

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **ТЕХНІЧНЕ ПЕРЕОСНАЩЕННЯ ВИРОБНИЦТВА СУПОЗИТОРІЇВ З ЕКСТРАКТОМ ЧИСТОТІЛУ**

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

Анастасія ШУСТОВА

Керівник: завідувачка кафедри біотехнології, д.фарм.н., професор Наталя ХОХЛЕНКОВА

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

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена удосконаленню виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу виробництва ПАТ «Монфарм». Проаналізовано дані літератури щодо історії застосування супозиторіїв, розглянуто асортимент супозиторних основ. Дана характеристика сучасного обладнання, яке використовується при промисловому виробництві супозиторіїв.

У технологічній частині описані стадії технологічного процесу виробництва, дана характеристика обладнання, устаткування та засобів автоматизації, наведено графічний матеріал.

В роботі запропоноване технічне переоснащення стадії дозування та формування супозиторіїв шляхом заміни автоматичної лінії розливу супозиторіїв.

Техніко-економічними розрахунками підтверджена доцільність впровадження запропонованих заходів.

Ключові слова: супозиторії, екстракт чистотілу, автоматична лінія.

ANNOTATION

The qualification work is dedicated to the improvement of the production of suppositories with celandine extract produced by PJSC "Monfarm".

The literature data on the history of suppositories application are analyzed, the range of suppository bases is considered. The characteristics of modern equipment used in the industrial production of suppositories are given.

In the technological part the stages of the technological process of production are described, the characteristics of the facilities, equipment and automation facilities are given, graphic material is given.

The paper proposes technical re-equipment of the stage of dosing and forming suppositories by replacing the automatic filling line of suppositories.

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

Keywords: suppositories, celandine extract, automatic line.

<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>78</i>	
	<u>Конструкторські документи</u>			
<i>Виробництво супозиторіїв з екстрактом чистотілу</i>	<i>Технологічна схема</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
<i>Те ж</i>	<i>Апаратурна схема</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
<i>Автоматична лінія для роз- ливу супозиторіїв</i>	<i>Креслення загального вигляду апарату</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
	<u>Проектна документація для будівництва</u>			
<i>Цех з виробництва м'яких 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>	

162.01.01.00 000 ВР

<i>Змн</i>	<i>Арк</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>		<i>Шустова</i>			<i>Виробництво супозиторіїв з екстрактом чистотілу</i>	<i>Лист</i>	<i>Арк</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Перев.</i>		<i>Хохленкова</i>					<i>1</i>	<i>1</i>
<i>Н. контр.</i>		<i>Калюжная</i>			<i>Відомість роботи</i>	<i>НФаУ кафедра БТ</i>		
<i>Утв.</i>		<i>Хохленкова .</i>						

ЗМІСТ

Вступ.....	3
1 Маркетингові дослідження.....	5
2 Аналітичний огляд.....	9
3 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	33
4 Технологічні розрахунки.....	35
5 Схеми виробництва та опис технологічного процесу.....	45
6 Контроль якості виробництва	54
7 Автоматизація технологічного процесу	57
8 Забезпечення якості виробництва згідно вимог GMP.....	61
9 План цеху із компонуванням обладнання.....	65
10 Економічна частина.....	67
Загальні висновки.....	77
Список літературних джерел.....	79
Додатки	

					<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>Шустова</i>				<i>Виробництво супозиторіїв з екстрактом чистотілу</i>		<i>Літ.</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Перевірів</i>	<i>Хохленкова</i>						2	78	
<i>Н. контр.</i>	<i>Калюжная</i>				<i>Пояснювальна записка</i>				
<i>Затвердив</i>	<i>Хохленкова</i>				<i>НФаУ Кафедра біотехнології</i>				

ВСТУП

Актуальність теми. Супозиторії, будучи однією з найдавнішою лікарською формою, нині не втрачають своєї актуальності та практичної значущості через технологічність та ефективність. Варіювання фармацевтичних факторів дозволяє регулювати характеристики цієї лікарської форми в потрібних межах, забезпечуючи високу терапевтичну ефективність фармацевтичних субстанцій з різними фізико-хімічними характеристиками (розчинність, проникність та ін.) шляхом введення, альтернативному пероральному.

За темпами зростання виробництво супозиторіїв в Україні не відстає від загальних трендів розвитку українського фармацевтичного ринку. Завдяки зусиллям науковців з'явилися нові групи супозиторіїв (насамперед з імунотропною активністю, для лікування захворювань передміхурової залози, дисбактеріозу та ін.).

У зв'язку з тим, що супозиторії продовжують досить широко використовуватися в Україні, їх ринок може розглядатися як один з перспективних напрямів розвитку вітчизняного виробництва, чим і обумовлена актуальність даної кваліфікаційної роботи.

Мета роботи - аналіз технологічного процесу виробництва «Супозиторіїв з екстрактом чистотілу», обґрунтування вибору обладнання з метою удосконалення виробництва.

Завдання для досягнення мети:

- провести аналіз фармацевтичного ринку супозиторних лікарських засобів;
- проаналізувати асортимент сучасних супозиторних основ;
- проаналізувати види обладнання, що застосовуються при виробництві супозиторіїв;
- обґрунтувати вибір обладнання з метою технічного переоснащення виробництва «Супозиторіїв з екстрактом чистотілу».

									Арк.
									3
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

162.01.01.00 000 ПЗ

1 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обсяг виробництва лікарських засобів визначається потребами фармацевтичного ринку. Важливим інструментом вивчення ринку та впливу на нього з метою полегшення вирішення завдань, що стоять перед економічними суб'єктами, є маркетинг.

Ключовим моментом маркетингових досліджень є вивчення асортименту ЛЗ. Його повнота, рівень оновлення відіграють важливу роль і враховуються як при призначенні, так і при виборі лікарських препаратів (ЛП).

Основним методом вивчення фармацевтичного ринку є контент-аналіз, тобто метод кількісного аналізу документів, що дозволяє отримати детальне уявлення про обрану групу товару або терапевтичну групу ЛЗ. Як основні документи використовуються реєстри лікарських засобів, реєстри, монографії, довідники та інша література.

Найчастіше використовують офіційне дані – Державний реєстр лікарських засобів України, який періодично переглядається та розширюється за рахунок реєстрації нових ліків. Вивчення номенклатури ЛЗ, включених до Держреєстру, дозволяє отримати характеристику обраного асортименту у ретроспективі [8].

Аналіз фармацевтичного ринку супозиторних лікарських засобів станом на 10 листопада 2021 р. показав, що в Україні зареєстровано 142 найменування супозиторіїв, з них 33,2% вітчизняного та 66,8% – іноземного виробництва.

Найбільша кількість супозиторіїв - вітчизняного виробництва. Виробництвом супозиторіїв займаються наступні вітчизняні виробники: ПАТ “Монфарм”, м. Монастирище, Черкаська обл., АТ “Лекхім-Харків”, м. Харків, ТОВ “Фармекс Груп”, Київська обл., м. Бориспіль, Спільне українсько-іспанське підприємство “Сперко Україна”, м. Вінниця, ПрАТ “Біофарма”, м. Київ, ТОВ Науково-виробнича компанія “Інтерфармбіотек”, м. Київ та ЗАТ НВЦ «Дарниця» (рис. 1.1).

										Арк.
										5
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.01.00 000 ПЗ

нами: протиалергічними, m-холіноблокаторами (по 0,2%), протимігренозними, вітамінами, МІБП (бактеріофаги, еубіотики) (по 0,4%).

Відповідно до системи терапевтичної класифікаційної АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) в асортименті супозиторних ЛЗ переважають препарати групи С 05А Х03 (Інші засоби для лікування геморою та анальних тріщин для місцевого застосування; інші препарати, комбінації) – 17 найменувань, N 02В Е01 (Парацетамол) – 13 найменувань та А 06А Х01 (Гліцерол) – 10 найменувань.

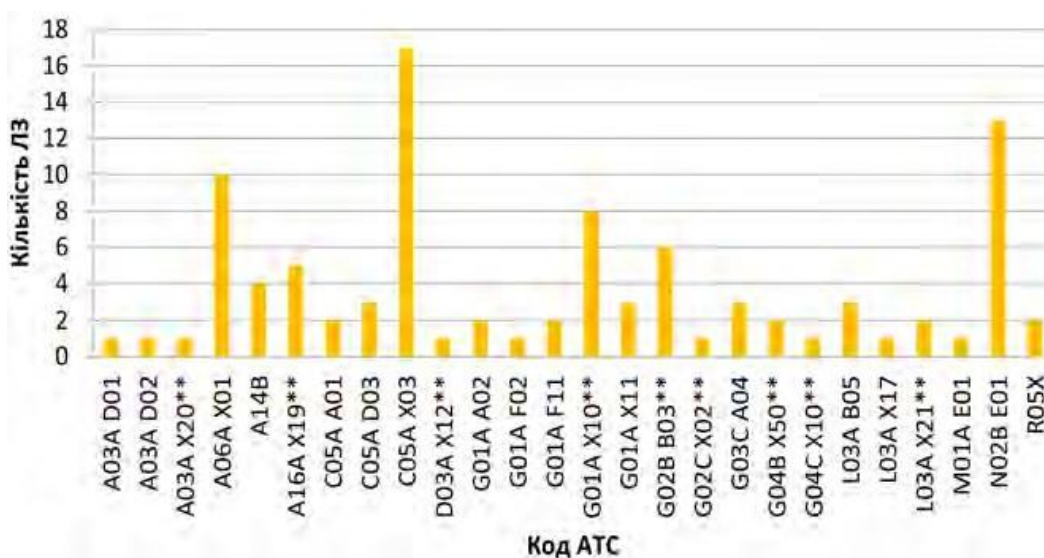


Рис. 1.2. Кількість супозиторних лікарських засобів за класифікацією АТС

Порівняно невелику кількість складають супозиторії зі спазмолітичними (2,3%), протівірусними (1,3%) лікарськими речовинами.

Особливої уваги привертають багатокомпонентні супозиторії, які є більш ефективними у порівнянні з монокомпонентними.

Кількість комбінованих супозиторіїв складає 23 найменування (22,8% від загального асортименту), з них, 17 найменувань застосовуються для лікування геморою, 4 – загальнозміцнюючі, 3 – використовуються при захворюваннях передміхурової залози та 2 – антисептичні засоби, що використовуються у гінекології.

Окремий сегмент ринку займають дитячі лікарські форми: номенклатура супозиторіїв, які використовуються у дитячій практиці нараховує 25 найменувань.

Проведено аналіз асортименту супозиторіїв, представлених на фармацевтичному ринку України. Встановлено, що частка ЛЗ закордонного походження становить майже 67 %, що значно перевищує кількість препаратів вітчизняного виробництва.

Дослідивши ректальні лікарські засоби за країною виробником, формою випуску, вмістом діючих компонентів та ціновою політикою, ми дійшли висновку, що асортимент вітчизняних супозиторіїв є недостатнім, тому актуальною є розробка нових, сучасних супозиторних форм для застосування у медичній практиці.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		8

2 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

2.1 Чистотіл великий – джерело біологічно активних речовин.

Чистотіл є відомою лікарською рослиною, яка широко використовується для приготування ряду лікарських засобів. Препарати виготовляються із коренів та надземної частини [3].

Хімічний склад трави чистотілу представлений алкалоїдами трьох основних підгруп похідних ізохіноліну: протоберберіновими (берберін, коптин), протопіновими (протопін, алокриптопін) та бензофенантретриновими (хелідонін, хелеритрин, сангвінарин).

Алкалоїди в чистотілі знаходяться як у вільному, так і у зв'язаному з кислотою хелідоновою стані. У траві в невеликих кількостях також містяться флавоноїди, кислота аскорбінова, каротин, органічні кислоти та інші біологічно активні речовини (БАР).

Із літературних даних відомо, що основною діючою речовиною чистотілу є комплекс алкалоїдів, що представлений сполуками з різною фармакологічною активністю.

Хелідонін діє подібно морфіну, визиваючи спочатку пригнічення, а потім параліч центральної нервової системи (ЦНС). У медицині застосовують солі хелідоніну (солянокислу, фосфорнокислу, сірчанокислу) як знеболювальний і спазмолітичний засіб. Гомохелідонін відомий як сильний місцевий анестетик, однак застосування в медицині не знайшов, так як є судомною отрутою. Алкалоїди хелідонін, гомохелідонін і метоксихелідонін є митозними отрутами і здатні затримувати ріст пухлин [3, 16].

Сангвінарин і хелеритрин визивають короткочасне пригнічення ЦНС із подальшим збудженням, яке пов'язане з антихолінестеразними властивостями, виявляють антимікробну активність. Сангвінарин посилює перистальтику кишечника і секрецію слини, при місцевому застосуванні викликає подразнення слизової оболонки з подальшою анестезією. Протопін та алокрип-

									Арк.
									9
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ				

топін знижують реактивність вищої нервової діяльності, виявляють виражену протиаритмічну активність, що перевищує протиаритмічну активність хінідину та новокаїнаміду. Протопін посилює тонус гладкої мускулатури матки. Берберін має жовчогінну дію.

Монографії на траву чистотілу включені до Державної Фармакопеї СРСР XI видання (ГФ XI), Європейської Фармакопеї 4-го видання (EP) та Фармакопеї Німеччини (DAB). В усіх вищезазначених Фармакопеях трава чистотілу стандартизована за визначенням суми алкалоїдів, у перерахунку на хелідонін.

Однак деякі вітчизняні та закордонні автори стверджують, що домінуючим алкалоїдом чистотілу є коптизин. Очевидно, це пов'язано із різною сировиною, але це припущення підлягає дослідженню. Чистотіл великий і його лікарські форми широко використовуються у традиційній медицині, народній медицині, а також у гомеопатії.

Chelidonium majus L. – поширена лікарська рослина. Чистотіл росте в основному в європейській частині СНД, і трохи рідше він зустрічається у Центральній Азії. Рослина також вирощується в садах та городах.

Основними діючими речовинами трави чистотілу звичайного є алкалоїди: хелідонін, сангвінарин, хелеритрин, хелідамін, протопін, берберин, коптизин, d,l-стилопін, спартеїн. Також ЛРС містить специфічну речовину — хелідонову кислоту; фенолкарбонові кислоти: n-кумарову, кавову, ферулову; флавоноїди: рутин, у гідролізаті — кемпферол, кверцетин; дубильні речовини; органічні кислоти: лимонну, бурштинову, яблучну; сапоніни; макро- та мікроелементи [3].

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		10

лишаях, корості, шкірному свербіні, як знеболюючий засіб при опіках, як ранагоювальний засіб при гнійних ранах [3, 16, 25].

Алкалоїди чистотілу інгібують ацетилхолінестеразу та моноаміноксидазу. Хелідонін гідрохлорид використовується в ряді європейських країнах як спазмолітичний засіб, замість папаверину.

Дослідження показали, що хелідонін є потенційним терапевтичним агентом проти запальних хвороб, у яких інгібування NF-κB діяльність грає значну роль.

Екстракти рослини мають виражені протизапальні та місцевоанестезувальні властивості. Алкалоїд протопін чистотілу підвищує тонус маткової мускулатури. Берберин, що надає млечному соку чистотілу жовтий колір, чинить холеретичний вплив. β-геміхелідонін є сильною судомною отрутою. Тому препарати на основі чистотілу для зовнішнього застосування (мазі, порошки та ін.) протипоказані при епілепсії, бронхіальній астмі, стенокардії.

Алкалоїди чистотілу мають виражену цитотоксичну дію. Також надають згубну дію на пухлини головного мозку. Екстракти чистотілу виявляють радіопротективні властивості, що можна використовувати при променевої терапії пухлин.

У сучасній традиційній медицині траву чистотілу призначають у вигляді відварів (1 столову ложку трави в 1 склянці води) по 1/3 склянки, 3 рази на день, перед їжею як сечогінний, жовчогінний засіб для нормалізації менструального ритму.

Прийом усередину відвару трави надає також проносну, спазмолітичну, глістогінну дію.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						12
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

2.2. Сучасні види супозиторіїв

Аналіз даних наукових публікацій показує, що питання управління вивільненням АФІ із супозиторіїв з метою підвищення терапевтичної ефективності лікарських препаратів вирішуються, в основному, за рахунок варіювання складу допоміжних речовин та насамперед основи. Залежно від терапевтичних цілей розробляють супозиторії зі швидким або, навпаки, уповільненим вивільненням [6, 15].

Супозиторії зі швидким вивільненням

Вибудувати бажаний профіль вивільнення дозволяють технології створення двошарових супозиторіїв, зовнішній вигляд яких і спеціальна супозиторна форма, призначена для їх виготовлення, показані на рисунках 1а та 1б. Для створення зовнішнього шару спеціальні стрижні з нержавіючої сталі поміщають у форми при наповненні одним із компонентів (шарів) лікарської форми, наприклад, розплавленою гідрофільною основою. Після її застигання стрижні видаляють, порожнину всередині супозиторіїв заповнюють другим шаром, яким може служити гідрофобна частина супозиторію. АФІ вводять в обидва шари, що дозволяє вибудовувати профіль вивільнення в бажаному діапазоні [23, 24].

У літературі описані двошарові супозиторії зі швидким вивільненням, отримані методом плавлення та містять субстанцію пропранололу. Зовнішній гідрофільний шар складається з ПЕГ-4000 та ПЕГ-400 у співвідношенні 70:30. Внутрішній шар, ліпофільний, складається зі сплаву воску та гідрогенізованих миристилових ефірів оливкової олії Phytowax®, що має температуру плавлення 25 °С. В нього з метою модифікації вивільнення додавали ксантанову камедь або гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) К15 М. Активну субстанцію вводили в обидва шари.

В результаті вивчення вивільнення лікарської речовини в буфер з рН 7,4 при 37 °С встановлено, що лікарська речовина швидко протягом 30 хв повністю вивільняється з шарів супозиторію, якщо вони не містили добавок камеді та ДПМЦ. З введенням полімеру вивільнення лікарської речовини

									Арк.
									13
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ				

знижувалося. Ксантанова камедь продовжувала вивільнення ефективніше, ніж ДПМЦ.

Мукоадгезивні супозиторії

Особлива увага дослідниками приділяється мукоадгезивним властивостям супозиторіїв. Як уже повідомлялося, терапевтичний ефект лікарських засобів у цій ЛФ сильно пов'язаний з площею поверхні ректальної слизової оболонки, яка перебуває у безпосередньому контакті з рідкою супозиторною масою, а також з часом їх контакту. Однак зволожена поверхня і постійний рух слизової оболонки перешкоджають експозиції лікарських речовин і сприяють їх швидкому виведенню з організму, що може спричинити недостатню біодоступність. Підвищити рівень всмоктування АФІ через слизові оболонки можливе створенням мукоадгезивних лікарських форм [14, 20].

Автори роботи отримували мукоадгезивні супозиторії з протиблювотною лікарською речовиною, призначені для амбулаторних пацієнтів з онкологічними захворюваннями, терапія яких супроводжується побічними ефектами, зокрема нудотою. Онкологічним пацієнтам названі протиблювотні засоби вводяться або парентерально, що потребує залучення спеціально навченого медичного персоналу, або перорально, що утруднено станом хворого. Ректальний шлях введення є альтернативним і прийнятним для випадків, коли пероральне введення не є можливим через нудоту, блювоту, у несвідомому стані.

У супозиторії з інгібітором блювоти рамосетрону гідрохлоридом, отримані на основі Witepsol H-15, для поліпшення мукоадгезивних властивостей вводили Carborol® 934P. Через малу дозу лікарської речовини, яка становила 10 мг, його диспергували у розплавленій основі за допомогою ультразвуку. Вивчення фармакокінетики показало, що введення в основу вже 2% Carborol® 934P дозволяє збільшити площу під фармакокінетичною кривою (24 години) у 2,5 рази. В результаті дослідження протиблювотної активності встановлено, що розроблені супозиторії ефективно порівнюються з ін'єкційною лікарською формою.

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

Для отримання супозиторіїв пролонгованого вивільнення (SR) до складу лікарської форми додають модифікатори в'язкості, такі, наприклад, як полімери целюлози, або попередньо включають лікарські речовини мікросфери або інші носії з подальшим диспергуванням в основі. Однак, на думку авторів [18, 21], найперспективніші для отримання супозиторіїв з пролонгованим вивільненням ніосоми, що являють собою двошарові везикули. Перевагою цієї технології є те, що ніосоми не потрібно спеціально отримувати, вони утворюються мимовільно при гідратуванні певних неіонних ПАР. Тому додавання таких видів неіоногенних ПАР в основі для супозиторіїв може призвести до одержання прониосомальних структур, що формують везикули при гідратації. Крім того,

Для отримання супозиторіїв ретард з атенололом у роботі [28] використовували різні стратегії. Перша полягала у використанні ДПМЦ як модифікатора в'язкості та біоадгезивного агента. Друга – у застосуванні прониосомальної технології, яка забезпечувалася введенням в основу не-іоногенного поверхнево-активного СПЕН-60 з/без холестерину. Основами служили або гідрофільні ПЕГи, або гідрофобний Witepsol H15.

Через низький коефіцієнт розподілу та високі гідрофільні властивості атенолол вивільнявся з обох основ (близько 100% через 4 години). Супозиторії, що містять Witepsol H15 з 20% ГПМЦ, так само як і супозиторії на ПЕГ з 30% ГПМЦ, мали ефект уповільненого вивільнення. Супозиторії прониосомального типу на Witepsol (що містять СПЕН-60), так само як і містять ГПМЦ, не виявляли дратівливої дії, забезпечували повільне вивільнення та тривалий антигіпертензивний ефект атенололу, що перевищує ефект пероральних або ректальних. Додавання холестерину призводило збільшення швидкості вивільнення атенолола з обох типів основ.

Термореверсивні рідкі супозиторії (ТРРС)

Огляд сучасних супозиторних основ, що є в арсеналі виробника, свідчить про переважання ліпофільних основ [1, 13, 17]. Гідрофільні основи представлені лише трьома типами. Желатин – гліцерінова основа, описана у

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

провідних фармакопєях [17], останніми роками втрачає свої виробничі позиції; мильно-глицеринова основа має власну фармакологічну дію, через яку непридатна для введення багатьох АФІ; основи з ПЕГ виявляють осмотичну дію. Переваги гідрофільних основ, які легше вивільняють як ліпофільні, так і гідрофільні субстанції, є поштовхом для пошуку нових інгредієнтів, придатних для створення гідрофільних супозиторіїв для ректального та вагінального застосування. Прикладом таких лікарських форм можуть бути ТРРС.

Звичайні супозиторії – тверді за кімнатної температури і розплавляються при температурі тіла. Такі супозиторії при введенні дають відчуття стороннього тіла, викликають дискомфорт і можуть бути причиною відмови від їх застосування. Крім того, через високу розтіканість рідкої супозиторної маси вони можуть досягти верхніх відділів прямої кишки, що, як уже повідомлялося, призводить до потрапляння лікарської речовини в загальний кровотік і проходження через печінку.

ТРРС при зниженій температурі є рідинами, а при температурі тіла перетворюються на в'язкий гель. Таким чином, в організм їх вводять у рідкій формі, а після введення лікарська форма приймає форму гелю, залишається локалізованою в місці введення, не витікаючи з ануса і не розтікаючись до верхніх відділів прямої кишки.

Основним компонентом основ ТРРС, що забезпечує їх особливі властивості, стали розчини полуксамерів (Pluronic), які є неіонними кополімерами, що складаються з центрального гідрофобного ланцюга поліоксипропілену, обрамленого двома гідрофільними ланцюгами поліоксиетилену. Наявність гідрофільної та гідрофобної частин молекули надає цим сполукам поверхнево-активні властивості. У той же час розчини ряду полиць-самерів мають феномен термореверсивності гелеутворення, залишаючись у вигляді розчинів при низькій температурі (4 °С) і у вигляді гелів при її підвищенні (25–35 °С). До позитивних якостей плуроників належать індиферентність до слизової оболонки, задовільні характеристики вивільнення та сумісність з більшістю інгредієнтів [16, 17].

									Арк.
									16
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ				

Для забезпечення мукоадгезивних властивостей, оптимальних точок плавлення, міцності гелю та ін. характеристик до складів ТРЖ включають карбопол, альгінат натрію, ГПМЦ, метилцелюлозу (МЦ), гідроксиетилцелюлозу (ГЕЦ), полівінілпіролідон (полівінілпіролідон).

Перевагами ТРРС вважають оптимальні мукоадгезивні характеристики, достатню в'язкість гелю, відсутність дратівливої дії та високу ефективність. Отримано ТРРС із високою біодоступністю епірубіцину, диклофенаку натрію, леводропропізину, хініну.

Отримують ТРРС холодним способом методом.

На першому етапі до полімеру, лікарської речовини та інших інгредієнтів при безперервному перемішуванні додають холодну воду. Утворені суміші охолоджують до температури 4 °С і витримують протягом 14–15 годин. Після введення *in vivo* склад перетворюється на гель, так як температура ТРЖС становить 30-37 °С.

До основних показників якості ТРРС належать температура гелеутворення та міцність гелю.

Температуру гелеутворення оцінюють методом похилої трубки. 2 мл аліквоти гелю переносять у закриті пробірки, занурюють у водяну баню при 4 °С, потім температуру водяної бані підвищують з кроком в 1 °С, залишаючи врівноважуватися протягом 5 хв на кожному ступені. Фіксують точку гелеутворення, визначаючи її за нерухомістю меніска при нахилі пробірки на 90 °С.

Таким чином, досягнення останніх десятиліть у науці та технології, розвиток індустрії допоміжних речовин, успіхи біофармації, що показала взаємозв'язок фармацевтичних факторів з терапевтичною ефективністю та безпекою лікарських препаратів, стали фундаментом для модернізації традиційних лікарських форм. Супозиторії, які успішно використовуються людством протягом століть, є одним з об'єктів досліджень вчених у цьому напрямку.

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

2.3 Характеристика допоміжних речовин у складі супозиторіїв.

Основною групою допоміжних речовин (ДР) супозиторіїв є основи. Якщо в недавньому минулому головною функцією основ було створення стабільної ЛФ, твердої за кімнатної температури і рідкої при температурі тіла, і вони, по суті, служили носіями фармацевтичних субстанцій (АФІ), то в даний час підходи до функціонального призначення основ розширюються. Так, другою і дуже важливим завданням основ на сьогодні є контроль процесу вивільнення, оскільки накопичено достатньо знань для того, щоб зрозуміти їх важливу роль у забезпеченні ефективності ЛФ. Аналіз сучасних наукових публікацій та зіставлення їх даних з аналізом ринку свідчать про динаміку асортименту супозиторних основ у таблиці 1 відповідно до прийнятих класифікацій представлений короткий огляд основної номенклатури та характеристики цього класу ВР, що використовуються в даний час фармацевтичними підприємствами.

У ході вивчення номенклатури допоміжних речовин, дозволених для виготовлення та виробництва супозиторіїв, було проведено порівняльний аналіз асортименту допоміжних речовин та оцінено тенденції розвитку сегменту супозиторіїв на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Досліджений інформаційний масив містив відомості про допоміжні речовини, дозволених для застосування у технології отримання супозиторіїв, про номенклатуру лікарських препаратів у формі супозиторіїв, їх складах, торгових найменуваннях, фармакотерапевтичних групах.

Інноваційна активність вітчизняних виробників в 1990-і роки становила 36% і продовжилася в 2000-ті роки (32% інновацій). До 2010-х років український фармацевтичний ринок супозиторіїв досяг достатньої зрілості, а його структура - стабільності [2]. Разом із розширенням номенклатури суттєво змінилися композиції допоміжних речовин, які полегшують процес виробництва супозиторіїв та збільшують біодоступність лікарських препаратів.

									162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						18

Дозволені вітчизняною фармакопеею різних видань основи та інші допоміжні речовини, призначені для виготовлення та виробництва супозиторіїв, представлені у таблиці.

У 1930-ті роки відповідно до вимог ДФ VII видання дозволялося використовувати як супозиторні основи тільки масло какао, желатин-гліцеринову та мильно-гліцеринову основи. Стаття 520 «Suppositoria» містить склад желатин-гліцеринової основи: 15 год. желатину (*Gelatina alba*), 55 год. гліцерину та 90 год. води. Там же є опис технології одержання мильно-гліцеринової основи: «основу одержують розчиненням при нагріванні на водяній бані 3 ч. вугленатрієвої солі в 60 ч. гліцерину, після чого потроху додають 5 ч. стеаринової кислоти і виділення вуглекислого газу і зникнення піни масу розливають у форми».

У фармакопеї VII та VIII видань ректальні супозиторії названі «мильцями», тому що в ті роки в медичній практиці часто призначали гліцеринові свічки, виготовлені на мильно-гліцериновій основі. Дотепер гліцеринові супозиторії не втратили своєї значущості в арсеналі проносних засобів.

Фармакопея VII видання рекомендувала супозиторні основи незалежно від фізико-хімічних властивостей фармацевтичної субстанції, що обмежувало застосування супозиторіїв внаслідок несумісностей, що виникали. У фармакопеех з VII по X видання за відсутності гідної альтернативи у разі, якщо лікарем основа в рецепті не вказана, використовувалось масло какао.

Після введення Державної фармакопеї України (ДФУ) асортимент дозволених супозиторних основ у кожному наступному виданні розширювався. У ДФУ 1.2. перелік супозиторних основ стає набагато ширшим, причому він структурований на 3 групи: гідрофільні, ліпофільні та дифільні. Це дозволяє в даний час включати в супозиторії діючі речовини практично будь-якої природи і концентрації.

Впровадження в технологію супозиторіїв таких сучасних основ, як Вітепсол, Суппоцир, Маса Новата, твердий жир, поліетиленоксид та інших, обмежило застосування масла какао, що має ряд недоліків.

									Арк.
									19
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ				

Коротка характеристика основ

Традиційно найбільше застосування знаходять гідрофобні основи. Виробники випускають лінійки споріднених основ з фізико-хімічними характеристиками, що відрізняються, наприклад температурою плавлення і затвердіння. Це дозволяє вибрати оптимальну марку для кожного конкретного випадку.

Масло какао – це імпортований дорогий продукт, хімічно нестабільний у зв'язку з високим вмістом гліцеридів ненасичених жирних кислот, схильний до мікробної контамінації, прогорання і поліморфізму. Затребуваність масла какао як супозиторної основи зберігається зараз в умовах аптечного виготовлення методом ручного формування.

В даний час масло какао у промисловому виробництві використовується дуже обмежено; воно входить до складу всього 20 торгових найменувань супозиторіїв.

В якості супозиторних основ переважно застосовують замітники масла какао, зокрема, Вітепсол (Witepsol, Sasol Germany GmbH) – суміш тригліцеридів природних харчових жирних кислот C12–C18 з невеликою кількістю моно- та дигліцеридів тих же кислот. Вітепсол після плавлення швидко твердне, добре емульгує водні розчини, більше стабільний при зберіганні, однак у нього є такий недолік, як крихкість готових супозиторіїв.

Певні переваги має Супоцир (Supposire, GATTEFOSSE, Франція), а саме - він має більш високу хімічну стабільність, меншу здатність до окислення і прогоркання.

Проведений аналіз складів лікарських препаратів у формі супозиторії свідчить про переважне (біля 70%) використання у їх складі універсальних дифільних основ. Серед них 1-е місце посідає основа Вітепсол (44%), 2-ге – Супоцир (21,4%), 3-тє – твердий жир PhEur «NardFat» (його різні торгові найменування - Маса Новата, Естаріnum, Естарам та ін) - 11,0%.

Таким чином, супозиторна основа, що містить суміш три-, ді- та моногліцеридів – найбільш перспективна для використання у промисловому

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

162.01.01.00 000 ПЗ

виробництві супозиторіїв. Провідні торгові найменування твердого жиру мають у своєму ряді численні марки, різняться за змістом певних добавок, за допомогою яких виробник регулює фізико-хімічні та технологічні характеристики основи. Це дозволяє обрати оптимальну марку супозиторної основи для конкретної фармацевтичної субстанції та надає основам універсальних властивостей.

Встановлено, що до складу різних лікарських препаратів у формі супозиторії промислового виробництва, залежно від фізико-хімічних властивостей фармацевтичної субстанції входять Вітепсол марок Н-15, Н-32, Н-19, W-35, W-45, W-25, S-55, S-51, S-58, E-75, E-85 та Супоцир марок NA-15, NAS-50, NAI-25, NAI-50, AI, AM, BM, BP.

Створення дифільних основ, що являють собою власне емульсії, що містять одночасно гідрофільний та ліпофільний компоненти, не увінчалось великим успіхом через низьку стабільність композицій та проблем, пов'язаних з наявністю у ЛФ водної фази. Оптимальною стратегією виробництва таких основ до теперішнього часу стало отримання адсорбційних основ, що являють собою стабільні композиції ліпофільного компонента та емульгатора, які при виробництві ЛФ легко перетворюються на дифільну структуру. Добавки, такі як фосфоліпиди, сорбітанові ефіри та ін., покращують біофармацевтичні властивості ЛФ і значно розширюють застосування, роблячи придатними для введення як гідрофільних, так і ліпофільних активних інгредієнтів. Адсорбційні основи застосовні для виготовлення вагінальних та ректальних препаратів, що вимагають більш інтенсивного зволоження слизової, кращої диспергуючої здатності або підвищеної абсорбції. Варто відзначити, що деякі давно відомі основи застосовуються в даний час все рідше.

Еволюція номенклатури допоміжних речовин у технології супозиторіїв добре простежується в ДФУ. Вітчизняна фармакопея містить рекомендації, крім супозиторних основ, використовувати конкретні допоміжні речовини: воду, спирт, гліцерин, мигдальне масло, рідкий парафін. Також розширили цей асортимент за рахунок включення до переліку консервантів, антиоксида-

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

162.01.01.00 000 ПЗ

нтів, емульгаторів, стабілізаторів. Розширення номенклатури доступних фармацевтичних інгредієнтів дозволяє в даний час включати до складу супозиторіїв різні допоміжні речовини наступних класів: покращуючі структурно-механічні властивості добавки; стабілізатори; розчинники, солюбілізатори, пенетранти; модифікатори вивільнення; мукоадгезивні компоненти.

2.4 Промислове виробництво супозиторіїв.

Технологія отримання супозиторіїв у промисловості заснована на плавленні чи пресуванні.

При отриманні методом пресування супозиторії формуються без нагріву, шляхом стиснення охолодженої супозиторної маси, що містить суміш основи і ЛВ.

Метод плавлення знайшов ширше застосування. Він включає стадії:

- плавлення основи,
- введення в неї лікарської речовини,
- виливання супозиторіїв у форми (упаковку),
- охолодження,
- запаювання упаковки.

Сучасні автоматичні супозиторні лінії виконують до 95% всіх технологічних операцій, залишаючи оператору лише процес установки бобіни з пакувальною стрічкою, заправку стрічки в диск, що подає, і включення кнопок «старт/стоп». Вони є комплексом машин, що послідовно виконують операції наповнення супозиторною масою осередків пакувальної стрічки, охолодження, запаювання і нарізування стрипів.

Відформована бобіна у вигляді стрічки з осередками для супозиторіїв встановлюється на фіксуючі штирі, її вільний кінець заправляється в приймальний пристрій диска, що подає. Стрічка за допомогою дозатора наповнюється рідкою супозиторною масою, заздалегідь приготовленою в бункері для плавлення. Стрічка із заповненими осередками охолоджується в холодильній машині та подається на установку для запаювання упаковки. Установка для

									Арк.
									22
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

обрізки підрівнює форму первинної упаковки та нарізує її на стрипи певної довжини.

Форма супозиторіїв для вагінального або ректального введення може відрізнятися і визначається формою осередків, сформованих на стрічці.

Автоматична супозиторна лінія Pakmatik 6000 (рис.2.1) є прикладом сучасної системи виробництва супозиторіїв. Вона складається з машини для наповнення осередків упаковки, холодильника та установки для запаювання, обрізки стрічки та нарізки стрипів. За добу за допомогою обладнання Pakmatik можна виробляти до 144 тисячі супозиторіїв (від 1000 до 6000 на годину).



Рис. 2.1 Автоматична супозиторна лінія Pakmatik 6000

Наповнювальна машина автоматичної лінії є автоматизованою установкою, призначеною для подачі супозиторної маси у форми. Супозиторна маса перед надходженням в машину виготовляється у спеціальній ємності об'ємом 10 дм³ (тип GP 4) або 30 дм³ (тип GDM 30), виконаної з нержавіючої сталі (AISI 316) та з паровою сорочкою для обігріву гарячою водою. Друга ємність також з нержавіючої сталі (AISI 304), з теплоізоляцією та електричним нагрі-

									Арк.
									23
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ				

Для фармацевтичних виробництв середньої потужності італійська компанія Dott. BON APACE & C. випускає машини серії BP продуктивністю від 3000 до 12 000 супозиторіїв на годину.

Розглянемо установку продуктивністю 6000 осередків на годину, що складається з трьох модулів: автоматичної машини BP-10 для наповнення супозиторних контейнерів, установки UR-4 для охолодження супозиторіїв та автоматичної машини BP-11 для запаювання, нарізування та кодування супозиторних контейнерів.

Автоматична машина BP-10 призначена для наповнення супозиторних контейнерів (осередків) супозиторною масою.



Рис. 2.2. Автоматична машина BP-10 для наповнення супозиторних контейнерів

Машина використовує попередньо відформовану контурну "коміркову упаковку типу Rotoplast в бобінах". Супозиторні контейнери у вигляді стрічки автоматично подаються з завантажувального диска машини "під дозувальну голку".

Діапазон дозування становить від 0 до 3,5 мл. Фасований продукт надходить з бункера об'ємом 25 л, який має вискоефективний перемішуючий пристрій і подвійні стінки для підігріву супозиторної маси. в бункері знаходиться в розплавленому стані і має постійну температуру.

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

162.01.01.00 000 ПЗ

ратури. При цьому необхідний натяг плівки регулюється спеціальним пристроєм.

Попередньо нагріті пластикові плівки надходять у вузол термозварювання плівки формою контурного осередку. Таким чином, дві плівки з'єднуються один з одним по всій поверхні, за винятком внутрішнього простору осередків.

Потім плівка надходить у вузол формування, де при видуванні стисненого повітря в неспаяне простір відбувається об'ємне формування контурного осередку. При цьому у верхній частині кожного осередку залишається відкритим невеликий отвір, через який згодом відбувається наповнення осередку супозиторною масою.

У разі виготовлення упаковки з алюмінієвої фольги в блоці формування контурних осередків провадиться демонтаж вузлів, призначених для роботи з пластиковою плівкою, - вузла попереднього розігріву плівки, вузла термозварювання плівки та вузла формування. На їх місце встановлюється блок формування осередків із алюмінієвої фольги. У зв'язку з великою вагою установка цього блоку в машину проводиться за допомогою підйомного механізму. Слід зазначити, що пристрої спільні для обох видів упаковки.

На рулонотримачі встановлюються два рулони алюмінієвої фольги (один з нанесеною печаткою, інший - без друку). Натяг фольги регулюється пристроєм. Стрічки з алюмінієвої фольги з обох рулонів паралельно надходять у вузол формування контурних осередків, де відбувається механічне видавлювання контуру комірки на поверхні алюмінієвої стрічки. Таким чином, на відміну від пластикової плівки, для формування осередків із алюмінієвої фольги не потрібно попереднього нагрівання та застосування стисненого повітря.

З вузла формування виходять дві, не з'єднані між собою стрічки зі сформованими половинами контурних осередків. Потім обидві стрічки з'єднуються разом таким чином, щоб половини комірок повністю збігалися, і надходять у вузол, де стрічки нагріваються і з'єднуються остаточно термозва-

									Арк.
									29
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

162.01.01.00 000 ПЗ

рюванням. При цьому, як і у випадку з пластиковою плівкою, вгорі кожного осередку залишається відкритим отвір для введення супозиторної маси. Таким чином, сформований із пластикової плівки або алюмінієвої фольги контурний осередок одночасно служить ливарною формою.

Сформована із пластику або алюмінію упаковка у вигляді стрічки надходить у блок наповнення.

Супозиторна маса, нагріта до температури 30-80 ° С, залежно від активної речовини, що входять до її складу, і основи з резервуару надходить по трубопроводу в об'ємний дозатор, звідки продукт автоматично завантажується в комірки. Для підтримки необхідної температури та однорідної консистенції супозиторної маси резервуар об'ємом 80 л оснащений водяною сорочкою та мішалкою.

При виробництві супозиторіїв на гліцериновій основі, що мають в'язку консистенцію (їх зазвичай формують в алюмінієву фольгу), мішалка забезпечує однорідне перемішування супозиторної маси, нагрітої до температури близько 80 °С. Крім того, труба, що обігривається, оберігає продукт від застигання.

Однак при виробництві супозиторіїв на ліпофільних основах (для їх формування зазвичай використовують пластикову плівку), які мають більш рідку консистенцію та невисоку температуру плавлення (32-37 ° С), застосовується перистальтичний насос. Це пояснюється тим, що активні речовини, введені в основу у вигляді порошкової фракції, можуть осідати в трубопроводі, що не обігривається, або резервуарі при зупинці машини і під час повільного проходження продукту по трубопроводу.

Використання перистальтичного насоса дозволяє підтримувати необхідну температуру продукту, виключає його застоювання у трубопроводі та осідання активних речовин, забезпечуючи однорідність консистенції супозиторної маси. Наповнення осередків проводиться за допомогою введення наповнювальної голки в отвір осередку, через який надходить рідка супозиторна маса. Усі дані процесу виводяться на сенсорний дисплей, з допомогою

										Арк.
										30
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

якого встановлюється обсяг наповнення осередків.

Після наповнення осередків супозиторна стрічка надходить у блок охолодження. Процес охолодження продукту може протікати у дві чи чотири стадії, залежно від часу застигання компонентів, що входять до складу супозиторної маси. При двостадійному охолодженні використовуються дві послідовно встановлені холодильні спіральні камери, а при чотирістадійному охолодженні чотири камери.

Час двостадійного охолодження становить 9 хв, чотирістадійного - 18 хв. Завдяки спіральним доріжкам супозиторії охолоджуються з обох боків потоком повітря з контрольованою температурою до затвердіння продукту, отримуючи при цьому оптимальну форму.

Охоложені контурні осередки надходять у блок зварювання. Спочатку відбувається попередній нагрівання супозиторної стрічки, після чого здійснюється запаювання верху контурних осередків. Використання стадії попереднього нагріву, як і в блоці формування, забезпечує якісне та надійне запечаткування упаковки. Після запаювання осередків проводиться нанесення коду або дати, перфорація для легкого поділу осередків та обрізання верхнього краю стрічки.

З машини SAAS 9-AP супозиторії можуть виходити у вигляді стрічки (якщо стикування з картонажною машиною здійснюється через спеціальний модуль стикування) або у вигляді нарізаних блістерів. Кількість супозиторіїв у блістері задається з пульта керування машиною.

ОЦІНКА ЯКОСТІ СУПОЗИТОРІЇВ

Відповідно ДФУ, крім зовнішнього вигляду, аналітичних (справжність, зміст) та мікробіологічних показників, для оцінки якості ЛФ необхідно визначати:

- розмір частинок у супозиторіїв суспензійного типу (метод мікроскопії, розміри не повинні перевищувати 100 мкм);
- розпадання (ДФУ «Розпадання супозиторіїв та вагінальних таблеток»): супозиторії на ліпофільній основі повинні розпадатися

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

через 30 хв; зразки супозиторіїв на гідрофільній основі – через 60 хв. Тест не проводиться для супозиторіїв модифікованого вивільнення, у тому числі пролонгованої місцевої дії;

- температура плавлення супозиторіїв, одержаних на ліпофільній основі (ДФУ «Температура плавлення»), не повинна перевищувати 37 °С;
- час повної деформації для супозиторіїв на ліпофільній основі не повинен перевищувати 15 хв;
- однорідність маси («Однорідність маси дозованих лікарських форм»): гравіметрично;
- розчинення: для супозиторіїв на гідрофільній основі проводять випробування відповідно до «Розчинення для твердих дозованих лікарських форм», для супозиторіїв на ліпофільній основі – «Розчинення для супозиторіїв на ліпофільній основі».

Деякі показники розглядаються як альтернативні. Це стосується показників, що характеризують фізико-хімічні властивості основ, таких як час повної деформації, час розпаданя та температура плавлення. Так, для супозиторіїв на ліпофільній основі передбачено визначення часу повної деформації або температури плавлення, у цьому випадку випробування на час розпаданя не потрібне. Якщо визначення температури плавлення важко, слід визначати час повної деформації.

Висновок до розділу 2

В розділі проведено огляд та викладено основні положення щодо стану промислового виробництва супозиторіїв. Наведена характеристика сировини - чистотілу великого, наведено характеристику супозитрних основ. Особливу увагу приділено процесу формування та виливання супозиторіїв та наведена інфрмація щодо основних типів автоматичних ліній формування, дозування, нарізки та маркування, які застосовуються при поромисловому виробництві супозиторіїв

									Арк.
									32
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

3.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів

При виробництві лікарського препарату «Супозиторії з екстрактом чистотілу» застосовують основну сировину - екстракт трави чистотілу густий (ПП Науково-лікувальний фітоцентр "Авіцена", м.Харків, Україна) та допоміжну сировину характеристика наведена у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Характеристика сировини, матеріалів і напівпродукту

Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
Основна сировина:			
Екстракт трави чистотілу густий	ДФУ: 2.2.25, 2.2.28, 2.4.8, 2.8.16, 2.6.12 МКЯ: п.1-9	Опис, розчинність, ідентифікація алколоїдів, кількість етанолу, важких металів, сухий залишок, мікробіологічна чистота, антибактеріальна активність, пакування та маркування	Для отримання супозиторіїв. Контроль візуальний.
2. Допоміжна сировина			
Полісорбат- 80	Ф.ЄС ДФУ: 2.2.24, 2.2.5, 2.2.8, 2.5.1, 2.5.5, 2.5.6, 2.4.16, 2.5.12, 2.4.22 Метод А та метод В	Опис, розчинність, ідентифікація, тест на жирні кислоти, в'язкість, кислотне число, гідроксильне число, перекисне число, число омивання, зола, важкі метали, вода, мікробіологічна чистота, упаковка та маркування	Допоміжна речовина для приготування основи. Контроль органолептичний та візуальний.
Твердий жир	ДФУ ЄС: 2.2.27, 2.2.14, 2.5.1, 2.5.4, 2.5.6	Опис, розчинність, ідентифікація, температура плавлення, кислотне число, лужність, йодне число, число омивання, упаковка, маркування	Допоміжна речовина для приготування супозиторіїв, контроль візуальний.

Таблиця 4.1- Загальний матеріальний баланс виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу на серію 100 000 шт.

Витрачено		Отримано	
Найменування сировини і проміжних продуктів	Кількість, кг	Найменування кінцевих продуктів	Кількість
Сировина: Екстракт трави чистотілу густий	5,5	Готового продукта: Супозиторна маса, кг	150,00 кг
Твердого жиру	142,4	супозиторіїв, шт.	100 000
Полісорбату 80	2,6	пачек № 10 (5x2). шт. або блістерів № 5, шт.	10 000 20 000
		Втрати: Механічно неврахованої маси супозиторної і супозиторіїв	3,5 кг
Всього:	153,5	Всього:	153,5 кг

Матеріальний баланс стадій технологічного процесу виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу наведений у таблиці 4.2

Таблиця 4.2- Матеріальний баланс стадій технологічного процесу виробництва супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу

Витрачено				Отримано			
№	Найменування сировини та напівпродуктів	Кількість кг або шт		№	Найменування кінцевого продукту, відходів та витрат	Кількість кг	
1	2	3		4	5	6	
Стадія 1 Зважування компонентів							
1	Екстракт трави чистотілу густий	5,5		1	Екстракт трави чистотілу густий	5,4	
2	Полісорбат 80	2,6		2	Полісорбат 80	2,4	
3	Твердий жир	145,4		3	Твердий жир	145,2	
	Всього	153,5			Втрати	0,5	
					Всього	153,5	
Стадія 2 Приготування основи							
1	Полісорбат 80	кг	2,4	1	Супозиторна основа	кг	147,4
2	Твердий жир	кг	145,2	2	Втрати	кг	0,2
	Всього	кг	147,6		Всього	кг	147,6
Стадія 3 Введення екстракту трави чистотілу густого							
1	Супозиторна основа	кг	147,4	1	Напівпродукт супозитоїї	кг	151,2
2	Екстракт трави чистотілу густий	кг	5,4	2	Втрати	кг	1,6
	Всього	кг	152,8		Всього	кг	152,8

1	2	3	4	5	6	7	8
Стадія 4 Фасування							
1	Термоклейка плівка	шт	20 007	1	Супозиторії	Шт. ./кг	20 000/ 151
2	Супозиторна маса	кг	151,2		Втрати	Шт/ .Кг	7/0,2
	Всього	Шт./ кг.	20 007 /151.2		Всього	Шт. /кг	20 007/ 151,2
Стадія 5 Упакування супозиторіїв в пачки							
1	Пачки	шт	10 002	1	Пачки з супозиторіями	Шт. /кг	10 000/ 150,9
2	Листки- вкладки	шт	10 002	2	Листки- вкладки	шт	10 000
3	Супозиторії	Шт./ кг.	20 004 /151		Втрати	Шт. /кг	4/0,1
	Всього	шт	20 004 /151		Всього	Шт. /кг	20 004/ 151
Стадія 6 Упакування пачок в коробки							
1	Коробки	шт	67	1	Коробки	шт	66
2	Групові- етикетки	шт	133	2	Групові етикетки	шт	132
	Всього	шт	200		Втрати	шт	2
					Всього	шт	200

4.2 Розрахунок і вибір основного і допоміжного обладнання

Основним обладнанням у виробництві супозиторіїв є автоматична лінія для формування супозиторіїв [21].

Орієнтовано кількість машин і апаратів безперервної дії розраховуємо за формулою:

$$N = M_3 / T_{\text{еф.р.}} \times m;$$

M_3 - кількість сировини, що перероблюється, продукту на операцію;

$T_{\text{еф.р}}$ – ефективний час роботи;

m - годинна продуктивність;

$$N = 153,5/6 \times 8 = 3,2 \text{ шт.}$$

Для апаратів періодичної дії:

$$N = M_3 / V \times K \times T;$$

$$N = 153,5/50 \times 3 \times 6 = 0,17.$$

Коефіцієнт ефективності використання обладнання;

$$K_{\text{еф.вик}} = (T_{\text{ф.р.}} + T_{\text{п.з}}) / T_{\text{зм}},$$

$K_{\text{еф.вик}}$ - коефіцієнт ефективності використання обладнання;

$T_{\text{ф.р.}}$ - фактичний час роботи обладнання;

$T_{\text{п.з}}$ - час на підготовчо-заготівельні операції обладнання;

$T_{\text{зм}}$ - тривалість зміни;

$$K_{\text{еф.вик}} = (8+1)/1,5 = 6.$$

4.3 Розрахунок теплового балансу, електроенергії, витрат води, пари, стиснутого повітря, інертного газу.

Розрахунок витрати води

Розрахунок витрат води для отримання супозиторіїв з екстрактом чистотілу 0,05 г, (ПАТ «Монфарм», Монастирське): кількість води на серію 100 000 шт, складає 1000 л, річний об'єм = 21465600 шт/рік.

Кількість серій на рік:

$N = A / A_0$, де A - річний об'єм виробництва; A_0 - кількість супозиторіїв в серії.

									Арк.
									39
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

Розрахунок витрат стисненого повітря

Стиснене повітря – повітряна маса, яка міститься в якій-небудь ємності, при цьому її тиск перевищує атмосферний. Його використовують у промисловості в різноманітних виробничих операціях. Типова система стисненого повітря - це установка, що працює при тиску до десяти бар. У таких випадках повітряну масу стискають в десять разів від її початкового об'єму. При тиску в сім бар стиснене повітря практично безпечний при експлуатації. Він здатний забезпечити достатню рушійну силу інструменту не гірше, ніж електрична подача. При цьому потрібно менше витрат. Крім того, така система характеризується більш швидким спрацюванням, що в кінцевому результаті може зробити її набагато зручніше [10, 11].

Досить часто виробники використовують цей вид енергії для швидкого і ефективного очищення обладнання від забруднень і пилу. Крім того, стиснене повітря широко застосовують для продування труб котелень.

Витрата стисненого повітря на виробництві складає:

$$V_B = 2,34 \times 10^{-5} \times 60 = 1,40 \times 10^{-3} \text{ м}^3/\text{серія}$$

Витрата складає:

$$V_{B1} = 0,0014 \times 214 = 0,2996 \text{ м}^3/\text{рік.}$$

Розрахунок витрат електроенергії

Втрати електроенергії в електричних мережах - найважливіший показник економічності їх роботи, наочний індикатор стану системи обліку електроенергії, ефективності енергозбутової діяльності енергопостачальних організацій. Цей індикатор все виразніше свідчить про накопичення проблеми, які вимагають невідкладних рішень у розвитку, реконструкції та технічного переозброєння електричних мереж, удосконалення методів і засобів їх експлуатації та управління, підвищення точності обліку електроенергії, ефективності збору грошових коштів за поставлену споживачам електроенергію і т. п. На думку міжнародних експертів, відносні втрати електроенергії при її передачі і розподілі в електричних мережах більшості країн можна вважати задовільними, якщо вони не перевищують 4-5 %. Втрати

										Арк.
										40
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ					

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5
4	Автоматична лінія для формування супозиторіїв в плівку ПВХ FARMO DUE FD 22/U	10	4	3,8
5	Автомат для укладання контурних упаковок в пачки ВА-100	1,5	3,5	3,8
Всього				81,4

Загальні витрати електроенергії на виробництво однієї серії супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу складає:

$$41\ 000 + 81,4 = 41\ 081,4 \text{ кВт} \times \text{год.}$$

Загальні витрати на річний об'єм:

$$41\ 081,4 \times 214 = 8\ 791\ 419,9 \text{ кВт} \times \text{год.}$$

										Арк.
										42
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ					

4.4 Розрахунок основного апарату

Автоматична лінія формування супозиторіїв «ПВХ FARMO DUE FD 22/U (Італія)» зображена на рисунку 4.4

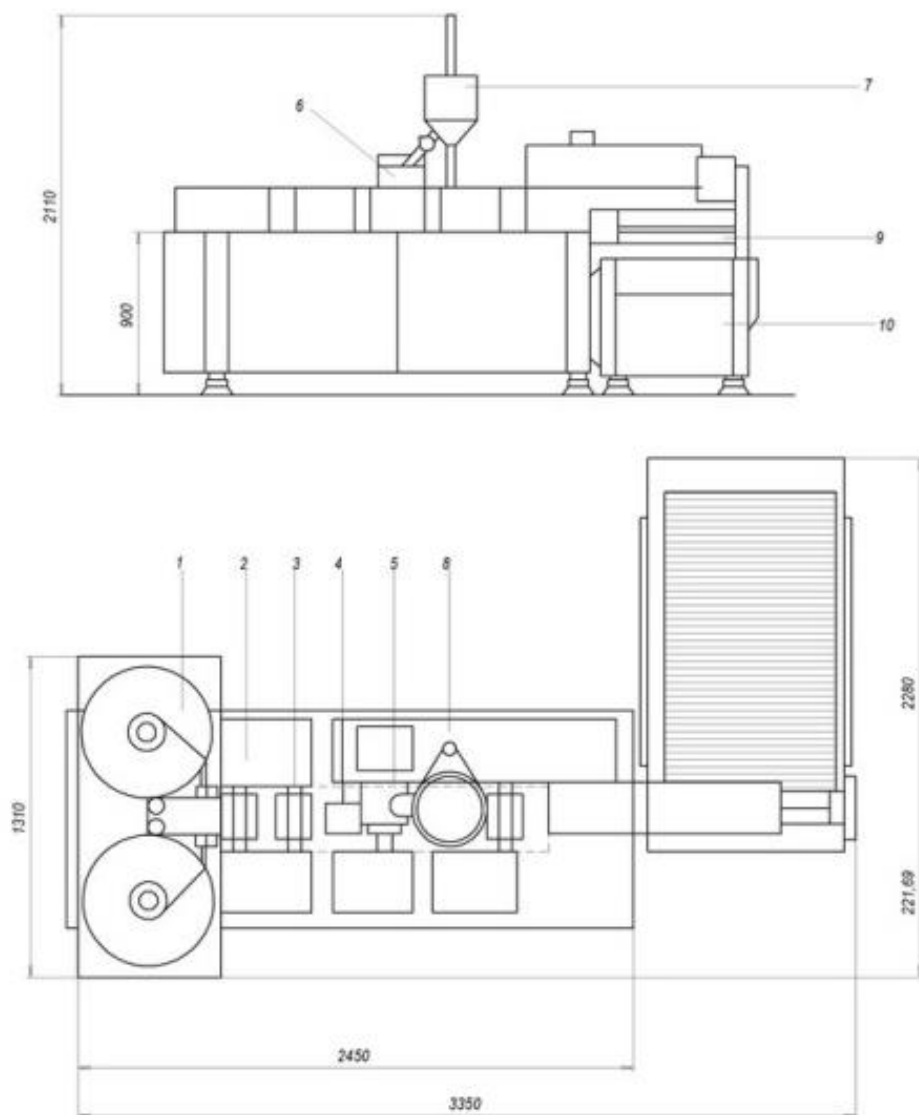


Рисунок 4.1 Автоматична лінія формування супозиторіїв «ПВХ FARMO DUE FD 22/U (Італія)»

З двох рулонів (позиція 1) подаються по одній вертикальній стрічці алюмінієвої фольги. Обидві стрічки спочатку проводяться роздільно і в позиції 2, завдяки різакам, розрізаються у вертикальному напрямі, щоб зробити можливою необхідну форму. Крім того, завдяки розрізам полегшується наступний відрив упаковальних супозиторіїв зі стрічки. В позиції 3 обидві стрі-

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		43

чки формуються у чашеподібні половини, які у подальшому (позиція 4) поєднуються в комплектну форму та в позиції 5 термозварюються.

При цьому наверху кожної форми залишається відкритим наповнюючий отвір, крізь який наповнюючи голка (позиції 6 та 7) вливає рідку супозиторну масу. Таким чином, сформована з фольги упаковка одночасно є формою. Наповнююча двостінна ємкість 7 містить приблизно 30 л маси. Необхідна температура маси підтримується постійною за рахунок водяного обігріву при безперервно працюючій мішалці. На позиції 8 упаковання герметично закривається та постачається (позиція 9) між окремо звареними супозиторіями додатковими ребрами жорсткості. Далі (позиції 10 та 11) від стрічки нарізають смужки за певною кількістю супозиторіїв (5, 6, 10). Відрізана смужка надходить на охолоджуючу ділянку (позиція 12), після пробігу якого утворюється готове упаковання

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						44
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

5 СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА ТА ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

5.1 Технологічна схема виробництва

Технологічна схема виробництва супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу наведена на рисунку 5.1

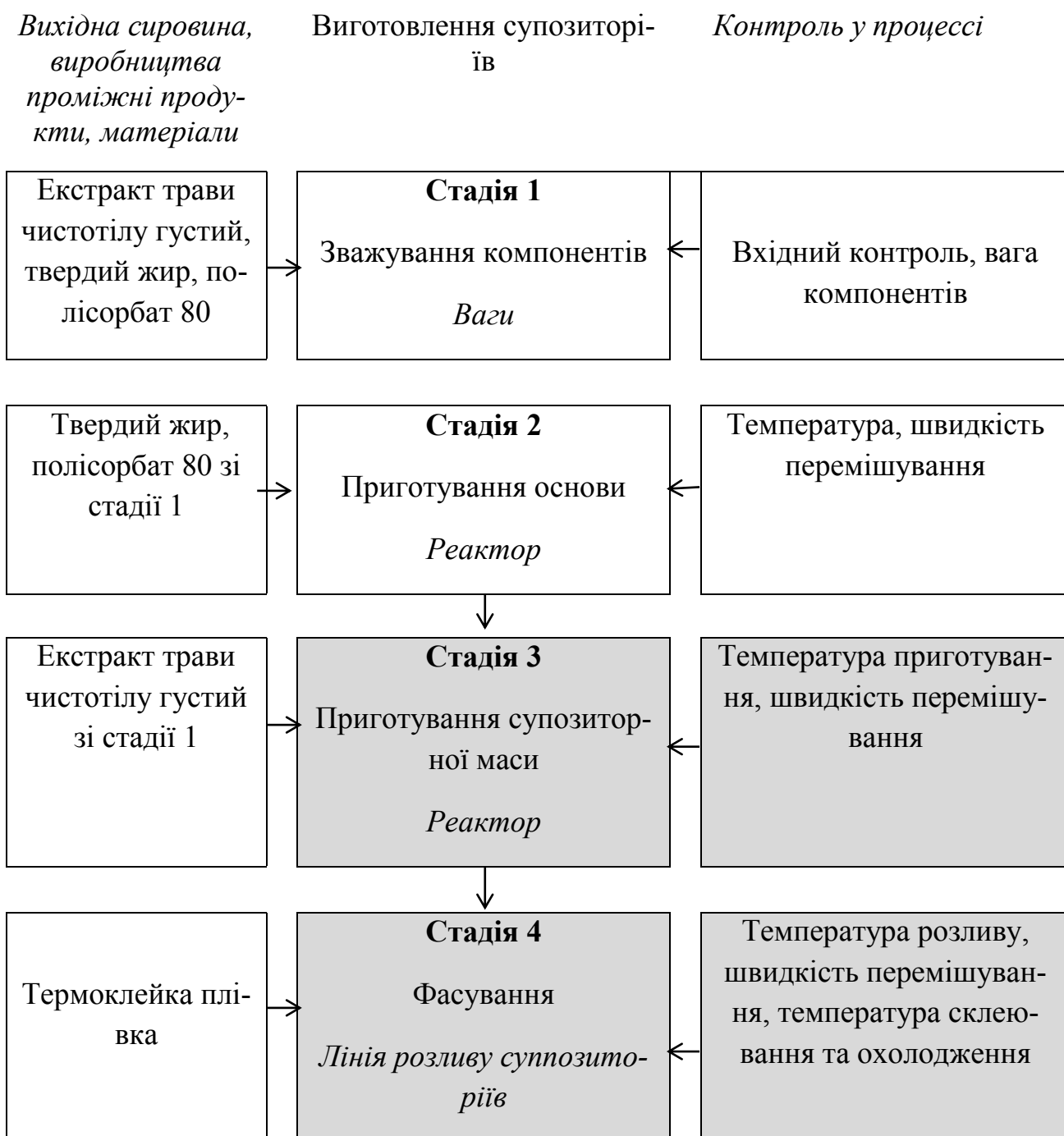
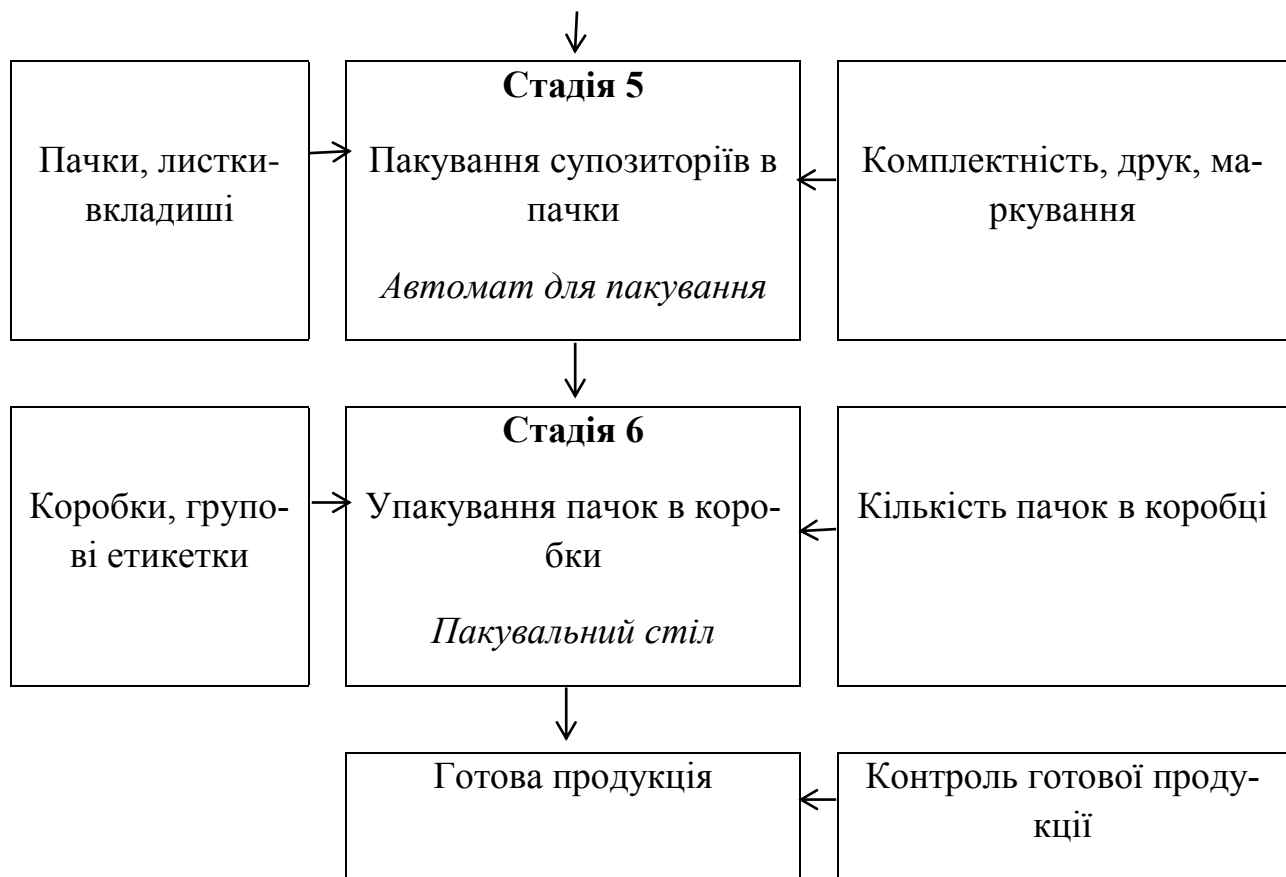


Рисунок 5.1 – Технологічна схема виробництва супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу



Специфікація обладнання, яке використовується у виробництві супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу густим, представлені в таблиці 5.1

Таблиця 5.1 - Специфікація обладнання виробництва супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу густим

Поз.	Позначення	Найменування	Кількість	Маса, кг	Примітка (матеріал)
1	2	3	4	5	6
КП 3	Ваги електронні ТВ1-15-10	Межа зважування : від 200 г до 15 кг Ціна поділки: 1 г Габаритні розміри:250х300 мм Завод-вироб-ник: ТзОВ НВП «Техноваги», м. Львів	1		Н/сталь 12×18Н9Т
КП 5	Ваги електронні ТВ-60-10	Межа зважування : від 200 г до 60 кг Ціна поділки: 10 г Габаритні розміри: 400х550 мм Завод-виробник: ТзОВ НВП «Техноваги», м. Львів	1		Н/сталь 12×18Н9Т
3 1, 3 2, 3 4	Ємність	Об'єм: 40 л Завод-виробник: НВО « Карпати» , (Україна)Об'єм: 20 л . Ємність з нержавіючої сталі Завод-виробник: НВО « Карпати» , (Україна) Об'єм: 10 л . Пластикова ємність Завод-виробник: « Харпластмас », (Україна)	3		Н/сталь

5.3 Опис технологічного процесу

Процес отримання супозиторіїв містить послідовно здійснювані операції. В першу чергу проводиться санітарна підготовка виробництва, що включає в себе навчання персоналу, миття та дезінфекцію обладнання, підготовку робочої зони та повітря до процесу приготування лікарського засобу. При складанні технологічної схеми виробництва та опису технологічного процесу керувались вимогами Настанови 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація». Супозиторії з екстрактом чистотілу містять екстракт трави чистотілу густим як активний фармацевтичний інгредієнт та допоміжні компоненти – твердий жир та твін для формування лікарської форми.

Стадія 1 Зважування компонентів супозиторіїв

На вагах КП 3 в збірнику 3 1 згідно даних матеріального балансу зважують екстракт трави чистотілу густий в кількості 5,5 кг. На вагах КП 5 в збірнику 3 4 зважують брикети твердого жиру. А на вагах КП 3 в збірнику 3 2 зважують полісорбат 80. Далі всі відомості заносять послідовно в протокол виробництва супозиторіїв (кількість відважених компонентів) та передають збірники на стадії 2 та 3.

Стадія 2 Приготування основи

При приготуванні супозиторіїв з твердого жиру спочатку подають гарячу воду до рубашки реактора Р 6. Температура води повинна складати (43-45) °С. При досягненні необхідної температури в реактор Р 6 завантажують зі збірника 3 4 твердий жир, зі збірника 3 2 полісорбат 80. Всю масу нагрівають до температури (35-40) °С та вмикають рамну мішалку і проводять перемішування до моменту отримання однорідної маси.

Після отримання гомогенної маси відкривають нижній штуцер реактору та відбирають частину твердого жиру, що піде на промивку ємності 3 1 після вивантаження з неї екстракту трави чистотілу густого.

Стадія 3 Введення екстракту трави чистотілу густого

										Арк.
										51
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ					

В реактор Р 6 при працюючій мішалці самовиливом завантажують екстракт трави чистотілу густий зі збірника З 1. Промивають сам збірник відбраною основою та зливають в реактор Р 6. Масу в реакторі Р 6 рамною мішалкою перемішують при температурі в реакторі в діапазоні (35-40) °С.

Необхідно дотримуватися параметрів температури в реакторі, якщо вона вища за необхідну знизити її подачею води холодної в рубашку реактора. Під час цього процесу охолодження проводять перемішування.

Обов'язково відбирають пробу на аналіз однорідності маси та якісного аналізу в перерахунку на 1 супозиторій.

Після отримання результатів аналізу супозиторну масу зливають в збірник З 8 за допомогою стиснутого повітря попередньо до цього профільтрувавши масу крізь капронову сітку Ф 7.

Стадія 4 Фасування

На підприємстві ми замінили стару лінію розливу супозиторіїв «Servac 200s» продуктивністю 12-15 тисяч шт./год на нову ПВХ FARMO DUE FI 22/U (Італія). Лінія складається з трьох частин, жорстко скріплених гвинтами:

- вузол формування;
- тунель охолодження;
- вузол зварювання верхнього краю;

Загальна продуктивність автоматичної лінії (22-25) тисяч штук/год. Максимальна витрата стисненого повітря при тиску 6 атм – 1000 л/хв. Напряга живлення лінії: 380 В, 50 Гц. Споживана потужність складає 10 кВт.

Виливання супозиторіїв здійснюють на Італійській автоматичній лінії як ГФ 9. Встановлюють температуру нагрівання дозуючого насоса (33-37) °С та дозу розливу супозиторної маси.

З бункеру автомату через насос дозуючий розрахована доза супозиторної маси автоматично поступає у відформовані чарунки. При цьому рівень маси не перевищує обмежувальну риску. Під час роботи автоматичної лінії періодично, а саме 3 рази протягом однієї зміни, контролюють масу супози-

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		52

торіїв. Маса одного супозиторія повинна бути 1,5 г.

Контурна стрічка із заповненою супозиторною масою чарунками охолоджується в холодильній камері автомату при температурі (10-16) °С до повного затвердіння протягом 20 хв.

Надалі послідовно виконують такі операції, як термозварювання верхнього краю контурної упаковки, нанесення номеру серії продукції супозиторіїв та розрізання контурної стрічки із супозиторіями № 5.

Після проходження процесу відбраковки супозиторії передають на наступну стадію. Супозиторії відбраковують при наявності таких дефектів:

- недостатня наповненість чарунки супозиторія;
- наявність бруду на поверхні контурної упаковки;
- порушення герметичності упаковки;
- деформована поверхня плівки.

Некондиційні упаковки відносять до витрат. Кондиційні супозиторії збирають в збірник, прикріплюють етикетку з назвою кінцевої продукції, номером серії, датою виготовлення, кількістю та передають на стадію 5.

Стадія 5 Упакування супозиторіїв в пачки

Супозиторії з екстрактом трави чистотілу пакують в марковані відповідно аналітично-нормативної документації пачки по 10 шт. В кожену пачку вкладають листок-вкладиш (інструкцію). Перевіряють комплектність та відповідність друку на пачках.

Стадія 6 Упакування пачок в коробки

Здійснюється упаковка на пакувальному столі ГФ11. В кожену коробку вкладають інструкцію. Перевіряють маркування на груповій етикетці.

Готова продукція. Із серії готової продукції, сформованої з одного технологічного завантаження, відбирають середню пробу для аналізу за всіма показниками. Після підтвердження відповідності серії препарату МКЯ лікарського засобу разом із сертифікатом якості передають на склад готової продукції, де вона повинна зберігатися в сухому, захищеному від світла місці при температурі (4,0-7,0) °С до відвантаження споживачу.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						53
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА

На підприємстві ПАТ «Монфарм» під час виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу здійснюють контроль технологічних параметрів, зазначених в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1- Перелік контрольних точок виробництва супозиторіїв з супозиторіїв з екстрактом чистотілу.

Номер контрольної точки та назва стадії	Об'єкт контролю і показник, що визначається	Метод контролю	Періодичність перевірки та порядок відбору проб	Нормативна характеристика показника, що визначається
1	2	3	4	5
К 1.1-1.2 Зважування компонентів	Трави чистотілу екстракт густий, твердий жир, полісорбат 80 вхідний контроль вага компонентів	візуальний	1 раз під час виробництва	Відповідно показників СПФ; Згідно з виробничою рецептурою
К 2.1-2.3 Приготування основи	Супозиторна основа Показники: зовнішній вигляд, швидкість перемішування, температура, однорідність	візуальний	СТП 8-129-023; П.8.1. Температура і швидкість перемішування постійно визначається під час виробництва. Зовнішній вигляд та однорідність один раз під час виробництва.	Температура 50-55 °С, час перемішування 15-20 хв. Супозиторії темно-зеленого кольору, пулеобразної форми. Супозиторії повинні бути однорідні.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		54

1	2	3	4	5
К 3.1-3.3 введення екстракту трави чистотілу густого	Супозиторна маса Показники: температура приготування швидкість перемішування опис та однорідність	Візуальний	СОП 7-09-008; П.9.1. Контроль у день виробництва постійно. Опис та однорідність один раз.	Температура охолодження 35-40 °С, час 30 хв. Однорідна маса темно-зеленого кольору
К 4.1-4.3 Фасування	Супозиторна маса у первинній упаковці. Показники: температура розливу; швидкість перемішування; температура склеювання та охолодження;	Візуальний	СОП 7-09-008 П.9.1.; СПФ № С/ПК- 010; СПФ № С/ППУ- 010; Контроль у день виробництва один раз.	Температура розливу (33-38) °С; склеювання (110-140) °С; охолодження (10-15) °С; Швидкість 11 об/хв.;
К 5.1-5.3 упакування супозиторіїв в пачки	Блістери у картонних пачках. комплектність; друк; маркування;	візуальний	СПФ № С/ПК-010 Контроль у день виробництва один раз.	Повинно відповідати затверженому оригіналу-макету графічного оформлення. Чіткий відбиток легко читається, номер серії і термін придатності відповідати "присвоєному".

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

1	2	3	4	5
К 6.1-6.2 пакування пачок у коробки	Упакована продукція. - маркування - кількість пачок в коробки	візуальний	СПФ № 01/С-010 Контроль у день виробництва один раз.	Чіткий відбиток легко читається, номер серії і термін придатності відповідає "присвоєному". 200 шт. пачок у ящику.
Умови зберігання на час проведення контролю не вище 25 °С				

										Арк.
										56
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ					

7 АВТОМАТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Автоматизація технологічного процесу — це сукупність методів і засобів, що призначена для реалізації системи, що дозволяють здійснювати управління самим технологічним процесом без безпосередньої участі людини, або залишення за людиною права прийняття найбільш відповідальних рішень.

Автоматизація виробничих процесів дозволяє у багато разів збільшувати продуктивність праці, підвищувати його безпека, екологічність, покращувати якість продукції та більш раціонально використовувати виробничі ресурси, в тому числі, і людський автоматизація забезпечує наступні основні переваги:

- збільшення продуктивності устаткування за рахунок точнішого дотримання правильного технологічного режиму;
- зменшення зносу устаткування і збільшення міжремонтних періодів за рахунок більшої рівномірності режимів роботи;
- поліпшення якості готової продукції;
- скорочення витрат сировини і матеріалів за рахунок зменшення витрат і зниження витратних коефіцієнтів, скорочення витрат енергії та палива;
- можливість інтенсифікації процесів і застосування прогресивних технологій, неможливих без автоматизації;
- можливість керування процесами при будь-якій швидкості їх протікання і різних значеннях визначальних параметрів;
- раціональнішу компоновку устаткування, що дає скорочення виробничих площ, економію при будівництві;
- поліпшення умов і вдосконалення форм праці;
- скорочення кількості обслуговуючого персоналу і зростання продуктивності праці;

										Арк.
										57
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.01.00 000 ПЗ

- поліпшення організації виробництва, зростання надійності роботи устаткування і безпечності виробництва.

Вказаний позитивний вплив автоматизації виявляється у тій чи іншій мірі в залежності від технічного рівня виробництва, його машинно-апаратної схеми, характеру технології, рівня і об'єму запроєктованої системи автоматизації.

До сучасних систем технологічної автоматизації виробництва належать автоматичний контроль, регулювання та керування, диспетчерське керування і збір даних (SCADA - Supervisory Control And Data Acquisition), а 9 також допоміжні системи сигналізації, блокування і захисту.

При цьому найважливішою задачею проектування системи автоматизації є визначення її доцільної структури, котра б задовольняла вимогам даного виробництва, відповідала б його технології, машинно-апаратній схемі та принципам організації виробництва. Оскільки кожен проєктований об'єкт, особливо такий, як сучасне промислове підприємство в цілому, або його окрема ділянка, є складним технічним комплексом, то це вимагає розробки технології, енергетики, машинно-апаратної системи та інших частин з ув'язкою їх в єдине ціле.

Незважаючи на перераховані переваги, автоматизація доцільна лише в тих випадках, коли це економічно обґрунтовано, тобто витрати, пов'язані з автоматизацією, окупаються економією від її впровадження. Крім того, необхідно автоматизувати процеси, нормальне протікання яких не може бути забезпечене при ручному управлінні: точні технологічні процеси, робота у шкідливу або вибухонебезпечному середовищі.

Специфікація на прилади та засоби автоматизації процесу виробництва супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу густим наведена у таблиці 7.1

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		58

Таблиця 7.1- Специфікація на прилади та засоби автоматизації процесу виробництва супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу густим

Позиція	Назва параметру	Місце установки	Середа, що контролюється	Найменування приладу	Тип приладу	Кількість	Завод-виробник
1	2	3	4	5	6	7	8
1-1; 2-1;	Вага	За місцем	Екстракт трави чистотілу густий, полісорбат, твердий жир	Ваги		2	
3-1; 4-1; 7-1; 8-1; 9-1;	Тиск	За місцем	Стиснене повітря, вода гаряча, вода холодна	Тензопретворювач тиску	Сапфір-22 Д4	5	АТ "СП Манометр" м. Харків
5-1; 6-1;	Температура	За місцем	Температура в реакторі Р 6	Термометр опору платиновий	ТСП-50П	2	ПБЗ м. Луцьк
5-3; 5-4;	-	За місцем		Підсилювач потужності Тиристорний	У24	2	МЗТА м. Москва

Продовження табл. 7.1

1	2	3	4	5	6	7	8
5-5; 5-6;		За міс- цем		Механізм електри- чне одно- оборот- ний	МЕО 15/25- 063- 94	2	ВО “Елект- ро- прилад” м.Чебок сари
3-2; 4-2; 5-2; 6-2; 7-2; 8-2; 9-2;				Мікроп- роцесор- ний кон- тролер типу Ре- міконт	Р-130	1	ПБЗ м. Пол- тава

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		60

8 ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА ЗГІДНО ВИМОГ GMP

Належна виробнича практика — правила щодо організації і контролю якості виробництва, які є елементом системи забезпечення якості виробництва. Дотримання вимог GMP забезпечує стабільне виробництво лікарських препаратів відповідно до вимог НТД та проведення контролю якості згідно з АНД. Зазначається, що «якість лікарських препаратів має бути зумовлена дотриманням принципів GMP».

Неякісні ліки небезпечні для здоров'я людей, та призводять збитків як для держави, так і для споживача. GMP містить низку вимог, яким повинні відповідати підприємства, що випускають фармацевтичну продукцію. У ній максимально враховані фактори, які впливають на якість ліків: будівлі та приміщення, устаткування, персонал, організація й проведення технологічного процесу, документація, контроль за процесом виробництва, контроль якості готової продукції тощо.

Вимоги GMP:

- усі виробничі процеси мають бути чітко визначені;
- їх потрібно систематично переглядати з урахуванням набутого досвіду;
- необхідно, щоб була продемонстрована можливість постійно виробляти лікарські засоби необхідної якості згідно зі специфікаціями;
- критичні стадії виробничого процесу та істотні зміни процесу повинні пройти валідацію;
- мають бути в наявності всі засоби для GMP, включаючи навчений персонал, який має належну кваліфікацію; відповідні приміщення та площі;
- необхідне обладнання та правильне його обслуговування; відповідні речовини, первинні упаковки й етикетки;

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

Відповідність вимогам GMP, розглянемо звертаючи увагу на підготовку виробництв:

Підготовка виробництва, перед початком процесу виробництва проводиться санітарна підготовка (очищення, миття і дезобработка) виробничих приміщень та обладнання згідно СТП 3-01-002 «Санітарна підготовка виробництва».

Якість проведення санітарної підготовки підтверджується постійним мониторингом виробничого середовища, згідно затверджених графіків:

- мікробіологічний контроль повітря згідно СОП 7-09-044 «Порядок мікробіологічного контролю повітря приміщень різних класів чистоти»
- змиви з поверхонь приміщення згідно СОП 7-09-045 «Порядок мікробіологічного контролю поверхонь приміщень»,
- змиви з поверхні обладнання згідно СОП 7-09-046 «Порядок мікробіологічного контролю поверхонь обладнання»,
- змиви з рук/рукавичок персоналу згідно СОП 7-09-048 «Порядок мікробіологічного контролю рук (рукавичок) персоналу»,
- змиви з технологічного одягу відповідно до СОП 7-09-047 «Порядок мікробіологічного контролю змивів з технологічного одягу»,
- контроль кількості аерозольних частинок в повітрі згідно СОП 3-03-013 «Контроль кількості аерозольних часток у повітрі виробничих приміщень».

Готовність приміщення до роботи підтверджується постійним мониторингом навколишнього середовища:

- температура і вологість згідно СОП 5-01-001 «Контроль навколишнього середовища»,
- перепад тиску між приміщеннями відповідно до СОП 7-04-014 «Контроль перепадів тиску між приміщеннями різного класу чистоти».

Показання реєструються не менше 3-х разів на день.

Статус приміщень і обладнання в процесі всіх робіт маркуються бирками маркувальними згідно СОП 1-03-001 «Організація робіт у виробничих

										Арк.
										63
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.01.00 000 ПЗ

підрозділів». Про готовність приміщень до роботи свідчить відмітка «Підготовлено до роботи» в Протоколі санітарної підготовки. Про готовність обладнання до роботи свідчить наявність на обладнанні маркувальної бирки зеленого кольору.

Безпосередньо перед початком технологічного процесу на обладнанні приміщенні вивішують бирки «Виробництво»/ «Упаковка». Протоколи підготовки виробництва є частиною Досьє серії лікарського засобу.

При виникненні невідповідностей/відхилень проводяться роботи відповідно СОП 0-01-014 «Система відхилень. Управління відхиленнями». Протоколи відхилень є частиною Досьє серії.

Підготовка сировини і матеріалів: все надходить у виробництво: сировина, матеріали, допоміжні матеріали для забезпечення провадження підлягає обов'язковому вхідному контролю. Вхідний контроль на відповідність вимогам Специфікацій згідно СОП 9-09-001 «Порядок вхідного контролю» здійснює ОКК. На підставі проведених аналізів видається Аналітичний листок на кожну серію/партію. Аналітичний листок із записом «Дозволено до використання» є дозволом на використання сировини, матеріалів, допоміжних матеріалів для забезпечення виробництва.

Сировину, матеріали та допоміжні матеріали для забезпечення виробництва отримують зі складу в цех в супроводі Аналітичного листка згідно СОП 7-04-001 «Отримання зі складу сировини. Повернення невикористаних залишків», СОП 7-04-002 «Отримання зі складу пакувальних матеріалів. Повернення невикористаних залишків» і СОП 8-07-004 «Оборот коштів для забезпечення виробництва».

Процес підготовки сировини і матеріалів (перевірка, очищення, звільнення від вторинної упаковки) проводиться в некласифікованих приміщеннях. Передача у виробничі приміщення сировини і матеріалів первинної упаковки здійснюється через «Вантажні тамбур-шлюзи» (клас чистоти н/D).

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		64

9 ПЛАН ЦЕХУ ІЗ КОМПОНУВАННЯМ ОБЛАДНАННЯ

Виробництво супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу густим на здійснюється у цеху для виробництва м'яких лікарських форм, план якого наведено на рисунку 9.1.

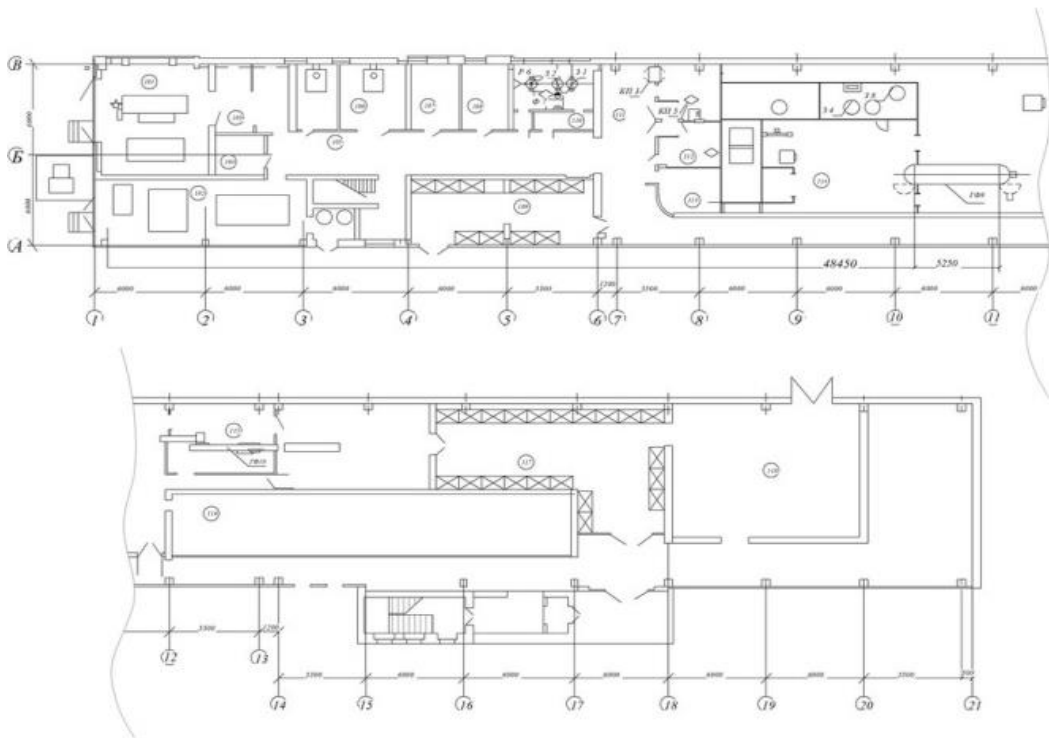


Рисунок 9.1 – План цеху для виробництва м'яких лікарських форм

Склад приміщень:

- 101 – приміщення парогенераторної;
- 102 – приміщення водопідготовки;
- 103 – майстерня;
- 104 – електрощитова;
- 105 – коридор;
- 106 – службові приміщення;
- 107 – кабінет зав. виробництвом;
- 108 – конторське приміщення;
- 109 – кімната зберігання сировини;
- 110 – приміщення для приготування супозиторної маси;

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.01.00 000 ПЗ

Арк.

65

- 111 – приміщення підготовки сировини;
- 112, 113 – матеріальні шлюзи;
- 114 – приміщення розливу супозиторної маси;
- 115 – приміщення пакування супозиторіїв;
- 116- кімната майстрів;
- 117 – карантинний склад;
- 118 – склад готової продукції.

					<i>162.01.01.00 000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		66

10 ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

Оцінка економічного ефекту від переоснащення цеху для виробництва Супозиторію з екстрактом трави чистотілу, по 0,05 г №10 на ПАТ «Мон-фарм».

Серія – 100 000 супозиторіїв. 10 000 уп.

Кількість серій на рік – 100.

Режим роботи цеху, що виробляє Супозиторій з екстрактом трави чистотілу є безперервним. Цех працює у 3 зміни з тривалістю 8 годин.

Баланс часу роботи обладнання приведений у таблиці 10.1

Таблиця 10.1 - Баланс часу роботи обладнання

Фонд часу роботи обладнання	Мовні позначки	Показники	
		дні	години
Календарний	Φ_k	365	8760
Неробочий час:			
а) вихідні дні	$\Phi_{вих}$	104	2496
б) святкові дні	$\Phi_{свят}$	12	288
Номінальний	Φ_n	249	5976
Зупинки:			
а) на ремонт	$\Phi_{рем}$	65	1560
б) з технологічних причин	$\Phi_{тех}$	12	288
Ефективний час роботи обладнання	Φ_e	172	4128

Виробнича потужність цеху:

$$M = 1 \times 18634 \times 4128 = 76923077 \text{ суп. /рік.}$$

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						67
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Оскільки у цеху цеху, крім супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу, виробляється ще декілька лікарських засобів, то розрахуємо питому ваги випуску даного супозиторію в загальному обсязі випуску лікарських засобів, що виробляються цехом:

$$\alpha = \frac{10000000}{76923077} \times 100 = 13\%$$

За проведеними розрахунками видно, що потужність цеху є достатньою для запланованого обсягу випуску Супозиторію з екстрактом трави чистотілу, по 0,05 г №10

Вартість будівель та споруд приймається на рівні первинної вартості.

Вартість обладнання розрахуємо 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 електронні	1	25000	25000
Реактор РП - 250	1	648437	648437
Роторно-пульсаційний апарат	1	758409	758409
Автоматична лінія для формування супозиторіїв у плівку	1	2050400	2050400
Автомат для укладання контурних упаковок в пачки	1	954738	954738
Всього		4483564	4483564

При визначенні підсумкової вартості основного обладнання необхідно врахувати і вартість неврахованого обладнання, яке складає 20% від вартості

									Арк.
									68
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ				

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	4483564	Табл. 10.2
1.1	в т.ч. Автоматична лінія для формування супозиторіїв у плівку	2050400	Табл.10.2
2	Невраховане обладнання	896712,8	20 % від стр. 1
2.1	в т.ч. Автоматична лінія для формування супозиторіїв у плівку	410080	20 % від стр. 1.1
3	Всього	5380277	стр.1 + стр. 2
3.1.	в т.ч. Автоматична лінія для формування супозиторіїв у плівку	2460480	стр.1.1+стр. 2.1
4	Будинки та споруди	17650932	
5	Всього	23031209	стр. 3 + стр. 4

Отже, вартість основних засобів після переоснащення цеху складає 23031209 грн., в т.ч. вартість нового обладнання – 2460480 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	17650932	17650932	0
2	Обладнання	2919797	5380277	+ 2460480
4	Всього	20570729	23031209	+2460480

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

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
Номинальний 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.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		70

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:						
Апаратник приготування первинної сировини	3	46,00	368	235290	141174	376464
Оператор підготовки пакування	3	46,00	368	235290	141174	376464
Оператор реактору	3	46,00	368	235290	141174	376464
Оператор автоматичної лінії	3	46,00	368	235290	141174	376464
Оператор упаковки	3	46,00	368	235290	141174	376464
Начальник цеху	1	52,00	416	88660	53196	141856
Заступник начальника цеху	1	50,00	400	85250	51150	136400
Разом	17			1350360	810216	2160576
2 Допоміжні робітники:						
Підсобний робітник	3	36,00	288	184140	110484	294624
Прибиральник виробничих приміщень	3	36,00	288	184140	110484	294624
Слюсар-ремонтник	3	40,00	320	204600	122760	327360
Разом	9			572880	343728	916608
Всього робітників	26			1923240	1153944	3077184

					162.01.01.00 000 ПЗ		Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			71

Собівартість супозиторію з екстрактом трави чистотілу 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				
- екстракт трави чистотілу густий	кг	0,55	9000	4950
- твердий жир	кг	14,55	270	3928,5
- полісорбат 80	кг	0,26	750	195
Всього				9073,5
Допоміжні матеріали				
- плівка ПВХ	м ²	7,2	30	216
- фольга алюмінієва	м ²	1,3	80	104
- інструкції для медичного застосування	шт	1005	3	3015
- пачки картонні	шт	1005	5	5025
- ящики	шт	5	25	125
- етикетки групові	шт	5	3	15
Всього				8500

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.01.00 000 ПЗ

Арк.

72

Таблиця 10.8- Проектна калькуляція собівартості лікарського засобу.

Найменування виробу – Супозиторію з екстрактом трави чистотілу, по 0,05 г

№10

Калькуляційна одиниця – 1000 упаковок

№ п/п	Статті витрат	Сума, грн
1	2	3
1	Сировина та основні матеріали	9073,5
2	Допоміжні матеріали	8500
3	Транспортно-заготівельні витрати	453,67
	Всього	18027,17
4	Заробітна плата	
4.1	Основна заробітна плата	8614,5
4.2	Додаткова заробітна плата	3875,6
5	Єдиний соціальний внесок	2872,7
6	Загальновиробничі витрати	25843,4
7	Виробнича собівартість	41206,2
8	Адміністративні витрати	18951,9
9	Витрати на збут	3187,4
10	Інші операційні витрати	6030,15
11	Повна собівартість	69375,65
12	Договірна ціна	75000
13	Рентабельність, %	

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

										Арк.
										73
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ					

Таблиця 10.9 - Аналіз зміни собівартості лікарського засобу Супозиторії з екстрактом трави чистотілу, по 0,05 г №10.

Статті витрат	За даними підприємства	За даними проекту	Зміна
Сировина і матеріали	9073,5	9073,5	-
Допоміжні матеріали	8500	8500	-
Транспортно-заготівельні витрати	453,67	453,67	-
Основна і додаткова заробітна плата	8614,5 3875,6	8614,5 3875,6	-
Єдиний соціальний внесок	2872,7	2872,7	-
Загальновиробничі витрати	26125,4	25843,4	-282,00
Виробнича собівартість	41488,2	41206,2	-282,00
Адміністративні витрати	19291,9	18951,9	-340,00
Витрати на збут	3187,4	3187,4	-
Інші	6030,15	6030,15	-
Повна собівартість	69957,65	69375,65	-582,00

З наведених даних видно, що у результаті переоснащення обладнання в цеху виробнича собівартість знизиться на 282 грн., відповідно, повна собівартість також знизиться на 582 грн. за 1000 упаковок супозиторію.

Прибуток після реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(75000-69375,65) \times 1000 = 5624350 \text{ грн}$$

Прибуток до реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(75000-69957,65) \times 1000 = 5042350 \text{ грн.}$$

Приріст прибутку

$$5624350 - 5042350 = 582000 \text{ грн}$$

Продуктивність праці дорівнює:

$$B_{\text{п}} = 75000 \times 1000 / 26 = 2884615,38 \text{ грн./чол.}$$

										Арк.
										74
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ					

Строк окупності дорівнює:

$$T = (2460480 \times 0,13) / 582000 = 0,6 \text{ року.}$$

Чистий приведений дохід:

$$NPV = 582000 - 2460480 \times 0,13 = 262137,6 \text{ грн.}$$

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

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	упаковки	1000000	1000000
2	Капітальні витрати, пов'язані з впровадженням техніко-економічних заходів з урахуванням частки лікарського засобу	грн.		319862,4
6	Кількість працюючих:	чол.	26	26
7	- основні робітники	чол.	17	17
8	- допоміжні робітники	чол.	9	9
9	Продуктивність праці	грн./чол.	2884615,38	2884615,38
10	Повна собівартість препарату	грн./тис. уп	69957,65	69375,65
11	Ціна відпускна	грн./тис. уп.	75000	75000
12	Прибуток	грн./тис. уп.	5042,35	5624,35
13	Рентабельність препарату	%	7	11
14	Чистий приведений ефект	грн.		262137,6
15	Строк окупності проєктованих заходів	рік		0,6

Техніко-економічні розрахунки переоснащення цеху з виробництва Су-позиторії з екстрактом трави чистотілу, по 0,05 г №10 свідчать про те, що:

										Арк.
										75
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ					

- чистий приведений дохід за проектом складе 262137,6 грн.
- техніко-економічні заходи окупаються за 0,6 року;
- продуктивність праці не зміниться та залишиться на рівні 2884615,38 грн./чол;
- рентабельність продукції складе 11% у порівнянні із 7% до реалізації проекту.

Згідно цих даних виробництво лікарського засобу Супозиторії з екстрактом трави чистотілу, по 0,05 г №10 є економічно вигідним.

					<i>162.01.01.00 000 ПЗ</i>	Арк.
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		76

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз фармацевтичного ринку супозиторних лікарських засобів. Проведені маркетингові дослідження показали збільшення попиту на фармацевтичному ринку України на готові лікарські засоби з активним фармацевтичним інгредієнтом рослинного походження.

Одним із таких засобів є супозиторії з екстрактом трави чистотілу густим, що виготовляється на хіміко-фармацевтичному заводі ПАТ «Монфарм». Екстракт трави чистотілу застосовують в терапії різноманітних захворювань: дерматологічних захворювань, опіків, гінекологічних захворювань.

«Супозиторії з екстрактом трави чистотілу» - ефективний протизапальний, болезаспокійливий, протигрибковий засіб для профілактики та комплексного лікування пухлин. Володіє протирадіаційного і протипухлинну активність, імунномодулюючими властивостями, сприяє відновленню захисних функцій організму і активізує обмінні процеси..

2. Проаналізовано асортимент сучасних супозиторних основ.

3. Проаналізовано види обладнання, що застосовуються при виробництві супозиторіїв.

4. Обгрунтовано вибір обладнання з метою технічного переоснащення виробництва «Супозиторіїв з екстрактом чистотілу».

При аналізі та вивченні технології виробництва супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу густим на ПАТ «Монфарм» було відмічено, що на стадії приготування супозиторіїв встановлено технічно зношене та морально застаріле обладнання, завдяки чому утворюється великий відсоток втрат та час простою на технічне обслуговування і ремонт. Тому в кваліфікаційній роботі було запропоновано технічне переоснащення виробництва супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу густим на стадії формування супозиторіїв шляхом заміни лінії формування «Servac 200s» на більш продуктивну автоматичну лінію «PIVX FARMO DUE FD 22/U(Італія)».

5. Розроблено технологічну та апаратурну схеми виробництва.

									Арк.
									77
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

162.01.01.00 000 ПЗ

6. Проведено техніко-економічні розрахунки проекту.

Техніко-економічні розрахунки переоснащення цеху з виробництва Супозиторії з екстрактом трави чистотілу, по 0,05 г №10 свідчать про те, що:

- чистий приведений дохід за проектом складе 262137,6 грн.
- техніко-економічні заходи окупаються за 0,6 року;
- продуктивність праці не зміниться та залишиться на рівні 2884615,38 грн./чол;
- рентабельність продукції складе 11% у порівнянні із 7% до реалізації проекту.

Згідно цих даних виробництво лікарського засобу Супозиторії з екстрактом трави чистотілу, по 0,05 г №10 є економічно вигідним.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		78

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алейник С. Л., Полова Ж. М. Вимоги до якості супозиторіїв як лікарської форми відповідно до світових фармакопей. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 3. С. 123–130.
2. Гриценко В. І., Рубан О. А., Губарь С. М. Дослідження стабільності супозиторіїв «Фітопрост» у процесі зберігання. *Pharmaceutical review*. 2017. № 1. С. 17-20.
3. Дашутіна С.Л. Стандартизація препаратів на основі діючих речовин чистотілу. *Фармаком*. 2003. № 3. С. 41-47.
4. Демина Н. Б. Современные аспекты производства лекарственной формы суппозитории. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 2 (15). С. 60-70.
5. Державна Фармакопея України : в 3-х т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
6. Державна Фармакопея України : в 3-х т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
7. Державна Фармакопея України : в 3-х т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
8. Державний реєстр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://drlz.kiev.ua>.
9. Духанин А.С., Семиошина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019. №4. С. 314-320.

										Арк.
										79
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ПЗ					

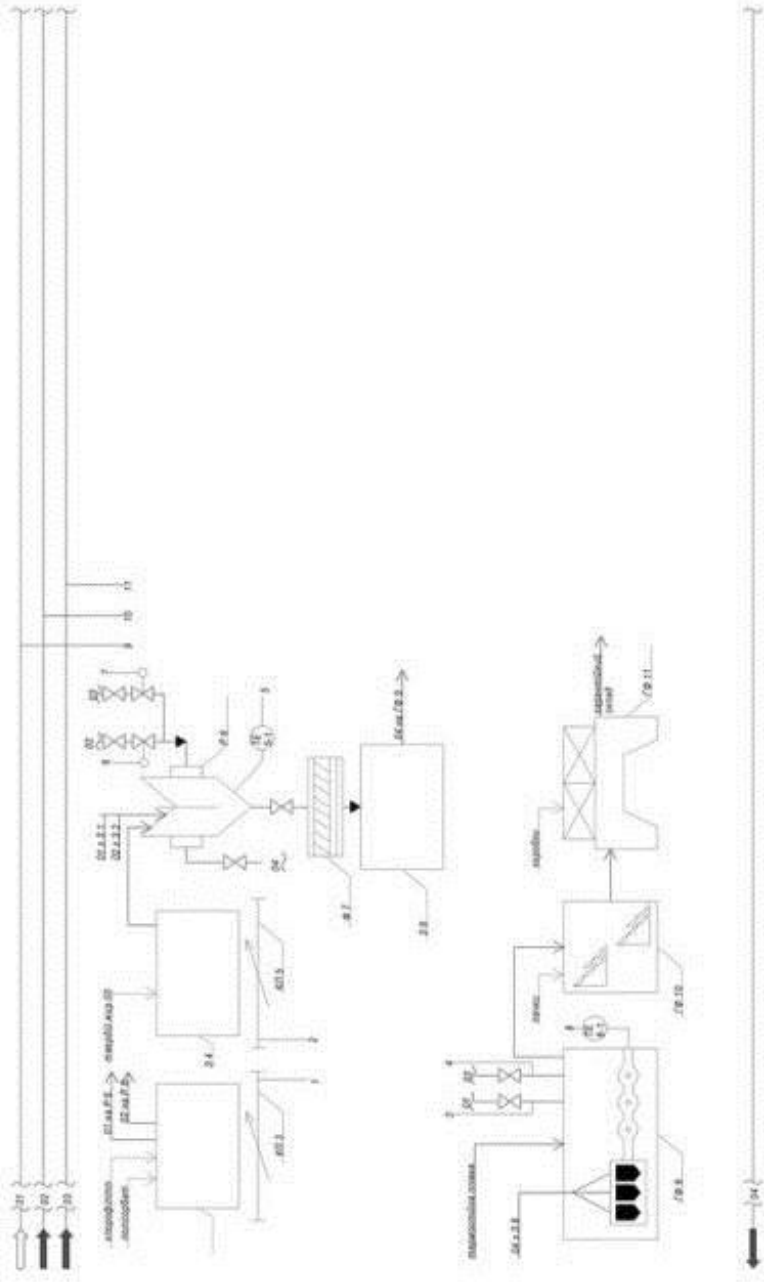
10. Компендиум 2021 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. Москва : МОРИОН, 2021. 2270 с.
11. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружніков та ін. К.: МОЗ України, 2011. 42 с.
12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ: МОЗ України, 2020. – 336 с.
13. Перцев І. М., Рубан О. А. Допоміжні речовини у виробництві ліків–2. К., 2015. 14 с.
14. Пошук нових лікарських засобів для сучасної гінекології /Н. В. Мельникова та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2010. № 1. С. 61-63.
15. Про затвердження переліку допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів : Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. К., 2003. 34 с. URL : <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03>
16. Capistrano I.R., Wouters A., Lardon F., Gravekamp C., Apers S., Pieters L. In vitro and in vivo investigations on the antitumour activity of *Chelidonium majus* - *Phytomedicine* 2015, Dec 15, 22(14), 1279-1287. doi: 10.1016/j.phymed.2015.10.013.
17. Choudhury A., Das S., Kar M. A review on novelty and potentiality of vaginal drug delivery. *Int J Pharm Tech Res.* 2011. Vol. 3(2):1033–1044.
18. De Araújo Pereira R.R., Bruschi M.L. Vaginal mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev. Ind Pharm.* 2012. Vol. 38. P. 643–652.
19. Eman G., Mokhtar M., Ghamry H. El, Ghazy F.. Sustained Release Rectal Suppositories as Drug Delivery Systems for Atenolol. *Journal of American Science.* 2012. V. 8(12). P. 323–332.
20. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3rd ed. V. 6 // Ed. By J. Swarbrick, J.C. Boylan. – N.Y.; L.: M. Dekker, Inc. 957 p.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		80

21. European Pharmacopoeia. 8th ed. suppl. 8.0. – Strasburg: European Department for the Quality of Medicines, 2015. V. 1.
22. Sahoo C.K., Nayak P.K., Sarangi D.K., Sahoo T.K. Intra Vaginal Drug Delivery System: An Overview. *AJADD*. 2013. Vol. 1(1):43–55.
23. The United States Pharmacopeia – National Formulary. USP 38. – Rockville, MD: The United States Pharmacopoeial Convention, 2015.
24. Yahagi R., Machida Y., Onishi H.. Mucoadhesive suppositories of ramosetron hydrochloride utilizing Carbopol®. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010. V. 193. P. 205-212.
25. Zielińska S., Jezierska-Domaradzka A., Wójciak-Kosior M., Sowa I., Junka A., Matkowski A.M. Greater Celandine's Ups and Downs-21 Centuries of Medicinal Uses of *Chelidonium majus* From the Viewpoint of Today's Pharmacology. *Front. Pharmacol.* 2018, Apr 11, 9, 299. doi: 10.3389/fphar.2018.00299

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		81

ДОДАТКИ



Уровень очистки сточных вод

Уровень	Содержание загрязняющих веществ, мг/л
1	1000
2	100
3	10
4	1
5	0,1
6	0,01
7	0,001
8	0,0001
9	0,00001
10	0,000001
11	0,0000001
12	0,00000001
13	0,000000001
14	0,0000000001
15	0,00000000001
16	0,000000000001
17	0,0000000000001
18	0,00000000000001
19	0,000000000000001
20	0,0000000000000001
21	0,00000000000000001
22	0,000000000000000001
23	0,0000000000000000001
24	0,00000000000000000001
25	0,000000000000000000001
26	0,0000000000000000000001
27	0,00000000000000000000001
28	0,000000000000000000000001
29	0,0000000000000000000000001
30	0,00000000000000000000000001
31	0,000000000000000000000000001
32	0,0000000000000000000000000001
33	0,00000000000000000000000000001
34	0,000000000000000000000000000001
35	0,0000000000000000000000000000001
36	0,00000000000000000000000000000001
37	0,000000000000000000000000000000001
38	0,0000000000000000000000000000000001
39	0,00000000000000000000000000000000001
40	0,000000000000000000000000000000000001
41	0,0000000000000000000000000000000000001
42	0,00000000000000000000000000000000000001
43	0,000000000000000000000000000000000000001
44	0,0000000000000000000000000000000000000001
45	0,001
46	0,0001
47	0,001
48	0,0001
49	0,001
50	0,0001

Таблица 1

№	Наименование	Объем, м³	Срок службы, лет
1	Сточные воды	100	1
2	Сточные воды	100	1
3	Сточные воды	100	1
4	Сточные воды	100	1
5	Сточные воды	100	1
6	Сточные воды	100	1
7	Сточные воды	100	1
8	Сточные воды	100	1
9	Сточные воды	100	1
10	Сточные воды	100	1
11	Сточные воды	100	1
12	Сточные воды	100	1
13	Сточные воды	100	1
14	Сточные воды	100	1
15	Сточные воды	100	1
16	Сточные воды	100	1
17	Сточные воды	100	1
18	Сточные воды	100	1
19	Сточные воды	100	1
20	Сточные воды	100	1
21	Сточные воды	100	1
22	Сточные воды	100	1
23	Сточные воды	100	1
24	Сточные воды	100	1
25	Сточные воды	100	1
26	Сточные воды	100	1
27	Сточные воды	100	1
28	Сточные воды	100	1
29	Сточные воды	100	1
30	Сточные воды	100	1
31	Сточные воды	100	1
32	Сточные воды	100	1
33	Сточные воды	100	1
34	Сточные воды	100	1
35	Сточные воды	100	1
36	Сточные воды	100	1
37	Сточные воды	100	1
38	Сточные воды	100	1
39	Сточные воды	100	1
40	Сточные воды	100	1
41	Сточные воды	100	1
42	Сточные воды	100	1
43	Сточные воды	100	1
44	Сточные воды	100	1
45	Сточные воды	100	1
46	Сточные воды	100	1
47	Сточные воды	100	1
48	Сточные воды	100	1
49	Сточные воды	100	1
50	Сточные воды	100	1

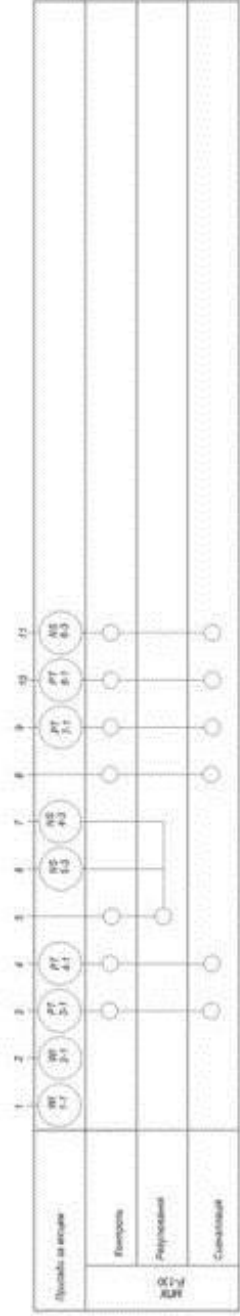
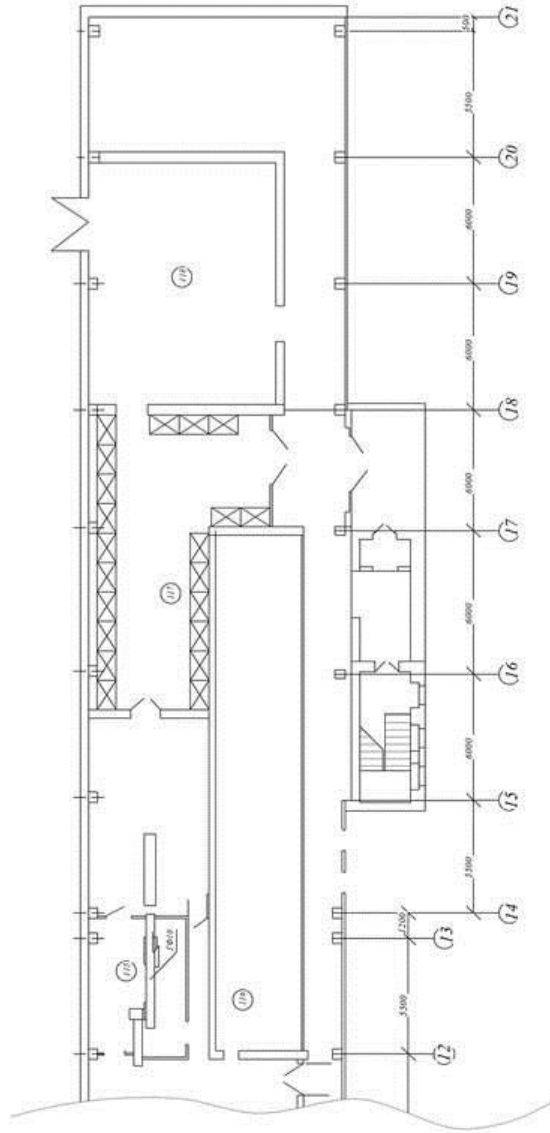
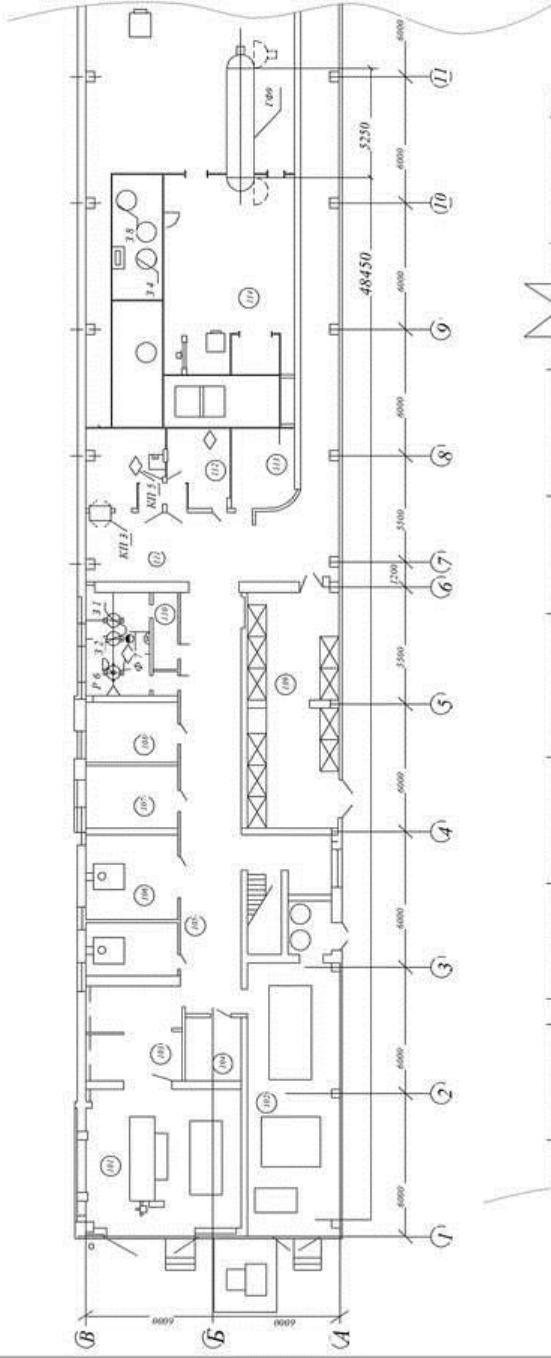


Таблица 2

№	Наименование	Объем, м³	Срок службы, лет
1	Сточные воды	100	1
2	Сточные воды	100	1
3	Сточные воды	100	1
4	Сточные воды	100	1
5	Сточные воды	100	1
6	Сточные воды	100	1
7	Сточные воды	100	1
8	Сточные воды	100	1
9	Сточные воды	100	1
10	Сточные воды	100	1
11	Сточные воды	100	1
12	Сточные воды	100	1
13	Сточные воды	100	1
14	Сточные воды	100	1
15	Сточные воды	100	1
16	Сточные воды	100	1
17	Сточные воды	100	1
18	Сточные воды	100	1
19	Сточные воды	100	1
20	Сточные воды	100	1
21	Сточные воды	100	1
22	Сточные воды	100	1
23	Сточные воды	100	1
24	Сточные воды	100	1
25	Сточные воды	100	1
26	Сточные воды	100	1
27	Сточные воды	100	1
28	Сточные воды	100	1
29	Сточные воды	100	1
30	Сточные воды	100	1
31	Сточные воды	100	1
32	Сточные воды	100	1
33	Сточные воды	100	1
34	Сточные воды	100	1
35	Сточные воды	100	1
36	Сточные воды	100	1
37	Сточные воды	100	1
38	Сточные воды	100	1
39	Сточные воды	100	1
40	Сточные воды	100	1
41	Сточные воды	100	1
42	Сточные воды	100	1
43	Сточные воды	100	1
44	Сточные воды	100	1
45	Сточные воды	100	1
46	Сточные воды	100	1
47	Сточные воды	100	1
48	Сточные воды	100	1
49	Сточные воды	100	1
50	Сточные воды	100	1

Експликація приміщень

Номер	Найменування	Категорія
101	Приміщення парогенераторної	
102	Приміщення воболітовки	
103	Мастерська	
104	Електрощитова	
105	Коридор	
106	Службові приміщення	
107	Кабинет зав. виробництвом	
108	Контроль приміщення	
109	Кімната зберігання сировини	
110	Приміщення приготування суцільнорної м'яси	
111	Приміщення підготовки сировини	
112	Матеріальний шлюз	
114	Матеріальний шлюз	
115	Приміщення розливу суцільнорної м'яси	
116	Приміщення пакування суцільнорнів	
117	Кімната мастерів	
118	Склад готової продукції	



Перелік основного обладнання

№	Позначення	Найменування	Кіл.	Примітки
31	З	Збірник	4	
32	КП 3	Ваги	2	
33	Ф 7	Фільтр	1	
34	Р 6	Реактор	1	
35	ГФ 9	Лінія розливу суцільнорнів	1	
36	ГФ 10	Пакувальна лінія	1	

№	Спр.	№	Будув.	Лист	Дата	Лист	Місяц	Рік

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

Анастасії ШУСТОВІЙ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

1. Тема кваліфікаційної роботи Технічне переоснащення виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу

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 – супозиторії з екстрактом трави чистотілу виробництва ПАТ «Монфарм»», основний апарат – автоматична лінія наповнення та дозування супозиторіїв

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)

Анастасія ШУСТОВА

(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
Шустова Анастасія Володимирівна	Технічне переоснащення виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу	Technical re-equipment of the production of suppositories with celandine extract	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

ВИСНОВОК
Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№108732 від «26» листопада 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Шустової Анастасії Володимирівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» на тему: «Технічне переоснащення виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу/ Technical re-equipment of the production of suppositories with celandine extract», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

22 %

14 %

ВІДГУК

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

Анастасії ШУСТОВОЇ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему: Технічне переоснащення виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу

Актуальність теми Супозиторії нині не втрачають своєї актуальності та практичної значущості через технологічність та ефективність. Використання фармацевтичних факторів дозволяє регулювати характеристики цієї лікарської форми в необхідних межах, забезпечуючи високу терапевтичну ефективність активних фармацевтичних інгредієнтів з різними фізико-хімічними характеристиками. До таких факторів у тому числі належить технологічний процес, а також обладнання, що використовується. Таким чином, питання, пов'язані із вдосконаленням виробництва супозиторіїв, є актуальними.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість У роботі проведено технічне переоснащення виробництва «Супозиторіїв з екстрактом трави чистотілу», по 0,05 г виробництва ПАТ «Монфарм», направлене на поліпшення якості кінцевого продукту та зменшення технологічного циклу процесу, за рахунок заміни автоматичної лінії наповнення форм більш сучасною та продуктивною. 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 Анастасії ШУСТОВОЇ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему Технічне переоснащення виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу”

Актуальність теми За темпами зростання виробництво супозиторіїв в Україні не відстає від загальних трендів розвитку українського фармацевтичного ринку. Завдяки зусиллям науковців з'явилися нові групи супозиторіїв. У зв'язку з тим, що супозиторії продовжують досить широко використовуватися в Україні, їх ринок може розглядатися як один з перспективних напрямів розвитку вітчизняного виробництва, чим і обумовлена актуальність даної кваліфікаційної роботи. Особливим попитом користуються лікарські засоби на основі сировини рослинного походження. Тому тема роботи щодо технічного переоснащення виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу є актуальною

Теоретичний рівень роботи У роботі на достатньо високому теоретичному рівні розглянуто тенденції ринку супозиторіїв, розглянуто сучасні типи супозиторіїв, їх характеристики, проаналізовано обладнання, яке використовується при їх виробництві, дана характеристика сировини та допоміжним матеріалам, .

Пропозиції автора по темі дослідження Автором проаналізовано літературні джерела щодо технологій виробництва супозиторіїв, складено опис технологічного процесу, технологічна та апаратурна схеми виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу, проведено необхідні розрахунки основного та допоміжного обладнання, запропоновано заміну застарілого обладнання на сучасну автоматичну лінію наповнення та дозування супозиторіїв. Доцільність обраного технологічного рішення підтверджено проведеними техніко-економічними розрахунками, яке показало, що дане переоснащення призведе до збільшення рентабельності виробництва.

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

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 Анастасію ШУСТОВУ з доповіддю на тему «Технічне переоснащення виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу» (керівник- завідувачка кафедри біотехнології Наталя ХОХЛЕНКОВА).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

завідувачка кафедри,

доктор фармацевтичних наук,

професор закладу вищої освіти _____ 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 Анастасія ШУСТОВА
(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 супозиторіїв з екстрактом чистотілу»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ Наталія ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анастасія ШУСТОВА_рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему: «Технічне переоснащення виробництва супозиторіїв з екстрактом чистотілу»

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Наталя ХОХЛЕНКОВА

“28” листопада 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Анастасія ШУСТОВА_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 ТРУТАЄВ /