота аскорбінова - зникнення синього забарвлення розчину дихлорфеноліндолу; Кислота аскорбінова - УФ- спектр поглинання досліджуваного розчину. приготованого за методикою " кількісного визначення", в області від 220 нм до 320 нм повинен мати максимум при довжині хвилі (244±2)нм; Фенолальдегіди - забарвлення від жовто-оранжевого до червоного; Не менше 16,0 мг Від 29,0 мг до 34 мг

1	2	3	4	6
Нерозфасований продукт: «Хлорофіліпт» таблетки кондиційні	Зовнішній вигляд таблеток.	візуально при денному освітленні, розглядаючи їх через збільшене скло на білому фоні.	Кожна серія	Таблетки від світло-зеленого то темно-зеленого кольору зі специфічним запахом, з рисою та фасовкою;
	Середня маса	ДФУ 2.0, п. 2.9.5,	Кожна серія	500,0 мг \pm 5%; від 475,0 мг до 525,0мг
	Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу.	Відповідно до ДФУ 2.0, п. 2.9.5	Кожна серія	Не більше 2-х таблеток з 20-ти випробовуваних можуть відхилятися від середнього значення таблетки не більше 5 %, при цьому жодна таблетка не має відхилятися від середньої маси таблетки на 10 % (враховуючи що маса таблетки 550 мг)
	Стираність таблеток без оболонки.	ДФУ 2.0, п. 2.9.7.	Кожна серія	Не більше 2-х таблеток з 20-ти випробовуваних можуть відхилятися від середнього значення таблетки не більше 5 %, при цьому жодна таблетка не має відхилятися від середньої маси таблетки на 10 %
	Стійкість таблеток до роздавлювання.	ДФУ 2.0, п. 2.9.8.	Кожна серія	Для таблеток діаметром 12 мм стійкість до роздавлювання повинна бути не менше 50 Н

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

1	2	3	4	6
Розфасований продукт: «Хлорофіліпт» таблетки в блистерах та коробці	Мікробіологічна чистота	Метод №11	Кожна серія	Критерії прийнятності: Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС): 10^2 КОЕ/г Загальне число дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС): 10^1 КОЕ/г Staphilococcus aureus - відсутність в 1 г D. aeruginosa- відсутність в 1г

Опис

За зовнішнім видом повинні відповідати вимогам ДФУ, "Таблетки"

Середня маса таблеток. Визначення середньої маси таблетки препарату проводять відповідно до вимог ДФУ, 2 вид., 2.9.5. Згідно цих вимог відхилення середньої маси таблетки від маси (0,550 г), зазначеної у розділі «Склад», не повинно перевищувати $\pm 5\%$. Виходячи з цього розраховано відхилення від середньої маса таблеток, яке повинно знаходитися у межах від 0,475,0 г до 0,525,0 г.

Однорідність маси таблеток. Випробування проводять згідно до вимог ДФУ, 2 вид., ст. «Однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ» (2.9.5.).

Згідно діючих вимог ДФУ, 2 вид., ст. «Таблетки», препарат має витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць (2.9.40), або в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту і/або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ. Дане випробування не поширюється на ЛЗ, що містять ЛРС і лікарські рослинні засоби. Враховуючи те, що до розробленого ЛЗ, входить діюча речовина рослинного похо-

										Арк.
										58
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ					

дження, а саме екстракт хлорофіліпту густий, відповідно для даного препарату дозволяється проводити визначення однорідності маси таблеток.

Досліджувані таблетки мають номінальну масу 0,50 г. Згідно вимог 2 вид. ДФУ, для таблеток з масою більше 250 мг, не більше 2-х із 20-ти таблеток можуть відхилитися від середнього значення більше ніж на $\pm 5\%$, при цьому маса жодної з таблеток не має відхилитися більше ніж на $\pm 10\%$, від визначеної середньої маси таблетки.

Стираність. Випробовування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2 вид, 2.9.7. Стираність таблеток повинна бути не більше 1 %.

У процесі виробництва таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість таблеток до роздавлювання і стираність. Це підтверджується випробуваннями «Стираність таблеток без оболонки», (2.9.7) і «Стійкість таблеток до роздавлювання» (2.9.8). Дані випробування не є обов'язковими при контролі ГЛЗ і так як розроблені таблетки мають доволі хорошу міцність (більше 100 Н), тому в специфікацію на ГЛЗ вирішили включити лише тест на стираність таблеток.

Розпадання. Згідно вимог ДФУ, ст. «Таблетки», таблетки без оболонки, мають витримувати випробування на розпадання таблеток (2.9.1).

Визначення проводять використовуючи прилад з кошиком. Як рідке середовище використовують воду Р. У кожную із шести трубок кошика поміщають одну таблетку, зверху поміщають диск і опускають кошик у ємність із водою Р. Включають прилад на 15 хв. По закінченні зазначеного часу прилад вимикають і досліджують стан таблеток.

Препарат витримав випробування, якщо всі таблетки розпалися за час, який не перевищує 15 хв.

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		59

7 АВТОМАТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Автоматизація виробничих процесів залишається генеральною лінією розвитку і модернізації у сфері промислового виробництва протягом багатьох десятиліть.

Поняття "автоматизація" передбачає, що машинам, приладам і верстатам, крім власне виробничої функції, передають функції управління і контролю, які до цього виконувала людина. Сучасний розвиток технологій дає змогу автоматизувати не тільки фізичну, а й інтелектуальну працю, якщо вона заснована на формальних процесах.

За останні 7 десятиліть автоматизація підприємств пройшла довгий шлях, який уміщається в 3 етапи:

- системи автоматичного контролю (САК) і системи автоматичного регулювання (САР)
- системи автоматизації технологічних процесів (САУ)
- автоматизовані системи управління технологічними процесами (АСУ ТП)

На сучасному рівні автоматизація систем управління виробництвом являє собою багаторівневу схему взаємодії людей і машин на основі систем автоматичного збору даних і складних обчислювальних комплексів, які невпинно вдосконалюються.

У нинішніх економічних умовах на передових позиціях опиняються промислові підприємства, які гнучко реагують на мінливі умови, можуть випускати різноманітну номенклатуру, швидко налагодити випуск продукції за новими стандартами, точно виконують терміни та обсяги замовлень, при цьому пропонуючи конкурентну ціну і зберігаючи якість на високому рівні. Без сучасних засобів і систем автоматизації виробництва відповідати цим вимогам практично неможливо.

										Арк.
										60
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.12.00 000 ПЗ

Автоматизація переслідує певні цілі. Основною метою можна вважати зниження людського фактора. Машини працюють набагато точніше за людей, не втрачають пильність, не втомлюються (можуть працювати цілодобово).

Також є такі цілі автоматизації:

Скорочення персоналу. При роботі автоматизованої роботи машин немає необхідності тримати великі бригади робітників. Потрібно залишити тільки бригаду фахівців обладнання, щоб не порушувати технологічний процес при виникненні аварійних ситуацій.

Збільшення обсягів продукції, що випускається. Технічні засоби можуть працювати цілодобово і набагато швидше за людину.

Підвищення ефективності виробничого процесу. Технічні засоби працюють набагато швидше і точніше за людину, а також абсолютно не допускають помилок. Тим самим кількість простоїв, зіпсованої сировини скорочується, а кількість продукції збільшується.

Підвищення якості продукції. Технічні засоби виконують роботу точно і швидко. Продукція на виході виходить уніфікованою.

Зниження витрат сировини. Оскільки технічні засоби не допускають помилок і мають маленьку похибку, витратна сировина зменшується.

Підвищення безпеки. Технічні засоби повністю захищені від перебоїв, замикань. Безпека збільшується, як для людини, так і для виробництва в цілому. Таким чином, витрати на автоматизацію виробництва і підприємства неодмінно окупаються за умови наявності попиту на продукцію, що випускається.

Для досягнення цих цілей необхідно вирішити такі завдання з автоматизації виробничих процесів:

- упровадження сучасних засобів автоматизації (обладнання, програм, систем управління і контролю тощо)
- впровадження сучасних методів автоматизації (принципів побудови систем автоматизації)

									Арк.
									61
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

У результаті підвищується якість регулювання, зручність праці оператора, коефіцієнт готовності обладнання. Крім цього спрощується отримання, оброблення та зберігання інформації про виробничі процеси та роботу обладнання, а також контроль якості.

Специфікація приладів і засобів автоматизації, що використовується при виробництві таблеток «Хлорофіліпт» наведена в таблиці 7.1

Таблиця 7.1- Специфікація на прилади та засоби автоматизації

Позиція	Найменування параметру	Місце приладу	Середовище	Найменування приладу	Тип приладу	Кількість	Виробник	Примітка
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1-1	Вага	За місцем	Вихідна сировина	Ваги платформні електричні	ПВП - 150	1	Планета вагів Китай	
2-1	Вага	За місцем	Магній стеарат	Ваги платформні (низькопрофільні) на 300кг виробництва	4BDU3 00-1212-Б	1	Ваги АК-СІС Україна серії 4BDU "БЮДЖЕТ"	
3-1	Вага	За місцем		Ваги електронні	MWD-1500	1	ЕТС (Cas), Південна Корея	
4-1; 8-1; 9-1	Температура	За місцем	Температура в Р17	Термометр опору пластиковий	ТХК-0188	3	ПБЗ м. Луцьк	
8-3		За місцем		Підсилювач потужності тиристорний	У24	1	МЗТА м. Москва	
5-1; 6-1; 7-1; 10-1; 11-1	Тиск	За місцем	Вакуум, стиснуте повітря	Тензометричний перетворювач тиску	Санфір-22Див	5	АТ"СП Манометр" м.Харків	

Продовження табл. 7.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
1-2; 5-2; 6-2; 7-2; 8-2; 9-2; 10-2; 11-2				Мікропроцесорний контролер типу Реміконт	P-130	1	ПБЗ м. Полтава	

8 ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА ЗГІДНО ВИМОГ GMP

Технологічні операції повинні здійснюватися за чітко встановленими процедурами; вони повинні відповідати цим Правилам для одержання продукції потрібної якості та відповідати ліцензії на виробництво і реєстраційному досьє.

Загальні вимоги Виробничий процес повинен здійснюватися і контролюватися кваліфікованим персоналом.

Усі дії, що проводяться з матеріалами та продукцією, такі як приймання та карантин, відбір проб, зберігання, маркування, видача у виробництво, технологічний процес, пакування та реалізація, слід здійснювати відповідно до письмових процедур або інструкцій, оформляти документально.

Усі матеріали, що надходять, мають бути перевірені, щоб гарантувати, що поставка відповідає замовленню. Тара має бути очищена (за необхідності) і маркована із зазначенням необхідної інформації.

Факти пошкодження тари та упаковки і будь-які інші проблеми, які можуть несприятливо вплинути на якість матеріалів, повинні бути розслідувані, оформлені документально, а інформація про них повинна бути повідомлена в підрозділи контролю якості.

Матеріали, що надходять, і вироблена готова продукція повинні негайно поміщатися в карантин, що діє за принципом роздільного зберігання або за рахунок організаційних заходів, і утримуватися в ньому до отримання дозволу на використання або реалізацію.

Приймання закупуваної проміжної та нерозфасованої продукції проводять відповідно до правил, що діють для вихідних матеріалів.

Усі матеріали і продукцію слід зберігати у відповідних умовах, встановлених виробником, у певному порядку, що забезпечує поділ за серіями і встановлену черговість використання складських запасів.

Слід проводити перевірки виходів і матеріального балансу, щоб переконатися у відсутності розбіжностей із допустимими межами.

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		64

Не допускається одночасне або послідовне проведення операцій з різними продуктами в одному й тому самому приміщенні, за винятком тих випадків, коли не існує ризику переплутування або перехресної контамінації.

Продукція і матеріали повинні бути захищені від мікробної та іншої контамінації на всіх стадіях виробництва.

Під час роботи з сухими матеріалами та продукцією необхідно вживати особливих запобіжних заходів щодо запобігання утворенню та поширенню пилу. Це особливо важливо під час роботи з високо активними та сенсibiliзуючими речовинами.

Протягом усього часу процесу виробництва всі використовувані матеріали, тара для нерозфасованої продукції, основні одиниці устаткування і, за необхідності, приміщення повинні бути марковані етикетками або в інший спосіб із зазначенням вироблюваної продукції або матеріалів, які обробляють, а також їхнього дозування (де це може бути застосовано) і номера серії. Там, де це прийнятно, таке маркування повинне також вказувати стадію технологічного процесу.

Етикетки, прикріплені до контейнерів, обладнання або приміщень, мають бути чіткими, однозначними, встановленої на підприємстві форми. Часто корисно на додаток до інформації на етикетках для зазначення статусу (наприклад: у карантині, прийнято, відхилено, чисте тощо) використовувати кольори. Слід контролювати правильність з'єднання трубопроводів та інших частин обладнання, що застосовуються для транспортування продукції з однієї зони в іншу.

Не допускаються будь-які відхилення від інструкцій або процедур. Якщо відбулося відхилення від них, то воно повинно бути письмово санкціоноване особою, яка має відповідні повноваження, із залученням за необхідності підрозділу контролю якості.

У виробничі приміщення може входити тільки персонал, який має право доступу до них.

									Арк.
									65
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ				

9 ПЛАН ЦЕХУ ІЗ КОМПАНУВАННЯМ ОБЛАДНАННЯ

Виробництво таблеток здійснюється у цеху твердих лікарських форм ТЛФ представлена на рисунку 9.1

Характеристика виробничих приміщень представлена в таблиці 9.1

Таблиця 9.1 - Характеристика виробничих приміщень

Назва приміщення	Технологічні блоки	Клас чистоти	Категорія за НАПБ	Клас зон за ПУЕ	Додаткові вимоги
Санвузол	101	-			
Гардеробна для жінок	102	-			
Гардеробна для чоловіків	103	-			
Підготовча кімната	104	D			
Кімната для приготування зволожувача	105	D			
Кімната для гранулювання	106	D			
Кімната для опудрення гранулята	107	D			
Кімната для таблетування	108	D			
Кімната для упаковки таблеток в блістери	109	D			
Кімната для упаковки в коробки та ящики	110	D			

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		66

Продовження таблиці 9.1

1	2	3	4	5	6
Карантинний склад	111	D			
Кімната начальника цеху	113	-			
Кімната майстрів	114	-			
Коридор	115				

10 ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

Оцінка економічного ефекту від переоснащення цеху для виробництва таблеток «Хлорофіліпт», по 0,025 г №10 у блістерах, що виробляє ТОВ ОЗ «ГНЦЛС», м. Харків.

Режим роботи цеху, що виробляє даний лікарський засіб, є зупинним. Цех працює у 3 зміни з тривалістю 8 годин.

Баланс часу роботи обладнання приведений у таблиці 1

Таблиця 10.1 - Баланс часу роботи обладнання

Фонд часу роботи обладнання	Мовні позначки	Показники	
		дні	години
Календарний	Фк	365	8760
Неробочий час:			
а) вихідні дні	Фвих	104	2496
б) святкові дні	Фсвят	12	288
Номінальний	Фн	249	5976
Зупинки:			
а) на ремонт	Фрем	30	720
б) з технологічних причин	Фтех	-	-
Ефективний час роботи обладнання	Фе	219	5256

Виробнича потужність цеху:

$$M = 1 \times 16000 \times 5256 = 84096000 \text{ таб. /рік.}$$

За даними розрахунку, потужність цеху достатня для запланованого обсягу виробництва лікарського засобу таблеток «Хлорофіліпт», по 0,025 г №10 у блістерах.

В цеху крім таблеток «Хлорофіліпт» виробляється ще низка препаратів.

Питома вага таблеток «Хлорофіліпту» складе:

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		68

$$\alpha = \frac{1400000}{84096000} \times 100 = 1,7\%$$

Вартість будівель та споруд приймається на рівні первинної вартості.

Вартість обладнання розраховуємо на основі діючих ринкових цін та специфікації, складеної при його виборі (табл. 10.2).

Таблиця 10.2- Специфікація та вартість обладнання

Найменування обладнання	Кількість одиниць обладнання, шт	Вартість одиниці обладнання, грн	Загальна вартість обладнання, грн
Ваги платформні електричні	1	1840	1840
Ваги платформні електричні	1	3000	3000
Ваги електронні	1	3500	3500
Реактор	1	1800000	1800000
Вертикальний гранулятор-сушарка *	1	2500000	2500000
Контейнер-змішувач	1	1000000	1000000
Таблет.машина	1	2300000	2300000
Блістер машина	1	1700000	1700000
Картонуючий апарат	1	1500000	1500000
Пакувальний апарат	1	1200000	1200000
Усього	10		12008340

При визначенні підсумкової вартості основного обладнання необхідно врахувати і вартість неврахованого обладнання, яке складає 20% від вартості основного обладнання. Результати розрахунку вартості обладнання і вартості будинків і споруд наведені в табл. 10.3.

Таблиця 10.3 - Підсумкова вартість основних засобів

№	Найменування статті	Вартість обладнання, грн	Пояснення
1	2	3	4
1	Вартість основного обладнання	12008340	Табл. 2
1.1	в т. ч. вертикальний гранулятор-сушарка	2500000	Табл.2
2	Невраховане обладнання	2401668	20 % від стр. 1
2.1	в т. ч. вертикальний гранулятор-сушарка	500000	20 % від стр. 1.1
3	Всього	14410008	стр.1 + стр. 2
3.1.	в т. ч. вертикальний гранулятор-сушарка	3000000	стр.1.1+стр. 2.1
4	Будинки та споруди	1000000	
5	Всього	15410008	стр. 3 + стр. 4

Отже, вартість основних засобів після переоснащення цеху складає 14410008грн., в т. ч. вартість нового обладнання – 3000000 грн. Зміна вартості основних засобів після переоснащення наведена у табл. 10.4.

Таблиця 10.4 - Розрахунок зміни вартості основних засобів після переоснащення

№ п/п	Об'єкт	Вартість, грн		Приріст, грн
		за даними підприємства	за даними проекту	
1	Будівлі і споруди	1000000	1000000	0
2	Обладнання	11410008	14410008	+3000000
4	Всього	12410008	15410008	+3000000

Для розрахунку фонду оплати праці необхідно розрахувати баланс робочого часу робітника (табл. 10.5.)

										Арк.
										70
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ					

Таблиця 10.5 - Баланс робочого часу робітника

Витрата часу	Умовні по- значення	Показники	
		Дні	Години
1	2	3	4
Календарний фонд робочого часу	$\Phi_{\text{к}}$	365	2920
Кількість вихідних днів	$\Phi_{\text{вих}}$	104	832
Кількість святкових днів	$\Phi_{\text{празд}}$	12	96
Кількість неробочих днів	$\Phi_{\text{н.р.}}$	116	928
Номінальний фонд робочого часу	$\Phi_{\text{н}}$	249	1992
Невиходи, які плануються	$\Phi_{\text{нев}}$	35	280
Тарифні відпустки	$\Phi_{\text{отп}}$	24	192
Хвороби	$\Phi_{\text{бол}}$	7,5	60
Декретні відпустки	$\Phi_{\text{отп}}$	2	16
Інші невиходи із дозволу адміністрації	$\Phi_{\text{др}}$	1,5	120
Кількість робочих днів		214	1712
Кількість передсвяткових днів, в які тривалість робочого дня зменшується на одну годину		7	7
Ефективний фонд робочого часу	$\Phi_{\text{е}}$	212	1705

Розрахунок фонду оплати праці робітників цеху.

Основна заробітна плата розраховується з урахуванням кількості робітників, ефективного фонду робочого часу одного робітника та його ставки (табл. 10.6). Додаткова заробітна плата складає 60% фонду основної заробітної плати.

										Арк.
										71
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ					

Таблиця 10.6- Розрахунок чисельності і заробітної плати основних і допоміжних робітників

Професія	Кількість робітників	Розрахунок тарифної ставки, грн.		Розрахунок фонду оплати праці, грн		
		за год.	за зміну	основна заробітна плата	додаткова заробітна плата	фонд оплати праці
1	2	3	4	5	6	7
1 Основні робітники:						
1.2 Оператор реактора	3	46,00	1104	237498	142498.9	379996,8
1.3 Оператор гранулятору-сушарки	3	46,00	1104	237498	142498.9	379996,8
1.4 Оператор конта-блендеру	3	57,00	1368	294291	176574,6	470865,6
1.5 Оператор таблетмашини	5	46,00	1840	395830	237498	633328
1.6 Оператор блістер машини	4	46,00	1472	316664	189998,4	506662,4
1.7 Оператор кортануючого апарату	3	46,00	1104	237498	142498.9	379996,8
Разом	21					2750846,4
2 Допоміжні робітники:						
Прибиральниця	3	32,00	768	165216	99129,6	264345,6
Вантажник	5	32,00	1280	275360	165216	440576
Разом						704921,6
Всього робітників	8					3455267,2

Собівартість лікарського засобу розраховується з урахуванням положень П(с)БО 16 на основі попередніх розрахунків. Розрахунок собівартості наведено в табл. 10.7 та 10.8.

Таблиця 10.7 -Розрахунок витрат на сировину та матеріали (1000 упаковок)

Найменування матеріалу	Од. вимір.	Норма витрат	Ціна за одиницю, грн	Сума, грн
1	2	3	4	5
Сировина та основні матеріали				
Кислота аскорбінова	кг	0,80175	240,0	192,42
Крохмаль картопляний	кг	0,4367	48,00	20,96
Магнію стеариновокислий	кг	0,05112	230,00	11,76
Пласдон К-17	кг	0,38366	440,00	168,81
Цукор	кг	10,8578	30,75	333,88
Спирт етил.рект. в/очист	дал	0,13213	135,00	17,84
Екстракт хлорофіліпту густий	кг	0,44318	4770,70	2144,28
Всього				2889,95
Допоміжні матеріали				
Бязь тканина бавовняна бязева	пог. м	0,16000	82,4	13,18
Гофроящик №18 (400×375×178) мм	тис. шт	0,00670	16,62	0,11
Інструкція Хлорофіліпт таблетки	тис. шт	1,00670	229,74	230,54
Клей КМЦ	кг	0,00200	63,70	0,13
Коробка Хлорофіліпт таб. №10 (250 г/м ²)	тис. шт	1,01270	2293,33	2322,46
Стрічка скоч 72×66м (логотип. червона)	шт	0,00280	23,34	0,07
Стрічка скоч 72мм 120м (логотип)	шт	0,08160	61,931	4,96
Номера укладальників-пакувальників	тис. шт	1,01940	5,10	5,20

1	2	3	4	5
ПВХ 190×0,3 прозора	кг	3,90000	153,86	600,05
Прокладка 390×365	тис. шт	0,01340	2280,00	29,64
Фольга Хлорофіліпт таб. № 10(190×0,02)	кг	0,54500	378,60	204,44
Етикетка групова	тис. шт	0,00730	402,50	2,81
Всього				3413,59
Разом				6303,54

Таблиця 10.8 -Проектна калькуляція собівартості лікарського засобу. Найменування виробу – таблеток «Хлорофіліпт», по 0,025 г №10 у блістерах.

Калькуляційна одиниця – 1000 упаковок

№ п/п	Статті витрат	Сума, грн
1	2	3
1	Сировина та основні матеріали	2889,95
2	Допоміжні матеріали	3413,59
3	Транспортно-заготівельні витрати	315,18
4	Електроенергія на технологічні потреби	849,50
	Всього	7468,22
5	Заробітна плата	4506,45
5.1	Основна заробітна плата	2818,40
5.2	Додаткова заробітна плата	1691,05
5	Єдиний соціальний внесок	991,32
6	Загальновиробничі витрати	8455,20
7	Виробнича собівартість	21421,91
8	Адміністративні витрати	7326,80

										Арк.
										74
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ					

1	2	3
9	Витрати на збут	1127,20
10	Інші операційні витрати	2394,09
11	Повна собівартість	32270
12	Договірна ціна	35500
13	Рентабельність ,%	10

Порівняльний аналіз собівартості продукції за поточними даними компанії та проектом з переоснащення цеху наведено у табл. 10.9.

Таблиця 10.9 - Аналіз зміни собівартості лікарського засобу таблеток «Хлорофіліпт», по 0,025 г №10 у блістерах

Статті витрат	За даними підприємства	За даними проекту	Зміна
Сировина і матеріали	2889,95	2889,95	-
Допоміжні матеріали	3413,59	3413,59	-
Транспортно-заготівельні витрати	315,18	315,18	-
Електроенергія на технологічні потреби	852,16	849,50	-2,66
Основна і додаткова заробітна плата	4511,63	4506,45	-5,18
Єдиний соціальний внесок	992,42	991,32	-1,1
Загальновиробничі витрати	8470,74	8455,20	-15,54
Виробнича собівартість	21446,39	21421,91	-24,48
Адміністративні витрати	7340,27	7326,80	-13,47
Витрати на збут	1129,27	1127,20	-2,07
Інші	-	2394,09	-
Повна собівартість	32310,02	32270	-40,02

З наведених даних видно, що у результаті переоснащення обладнання в цеху виробнича собівартість знизиться на 24,48 грн., відповідно, повна собівартість на 40.02 грн. за 1000 упаковок лікарського засобу.

Прибуток до реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(35500-32310,02) \times 1400,0 = 4465972 \text{ грн}$$

Прибуток після реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(35500-32320,00) \times 1400,0 = 4522000 \text{ грн.}$$

Приріст прибутку

$$4522000 - 4465972 = 56028 \text{ грн}$$

Продуктивність праці до реалізації заходу дорівнює:

$$V_{\text{п}} = 35500 \times 1400,0 / 24 = 2070833 \text{ грн./чол.}$$

Продуктивність праці після реалізації заходу дорівнює:

$$V_{\text{п}} = 35500 \times 1400,0 / 21 = 2366666 \text{ грн./чол.}$$

Строк окупності дорівнює:

$$T = 3000000 \times 0.016 / 56028 = 0,9 \text{ року.}$$

Чистий приведений дохід:

$$NPV = 56028 - 3000000 \times 0,016 = 8028 \text{ грн.}$$

Основні техніко-економічних показники проєктованого об'єкту наведені в табл. 10.10.

Техніко-економічні розрахунки переоснащення цеху з виробництва лікарського засобу таблеток «Хлорофіліпт», по 0,025 г №10 у блістерах. свідчать про те, що:

- чистий приведений дохід за проєктом складе 8028 грн.
- техніко-економічні заходи окупаються за 0,9 року;
- продуктивність праці збільшиться на 295833 грн/чол;
- прибуток збільшиться на 56028 грн

										Арк.
										76
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ					

Таблиця 10.10- Основні техніко-економічні показники проектного об'єкту

№ п/п	Показники	Од. вим.	Діюче виробництво	Проектоване виробництво
1	2	3	4	5
1	Річний випуск	тис. упаковок	1400,0	1400,0
2	Капітальні витрати, пов'язані з впровадженням техніко-економічних заходів з урахуванням частки лікарського засобу	грн.	-	48000
6	Кількість працюючих:	чол.	32	29
7	- основні робітники	чол.	24	21
8	- допоміжні робітники	чол.	8	8
9	Продуктивність праці	тис. грн./чол.	2070,8	2366,6
10	Повна собівартість препарату	грн./тис. уп	32310,02	32270
11	Ціна відпускна	грн./тис. уп.	35500	35500
12	Прибуток	тис. грн	4465,9	4522,0
13	Рентабельність препарату	%	9,98	10
14	Чистий приведений ефект	грн.	---	8028
15	Строк окупності проєктованих заходів	рік	---	0,9

Згідно цих даних виробництво лікарського засобу таблеток «Хлорофіліпт», по 0,025 г №10 у блістерах є економічно вигідним.

										Арк.
										77
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.12.00 000 ПЗ					

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз ринку рослинних препаратів, що застосовуються для лікування респіраторних захворювань.

Дослідження фармацевтичного ринку показало, що серед антисептичних препаратів, що застосовують при лікуванні респіраторних захворювань переважають тверді лікарські форми. Практично половину (54%, 90 найменувань) усієї номенклатури займають таблетки для розсмоктування, далі йдуть пастилки (16%, 14 найменувань).

Поширеність цих ЛФ може бути пов'язана з тим, що таблетки для розсмоктування діють практично одразу після початку застосування, рівномірно розподіляються і дають змогу діючій речовині чинити лікувальний ефект на всю поверхню слизової оболонки глотки, включаючи навіть важкодоступні ділянки. Крім того, у таблеток для розсмоктування того, у таблеток для розсмоктування і пастилок найбільша тривалість дії активних компонентів серед усіх форм випуску.

Серед таблеток для розсмоктування і пастилок переважають зарубіжні лікарські препарати - їхня частка становить 75,76%, частка таблеток для розсмоктування вітчизняного виробництва всього 24,24%.

2. Узагальнено вимоги до таблеток як лікарської форми. Дана характеристика сучасним видам таблеток та методам їх виробництва.

3. Проаналізовано види обладнання, що застосовуються при виробництві таблеток, зокрема на стадії вологої грануляції.

4. Обґрунтовано вибір обладнання - вертикального гранулятора-змішувача з можливістю сушіння грануляту, з метою технічного переоснащення виробництва таблеток «Хлорофіліпт».

5. Розроблено технологічну та апаратурну схеми виробництва.

6. Проведено техніко-економічні розрахунки проекту, які свідчать про те, що запропоновані у роботі заходи щодо технічного переоснащення ви-

										Арк.
										78
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

робництва таблеток «Хлорофіліпт» дозволять скоротити кількість робітників, збільшити продуктивність праці, зменшити повну собівартість продукції.

Також техніко-економічні розрахунки переоснащення цеху з виробництва лікарського засобу таблеток «Хлорофіліпт», по 0,025 г №10 у блістерах. свідчать про те, що чистий приведений дохід за проектом складе 8028 грн., техніко-економічні заходи окупаються за 0,9 року; продуктивність праці збільшиться на 295833 грн/чол; прибуток збільшиться на 56028 грн

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		79

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрійчук Я.Р., Давтян ЛЛ. Технологічні аспекти отримання жувальних таблеток з екстрактом вівса та кверцетином. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2014;3(16):4-7.
2. Барчук ОЗ, Грошовий ТА, Заліська ОМ, Шалата ВЯ. Вивчення впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток екстракту чорниці листя, екстракту козлятника трави та таурину, отриманих методом прямого пресування. Фармацевтичний часопис. 2018;1:47-56. doi: 10.11603/2312-0967.2018.1.8609
3. Барчук ОЗ, Грошовий ТА, Заліська ОМ, Шалата ВЯ, Рев'яцький Ю. Розробка оптимального складу та технології таблеток екстракту трави козлятника, екстракту листя чорниці та таурину методом прямого пресування. Фармацевтичний часопис. 2017;4:30-40. doi: <http://dx.doi.org/10.11603/2312-0967.2017.4.8352>
4. Баула ОП, Деркач ТМ. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2017;2:79-86. doi: 10.11603/2312-0967.2017.2.7816
5. Белей НМ, Грошовий ТА, Белей СЯ. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 26. Таблетки для розжовування: характеристика, класифікація, методи одержання. Фармацевтичний часопис. 2016;4:85-90. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.4.7130>.
6. Виробництво лікарських засобів рослинного походження. Додаток 7. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. [Інтернет]. 2015. Доступно з: http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
7. Вронська Л.В, Демчук МБ, Гордієнко ОІ, Грошовий ТА. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 16. Запатентовані технології ородисперсних табле-

										Арк.
										80
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

8. Гордієнко ОІ, Грошовий ТА. Вивчення впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості порошкових мас і таблеток із рослинними екстрактами та ефірною олією. Фармацевтичний журнал. 2021;76(1):35-42. doi: 10.32352/0367-3057.1.21.04
9. Грошовий ТА, Демчук МБ, Белей НМ, Найда ЮВ, Павлюк БВ. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 1. Фармацевтичний часопис. 2020;2:101-10. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.112044>
10. Грошовий ТА, Демчук МБ, Белей НМ, Павлюк БВ, Фізер ЛВ. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 2. Фармацевтичний часопис. 2020;3:70-9. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11428>
11. Грошовий ТА, Демчук МБ, Павлюк БВ, Белей НМ, Фізер ЛВ, Маланчук НВ. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. Повідомлення 3. Фармацевтичний часопис. 2021;1:76-85. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.1.11938>
12. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України. 2-е вид. Т. 1. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. 1128 с.
13. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України. 2-е вид. Т.2. Харків, 2015. 724 с.
14. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України. 2-е вид. Т. 3. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. 732 с.

15. Державний реєстр лікарських засобів України [Інтернет]. [цитовано 2022 жовтня 23]. Доступно 3: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
16. ДСТУ ISO 9001:2015 (ISO 9001:2015, IDT) Системи управління якістю. Вимоги.
17. Мікробіологічне обґрунтування придатності хлорофіліпту для створення м'якої лікарської форми антиінфекційного призначення. І.Л. Дикий, В.М. Остапенко, Н.І. Філімонова, В.В. Ковальов, В.М. Ковальов. Вісник фармації. 2005. №4 (44) С. 73–76.
18. Могилюк В. Смесители-грануляторы с высоким усилием сдвига в производстве твердых лекарственных форм, разработке и масштабировании. Фармацевтическая отрасль. 2015; 2 (49).
19. Никитюк, В. Г. Оборудование на фармацевтическом предприятии. Проектирование и приемка — основные аспекты фармацевтическая отрасль. 2012. № 2(31). С. 30–38.
20. Посилкіна О. В. Методичні рекомендації до проведення розрахунків до економічної частини випускної кваліфікаційної бакалаврської роботи / О. В. Посилкіна, В. Г. Котлярова. Харків: НФаУ, 2017. 24 с.
21. Технологічне обладнання біотехнологічної і фармацевтичної промисловості: підручник для вищ. навч. закл. Л. С. Стрельников, О. І. Зайцев, О. П. Стрілець, Т. В. Крутських.– Львів: Новий Світ, 2016. 410 с.
22. Чернецька СБ, Белей НМ. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів для лікування захворювань горла. Фітотерапія часопис. 2019;1:34-7. doi: 10.33617/2522-9680-2019-1-34
23. Aamir S, Muhammad A, Ibrahim M, Asif HM, Abdul S, Ali SM, et al. Pharyngitis and sore throat: A review. African Journal of Biotechnology. 2011;10(33):6190-6197. doi: 10.5897/AJB10.2663
24. Beley SYa, Hroshovyi TA, Beley NM. Investigation of the pharmaceutical factors influence on technological properties of the compression mixture and some quality indicators of tablets based on Malva Sylvestris L. and Plantago

										162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
											82
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

Lanceolata L. dry extracts. Pharmaceutical review. 2017;4:41-9. doi 10.11603/2312-0967.2017.4.8377

25. Cianchino VA, Jofre M, Peralta C, Favier LS, Ortega CA, Cifuentes DA. A new design of silybum marianum tablets by direct compression. Research journal of life sciences, bioinformatics, pharmaceutical and chemical sciences. 2019;5(2):572-82. doi: 10.26479/2019.0502.42
26. Guidelines on good manufacturing practices for the manufacture of herbal medicines. Annex 2. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 23];1010:153-177. Available from: https://www.who.int/traditional-complementary-integrativemedicine/publications/trs1010_annex2.pdf
27. Kakar S, Singh R, Kumar S. Orodispersible tablets: an overview. MOJ Proteomics Bioinform. 2018;7(3):180-2. doi: 10.15406/mojpb.2018.07.00230

					162.01.12.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		83

ДОДАТКИ

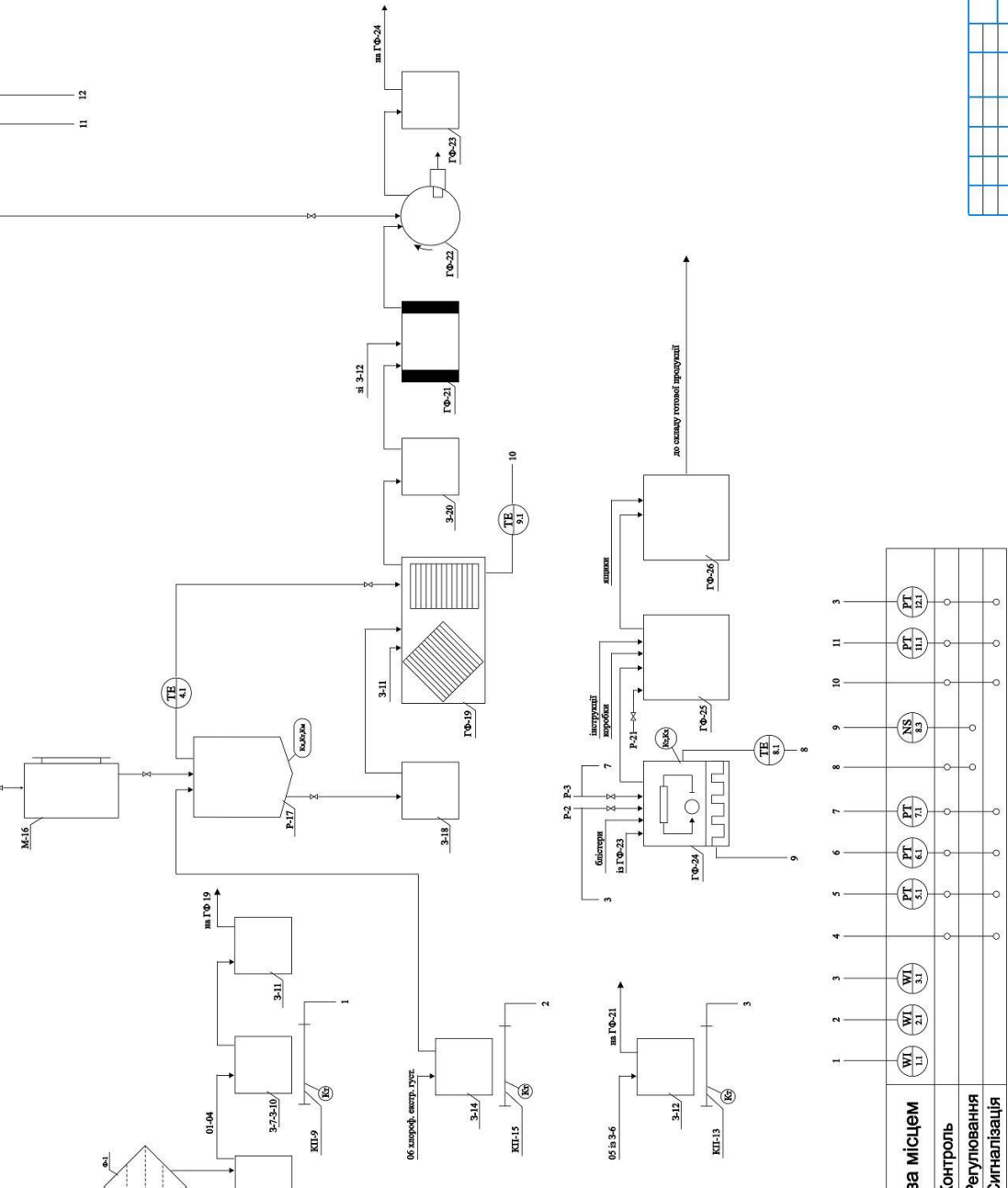
1 - Інструментальний газ
 2 - Окислювач газу
 3 - Газ
 4 - Вода

- 01 - Кромка
- 02 - Ізопропан
- 03 - Купор
- 04 - Асн ізопробана
- 05 - Метанол спиртовий
- 06 - Хлороформ, екстр. чист.

Таблиця умовних позначень	
Умовні позначення	Найменування елементів
Лінійна	Група
01	Вакуум
02	Спиртува помпа
03	Вода очищена
04	Етанол
04	Випиття загорючий

Перелік елементів схеми

Зона	Поз.	Позначення	Найменування	Кіл.	Примітка
	Ф-1		Віброисол	1	
	3-2, 3-12		З'єднання	14	
	3-14, 3-18, 3-20, 3-23				
	М-16		Вакуум	3	
	12, МП-13				
	Р-17		Міри	1	
	Р-17		Реактор-змішувач	1	
	ГФ-19		Вертисельний апаратур	1	
	ГФ-21		Комп'ютерний захис	1	
	ГФ-22		Таблеткова машина	1	
	ГФ-24		Бістерна машина	1	
	ГФ-25		Артикований автомат	1	
	ГФ-26		Пилувальний автомат	1	



Прилади за місцем	
1	WL 1.1
2	WL 2.1
3	WL 3.1
4	PT 4.1
5	PT 5.1
6	PT 6.1
7	PT 7.1
8	NS 8.3
9	NS 8.3
10	PT 10.1
11	PT 11.1
12	PT 12.1

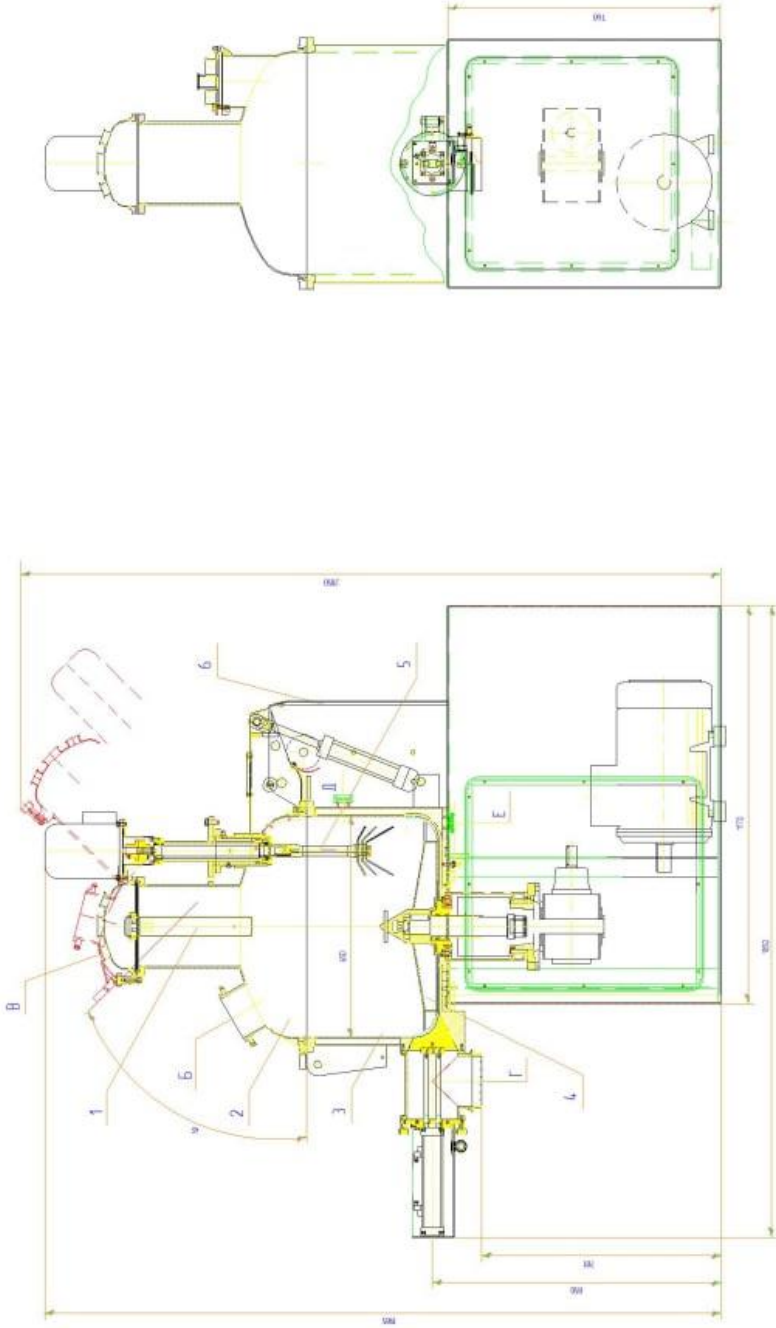
МЛК
 Р-150

Контроль
 Регулювання
 Сигналізація

Місц.	Контр.	Лист	М/Сх.	Лист	Дата	Лист	Лист

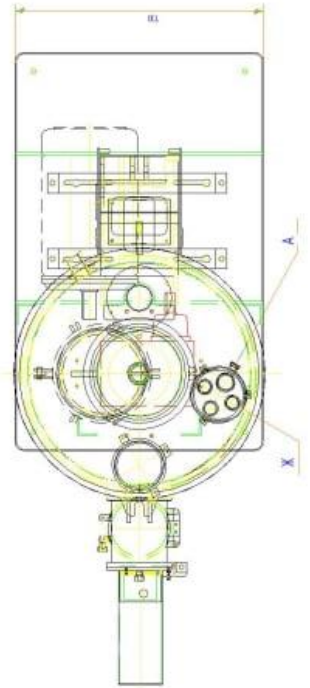
Таблиця шпунерів

Код	Назва	Д _н мм	Р _н мм
A	Водяне забірне судно	1 50	
B	Лучне забірне судно	1 50	
B	Водяне забірне судно	1 20	
Г	Водяне забірне судно	1 100	
II	Водяне забірне судно	1 20	
С	Водяне забірне судно	1 20	
X	Малі забірні судна	1 30	



Перелік складових частин

Код	Назва	Кількість	Примітки
1	Водяне забірне судно	1	
2	Лучне забірне судно	1	
3	Водяне забірне судно	1	
4	Водяне забірне судно	1	
5	Водяне забірне судно	1	
6	Водяне забірне судно	1	



Код	Назва	Кількість	Примітки
1	Водяне забірне судно	1	
2	Лучне забірне судно	1	
3	Водяне забірне судно	1	
4	Водяне забірне судно	1	
5	Водяне забірне судно	1	
6	Водяне забірне судно	1	

Національний фармацевтичний університет

Факультет Фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра Біотехнології
Ступінь вищої освіти бакалавр
Спеціальність 162 Біотехнології та біоінженерія
Освітня програма Біотехнологія

ЗАТВЕРДЖУЮ

**Завідувачка кафедри
біотехнології**

д. фарм. н., проф.

Наталя ХОХЛЕНКОВА

« 14 » вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Катерині ТРУФАНОВІЙ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

1. Тема кваліфікаційної роботи Технічне переоснащення виробництва таблеток “Хлорофіліпт”

керівник кваліфікаційної роботи Наталя ХОХЛЕНКОВА, д.фарм. н., професор.

затверджений наказом НФаУ від « 19 » жовтня 2022 року № 230

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи 02 грудня 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи об'єкт проектування – таблетки «Хлорофіліпт» по 0,025 г №10 у блістерах, виробництва ТОВ ОЗ «ГНЦЛС», основний апарат – вертикальний гранулятор-змішувач

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) вступ, маркетингові дослідження, аналітичний огляд, характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів, технологічні розрахунки, опис технологічного процесу та схеми виробництва, автоматизація технологічного процесу, контроль якості виробництва, забезпечення якості виробництва відповідно до вимог GMP, план цеху з компонуванням обладнання, економічна частина, висновок, література

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень) апаратурна схема, креслення загального вигляду апарату, план цеху

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Автоматизація технологічного процесу	Олександр МАНСЬКИЙ доцент закладу вищої освіти кафедри ТФП	24.10.2022	25.11.2022
Економічна частина	Ольга ГЛАДКОВА доцент закладу вищої освіти кафедри УЗЯФ	24.10.2022	25.11.2022

7. Дата видачі завдання 14 вересня 2022 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Робота з літературою	вересень 2022	Виконано
2	Оформлення розрахунково-пояснювальної записки	вересень 2022	Виконано
3	Оформлення графічної частини	листопад 2022	Виконано
	Здача кваліфікаційної роботи	02 грудня 2022	

Здобувач вищої освіти

(підпис)

Катерина ТРУФАНОВА

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник кваліфікаційної роботи

(підпис)

Наталя ХОХЛЕНКОВА

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

ВИТЯГ з наказу № 230
по Національному фармацевтичному університету
від 19 жовтня 2022 р.

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 162 Біотехнології та біоінженерія, освітня програма – Біотехнологія, ступінь вищої освіти – бакалавр, термін навчання – 4 р. 4 міс., заочна форма.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Труфанова Катерина Олександрівна	Технічне переоснащення виробництва таблеток "Хлорофіліпт"	Technical re-equipment of "Chlorophyllipt" tablets production	Завідувачка кафедри біотехнології, д.фарм.н, професор Хохленкова Н.В..	Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів, д.фарм.н, професор Кухтенко О.С.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Декан факультету
фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВІДГУК

керівника на кваліфікаційну роботу бакалаврського ступеня вищої освіти спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія

Катерини ТРУФАНОВОЇ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему: Технічне переоснащення виробництва таблеток "Хлорофіліпт"

Актуальність теми Таблетки, що випускаються фармацевтичною промисловістю, складають значну частину готових лікарських засобів. Промислове виробництво таблеток в усьому світі зростає. У наш час розробляють та удосконалюють технологію виробництва таблеток, які займають найбільший відсоток від усіх лікарських форм. Вимоги GMP рекомендують проводити технологічні процеси отримання твердих лікарських форм у обладнанні, де можливе послідовне проведення декількох операцій в одному робочому об'ємі. Таким чином, питання, пов'язані із вдосконаленням виробництва таблеток, є актуальними на сьогоднішній день.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість У роботі проведено технічне переоснащення виробництва таблеток «Хлорофіліпт», направлене на поліпшення якості кінцевого продукту та зменшення технологічного циклу процесу, за рахунок заміни декількох видів обладнання на вертикальний гранулятор-змішувач-сушарку. Окрім автоматизації процесу ця заміна призведе до скорочення часу процесу, зменшенню витрат сировини та підвищення прибутку, що підтверджено техніко-економічними розрахунками.

Оцінка роботи У роботі розглянуті всі необхідні розділи: маркетингові дослідження, аналітичний огляд, опис технологічного процесу; представлені технологічні розрахунки: матеріального балансу, основного та допоміжного обладнання, запропонованого гранулятора; за всіма вимогами виконанні необхідні креслення: технологічної схеми, апаратурної схеми, плану цеху, загальний вигляд вертикального гранулятора.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до інженерних та технологічних вимог до кваліфікаційних робіт бакалавра. Дана кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії, а її автор заслуговує присвоєння кваліфікації «бакалавр з біотехнологій та біоінженерії».

Керівник _____

(підпис)

Наталя ХОХЛЕНКОВА

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

" 28 " листопада 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу Катерини ТРУФАНОВОЇ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему Технічне переоснащення виробництва таблеток «Хлорофіліпт»

Актуальність теми Таблетки та капсули є найбільш часто використовуваними лікарськими формами. Пряме таблетування і пряме капсулювання, що передбачають тільки змішування компонентів лікарської форми безпосередньо перед таблетуванням і капсулюванням, - найкращі методи виробництва. Однак у технологічному процесі випуску твердих ЛФ виробники вдаються до стадії вологої грануляції. Тому, тема випускної кваліфікаційної роботи, а саме технічне переоснащення виробництва таблеток «Хлорофіліпт» саме на стадії грануляції та сушки гранулята, є актуальною.

Теоретичний рівень роботи У роботі на достатньо високому теоретичному рівні розглянуто потреби фармацевтичної галузі промисловості у якісних таблетованих препаратах та їх виробництво, проаналізовано технології та обладнання, що використовуються у їхньому виробництві, сировину та допоміжні матеріали, нормативну базу згідно якої сьогодні відбувається виробництво даної групи препаратів в нашій країні.

Пропозиції автора по темі дослідження У кваліфікаційній роботі наведено характеристику таблеток як лікарської форми, обладнання, що використовується при їх виробництві, представлено технологічну та апаратурну схеми із описом технологічного процесу, розраховано технологічне обладнання. У роботі запропоновано впровадити на стадії отримання таблеткової маси використання сучасного комплексного обладнання - вертикального гранулятора-змішувача-сушарку. Дана заміна дозволить скоротити час процесу, зменшити витрати сировини та підвищити рентабельність виробництва

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість Пропозиції автора щодо технічного переоснащення стадії гранулювання можуть бути використанні на виробництві для покращення параметрів виробництва, зниження витрат, поліпшення якості продукції, збільшення обсягів виробництва.

Недоліки роботи Необхідно звернути увагу на оформлення списку літературних джерелі.

Загальний висновок і оцінка роботи Робота містить всі необхідні розділи, розрахунки та креслення, виконана відповідно до вимог та може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії.

Рецензент _____

(підпис)

професор Олександр КУХТЕНКО

(вчене звання, Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«29» листопада 2022 р.

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 5

«30» листопада 2022 року

м. Харків

Засідання кафедри біотехнології

Голова: завідувачка кафедри, доктор фармацевтичних наук, професор Наталя ХОХЛЕНКОВА.

Секретар: доцент закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО.

ПРИСУТНІ: завідувачка кафедри Наталя ХОХЛЕНКОВА, професор закладу вищої освіти Леонід СТРЕЛЬНИКОВ, професор закладу вищої освіти Оксана СТРИЛЕЦЬ, доцент закладу вищої освіти Ольга КАЛЮЖНАЯ, доцент закладу вищої освіти Микола РИБАЛКІН, доцент закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО, доцент закладу вищої освіти Наталія ДВІНСЬКИХ.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії випускних кваліфікаційних робіт.

І. СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології і біоінженерія» ОП «Біотехнологія» заочної форми 5 курсу 1 групи Катерину ТРУФАНОВУ з доповіддю на тему «Технічне переоснащення виробництва таблеток «Хлорофіліпт»» (керівник- завідувачка кафедри біотехнології Наталя ХОХЛЕНКОВА).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

завідувачка кафедри,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Наталя ХОХЛЕНКОВА

(підпис)

Секретар

доцент закладу вищої освіти

Юлія АЗАРЕНКО

(підпис)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Катерина ТРУФАНОВА
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 16 Хімічна та біоінженерія
спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія
Освітньою програмою Біотехнологія
на тему: «Технічне переоснащення виробництва таблеток “Хлорофіліпт”»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ Наталія ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Катерина ТРУФАНОВА рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему: «Технічне переоснащення виробництва таблеток “Хлорофіліпт”»

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Наталя ХОХЛЕНКОВА

“28” листопада 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Катерина ТРУФАНОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри біотехнології _____ Наталя ХОХЛЕНКОВА

“30” листопада 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 07 » грудня 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор біологічних наук

_____ / Ігор ТРУТАСВ /