

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему: **«ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
РОЗРОБКИ НА ОСНОВІ РІДКОГО ЕКСТРАКТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ НА
ПАТ “ХФЗ “ЧЕРВОНА ЗІРКА” М. ХАРКІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи ТФПм19(4,10)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Даніїл БАГРИЧЕВ

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри технологій фармацевтичних препаратів,
к.фарм.н., доцент Сергій ТРУТАЄВ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти
кафедри аптечної технології ліків,
к.фарм.н., доцент Марина БУРЯК

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота ґрунтується на можливості організації виробництва експериментальної розробки стоматологічного препарату на основі рідкого екстракту для застосування в стоматологічній практиці при запальних захворюваннях ротової порожнини. Проведено огляд наукових публікацій, визначено доцільність впровадження у виробництво та наведено основні елементи організаційних заходів.

Робота складається з наступних частин: аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідація технологічного процесу, опис технологічного процесу, загальні висновки, список використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 61 сторінок, містить 7 таблиць, 5 рисунків, 41 джерел літератури.

Ключові слова: рідкий екстракт, лікарська рослинна сировина, тверда лікарська форма, технологія, GMP, запальні захворювання ротової порожнини.

ANNOTATION

The qualification work is based on the possibility of organizing the production of experimental development of a dental preparation based on a liquid extract for use in dental practice for inflammatory diseases of the oral cavity. A review of scientific publications was carried out, the expediency of implementation into production was determined, and the main elements of organizational measures were given.

The work consists of the following parts: analytical review, technological calculations, production recipe, characteristics of the production site, validation of the technological process, description of the technological process, general conclusions, a list of used literary sources, the total volume of the work is 61 pages, contains 7 tables, 5 figures, 41 sources literature

Key words: liquid extract, medicinal plant raw materials, solid dosage form, technology, GMP, inflammatory diseases of the oral cavity.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	4
Вступ.....	5
1. Огляд літературних джерел	8
1.1 Огляд методів отримання біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини	8
1.2 Можливості застосування фітотерапевтичних засобів при запальних захворюваннях ротової порожнини	12
2. Технологічні розрахунки.....	17
2.1 Розрахунок матеріального балансу серії.....	17
2.2 Визначення і розрахунок обладнання.....	21
2.2.1 Вибір обладнання та розрахунок часу технологічних операцій.....	21
2.2.2 Специфікація та апаратурна схема виробництва.....	24
2.2.3 Розрахунок регламентних норм витрат.....	28
2.3 Характеристика основного апарат.....	28
3. Виробнича рецептура.....	31
3.1. Характеристика готової продукції	31
3.2. Схема виробництва	32
3.3 Короткий опис технології одержання препарату	34
3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва	37
3.5. Документація якою керуються при проведенні технологічного процесу	38
3.6 Контроль сировини, яка використовується у виробництві	39
3.7 Підготовка приміщень до роботи	40
4. Характеристика виробничої ділянки.....	43
5. Валідація технологічного процесу.....	48
6. Опис технологічного процесу.....	53
Загальні висновки.....	61
Список використаних літературних джерел.....	62

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

GMP – належна виробнича практика;

FDA – управління з продовольства і медикаментів США

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ВКЯ – відділ контролю якості;

ДФУ – державна фармакопея України;

ЛЗ – лікарський засіб;

МАСО – максимально допустимий перехід;

МБК – мікробіологічний контроль;

МКЯ – методики контролю якості;

ПВС – протокол виробництва серії;

ППС – протокол пакування серії;

СРМ – стандартна робоча методика;

ТІ – технологічна інструкція;

ТП – технологічний процес.

ВСТУП

Актуальність теми. Рослини колись були основним джерелом ліків у світі та сьогодні продовжують забезпечувати людей новими ліками, зазначається, що половина світових клінічних досліджень вивчають продукти з натуральної сировини. Сучасні ліки мають основу свого створення з лікарських рослин шляхом використання рослинного матеріалу з дотриманням принципів застосування у народній медицині. Традиційно трави вважалися природними ліками від типових захворювань людини. У країнах, що розвиваються, використання лікарських рослин є водночас цінним ресурсом і необхідністю, вони забезпечують реальну альтернативу для системи первинної медичної допомоги.

За оцінками ВООЗ, близько 80 % населення світу покладаються на лікарські рослини, як на основне джерело медичної допомоги, і попит на них зростає майже у всіх країнах. У розвинених країнах традиційні лікарські засоби на рослинній основі часто називають додатковими або альтернативними ліками, однак їх використання постійно зростає.

Лікарським рослинам зараз приділяють більшу увагу, ніж будь-коли, тому що вони здатні приносити багато переваг суспільству, особливо в медичних цілях. Їх фармакотерапевтична дія пояснюється вмістом біологічно-активних речовин, які можуть викликати певний фізіологічний вплив на організм людини.

Лікарські рослини, через їх доступність є важливим джерелом засобів до існування сільського населення, а також є джерелом багатьох діючих речовин для лікарських засобів сучасної традиційної медицини. Так основна їх частина є культивованими, однак присутньо й багато з тих, що збирають із диких ресурсів. Наприклад, майже всі культури та цивілізації з найдавніших часів до наших днів використовували рослинні ліки, які є джерелами протимікробних засобів для лікування інфекцій. Сьогодні все частіше звертають увагу, що традиційне протигрибкове та антибактеріальне лікування інфекцій втрачає

ефективність для лікування пацієнтів з появою резистентності мікроорганізмів.

З таких ознак дослідження з створення нових та вдосконалення існуючих лікарських препаратів на основі лікарської рослинної сировини в умовах сучасних досягнень є актуальним питанням медичної практики.

Мета роботи. Описати основні елементи необхідні для проведення організації нового для виробника препарату на існуючих виробничих потужностях фармацевтичного підприємства ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» м. Харків.

Завдання дослідження:

1. Провести огляд сучасних наукових публікацій відносно стану застосування в фармації різних видів екстрактів з лікарської рослинної сировини, визначити доцільність організації виробництва препарату на основі БАР ЛРС;

2. Розглянути питання виробництва твердих лікарських форм на основі рослинних екстрактів, зокрема використання рідких екстрактів та сорбційних властивостей наповнювачів;

3. Провести розрахунки з отримання запропонованої кількості готового продукту, визначити наявне у виробника обладнання, яке може бути задіяне в технологічному процесі виробництва, представити його специфікацію;

4. Представити апаратурну схему, схему основного апарату, технологічну блок-схему, схеми виробничої ділянки;

5. Описати елементи виробничої рецептури, технологічної інструкції для заданого об'єму організації виробництва та наявного обладнання;

Об'єкт дослідження. організація виробництва нового препарату на основі рідкого рослинного екстракту з використанням технологічного обладнання виробника;

Предмет дослідження. Тверда лікарська форма, виробничі схеми, елементи технологічного регламенту, виробництво в умовах ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» м. Харків;

Методи дослідження. Вирішення сформованих завдань ґрунтується на використанні розрахункових та аналітичних методів.

Практичне значення отриманих результатів. Організація виробництва нового препарату дає змогу перевірити існуючі процеси виробництва, створити оптимальні умови для нових впроваджень, збільшити асортимент продукції виробника.

Апробація результатів дослідження і публікації: участь у XXIX Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» з представленням доповіді на секційному засіданні кафедри Технологій фармацевтичних препаратів: «Аналіз чистоти повітря чистого приміщення в межах організації виробництва стоматологічного препарату» на ПАТ «ХФЗ «Червона Зірка» м. Харків».

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи: робота складається з наступних частин: аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідація технологічного процесу, опис технологічного процесу, загальні висновки, список використаних літературних джерел та додатків, загальний обсяг роботи 61 сторінок, містить 7 таблиць, 5 рисунків, 41 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1 Огляд отримання біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини

Лікарські засоби на основі натуральних продуктів використовуються в медичній практиці протягом століть. Сучасним фактом є те, що сполуки природного походження мають менше зареєстрованих побічних ефектів, ніж синтетичні ліки, і використання їх у якості аналогів може бути безпечнішим для використання у продовж тривалого часу. Дослідники фітопрепаратів наголошують, що БАР можуть досягти такого ж рівня ефективності, як і синтетичні ліки, однак, можливо, доведеться приймати їх у більших кількостях або протягом більш тривалого періоду. Однак токсичність рослинних лікарських засобів існує і потребує аналізу безпечності, і хоча фітопрепарати загалом вважаються безпечними, вони все одно можуть мати побічні ефекти [1].

Традиційно фітотерапія використовує засоби для лікування у вигляді подрібненої ЛРС, настоїв, відварів, чаїв, порошків, без офіційного вимірювання вмісту основних діючих рослинних компонентів. Також такі продукти, які вже приготовлені для застосування, зазвичай на водній основі, мають значно обмежений термін застосування і, навпаки, препарати виготовлені в заводських умовах з стандартизованим вмістом основної(х) груп біологічно активних речовин, що забезпечує гарантований, принаймні, мінімальний вміст певних компонентів у відповідності до проведеної розробки препарату. Такі лікарські засоби сьогодні виробляються у різних лікарських формах і кожний з них гарантує вміст діючих БАР не нижче встановленого рівня, а також можуть містити набагато вищу дозу «активних компонентів», ніж у лікарській рослинній сировині [2, 3].

Підготовка лікарської рослинної сировини для застосування у фармацевтичному виробництві є початковим і ключовим кроком у досягненні якісного результату створення лікарського препарату. Зазвичай він передбачає

вилучення цільових компонентів та визначення якісного та кількісного складу біоактивних компонентів перед тим, як приступити до запланованого процесу. Хоча екстракти, або біологічно-активні фракції, або індивідуально вилучені сполуки, отримані з лікарських рослин, використовуються для різних цілей, методи виробництва загалом схожі.

Процес підготовки лікарської рослини до використання включає збір урожаю в потрібний час і в потрібному місці, підтвердження автентичності професіоналом, відповідне висушування та подрібнення. Основними етапами отримання якісного екстракту є вибір відповідного розчинника (екстрагента), методу екстракції та визначення методів ідентифікації та кількісного вмісту. Розчинники, які зазвичай використовуються для екстракції рослинної сировини це полярні, проміжні та неполярні розчинники. Процедура вилучення біологічно-активних компонентів з рослинної сировини (екстракція) включає такі методи, як мацерація та перколяція та їх різновиди, екстракцію Сокслета, рідинну екстракцію, екстракцію за допомогою ультразвуку та мікрохвильових хвиль. Отримані сполуки визначаються за допомогою різноманітних методів ідентифікації та кількісного визначення [4, 5].

Екстрагування – це процес отримання корисних речовин з сировини, при якому використовується екстрагент. Він починається з контакту рослинної сировини із розчинником. У процесі контакту відбувається перерозподіл компонент між твердою і рідкою фазами. Цільові речовини переходять з рослинної сировини в розчинник, інші компоненти залишаються в сировині. Далі відбувається розділення розчинника та виснаженої сировини. Розчинник містить цільові речовини і може бути використаний для подальшого очищення та обробки. Залишок містить інші компоненти і може бути використаний для виробництва інших продуктів.

У промисловому виробництві екстрактів кожний крок є важливим і містить сукупність складових, так, наприклад, ключовими питаннями вибору розчинника для екстракції слід враховувати сукупність наступних факторів,

які можна виразити в наступних термінах і не обмежуватись переліченими: селективність, безпека, вартість, реакційна здатність, відновлення, в'язкість, температура. Кожний з перелічених факторів не може бути врахований лише самотійно, оскільки все це впливає, в першу чергу, на повноту та швидкість екстракції [6-8].

- **Безпека:** ідеальним розчинником для екстракції є нетоксичний і негорючий, однак в практиці потрібно знаходити рішення і технологічні прийоми для безпечного використання в технологічному процесі та безпечного застосування пацієнтом;
- **Селективність:** здатність розчинника вилучати цільову групу біологічно-активних речовин і залишати інертний матеріал;
- **Вартість:** економічна сторона також має велике значення, отже вартість і доступність розчинника має бути якомога дешевшою;
- **Реакційна здатність:** розчинник обраний для технологічного процесу не повинен вступати в будь-яку взаємодію з екстрактом;
- **Відновлення:** багато розчинників видаляються з екстракту за різних обставин, відповідно мати здатність швидкого відновлення та можливості відокремити від екстракту без його залишків важлива складова в отриманні лікарських форм.
- **В'язкість:** щоб забезпечити легке проникнення, в'язкість має бути низькою, що не завжди притаманно де-яким розчинникам, і одним з корегувань може бути підвищення температури, що може негативно вплинути на вміст БАР;
- **Температура кипіння:** щоб уникнути погіршення складу, температура кипіння розчинника має бути якомога нижчою.

Розглядаючи різні види екстрагування з використанням різних методів все одно залишаються ключові чинники, які можуть впливати на повноту та швидкість екстрагування [9-12].

- **Розчинник:** властивості та концентрація розчинника впливають на здатність вилучати БАР з рослинного матеріалу;

- Температура: підвищення температури може прискорити процес екстрагування, але, в той же час, чинити негативний вплив на БАР;
- Тиск: високий тиск може прискорити процес екстрагування, але також, як і температура, негативно вплинути на БАР;
- Час: тривалість процесу екстрагування впливає на кількість вилучених БАР, однак і супутніх (баласних);
- Розмір частинок сировини: розмір частинок вихідного матеріалу необхідно дослідити до рутинного процесу і визначити оптимальний, також можна використовувати стандартні розміри в залежності від рослинного матеріалу;
- Пористість структур: визначення пористості структур матеріалу може позитивно вплинути на доступність БАР для екстрагування;
- Розміри екстрактора: розмір екстрактора може впливати на ефективність процесу екстрагування, тому визначений в лабораторних умовах метод екстрагування може не забезпечити промислове виробництво з тією ж ефективністю;
- Швидкість перемішування: швидкість перемішування може впливати на ефективність процесу екстрагування, зокрема на термін екстрагування та чистоту отриманого витягу;
- Наявність інших речовин: наявність інших речовин у сировині або екстракті так само може впливати на ефективність процесу екстрагування.

Важливим аспектом процесу екстракції є оптимізація умов проведення процесу. Необхідно вибрати оптимальну температуру, тиск і час контакту, щоб отримати максимальну кількість цільових речовин за мінімальних витрат ресурсів. Оптимізація умов проведення процесу та вибір відповідного розчинника є ключовими факторами для досягнення максимальної ефективності екстракції.

З метою прискорення процесу можуть бути застосовані різні способи його активізації, які представлені далі [13-15].

- Звуковий вплив: звукові хвилі можуть призвести до прискорення процесів дифузії та конвекції у розчиннику, що покращує екстрагування, для цього використовуються ультразвукові ванни чи сонатори;
- Фізичний вплив: механічне перемішування сировини та розчинника прискорює процес екстрагування, для цього використовуються мішалки, шнеки та інші пристрої;
- Хімічний вплив: додавання хімічних реагентів може прискорити процес екстрагування;
- Температурний вплив: збільшення температури може прискорити процес екстрагування, оскільки це призводить до збільшення швидкості дифузії та конвекції;
- Вплив електричного струму: це може покращити дифузію молекул у розчиннику, для цього використовують електромагнітні поля або електричні поля високої частоти.

1.2 Можливості застосування фітотерапевтичних засобів при запальних захворюваннях ротової порожнини

Захворювання ротової порожнини набувають особливого значення в умовах дорожчання медичних послуг, появою нових технологій лікування і зростанням їх кількості. Дане питання знаходиться під увагою ВООЗ, оскільки за оцінками оцінками спеціалістів, наводиться цифра 3,5 мільярда людей, які мають хвороби ротової порожнини. Ключовими фактами визначаються наступні тези: це дорога послуга і, зазвичай, не входить до загального охоплення медичним обслуговуванням; країни з низьким і середнім рівнем доходу не мають достатніх можливостей для профілактики і лікування захворювань ротової порожнини. Захворювання порожнини рота спричинені низкою модифікованих факторів ризику, загальних для багатьох неінфекційних захворювань, включаючи споживання цукру, вживання тютюну, алкоголю та погану гігієну, а також їхні основні соціальні та комерційні детермінанти ВООЗ [16].

ВООЗ зазначає, що більшість захворювань ротової порожнини можна запобігти, і можна лікувати при виявленні на ранніх стадіях. Сучасний стан речей показує, що такі захворювання тільки збільшуються у кількості своїх випадків в усьому світі. Це пов'язують із зростанням урбанізації та зміною умов життя. Основними причинами називають [17, 18]:

- нестача фтору (у воді та засобах гігієни порожнини рота, таких як зубна паста);
- вживанням їжі з високим вмістом цукру (агресивна реклама продуктів харчування та напоїв із високим вмістом цукру);
- «погані звички» - вживання тютюну та алкоголю, призводить до зростання споживання продуктів, які сприяють погіршенню стану здоров'я;
- обмежений доступ до стоматологічних послуг із догляду за порожниною рота.

Так, за матеріалами прес-служби «Українського медичного журналу» 2017 року присвяченому Всесвітньому дню здоров'я ротової порожнини, ставлення українців до гігієни та здоров'я в даному питанні не набагато відрізняється від світового тренду. Стан зубів викликає занепокоєння, наголошується на тенденції до підвищення рівня основних стоматологічних захворювань. Практично кожен дорослий українець має карієс або інші захворювання ясен (гінгівіт, пародонтит). Справді здорові зуби мають до 10 % населення, майже 90 % дітей 6 річного віку мають карієс [19, 20].

МОЗ України до Дня всесвітнього здоров'я ротової порожнини також нагадує про важливість даного питання та надає відповідні рекомендації [21, 22]:

- дотримання правил гігієни;
- регулярне відвідування стоматолога;
- дотримання здорового способу життя;
- збалансоване харчування.

Запальні процеси ротової порожнини достатньо розповсюджене явище в стоматологічній практиці. Причини їх виникнення абсолютно різноманітні, від недостатньої гігієни ротової порожнини до наслідків терапевтичних або маніпуляційних втручань. Також причиною можуть стати хронічні хвороби внутрішніх органів, інфекції, недостатній імунітет. Ці чинники порушують захисні функції організму, що створює сприятливі умови у розвиток патогенної мікрофлори [23, 24] .

Традиційними методами лікування запального стану є механічна і місцева медикаментозна обробка ураженої ділянки антисептичними розчинами, а в деяких випадках підключається місцева антибактеріальна терапія. Також одним з найпоширеніших методів лікування, як і профілактики, є використання трав'яних зборів. У зв'язку з цим пошук шляхів швидкого, ефективного та максимального видалення запального процесу є важливим актуальним професійним завданням [25, 26].

Профілактика та лікування захворювань слизової ніколи не втрачають актуальності, через високу поширеність даної патології. Залежно від локалізації вогнища запалення розрізняють стоматит, глосит, гінгівіт, пародонтит та інші захворювання. Насамперед необхідне усунення місцевих та загальних факторів, що ведуть до патологічних процесів у порожнині рота. Причиною ураження слизової оболонки може виявитися системне захворювання, у таких випадках призначається специфічна терапія. Найбільш поширені захворювання порожнини рота: стоматит, гінгівіт, пародонтит, глосит [27-29].

Стоматит — запалення слизової оболонки порожнини рота. Супроводжуються запаленням та дуже неприємними відчуттями в ротовій порожнині (печіння, сухість), іноді захворювання супроводжується температурою. Насамперед потрібно визначити причину виникнення стоматиту та почати її усувати. Стоматит обов'язково потрібно лікувати, він не проходить сам собою з часом.

Гінгівіт – це запалення ясен, що супроводжується набряком, почервонінням та кровоточивістю. Розрізняють гостру, хронічну та рецидивну форму хвороби. Найчастішою причиною є недотримання гігієни ротової порожнини, внаслідок чого утворюється зубний камінь. Також факторами розвитку можуть виступати патологія прикусу, неправильно накладені або застарілі пломби, ротове дихання. Частіше зустрічається у підлітків та вагітних. Може бути ознакою системного захворювання.

Лікування гінгівітів полягає у впливі на зубні бляшки, усуненні місцевих та загальних схильних факторів і повинно проводитися тільки лікарем-стоматологом. Іноді потрібне значне лікарське втручання: ретельне видалення зубного каменю, заміна та шліфування нависаючих на ясна або погано підігнаних пломб, у деяких випадках необхідне хірургічне втручання.

Глосит – запалення слизової оболонки язика. Часто провокує розвиток багатьох захворювань. Найчастіше глосит протікає в катаральній формі: язик злегка набряклий, слизова оболонка червона, відчуються садіння та болючість.

Часто необхідне загальне обстеження хворого виявлення захворювання внутрішніх органів, які могли викликати запалення слизової оболонки язика. Самостійне лікування загрожує ускладненнями. Симптоматичне лікування проводять стоматолог та фізіотерапевт, призначаються консультації та лікування у відповідних фахівців – гастроентеролога, ендокринолога, гематолога.

Використання рослинних засобів передбачає застосування препаратів, які діють як протизапальний, в'язучий, протимікробний, обволікаючий і протиалергічний засіб. Місцеве застосування лікарських рослин і препаратів на їх основі дає високотерапевтичний ефект як у лікуванні, так і в профілактиці хвороб пародонта. Також рекомендовано фітотерапевтичні засоби, для досягнення максимального ефекту, доцільно комбінувати зовнішнє використання із внутрішнім [30, 31]. Однією з найважливіших цілей ВООЗ є здоров'я ротової порожнини, тому важливо, щоб стоматологічні послуги стали

доступними для всіх країн і верств населення. Враховуючи проблеми досягнення цієї мети в нашій країні, рослинні продукти здатні покращити клінічні показники здоров'я порожнини рота у пацієнтів. Обмежені побічні ефекти вказують на загальну безпеку цих засобів лікування. Тому використання лікарських рослин в медицині є одним із корисних методів у досягненні цієї важливої мети громадського здоров'я [32, 33].

Сучасний стан захворювань ротової порожнини, зростання стоматологічних захворювань та вартості медичних послуг, рівень вивченості та довіри до фітотерапевтичних засобів приводить до висновку про актуальність розробок нових та вдосконалення існуючих лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини. В роботі використано експериментальну розробку з суміші ЛРС, яка відповідає складу препарату «фітодент». Попередньо була проведена розробка твердої лікарської форми у вигляді таблетки, що пов'язано з удосконаленням ЛФ оскільки його застосування вимагало розведення перед проведенням процедури, а також вміст етанолу, що обмежує контингент застосування. Тому метою роботи стало теоретичне викладення матеріалу, щодо основних елементів організації виробництва експериментальної розробки на основі рідкого рослинного екстракту у вигляді таблеток для можливості застосування при лікуванні запальних захворювань ротової порожнини.

РОЗДІЛ 2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

2.1 Розрахунок матеріального балансу

Матеріальний баланс є фундаментальним інструментом у фармацевтичній галузі, що гарантує ефективне використання ресурсів та оптимізацію виробничих процесів. Він складається з методології, що дозволяє кількісно визначати та оцінювати кількість матеріалів, що надходять у систему та залишають її, враховуючи розподіл усередині неї [34].

Основна мета матеріального балансу – визначити втрати чи надмірне накопичення матеріалів у системі. Для цього необхідно враховувати всі вхідні та вихідні потоки, а також перетворення, що відбуваються усередині системи. Практична реалізація отриманих розрахунків дозволяє їх застосовувати у різних напрямках діяльності підприємства: контролювати запаси, оптимізувати процеси, проектування виробництва, дотримання екологічних норм [35, 36].

Контроль запасів. Матеріальний баланс дозволяє точно контролювати матеріали, що надходять у систему та виходять із неї, що допомагає уникнути надмірного накопичення чи нестачі запасів. Це особливо важливо в фармацевтичній галузі для планування і безперебійного виробництва.

Оптимізація процесів. Завдяки матеріальному балансу можна виявити та виправити можливий дисбаланс у виробничих процесах, що, в цілому, покращить якість готового продукту та знизить затрати.

Проектування виробництва. Перш ніж організовувати виробництво, необхідно провести розрахунки матеріального балансу, щоб визначити потреби у матеріалах та енергії. Це важливо для правильного визначення виробничих потужностей, розмірів складського обладнання та систем, а також для оцінки витрат на експлуатацію та технічне обслуговування.

Дотримання екологічних норм. Матеріальний баланс також використовується для оцінки впливу промисловості на навколишнє середовище та забезпечення дотримання чинних норм. Це дозволяє

ідентифікувати і кількісно оцінити відходи, що утворюються, а також запропонувати заходи щодо їх скорочення та переробки.

Для розрахунку МБ з отримання серії готової продукції було використано:

- маса однієї таблетки – 1,0 гр;
- маса готового продукту – 100 кг;
- упаковка – індивідуальна пачка, яка містить 1 блістер №10;
- ящик – 100 пачок.
- склад препарату наведено у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Склад компонентів препарату

Компонент	Маса, г	Відсоток, %
Рідкий екстракт	0,250 (0,025)	2,5
МКЦ 112	0,160	16
Ізомальт	0,771	77,1
Аспартам	0,015	1,5
Кислота лимонна	0,014	1,4
Ароматизатор «Ківі»	0,005	0,5
Кальцію стеарат	0,01	1,0
Разом:	1,0	100,0

У відповідності до наведених даних розраховуємо кількість таблеток в масі готового продукту:

$$100 \text{ кг або } 100.000 \text{ гр} : 1,0 \text{ гр} = 100.000 \text{ табл}$$

Таблетки фасують у блістерну упаковку по 10 шт,:

$$100.000 \text{ табл} : 10 \text{ шт} = 10.000 \text{ блістерів}$$

Пачка формується з 1 блістера №10 та листу вкладишу, щодо застосування, відповідно серія складається з 10. 000 пачок.

Пачки укладаються в ящики по 100 шт. Розрахована серія препарату має складатися з 100 ящиків по 100 пачок.

Кожний технологічний процес супроводжується втратами, які експериментально визначаються для кожної стадії і враховуються для отримання готової продукції в заданій кількості. Залежність використання сировини по стадіям технологічного процесу дає можливість визначити відсоток виходу готового продукту, що представлено в таблиці 2.2, провести розрахунок вихідної сировини та сформувати загальну таблицю матеріального балансу серії, що наведено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.2

Розрахунок відсотку

Сировина	№ стадії технологічного процесу						Втрата, %	Вихід, %
	1	2	3	4	5	6		
Рідкий екстракт	+	+	+	+	+	+	2,7	97,3
МКЦ 112	+	+	+	+	+	+	2,7	97,3
Ізомальт	+	+	+	+	+	+	2,7	97,3
Лимона к-та	+	-	+	+	+	+	2,2	97,8
Аспартам	+	-	+	+	+	+	2,2	97,8
Ароматизатор «Ківі»	+	-	+	+	+	+	2,2	97,8
Кальцію стеарат	+	-	+	+	+	+	2,2	97,8
Втрати:	0,8	0,5	0,1	1,0	0,2	0,1	2,7	97,59

Проводимо розрахунок вихідної сировини:

Рідкий екстракт $100 \text{ кг} * (2,5 / 100) / (97,3 / 100) = 2,569 \text{ кг}$

МКЦ 112 $100 \text{ кг} * (16,0 / 100) / (97,3 / 100) = 16,444 \text{ кг}$

Ізомальт $100 \text{ кг} * (77,1 / 100) / (97,3 / 100) = 79,239 \text{ кг}$

Лимона к-та $100 \text{ кг} * (1,5 / 100) / (97,8 / 100) = 1,534 \text{ кг}$

Аспартам	$100 \text{ кг} * (1,4 / 100) / (97,8 / 100) = 1,432 \text{ кг}$
Ароматизатор «Ківі»	$100 \text{ кг} * (0,5 / 100) / (97,8 / 100) = 0,511 \text{ кг}$
Кальцію стеарат	$100 \text{ кг} * (1,0 / 100) / (97,8 / 100) = 1,023 \text{ кг}$
Всього:	102,752 кг

Таблиця 2.3

Матеріальний баланс серії

ВИКОРИСТАНО			ОТРИМАНО		
Сировина	Кількість		Готовий продукт	Кількість	
	кг	шт		кг	шт
Рідкий екстракт	2,569	--	Таблетки ОСфіто	100,0	100 тис.
МКЦ 112	16,444	--	У пачці №10	--	10 тис.
Ізомальт	79,239	--	Ящик	--	100
Лимона к-та	1,534	--	Втрати	2,572	--
Аспартам	1,432	--	--	--	--
Ароматизатор «Ківі»	0,511	--	--	--	--
Кальцію стеарат	1,023	--	--	--	--
Матеріали	--	--	--	--	--
Плівка ПВХ	92,0	--	Плівка ПВХ	1,945	--
Фольга ал.	9,0	--	Фольга ал.	0,451	--
Пачка	--	10.030	Пачка	--	30
Лист з медичного застосування	--	10.030	Лист з медичного застосування	--	30
Групові етикетки	--	101	Групові етикетки	--	1
Ящик	--	101	Ящик	--	1
Всього (без урахування матеріалів:	102,752	--	Всього (без урахування матеріалів:	102,572	--

Подальші розрахунки елементів впровадження базуються на отриманих результатах матеріального балансу, так він буде застосований у виборі

основного і допоміжного обладнання, розрахунку часу роботи обладнання та енерговитрат технологічного процесу.

2.2 Визначення і розрахунок обладнання

2.2.1 Вибір обладнання та розрахунок часу технологічних операцій

Питання підвищення якості життя людини відіграють величезну роль у житті сучасного суспільства. Особливе значення має розвиток та вдосконалення фармацевтичної галузі. Розробка, створення, вдосконалення технологій та обладнання, одержання високоефективних лікарських препаратів гарантованої якості є її ключовими завданнями. Одним із головних питань розвитку сучасної фармацевтики України є вирішення питань забезпечення ліками населення за доступною ціною, розширення асортименту лікарських засобів українського виробництва. Такі питання потребують відповідного рівня забезпечення виробничих потужностей системами, обладнанням, матеріалами, сировиною та ін., особливу увагу привертають інноваційні розробки, що гальмуються без введення в експлуатацію новітнього обладнання та сучасних фармацевтичних технологій. Виробники фармацевтичного обладнання пропонують великий вибір для забезпечення модернізації та автоматизації виробництва у фармацевтичній галузі.

Для вибору обладнання звернули увагу на відносно нову компанію «Keno Pharma Limited», що є спеціалізованим постачальником високотехнологічного обладнання з Китаю. Це китайська експортно-імпортна, а також виробнича компанія з випуску фармацевтичної продукції, що існує на ринку Китаю понад 10 років. Головний офіс «Keno Pharma Limited» розташований у Пекіні. Компанія створена в 2009 р. для об'єднання ключових заводів фармацевтичної галузі Китаю, а також для розвитку торговельних та науково-технічних відносин між підприємствами фармацевтичної індустрії різних країн Європи та Азії.

Компанія має у своєму арсеналі достатній асортимент обладнання для забезпечення стадій виробництва твердих лікарських форм, зокрема таблеток. В роботі використовуємо обладнання, що наведено далі.

Вібросито використовується для механічного поділу сипких матеріалів на фракції або ви. Кількість та розмір фракцій визначається технологічним процесом. Сировина просівається через конструктивні елементи – сітки, які можуть мати різний розмір комірки. Високочастотні коливання сітки досягаються за рахунок руху електромагнітних вузлів пристрою. Поверхні, що контактують із матеріалом, виготовлені з нержавіючої сталі марки AISI 316L. Конструкція сита має швидкозмінні екрани. Конструкція сита герметична, попадання пилу – виключено. Устаткування відповідає стандарту GMP. Виробнича потужність: від 50 до 300 кг/год.

Змішувач – гранулятор призначений для змішування та гранулювання порошкоподібних матеріалів вологим способом. Дане обладнання широко застосовується в фармацевтичній галузі, для покращення властивостей порошкових матеріалів шляхом виробництва гранул, які використовуються в технології отримання таблеток. Виробнича потужність: за масою для формування серії – 140 кг; за робочим об'ємом – 280 л.

V-подібний змішувач створений для використання у фармацевтичних, хімічних, харчових галузях. Підходить для змішування двох та більше видів гранульованих матеріалів. Забезпечується пристроєм, що покращує змішуючий ефект. Корпус складається з 2 несиметричних циліндрів. Матеріал перемішується у 2 напрямках: горизонтальному та вертикальному. Однорідність змішування, в залежності від матеріалу, понад 90 %. Завантаження матеріалу може здійснюватися як вручну, так і за допомогою завантажувача. Внутрішня та зовнішня поверхня міксера з нержавіючої сталі, поверхня відполірована. Устаткування відповідає стандарту GMP.

Таблетковий прес серії ZP виконує подвійне пресування, дозволяє отримувати таблетки стандартної і нестандартної форми. Машина розроблена відповідно до вимог GMP, робоча зона закрита прозорими дверцятами,

матеріал панелей – нержавіюча сталь, турель виготовлена з нетоксичного сплаву. Виробнича потужність 85 тис. табл/год.

Високошвидкісна блістерна машина з контролером призначена для упаковки в блістерну комірку упаковку різної форми таблеток, ампул, капсул та інших предметів. Застосування нового сервоприводу та інтерфейсу забезпечує легке керування. Повністю відповідає стандарту GMP. Виробнича потужність: 80 бл/хв.

Картонна машина призначена для автоматичної подачі та упаковки в пачки виробів у блістерах. Пристрій автоподачі регулюють, серійний номер та строк придатності вільно встановлюється на сенсорному екрані. Устаткування виконує такі функції, як складання листка-вкладиша, формування пачки, заповнення пачки блістером і листком вкладишем, друк номера серії та терміну придатності, заклеювання коробки гарячим клеєм, вихід готової продукції. Весь пакувальний процес відбувається автоматично.

Наповнення транспортної тари (ящик) відбувається вручну на столі для пакування готової продукції.

Також в технологічному процесі використовуються ваги різної розподільчої здатності, в залежності від призначення.

Розрахунок часу роботи обладнання представлено в таблиці 2.4

Таблиця 2.4

Час роботи обладнання

№	Обладнання	Од. виміру	Продуктивність	Кількість	Час роботи
1	Вібросито	кг/год	300 кг/год	102,752	0,35
2	Гранулятор	кг	до 140	1,0	1,0
3	Змішувач	л	до 200	0,25	0,25
4	Таблетковий прес	тб/год	85.000	100.300	1,18
5	Блістерна машина	бл/год	4800	10.030	2,09
6	Картонажна машина	пач/год	6000	10.030	1,68

2.2.2 Специфікація та апаратурна схема виробництва

Специфікація обладнання представлена в таблиці 2.5.

Апаратурна схема виробництва представлена на рис. 2.1

Таблиця 2.5

Специфікація обладнання

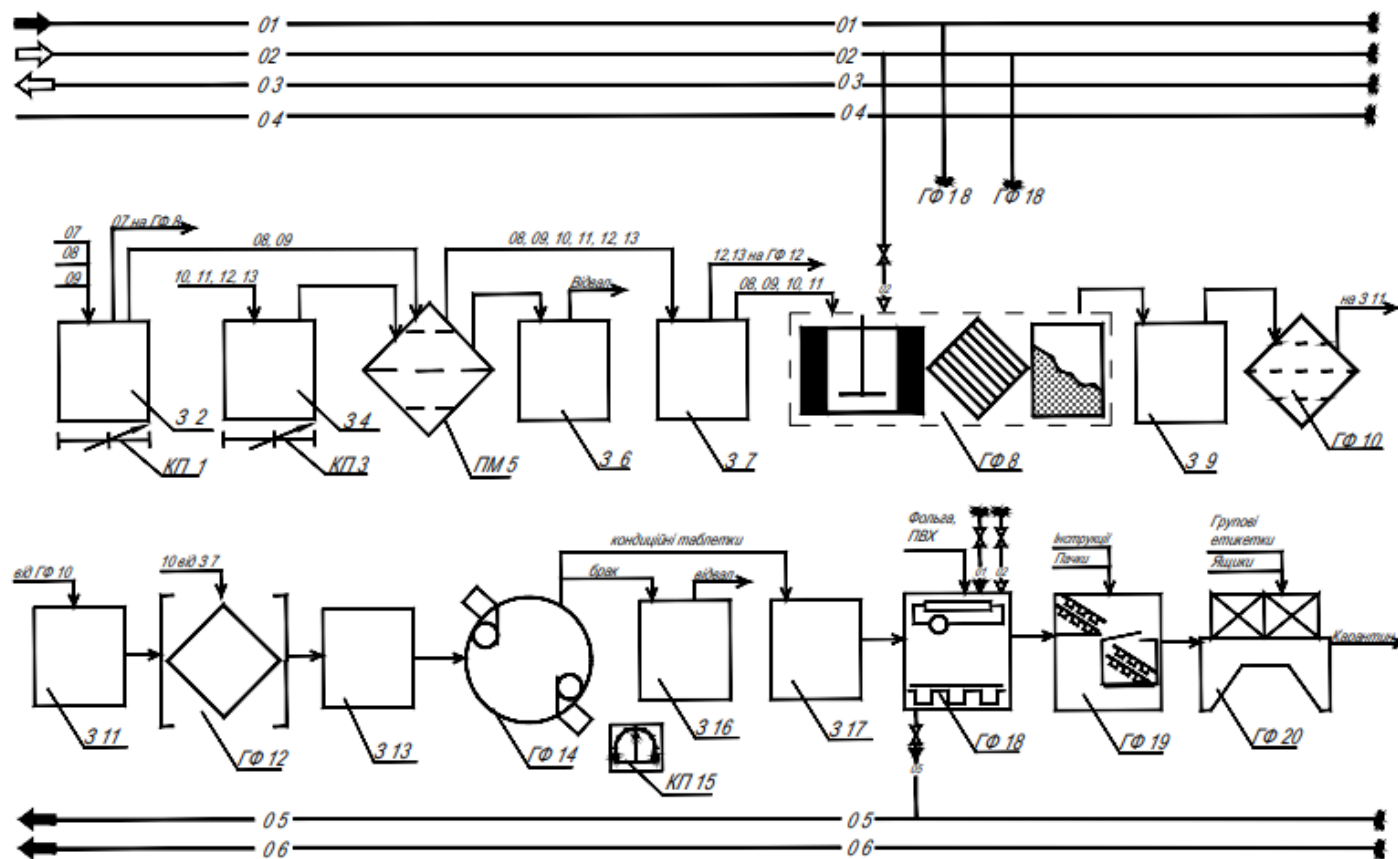
Позиція за схемою	Модель	Найменування	Кіль- кість	Маса кг	При- мітка
1	2	3	4	5	6
ПМ-5	ZS-300	Вібросито. Продуктивність, кг/год: 50-300. Розмір осередків, mesh: 12-200. Потужність двигуна, кВт: 0,55. Швидкість обертання гол. валу, про/хв: 1370. Габарити, мм: 510×510×1290	1	100	AISI 316L
ГФ-8	JGM-400	Гранулятор-змішувач-сушарка. Загальний обсяг, л: 400. Робочий об'єм, л: 280. Продуктивність, кг: 140. Час грануляції, хв: 8-10. Швидкість змішування, об/хв: 20-165. Загальна потужність, кВт: 38 Швидкість подрібнення, об/хв: 1500/30000. Витрата стис. повітря, м³/хв: 1,0. Тиск стис. повітря, мПа: 0,4-0,6. Зовнішні габарити (ВДШ), мм: 2710*2400*1400.	1	2500	AISI 316L
ГФ-12	V-600	Змішувач. Продуктивність, кг/год: 100. Коефіцієнт завантаження: 0,4 Час змішування, хв: 6-10. Загальний об'єм, м³: 0,6. Максимальне завантаження, л: 250 Швидкість обертання, об/хв: 15. Потужність двигуна, кВт: 2,2. Розміри, мм: 2500×1220×2420. Висота повороту (h): 2420.	1	550	AISI 316L

Продовження таблиці 2.5

1	2	3	4	5	6
ГФ-14	ZP-23	Таблетковий прес. Кількість пуансонів: 23 Макс. зусилля пресування: 80 кН Макс. глибина наповнення: 17 мм Макс. діаметр таблетки: 28 мм Макс. Товщина таблетки: 6 мм Кількість оборотів/хв: 14-30 Продуктивність шт/год: 85 тис. Потужність двигуна: 3 кВт Габарити (мм): 1300*1200*1750	1	2000	AISI 316L
ГФ-18	DPP-260H	Блістерна машина. Частота штампування: AL/PL до 80 шт/хв, AL/AL до 30 шт/хв Макс. Глибина формування AL/PL 22 мм; AL/AL 18 мм Діапазон переміщення, мм: 30-120 Тиск повітря, мПа 0,6-0,8 Споживання повітря: м³/хв 0.25-0.5 Живлення: 380 V 50 Hz кВт: 10 Габарити, мм 4775*760*1620	1	2088	AISI 316L
ГФ-19	WZH-100	Картонажна машина. Макс. Продуктивність, пач./хв 100 Пачка: картон 250-350 гр./м² Пачка розміри, мм: (80-180) * (30-85) * (15-50) Лист-вкладиш: папір 60-70 гр./м²; розмір, мм: (130*240)*(90-130) Фальцювання: до 4 разів Стиснене повітря, мПа: робочий тиск 0.4-0.7; витрата повітря 120-160 л/хв Ел. Напруга 380 V 50 Hz 0.75 кВт	1	1000	AISI 316L
ГФ-20	--	Стіл для пакування, габарити, мм: 2000*1000*800	1	25	AISI 316L

Продовження таблиці 2.5

1	2	3	4	5	6
32, 34, 36, 37, 39, 311, 313, 316, 317		Ємності технологічні для тимчасового зберігання та транспортування сировини, напівпродукту, готової продукції. Об'єм від 1,0 до 100 л.	За потребою		AISI 316L
КП-1	ТВ1-60-10-(600x700)-12eh	Ваги платформні. Дискретність, гр: 10. Найменша границя зважування, г 200. Найбільша границя зважування, кг: 60. Розмір платформи, мм: 600x700 Виробник: Ttest, Україна			збірні
КП-3	ADT220	Ваги лабораторні. Мах 4200 г. Min 0,5 г. Вибірка маси: Мах Клас точності: II (високий) Повторюваність: $\pm 0,01$ г. Нелінійність: $\pm 0,02$ г. Робоча температура: $+10 \div +40$ °C. Час зважування: < 3 с. Інтерфейси та обладнання: RS232C (опція: USB, PS2, годинник, LAN або Wi-Fi) Розмір чаші: 165x165 мм. Габаритні розміри: 215 (235 з ніжками) x345x90 мм. Живлення: ~220 В, 50 Гц, 9 Вт / = 12 В, 1,2 А Виробник: AXIS, Україна	1	5	збірні
КП-15	BTU210	Ваги лабораторні. Мах: 210 г, Min: 0,02 г. Вибірка маси: Мах Клас точності: II (високий) Повторюваність: $\pm 0,003$ г Нелінійність: $\pm 0,003$ г. Робоча температура: $+18 \div +33$ °C Час зважування: < 3 с. Інтерфейси та обладнання: RS232C, USB, PS2, годинник (опція: LAN або Wi-Fi) Розмір чаші: 115 мм Габаритні розміри: 185x290x90 мм Живлення: ~220 В, 50 Гц, 6 Вт / = 12 В, 850 А. Виробник: AXIS, Україна	1	1	збірні



Таблиця умовних позначень

Умовні позначення	Найменування позначення
Букви	Графіки
01	Вода водопровідна
02	Стисне повітря
03	Вакуум
04	Повітря
05	Вода оборотна
06	Каналізація
07	Рідкий екстракт
08	МКЦ 112
09	Ізомальт
10	Лимонна кислота
11	Аспартам
12	Ароматизатор "лім"
13	Кальцію стеарат

Перелік елементів схеми

Знак	Позначення	Найменування	Кол.	Примітка
	КП 1, КП 3, КП 15	Ваги	2	
	32, 34, 36, 37	Збірники	3д	
	39, 311, 313	Збірники	зоп.	
	316, 317	Збірники	зоп.	
	ПМ 5	Вібросито	1	
	ГФ 8	Змішувач-Гранулятор-Сушарка	1	
	ГФ 10	Калібрувальне-просіювач	1	
	ГФ 12	Змішувач	1	
	ГФ 14	Таблетковий прес	1	
	ГФ 18	Машина білаторна	1	
	ГФ 19	Машина картонна	1	
	ГФ 20	Машина групового пакування	1	

Рис.2.1 Апаратурна схема виробництва стоматологічного препарату

2.2.3 Розрахунок регламентних норм витрат

Виробництво пов'язано з переробкою сировини, яка здійснюється за допомогою технологічного обладнання. Кожний вид обладнання має свої особливі характеристики та регламентні норми витрат. Таким чином ми можемо визначити орієнтовані норми витрат на електроенергію (для всього обладнання) та стисненого повітря для гранулятора та блістерної машини. Час роботи обладнання використовуємо з таблиці 2.4, характеристику обладнання використовуємо з таблиці 2.5.

Розрахунок витрат електроенергії на серію готового продукту представлено в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Розрахунок витрат електроенергії

Вид обладнання	Заявлена витрата електроенергії	Час роботи	Загальна витрата
	кВт	год	кВт
Вібросито	0,55	0,35	0,193
Змішувач-гранулятор-сушарка	38	1,0	38,000
Змішувач	2,2	0,25	0,550
Таблетковий прес	3	1,18	3,540
Блістерна машина	10	2,09	20,900
Картонажна машина	0,75	1,68	1,260
Орієнтована витрата електроенергії на серію готового продукту, кВт			64,443

2.3 Характеристика основного апарату

Основним апаратом в роботі обрано міксер-гранулятор з високим зусиллям зсуву, модель JGM, виробник «Keno Pharma Limited» Китай.

Дане обладнання використовується для отримання гранул у процесі виробництва твердих лікарських форм. Окрім фармацевтичної галузі дане обладнання може бути застосовано в харчовій та хімічній промисловості.

Принцип роботи полягає в додаванні рідини до сухої порошкової суміші. Основний змішувач створює високі сили зсуву всередині технологічної чаші, що призводить до інтенсивного змішування та деагломерації порошоків. Одночасно подрібнювач працює для руйнування будь-яких великих агломератів і рівномірного розподілу сполучної рідини. Коли триває процес змішування, порошки поглинають сполучну речовину, і починають утворюватися гранули. Конструкція робочого колеса забезпечує досягнення гранулами бажаної щільності та однорідності. Поєднання сил зсуву та стиснення під час змішування сприяє процесу мокрого гранулювання.

Дана машина використовує технологію інтегрованого казанка з гранульованим конусом, спеціальні лопаті для змішування та структура ножа для подрібнення, що забезпечує рівномірне гранулювання маси. Операція проста та безпечна, і процес гранулювання завершується за один технологічний цикл.

Всі процеси гранулювання проводиться у герметичному корпусі, що запобігає забрудненню пилом робочої зони. Обладнання відповідає вимогам GMP і може використовуватися в у виробництві ліків.

Керування апаратом проводиться за допомогою сенсорного дисплея, здійснюється регулювання всіх можливих параметрів процесу, які можуть бути збережені для формування програми з аналогічного випуску продукції.

Для проведення очищення до апарату можна від'єднувати стиснене повітря, воду для швидкого та ефективного миття.

В якості опцій обладнання потребує вакуумне подання матеріалу, корпус котла з прошарком для пари та води для охолодження, млин вологого подрібнення, система з забезпечення онлайн-друку, система очищення на місці (WIP) та вибухозахисна функція.

Загальний вигляд гранулятора наведено на рис. 2.2, схематичний вигляд гранулятора наведено на рис. 2.3.



Рис. 2.2 Гранулятор JGM-400, виробник Кено Pharm, Китай

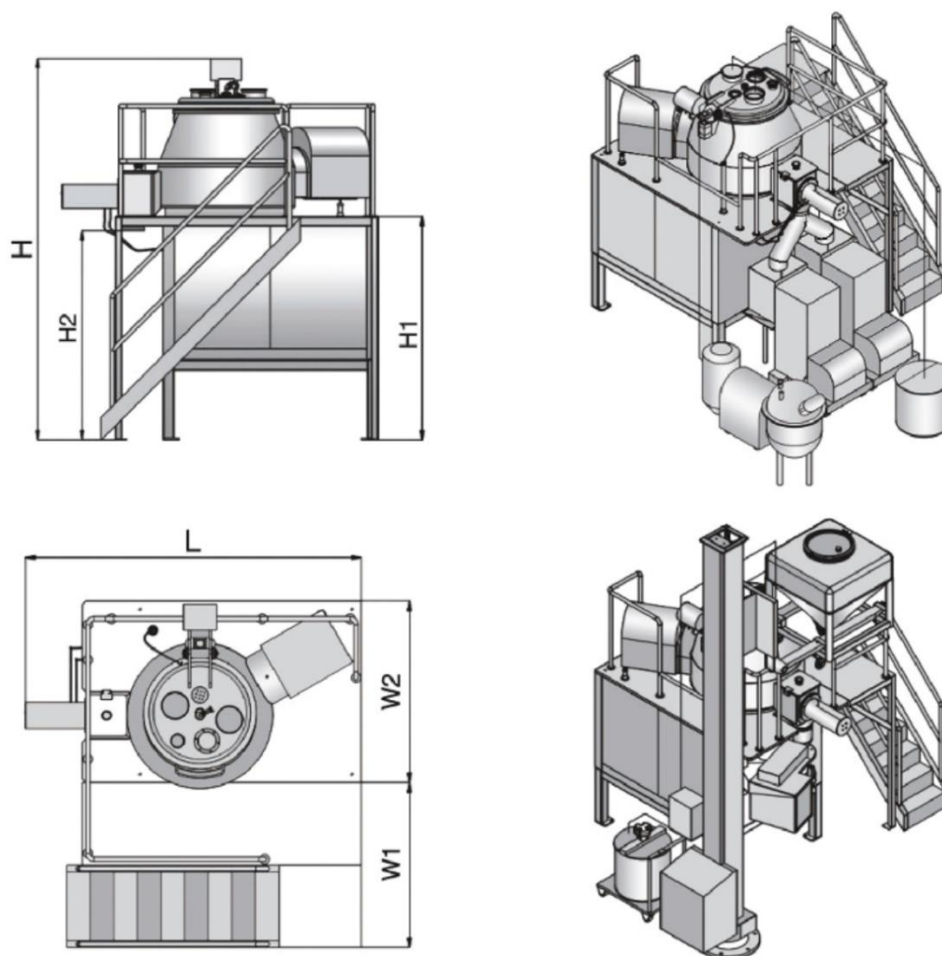


Рис. 2.3 Гранулятор схема

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 01/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

РОЗДІЛ 3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

3.1 Характеристика готової продукції

ОСфіто, таблетки № 10 (1*10) у блістері індивідуальне пакування.

Опис таблеток: світло-коричневі таблетки зі слабо помітними коричневими вкрапленнями, мають легкий свіжий запах і помірно солодкий смак з легкою кислинкою, круглої форми, плоскою поверхнею, з ризиком і фаскою, гладка поверхня, діаметр – 15,0 мм, висоту $6,0 \pm 0,1$ мм. Загальна маса таблетки $1,0 \pm 0,05$ г. Перевірка основних показників якості таблеток у відповідності до вимог ДФУ 2.0 та проекту методик контролю якості.

Діюча речовина: рідкий екстракт виготовлений з наступної сировини: Айра кореневища (*Calami rhizomata*) ; Нагідок квітки (*Calendulae officinalis flores*); Кропиви листя (*Urticae dioicae folia*); Ромашки квітки (*Chamomillae recutitae flores*); Софори японської плоди (*Sophorae japonicae fructus*); Чистотілу трава (*Chelidonii herba*); Шиповники плоди (*Rosae fructus*). Допоміжна речовина – екстрагент, етанол 40 %.

Склад стоматологічного препарату, співвідношення його компонентів для виготовлення серії готового продукту наведено в таблиці 3.1.

Фармакологічні властивості: протизапальна, болезаспокійлива, ранозагоювальна.

Спосіб застосування: дорослим по 1 таблетці 3 рази на добу, тримати в ротовій порожнині до повного розчинення. Курс лікування: 7 діб. Схема застосування може бути скорегована лікарем.

Протипоказання: не вживати при індивідуальній непереносимості компонентів, що входять до складу препарату.

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 02/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Таблиця 3.1

Склад препарату на серію готового продукту

Компонент	Код	Відсоток, %	Маса, кг
Рідкий екстракт	111.765	2,5	2,569
МКЦ 112	21.870	16	16,444
Ізомальт	43.789	77,1	79,239
Аспартам	233.972	1,5	1,534
Кислота лимонна	743.531	1,4	1,432
Ароматизатор «Ківі»	214.564	0,5	0,511
Кальцію стеарат	212.435	1,0	1,023
Разом:		100,0	102,752

Застереження: застосовувати дітям після консультації з лікарем у призначеній ним дозі.

Умови зберігання: температура не вище 25 °С, відносна вологість не більше 75 %, зберігати в недоступному від дітей місці.

Строк придатності: 2 роки.

3.2 Схеми виробництва

Блок-схема – це візуалізація окремих кроків процесу в послідовному порядку. Це загальний інструмент, який може бути адаптований для різноманітних цілей і використаний для опису різних процесів, наприклад, таких як виробничий процес, адміністративний та ін. або план проекту. Це поширений інструмент аналізу процесу та один із основних інструментів якості.

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 03/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Елементи, які включені в блок-схеми, це послідовність дій, матеріалів та контролю в процесі виробництва, що входять до процесу або виходять з нього. Вона необхідна для візуалізації та розуміння процесу і надає швидке розуміння логічних зв'язків і, таким чином, створює базове розуміння процесів.

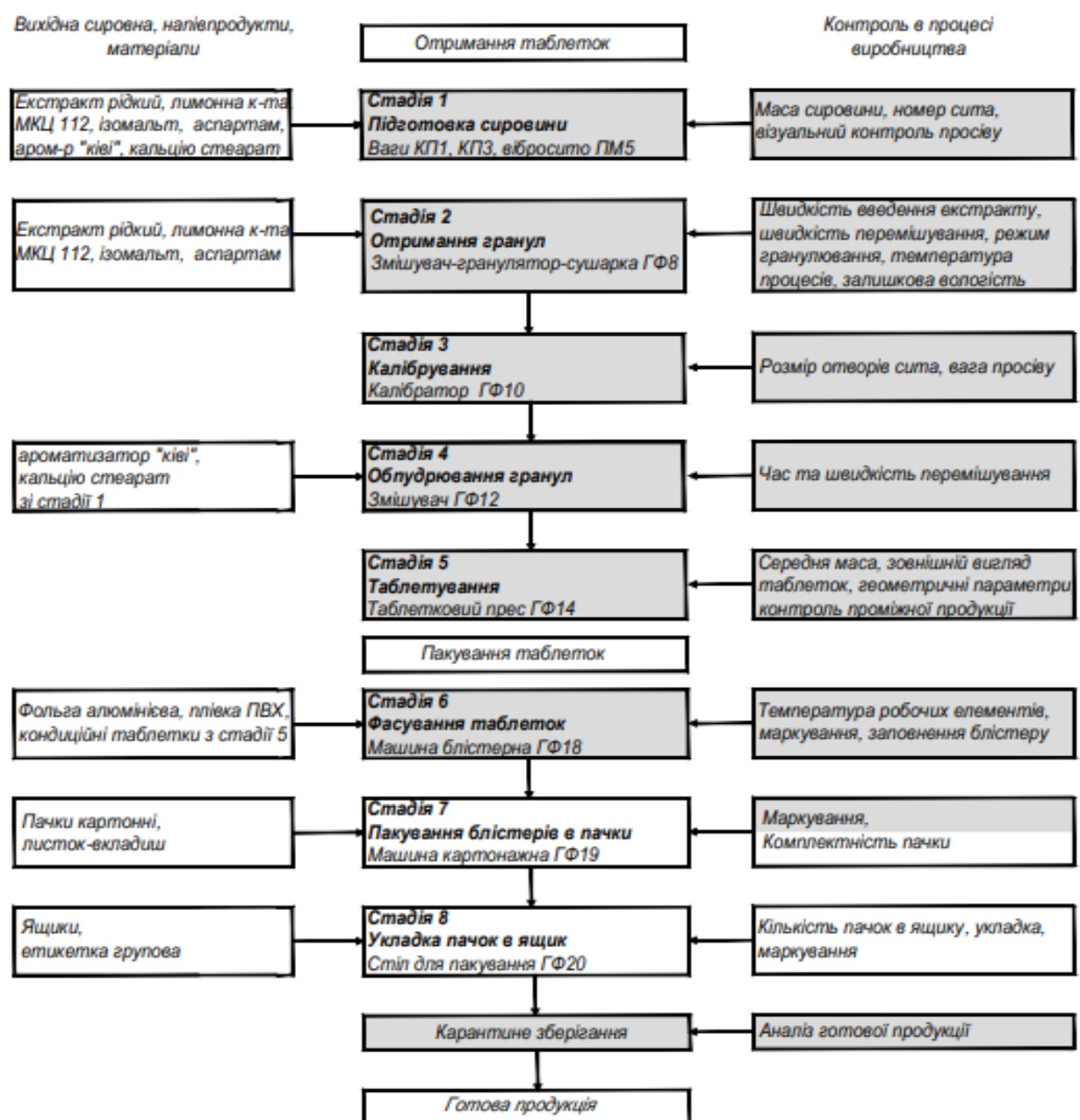


Рис. 3.1 Блок-схема виробництва стоматологічного препарату

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 04/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

3.3 Короткий опис технології одержання препарату

Кожний технологічний процес базується на встановленій послідовності операцій, порядку і точності дій, що дає змогу отримувати відтворювані результати від серії до серії. Одна із вимог GMP це розміщення приміщень у відповідності до послідовності технологічного процесу. Це дає можливість забезпечити раціональність у бізнес-процесах, таких як потоки сировини, персоналу.

На початку виробництва необхідно замовити та отримати зі складу сировину та матеріали у відповідності до встановленого документованого порядку. Перевірити маркування, доставити сировину на першу технологічну стадію. Перевірити достатність сировини для виготовлення заданого об'єму серії. У випадку виготовлення розміру серії не за встановленим об'ємом, майстру провести відповідні розрахунки за витратними нормами і внести відповідні записи в протокол виробництва серії.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Підготовка сировини починається з зважування та просіювання діючої речовини та допоміжних речовин. Ці операції виконуються послідовно в двох різних але суміжних кімнатах. Кожен компонент має бути розміщений в окремій тарі. За необхідності, наприклад, за великого об'єму одного найменування сировини допускається розподілення маси між декількома контейнерами. Кожна ємність з просіяною та зваженою сировиною щільно закривається кришкою та маркується етикеткою. В такому вигляді підготовлена сировина направляється на відповідні стадії технологічної обробки. Залишки сировини направляються в комору для зберігання залишків сировини.

Стадія 2. Отримання гранул.

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 05/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Процес гранулювання супроводжується поступовим завантаженням ємності гранулятора. Гранулятор дозволяє в програмованому режимі виконувати всю послідовність технологічних операцій. Першим завантажують в гранулятор МКЦ 112 та при постійному перемішуванні вводять рідкий екстракт, який розпиляється за допомогою форсунок. По завершенню подачі рідкого екстракту проводиться гранулювання. Далі додають ізомальт і продовжують перемішувати протягом 5 хвилин. Завантажують в змішувач аспартам, лимонну кислоту, провести перемішування протягом 5 хвилин. Маса в грануляторі висушується до залишкової вологості $4 \pm 0,5$ %. Отриману масу вивантажують самопливом та направляють на просіювання (калібрування). Після завершення перемішування вивантажити масу для таблетування у відтарену проміжну ємність. Провести зважування маси для таблетування. Відповідальній особі закрити ємності з підготовленою сумішшю, нанести маркування на тару та передати на наступну стадію.

Стадія 3. Калібрування.

Калібрування проводиться в тій самій кімнаті. Отриману масу калібрують з використанням сітки заданого розміру. Оператору зібрати просів у відтаровану ємність та визначити масу. Щільно закрити ємності з напівпродуктом, маркувати етикеткою та передати на наступну стадію.

Стадія 4. Обпудрювання.

Операцію проводять в кімнаті з отримання гранул. Використовують V-подібний змішувач. Змішувач завантажують підготовленим напівпродуктом та додають сухий ароматизатор. Проводять перемішування впродовж 5 хв. Далі додають, за необхідності скориговану кількість, кальцію стеарату та проводять перемішування 10 хв. Вивантажити самопливом в проміжну ємність, яку щільно закрити, маркувати та направити на стадію таблетування.

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 06/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Стадія 5. Таблетування.

Оператору таблеткового преса встановити заданий прес-інструмент, провести налаштування та перевірити готовність до роботи. Провести операції з підготовки безперебійної подачі маси для таблетування до таблеткового пресу. Провести пробне таблетування та перевірити якість таблетки з кожної матриці. При отриманні позитивних результатів провести таблетування за встановленими параметрами, періодично, за нормами регламенту, перевіряючи висоту та масу таблеток. Дана стадія також включає знепилювання таблеток та проходження їх крізь металодетектор. Кондиційні пігулки самопливом спрямовуються у проміжну тару. По наповненню тара зачиняється, маркується та зберігається до отримання дозволу ВКЯ на проведення фасування та пакування.

Стадія 6-7. Фасування таблеток проводиться по отриманню дозволу на фасування. Процес проводиться за допомогою блістерної машини в «чистому приміщенні». Оператору провести налаштування машини, встановити на маркувальному вузлі серію та номер придатності. Провести пробне фасування. При задовільних результатах розпочати операцію в автоматичному режимі, за регламентом перевіряти якість продукції.

Фасовані блістери поступають на картонажний автомат, який формує пачку вкладає 1 блістер і 1 листок-вкладиш, закриває пачку. Процес проводиться під наглядом оператора та регламентною перевіркою якості.

Укладка пачок в ящики здійснюється на пакувальному столі з використанням ручної праці. Пакувальники рівномірно заданою кількістю розміщують пачки в ящику, вкладають етикетку номер пакувальника, закривають ящик, наклеюють групову етикетку. Сформовані ящики складають на палету.

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 07/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва

Виробництво препарату проводиться відповідно до Досьє виробничої ділянки в приміщенні цеху №2. Технологічні питання виробництва препарату викладені в: Технологічна інструкція та Інструкція з пакування серії до технологічного регламенту ТР 64-37592517-043-24.

Підготовка виробництва включає основні аспекти регламентовані належною виробничою практикою до ключових елементів, якої входить: повітря, приміщення, обладнання, персонал та можуть бути виокремлені їх складові, наприклад такі як одяг для персоналу та питання гігієни та ін. Вся перевірка проводиться у відповідності до документованої процедури, яка викладається у вигляді стандартної робочої методики та має свій особовий затверджений внутрішній номер.

Таким чином питання санітарно-гігієнічної підготовки на виробництві включають об'єкт підготовки, який повинен відповідати встановленим описаним та задокументованим вимогам і СРМ для можливості проведення контролю. До таких об'єктів в межах організації виробництва належать: повітря, приміщення, обладнання, персонал, підготовка води та дезінфекційних розчинів, «порядок перевірки видалення...».

Висновки, щодо проведеної підготовки та контролю мають бути відображені у відповідному журналі, наприклад, «Журнал санітарної підготовки технологічного обладнання, тари, інвентарю», «Журнал санітарної підготовки приміщень», «Журнали обслуговування вентиляційних установок», «Журнал реєстрації результатів контролю мікробіологічної чистоти» та ін.

Назви стандартних робочих методик, що використовуються в санітарно-гігієнічній підготовці приміщень будуть наведені в наступному підрозділі.

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 08/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

3.5 Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу

Документація є ключем до відповідності вимогам GMP і забезпечує прозорість всього шляху пов'язаного з діяльністю, а в нашому випадку з виробництвом. Документація надає маршрут для оцінки загальної якості операцій та кінцевого продукту. «Якщо це не записано, значить, цього не було!». Основні правила GMP визначають, що фармацевтичний виробник повинен вести належну документацію та записи. На фармацевтичному виробництві документація дозволяє деталізувати те, що виробнича функція робила в минулому, робить зараз, і, таким чином, дозволяє планування робити в майбутньому. Ефективна документація покращує видимість системи забезпечення якості.

Основні документи виробництва, які пов'язані з технологічним процесом це інструкції (з експлуатації, охорони праці та пожежної безпеки), стандартні робочі методики). Кожний вид такого документа формується окремо у відповідності до окремого персоналу, приміщення, обладнання тощо, має відповідну назву і присвоюється окремий індивідуальний номер за діючою внутрішньою системою менеджменту підприємства. Приклади такої документації наведено далі:

- СРМ-КЯ-11-004 «Відбір середньої проби із серії готової продукції».
- СРМ-ПО-11-018 «Порядок роботи при експлуатації та технічному. обслуговуванні ваг-вологомірів серії ADS-50 вир-ва фірми «AXIS», Польща».
- ІП-00-007 «Інструкція з охорони праці для укладача продукції медичного призначення».
- ІО-25-083 «Інструкція з охорони праці під час експлуатації та обслуговування V-подібного змішувача».

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 09/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

3.6 Характеристика та контроль сировини, яка використовується у виробництві

Вся сировина та матеріали (допоміжні, друковані та пакувальні) надходять на відповідні склади підприємства, де зберігаються у відповідності до умов зберігання на кожен окремий вид продукції з дотриманням пожежної безпеки для підприємств виробництва лікарських засобів.

На першому етапі вся сировина і матеріали ідентифікуються контрольними етикетками ВКЯ «КАРАНТИН» та розміщується у карантинній зоні до отримання результатів аналізу відібраних проб ВКЯ та отримання дозволу на використання у виробництві.

Відбір проб сировини, матеріалів первинної упаковки та друкованих матеріалів здійснює ВКЯ відповідно до вимог діючих на підприємстві СРМ у спеціально відведених приміщеннях. Результати вхідного контролю мають бути відображені в аналітичному листі за встановленою формою.

По отриманню дозволу ВКЯ на використання сировини або матеріалів, контрольна етикетка ВКЯ «КАРАНТИН» замінюється на контрольну етикетку ВКЯ «ДОЗВОЛЕНО ДО ВИКОРИСТАННЯ». Процедура маркування сировини та матеріалів під час вхідного контролю викладена у відповідності до РП-КЯ-11-002 «Контроль якості та управління невідповідною продукцією».

Вхідний контроль у виробничий процес.

На виробництво сировина та матеріали надходять з аналітичними листками ВКЯ «ДОЗВОЛЕНО ДО ВИКОРИСТАННЯ» (Ф03-РП-КК-11-002) та контрольними етикетками ВКЯ «ДОЗВОЛЕНО ДО ВИКОРИСТАННЯ».

Порядок отримання вихідної сировини, матеріалів первинної упаковки та пакувальних матеріалів зі складу та передача на виробництво проводиться до вимог однойменної СРМ.

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 10/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

3.7 Підготовка приміщень до роботи

Перед початком робіт персонал вдягнений у комплект одягу, що відповідає класу чистоти приміщення, дотримується правил поведінки відповідно до СРМ, дотримується правил охорони праці та техніки безпеки.

На кожній стадії заповнюються та формуються протоколи виробництва. Ідентифікаційні етикетки до початку та після завершення технологічного циклу додаються до протоколів серії.

Підготовка приміщень до роботи включає відповідність вимогам: СРМ-ПР-00-045 «Порядок санітарної підготовки до роботи виробничих приміщень», СРМ-ПР-25-434 «Порядок підготовки прибирального інвентарю, що використовується для санітарної підготовки виробничих приміщень класу чистоти D на ділянці № 1 цеху № 2», СРМ-ПР-25-435 «Порядок підготовки прибирального інвентарю, що використовується для санітарної підготовки некласифікованих виробничих приміщень на ділянці № 1 цеху № 2».

Контроль підготовки приміщень до роботи здійснюється у відповідності до СРМ-КК-11-009 «Мікробіологічний контроль поверхні приміщень, обладнання, інвентарю», СРМ-ТО-00-062 «Порядок мікробіологічного моніторингу санітарної підготовки виробництва та оцінка отриманих результатів».

Приміщення задіяні в технологічному процесі (не враховано допоміжні приміщення): приміщення підготовки сировини №104, приміщення зважування №105, приміщення гранулювання, сушіння, опудрювання та прямого змішування №107, приміщення таблетування №108, приміщення фасування в блістер №111, приміщення пакування №113.

Виконання та реєстрація покладаються на виробничий персонал, контроль виконання майстер, реєстрація в протоколі виробництва серії.

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 11/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

3.8 Підготовка обладнання та його очистка після роботи

Підготовка обладнання до роботи, аналогічно до підготовки приміщень до роботи, включає виконання дій у відповідності до затверджених СРМ загального призначення та окремо для кожного виду обладнання. В технологічному регламенті дана інформація може мати наступний вигляд. Назви СРМ на прикладі: СРМ-ПР-ХХ-ХХХ «Порядок санітарної підготовки та відбору проб для визначення залишкових кількостей миючо-дезінфікуючих засобів і діючих речовин з «вид обладнання» «призначення обладнання», «модель обладнання за специфікацією».

Об'єкт підготовки		Перевірка та реєстрація			
		Підготовка		Контроль	
Назва	За схемою	виконання	виконавець	перевірка	реєстрація
Ваги	КП-1	СРМ-ПО-13-001	Виробничий персонал, журнал санітарної підготовки обладнання, інвентарю, тари	майстер	Протокол виробництва серії
Ваги	КП-3	СРМ-ПО-13-002			
Вібросито	ПМ-5	СРМ-ПР-14-004			
Гранулятор	ГФ-8	СРМ-ПР-14-005			
Калібратор	ГФ-10	СРМ-ПР-14-006			
Змішувач	ГФ-12	СРМ-ПР-14-007			
Таблетковий прес	ГФ-14	СРМ-ПР-14-008			
Ваги	ГФ-15	СРМ-ПО-13-001			
Блістерна машина	ГФ-18	СРМ-ПР-14-009			
Картонажна машина	ГФ-19	СРМ-ПР-14-010			

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 12/12
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Додатково необхідно враховувати СРМ «Приготування розчинів миючих, дезінфікуючих, мийно-дезінфікуючих засобів та антисептиків». У ході санітарної підготовки обладнання вести контроль повноти видалення залишків лікарських засобів, дезінфікуючих засобів та миючих засобів відповідно до вимог відповідної СРМ.

Після підготовки виробництва викликати мікробіолога для відбору проб на проведення мікробіологічного контролю. Результати МБК мають бути відображені у «Журнал реєстрації контролю мікробіологічної чистоти класифікованих приміщень» та у «Протокол результатів випробування мікробіологічної чистоти класифікованих приміщень» за встановленою формою подання результатів.

Результати постійного моніторингу мікроклімату вносять в «Журнал реєстрації параметрів мікроклімату приміщень».

Майстру, після контролю санітарної підготовки приміщень замінити ідентифікаційні етикетки на приміщеннях «ОСНАЩЕНЕ ПРИМІЩЕННЯ» на ідентифікаційну етикетку «У РОБОТІ». Ідентифікаційні етикетки додають до протоколу виробництва серії.

РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ

Чисті приміщення знайшли застосування в багатьох виробничих та дослідницьких сферах діяльності. В залежності від потреб їх організовують, від невеликих до складних багаторівневих структур. Ці спеціалізовані середовища відіграють вирішальну роль у забезпеченні безпеки, ефективності та якості фармацевтичних продуктів. Чисте приміщення в фармацевтичній галузі у відповідності до класів чистоти визначається, як приміщення з контрольованим середовищем, щодо кількості аерозольних часток, в якому виробляються (досліджуються) різні продукти. Концентрація частинок у повітрі не повинна перевищувати встановленої межі.

До основних чинників забруднення відносять обладнання, саме приміщення та систему повітропостачання і персонал, який задіяний в технологічному процесі. Принцип функціонування чистого приміщення зводиться до постійно видалено з повітря аерозольних часток до прийнятного рівня у відповідності до встановленого класу чистоти.

Класи чистоти чистого приміщення в оснащеному та функціонуючому стані визначені в настанові з належної виробничої практики [37], яка, в цьому питанні, спирається на міжнародний стандарт ISO 14644. Це міжнародно визнаний стандарт. Він надає вказівки щодо класифікації чистих приміщень, проектування, тестування та моніторингу, забезпечуючи послідовність і гармонізацію в різних країнах і галузях. Це є документ, який встановлює стандартні класи чистоти повітря з точки зору рівнів частинок у повітрі в чистих приміщеннях і чистих зонах.

Остання редакція визначення чистого приміщення наведена у настанові «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Виробництво стерильних лікарських засобів», у додатку 1, який був актуалізований та набув чинності у 2023 році. У відповідності до нього чисте приміщення (cleanroom) – приміщення, що спроектували, обслуговують і контролюють таким чином, щоб запобігти контамінації лікарських засобів частинками і

мікроорганізмами. У такому приміщенні має забезпечуватись і регулярно відтворюватись відповідний рівень чистоти повітря.

Основною функцією чистого приміщення є захист виготовленої продукції від забруднення, тому ключовими елементами вважаються підготовка повітря, яка окрім чистоти включає наступні характеристики: температура, вологість, швидкість руху, тиск та застосування різних аспектів створення чистого приміщення, що включають методи створення спеціальних інженерних конструкцій. Тобто ми можемо говорити, що чисте приміщення означає комплекс технологічних засобів для підтримки параметрів якості повітря.

Найбільшим забруднюючим агентом вважається персонал, який задіяний в технологічному процесі, тому ефективність їхнього одягу для чистих приміщень впливатиме на забруднення, розсіяне людьми в приміщенні. Навантаження на охолодження також залежить від типу одягу. Працюючий персонал відчує дискомфорт через високу температуру і, ймовірно, вимагатиме зниження кімнатної температури. Рівень температури чистого приміщення становить 20°C з відносною вологістю $40\% \pm 5\%$. Для чутливих до вологи матеріалів потрібна менша відносна вологість $25\% \pm 5\%$. Також ці рівні залежать від географічного положення виробництва та одягу, який носять. Тому температура сухого термометра може коливатися в діапазоні від 18°C до 22°C .

У відповідності до сучасних вимог, які висуваються до фармацевтичного виробництва можна сформулювати основні характеристики фармацевтичних чистих кімнат до яких віднесемо наступне [38]:

1. контрольований повітряний потік: у чистих приміщеннях використовуються спеціалізовані системи опалення, вентиляції, кондиціонування, щоб подавати максимально очищене повітря з контрольованою швидкістю, задовольняючи організовані схеми повітряного потоку, що мінімізує розсіювання небажаних аерозольних частинок;

2. високоефективна фільтрація повітря: фільтри для чистих приміщень відіграють вирішальну роль у підтримці чистоти фармацевтичних продуктів, видаляючи повітряні частки, мікроби та забруднення, що можна поділити на кілька ключових моментів, щодо фільтрів для чистих приміщень:

- фільтри HEPA: високоефективні повітряні фільтри зазвичай використовуються у фармацевтичних чистих приміщеннях. Ці фільтри можуть видаляти частинки розміром до 0,3 мікрона з ефективністю 99,97% або вище, забезпечуючи чисте та стерильне середовище;
- фільтри ULPA: повітряні фільтри з наднизьким проникненням навіть ефективніші, ніж фільтри HEPA, здатні з високою ефективністю видаляти частинки розміром до 0,12 мікрона. Фільтри ULPA використовуються в чистих приміщеннях, де потрібен виключно високий рівень чистоти;
- попередні фільтри: попередні фільтри часто встановлюють перед фільтрами HEPA або ULPA, щоб уловлювати більші частинки та подовжувати термін служби основних фільтрів. Вони допомагають запобігти передчасному засміченню та підтримують продуктивність системи опалення, вентиляції та кондиціонування чистих приміщень;
- фільтри з активованим вугіллям: фільтри з активованим вугіллям використовуються для видалення запахів, газів і летких органічних сполук з повітря, забезпечуючи додаткове очищення повітря у фармацевтичних чистих приміщеннях.

3. гладкі поверхні: поверхні в чистих приміщеннях повинні бути гладкі, непористі, для можливості їх легко очищення, щоб запобігти накопиченню забруднень;

4. герметичні конструкції: чисті кімнати мають бути замкнутими приміщеннями з герметичними стінами, стелею та підлогою для мінімізації проникнення зовнішніх забруднень;

5. Регулярний моніторинг ключових параметрів роботи ЧП: у чистих приміщеннях проводиться регулярний моніторинг рівнів частинок у повітрі,

параметрів мікроклімату (температура, вологість, тиск повітря) і чистоти для підтримки відповідності нормативним стандартам.

Таким чином, чисті приміщення вирішують наступні ключові питання фармацевтичного виробництва [39].

1. Контроль забруднення продукції: чисті приміщення мінімізують ризик зараження під час процесів виробництва ліків, забезпечуючи чистоту та безпеку фармацевтичних продуктів;

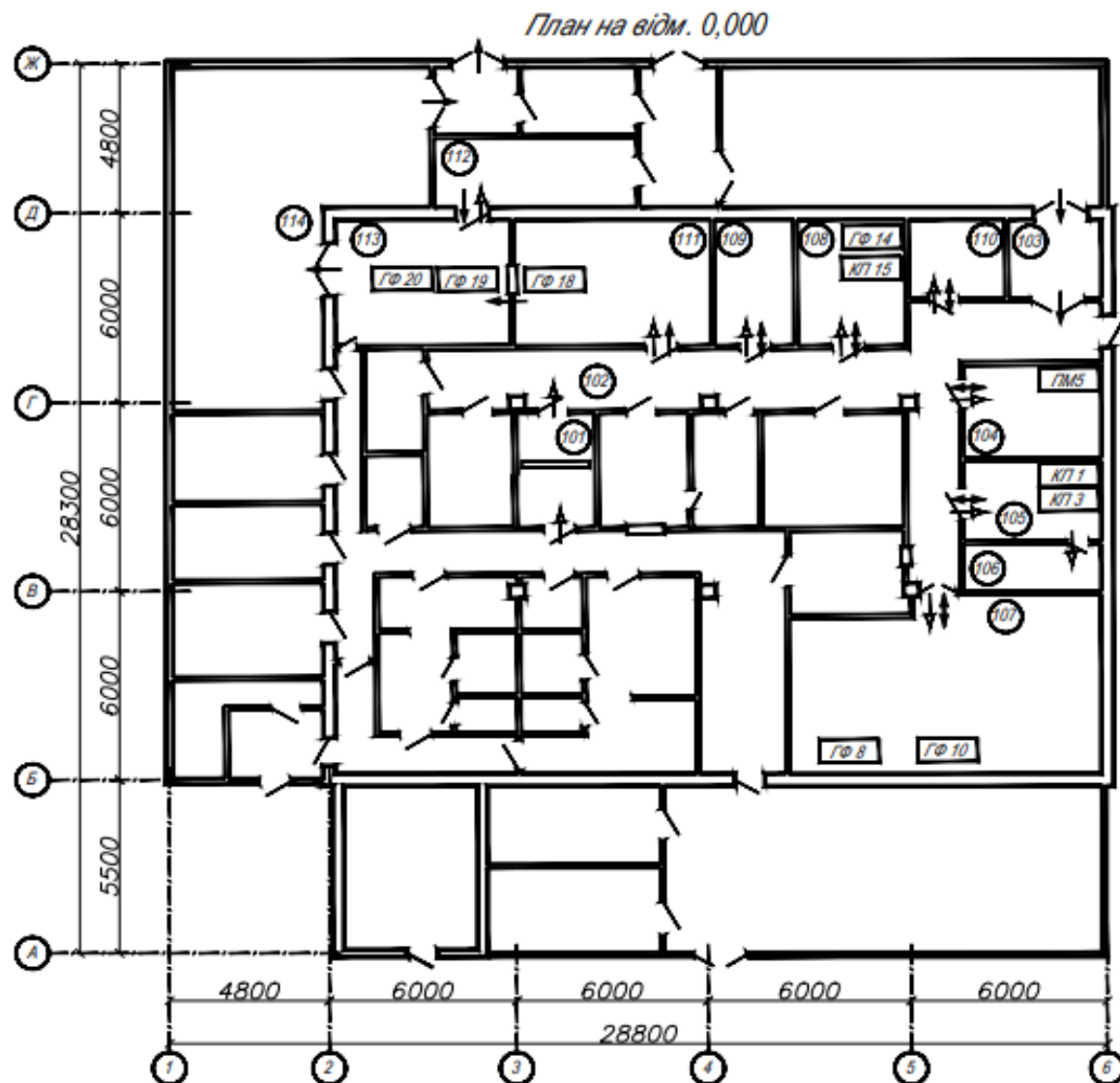
2. Відповідність нормативним вимогам: регуляторні органи вимагають суворих стандартів чистоти для фармацевтичних виробників. Відповідність цим стандартам має вирішальне значення для отримання дозволів регуляторів.

3. Забезпечення якості продукції: підтримуючи контрольоване середовище з низькою кількістю часток, чисті приміщення допомагають фармацевтичним компаніям виробляти високоякісні продукти, які відповідають нормативним вимогам і очікуванням споживачів.

4. Безпека працівників: чисті приміщення забезпечують безпечне робоче середовище для фармацевтичного персоналу, мінімізуючи вплив небезпечних речовин і забруднюючих речовин.

ПАТ «ХФЗ «ЧЕРВОНА ЗІРКА» являє собою сучасне підприємство, яке відповідає вимогам GMP, що підтверджено сертифікатом. Виробничі приміщення розташовані на загальній площі у 4757 м² та має три основні цехи: виробництво м'яких лікарських засобів, виробництво твердих лікарських засобів, та з виготовлення рідких лікарських засобів. Асортиментний портфель налічує більше 140 позицій прайсу з лікарськими формами у вигляді мазей, гелів, лініментів, таблетки, капсули, порошки, розчини, настойки, сиропи та ін.

Характеристика виробничих приміщень, які задіяні у виробництві стоматологічного препарату представлена на рис. 4.1.



Таблиця умовних позначень

Умовні позначення		Найменування серед. в трубопроводі, сировини
Букв.	Графічні	
		Потік сировини
		Потік персоналу

Експлікація приміщень

Номер приміщення	Найменування	Категорія приміщень по пожежо-вибухонебезпечності
101	Повітряний шлюз персоналу, нк/D	
102	Коридор, D	П - ІІа
103	Повітряний шлюз для матеріалів, нк, D	П - ІІа
104	Приміщення підготовки сировини, D	П - ІІа
105	Приміщення зважування, D	П - ІІа
106	Комора для залишків сировини, D	П - ІІа
107	Приміщення гранулювання, сушки, обдурювання та прямого змішування, D	П - ІІа
108	Приміщення таблетування, D	П - ІІа
109	Приміщення карантинного зберігання, D	П - ІІа
110	Комора первинних пакувальних матеріалів, D	П - ІІа
111	Приміщення фасування у блістер, D	П - ІІа
112	Приміщення для пакувальних матеріалів, D	П - ІІа
113	Приміщення для пакування, нк.	П - ІІа
114	Карантинне зберігання готової продукції, нк	П - ІІа

Перелік основного обладнання

Зона	Позначення	Найменування	Кіл.	Примітка
	КТ 1	Ваги електронні (до 60 кг)	1	
	КТ 3	Ваги електронні (до 4,2 кг)	1	
	ГМ 5	Вибросито	1	
	ГФ 8	Змішувач-гранулятор-сушарка	1	
	ГФ 10	Капсулятор	1	
	ГФ 12	Змішувач	1	
	ГФ 14	Таблетковий прес	1	
	КТ 15	Ваги лабораторні	1	
	ГФ 18	Блістерна машина	1	
	ГФ 19	Капсульний автомат	1	
	ГФ 20	Стіл для упаковки ланок в ящики	1	

Рис. 4.1 План цеху з виробництва твердих лікарських форм

РОЗДІЛ 5. ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Впровадження у виробництво нового препарату потребує значних зусиль. В межах даного розділу зібрано підходи до визначення найгіршого випадку для застосування у валідації очищення.

Валідація очищення – це задокументований доказ того, що затверджена процедура очищення здатна видалити попередній продукт або миючі засоби, які використовувалися в обладнанні, нижче науково встановленого максимально допустимого рівня перенесення. Розробка підходів до її створення та впровадження пов'язана з значними інцидентами фармацевтичного виробництва підкреслюючи регуляторний нагляд, визнаючи критичну важливість запобігання перехресному забрудненню та ризики, пов'язані з неадекватною практикою очищення технологічного обладнання. Вона розроблена як складова частина GMP для запобігання перехресному забрудненню та забезпечення безпеки лікарських засобів.

Сьогодні валідація очищення є критично важливим аспектом, який гарантує, що процеси очищення на місці є ефективними та надійними, запобігаючи будь-якому ризику перехресного забруднення та забезпечуючи цілісність наступних лікарських засобів. Очікується очищення обладнання з необхідною частотою, щоб запобігти бракуванню продукції, і забезпечити дотримання вимог GMP. Рекомендовано проводити позапланову валідацію очищення в наступних загальних випадках:

- критична зміна вже існуючих процедур очищення обладнання;
- критична зміна рецептури препарату;
- істотні зміни в технологічному обладнанні;

Для визначення залишків на обладнанні використовують два основні методи відбору зразків: прямий і непрямий метод відбору зразків:

- прямий відбір зразків коли залишковий матеріал за допомогою тампона збирають з поверхні, що підлягає аналізу на наявність залишків;

- непрямий відбір проб коли використовують промивання, із використанням розчинника, наприклад, вода, змивається в конкретну ділянку чистої поверхні та перевіряється на наявність слідів залишків.

Таким чином, очищення у фармацевтичному виробництві є критично важливим процесом, і його валідація важлива для забезпечення належного очищення обладнання. Вибір сценарію «найгіршого випадку» під час валідації очищення втілює критичну фазу оцінки ризику, націлену на ефективне видалення всіх залишків, включаючи активні інгредієнти, допоміжні речовини та засоби для очищення, щоб запобігти перехресному забрудненню або росту мікроорганізмів у наступних виробничих циклах. Ідентифікація найгіршого випадку відіграє важливу роль у виборі продуктів для валідації очищення.

Додаток 15 наголошує на використанні оцінки ризику для визначення найгірших сценаріїв, які необхідно враховувати під час валідації очищення. Це включає в себе оцінку продуктів і процесів, щоб визначити, що представляє найвищий ризик з точки зору складності очищення та потенційного впливу на якість продукції.

Рекомендовано обирати продукти для перевірки очищення на основі таких критеріїв, як розчинність, ефективність, токсичність і складність очищення. Продукт, який вважається найважчим для очищення, в ідеалі повинен представляти найгірший сценарій.

Подібно до вибору продукту, також рекомендовано розглядати обладнання з найскладнішою конструкцією або найскладніше для очищення як частину оцінки найгіршого сценарію.

Таким чином, підхід валідації очищення визначає, що перевірка повинна охоплювати всі найгірші сценарії, визначені в процесі оцінки ризику. Це включає використання найскладніших умов, щоб гарантувати ефективність процесу очищення за будь-яких обставин.

Визначимо, що означає найгірший випадок – умова або набір умов, що охоплює верхню та нижню межі та обставини обробки в рамках стандартних

операційних процедур, які створюють найбільшу ймовірність збою продукту чи процесу порівняно з ідеальними умовами. Такі умови не обов'язково призводять до збою продукту чи процесу.

Сучасні вимоги регуляторних органів наголошують на необхідності детального та науково обґрунтованого підходу. З появою нових продуктів і процесів виробники повинні перевіряти та оновлювати свої методи очищення, щоб забезпечити безпеку та якість продукції. Вибираючи найгірший варіант перевірки очищення, важливо оцінити такі фактори, як розчинність, токсичність, складність обладнання та місця забруднення. Ця структурована методологія зменшує ризики, пов'язані із забрудненням продукту, гарантуючи безпеку пацієнтів.

Покладатися виключно на розчинність як критерій вибору продукту в найгіршому випадку обмежено, оскільки розчинність сполуки може змінюватися залежно від змін рН і температури. Ця мінливість свідчить про те, що значення розчинності можуть не забезпечувати точності, необхідної для валідації очищення. Таким чином, процес оцінки повинен включати ширшу лінійку характеристик.

Далі в порядку значущості представлено параметри для вибору найгіршого випадку для валідації очищення [40, 41].

Розчинність АФІ у воді. Даний параметр відіграє важливу роль у очищенні обладнання. Нерозчинний АФІ буде значно важче видалити порівняно з легкорозчинним. Продукт, що містить менш розчинний або нерозчинний АФІ, розглядається як найгірший випадок і має бути обраний для валідації очищення. Якщо два та більше продуктів мають однакову розчинність у воді, то для вибору найгіршого випадку розглядаються інші додаткові фактори.

Ефективність продукту. Продукти з низьким вмістом АФІ, зазвичай, є високоактивними. Такі продукти є більш активними, і їх невелика кількість

може вплинути на пацієнта. Такий продукт може вважатися найгіршим випадком під час валідації очищення.

Максимально допустимий перехід (МАСО) – параметр, який допомагає визначити найгірший випадок під час перевірки очищення. Це розрахунок, який використовується для визначення максимальної кількості залишків АФІ, які можна безпечно залишити на виробничому обладнанні, не створюючи ризику для наступних партій продукту. Він враховує ефективність АФІ, розмір наступної партії продукту та фактори безпеки, щоб гарантувати, що будь-який перехід не вплине на безпеку чи ефективність наступних продуктів. МАСО особливо актуальний для високоефективних АФІ, де навіть мінімальні залишки можуть мати значний вплив. Найнижче значення МАСО вважається найгіршим випадком перевірки очищення. Продукт із вищим значенням МАСО матиме вище значення LD_{50} , отже, продукт буде менш токсичним, ніж продукт із нижчим значенням МАСО.

Токсичність АФІ. Визначається значенням LD_{50} . АФІ з вищим значенням LD_{50} є менш токсичним, ніж АФІ з нижчим значенням. Таким чином, продукт з АФІ, що містить нижчий LD_{50} , вважається найгіршим випадком під час валідації очищення.

Концентрація АФІ. Відсоток концентрації АФІ є ще одним параметром для визначення найгіршого випадку. Залишки продукту на обладнанні з більшою концентрацією АФІ будуть більше забруднювати наступний продукт, ніж продукт з низькою концентрацією АФІ. Найгіршим вважається продукт з вищою концентрацією АФІ.

Кольоровість продукту. Деякі кольори продукту важко видаляти. Деякі фарби для покриття нерозчинні у воді. За таких ознак продукти, що містять барвники, вважаються найгіршими випадками порівняно з продуктами без кольорової формули.

Площа контактної поверхні. Якщо два продукти виготовляються на обладнанні різного розміру, тоді загальна кількість продукту буде більшою на

великому обладнанні, ніж кількість продукту на малому обладнанні. У цій ситуації продукт, виготовлений на великому обладнанні, є найгірший випадок.

Продукти для росту мікроорганізмів, які містять такі допоміжні речовини, як крохмаль, лактоза, сахароза, желатин, лактоза тощо, вважаються найгіршими, оскільки ріст мікробів може відбуватися на поверхні обладнання із залишками цих продуктів.

Виробничий процес. Продукція виготовлена методом грануляції з використанням води або будь-яка інша діяльність, яка може збільшити мікробне навантаження на продукт та може сприяти розвитку мікробного росту на поверхні обладнання. Такі продукти вважаються найгіршими для валідації очищення. Якщо їх не видалити належним чином, ці мікробні забруднювачі можуть скомпрометувати наступні партії, що призведе до потенційних проблем з безпекою для пацієнтів і невідповідності нормативним вимогам для виробників.

Масштаб виробництва. Більші розміри партій означають, що на обладнанні може залишатися більше залишків продукту, що збільшує ризик перехресного забруднення, якщо очищення не буде достатньо ефективним.

Дизайн і матеріал. Обладнання або поверхні, які важко очистити через їхню конструкцію чи матеріал, розглядаються як найгірший варіант. Це включає в себе оцінку ділянок, де більша ймовірність накопичення залишків або де вода може накопичуватися, створюючи середовище, росту мікробів.

Задokumentоване наукове обґрунтування є обов'язковим для обраних найгірших випадків, гарантуючи, що вибір ґрунтується на ретельному науковому розумінні потенційних проблем. Процедура оцінки найгіршого випадку полегшує висновок, що процедури очищення ефективні для всіх речовин, включно з тими, які не пройшли індивідуальні випробування. Цей підхід підкреслює методологічну точність, необхідну для відбору в найгіршому випадку, гарантуючи, що процес валідації є комплексним і надійним.

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 01/08
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

РОЗДІЛ 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Стадія 1. Підготовка сировини.

Просіювання проводити у приміщенні №104 (клас чистоти D), використовувати вібросито ПМ-5, зважування проводити у приміщенні №105 (клас чистоти D) з використанням КП-1 та КП-3. Виконавцю при проведенні робіт керуватиметься інструкціями у відповідності до посади та до обладнання, яке задіяне в роботі.

Дата проведення ТП: 01.06.2024			Номер серії: 93932	
Експлуатація обладнання відповідно до: Ваги СРМ-ПО-13-273 Ваги СРМ-ПО-13-274 Вібросито СРМ-ПР-15-034			Обладнання: КП-1 КП-3 ПМ-5	
Виконавцю на обладнанні замінити етикетки «ОЧИЩЕНЕ» на «У РОБОТІ»				
Виконавцю просіяти сировину, зважити, внести виконання до ПВС				
Сировина	Позиція за схемою		Кількість	Наступна стадія
Рідкий екстракт	ПМ-5	КП-1	2,569	2
МКЦ 112	ПМ-5	КП-1	16,444	2
Ізомальт	ПМ-5	КП-1	79,239	2
Лимона к-та	ПМ-5	КП-3	1,534	2
Аспартам	ПМ-5	КП-3	1,432	2
Ароматизатор «Ківі»	ПМ-5	КП-3	0,511	4
Кальцію стеарат	ПМ-5	КП-3	1,023	4
Виконавцю тару з зваженою сировиною щільно закрити кришками, маркувати та транспортувати в приміщення №107				
По завершенню стадії провести очистку використаного обладнання у відповідності до встановленої СРМ				
Відходи та залишки сировини опрацювати за відповідною СРМ				
Приміщення та обладнання маркувати				
Параметри процесу внести до ПВС				

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 02/08
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Стадія 2. Отримання гранул. Змішування інгредієнтів проводити у приміщенні №107 (клас чистоти D) у грануляторі ГФ-8.

Виконавцю при проведенні робіт керуватиметься інструкціями у відповідності до посади та до обладнання, яке задіяне в роботі.

Дата проведення ТП: 01.06.2024	Номер серії: 93932
Експлуатація обладнання відповідно до: Гранулятор СРМ-ПР-15-035	Обладнання: ГФ-08
Виконавцю на обладнанні замінити етикетки «ОЧИЩЕНЕ» на «У РОБОТІ»	
Встановити параметри роботи гранулятора: - час перемішування та введення рідкого екстракту - час роботи подрібнювача - час змішування - температура процесу - Частоту обертання мішалки - Частоту обертання ножів гранулятора	10 хв 5 хв 5 + 5 хв 37±2 °С 50 об/хв 600 об/хв
Завантажити в гранулятор МКЦ 112, налаштувати подачу рідкого екстракту, провести зволоження	10 хв
Провести подрібнення	5 хв
Додати ізомальт, провести перемішування	5 хв
Додати аспартам, лимонну кислоту, провести перемішування	5 хв
Проводити перемішування маси при підвищеній температурі до залишкової вологості маси 4±0,3%	30 хв
Розвантажити самопливом гранулятор, використовувати проміжну ємність розрахованого об'єму	
Виконавцю тару з отриманою масою направити на калібрування	
По завершенню стадії провести очистку використаного обладнання та інвентарю у відповідності до встановленої СРМ	
Відходи опрацювати за відповідною СРМ	
Обладнання промаркувати, як використане в технологічному процесі	
Параметри процесу вносити до ПВС під час проведення технологічних операцій	

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 03/08
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Стадія 3. Калібрування. Калібрування маси проводити у приміщенні №107 (клас чистоти D) використовувати просіювач ГФ-10.

Виконавцю при проведенні робіт керуватиметься інструкціями у відповідності до посади та до обладнання, яке задіяне в роботі.

Дата проведення ТП: 01.06.2024	Номер серії: 93932
Експлуатація обладнання відповідно до: Калібратор-просіювач СРМ-ПР-15-036	Обладнання: ГФ-10
Виконавцю на обладнанні замінити етикетки «ОЧИЩЕНЕ» на «У РОБОТІ»	
Використовувати суху масу отриману на стадії 2	
Просіяти висушену масу через сітку з діаметром	2 мм
Виконавцю завантажувати масу в просіювач за допомогою совка	
Просів самопливом надходить у проміжну ємність	
Проміжний збірник закрити кришкою і передати на виконання наступної операції	
Виконавцю тару з отриманою масою направити на калібрування	
По завершенню стадії провести очистку використаного обладнання та інвентарю у відповідності до встановленої СРМ	
Відходи опрацювати за відповідною СРМ	
Обладнання промаркувати, як використане в технологічному процесі	
Параметри процесу внести до ПВС під час проведення технологічної операції	

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 04/08
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Стадія 4. Обпудрювання. Обпудрювання маси проводити у приміщенні №107 (клас чистоти D) використовувати V-подібний змішувач ГФ-12.

Виконавцю при проведенні робіт керуватиметься інструкціями у відповідності до посади та до обладнання, яке задіяне в роботі.

Дата проведення ТП: 01.06.2024	Номер серії: 93932
Експлуатація обладнання відповідно до: V-подібний змішувач СРМ-ПР-15-037	Обладнання: ГФ-12
Виконавцю на обладнанні замінити етикетки «ОЧИЩЕНЕ» на «У РОБОТІ»	
Використовувати суху просіяну масу з стадії 3 та підготовлену сировину з стадії 1	
Завантажити підготовлену масу з стадії 3 у змішувач, додати сухий ароматизатор з стадії 1	0,511
Встановити час перемішування на таймері	5 хв
Додати у змішувач кальцію стеарат	1,023
Встановити час перемішування на таймері	10 хв
Готову масу, крізь люк для розвантаження, самопливом розвантажити в підготовлену тару, маркувати, визначити масу, доставити в приміщення карантинного зберігання до отримання дозволу ВКЯ на таблетування	
Підтримувати умови зберігання проміжного продукту: в сухому, захищеному від світла місці	Не вище 25 °С Не більше 5 діб
По завершенню стадії провести очистку використаного обладнання та інвентарю у відповідності до встановленої СРМ	
Відходи опрацювати за відповідною СРМ	
Обладнання промаркувати, як використане в технологічному процесі	
Параметри процесу внести до ПВС під час проведення технологічної операції	
Приміщення маркувати, як використане в технологічному процесі	

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 05/08
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Стадія 5. Таблетування. Таблетування маси проводити у приміщенні №108 (клас чистоти D), використовувати таблетковий прес ГФ-14.

Виконавцю при проведенні робіт керуватиметься інструкціями у відповідності до посади та до обладнання, яке задіяне в роботі.

Дата проведення ТП: 01.06.2024	Номер серії: 93932
Експлуатація обладнання відповідно до: Таблетковий прес СРМ-ПР-15-037 Ваги лабораторні СРМ-ПР-15-038 Знепилювач Металодетектор	Обладнання: ГФ-14 КП-15 б\н б/н
Виконавцю на обладнанні замінити етикетки «ОЧИЩЕНЕ» на «У РОБОТІ»	
Слюсарю встановити прес-інструмент	Поверхня плоска, з рискою і фаскою, діаметр 15 мм
Виконавцю перевірити дозвіл ВКЯ на використання, зазначити в ПВС	
Завантажити за допомогою пневматичного вакуумного завантажувача таблеткову масу до бункера таблеткового пресу. Провести пробне таблетування	Таблетки світло-коричневі, діаметр – 15,0 мм, висоту 6,0±0,1мм. Маса табл. 1,0±0,05 г.
При отриманні позитивного результату з кожної матриці таблеткового пресу перевести обладнання в робочий режим	
Відібрати пробу згідно для контролю якості проміжного продукту та передати її до лабораторії технологічного контролю через шлюз. Представнику ВКЯ надати протокол контролю з результатами майстру. Майстру внести результат до ПВС.	Розпадаємість, Стиранність
Ємності щільно закрити, маркувати, зберігати до отримання висновку ВКЯ. Нефасовані таблетки можуть зберігатися не більше 10 діб при t до 25 °С.	
По завершенню стадії провести очистку використаного обладнання та інвентарю у відповідності до встановленої СРМ	
Відходи опрацювати за відповідною СРМ	
Обладнання промаркувати, як використане в технологічному процесі	
Параметри процесу вносити до ПВС під час проведення технологічних операцій	

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 06/08
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Стадія 6. Фасування в блістер. Фасування в блістер проводити у приміщенні №111 (клас чистоти D), на блістерній машині ГФ-18.

Виконавцю при проведенні робіт керуватиметься інструкціями у відповідності до посади та до обладнання, яке задіяне в роботі.

Дата проведення ТП: 01.06.2024	Номер серії: 93932
Експлуатація обладнання відповідно до: Блістерна машина СРМ-УП-16-021	Обладнання: ГФ-18
Виконавцю на обладнанні замінити етикетки «ОЧИЩЕНЕ» на «У РОБОТІ»	
Майстру перевірити наявність дозволу ВКЯ на використання кондиційних нефасованих таблеток	
Виконавцю отримати первинні пакувальні матеріали	
Слюсарю встановити оснащення відповідно до типу та розміру таблетки. Встановити бобіни плівки ПВХ і алюмінієвої фольги на валки. На вузлі для маркування встановити номер серії та термін придатності відповідно до завдання майстра.	Форма плоска, діаметр 15 мм
Встановити параметри процесу: температура формоутворення, температура термосклеювання.	В залежності від матеріалу
Дозувальнику провести пробне фасування, майстру перевірити отриманні зразки. При позитивному результаті зразок додати до ПВС	По 10 шт, перевірка без таблеток
Дозувальнику отримати нерозфасовані таблетки, перевірити відповідність, зафіксувати результат в ПВС	Виконання операції
Завантажувальний бункер фасувальної машини нерозфасованими таблетками та фасувати в блістер в автоматичному режимі по 10 шт.	Візуальний контроль маркування та наповнення чарунок
Майстру не менше 2 разів на зміну проводити вибірковий контроль якості фасування; отримані результати відобразити у протоколі упаковки	
По завершенню стадії провести очистку використаного обладнання та інвентарю у відповідності до встановленої СРМ	
Відходи опрацювати за відповідною СРМ	
Обладнання промаркувати, як використане в технологічному процесі	
Параметри процесу вносити до ПВС під час проведення технологічних операцій	

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 07/08
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Стадія 7-8. Пакування блістерів в пачки. Пакування блістер в пачку проводити у приміщенні №113 (не класифіковане приміщення), на блістерній машині ГФ-19 з подальшою укладкою пачок у транспортну тару (ящик).

Виконавцю при проведенні робіт керуватиметься інструкціями у відповідності до посади та до обладнання, яке задіяне в роботі.

Дата проведення ТП: 01.06.2024	Номер серії: 93932
Експлуатація обладнання відповідно до: Картонажна машина СРМ-УП-16-022 Пакувальний стіл	Обладнання: ГФ-19 ГФ-20
Виконавцю на обладнанні замінити етикетки «ОЧИЩЕНЕ» на «У РОБОТІ»	
Слюсарю провести налаштування відповідно до типу блістерної упаковки та швидкості фасувальної машини.	
Виконавцю отримати пакувальні матеріали	
Встановити параметри процесу для роботи в автоматичному режимі	
Провести пробне пакування, майстру перевірити отриманні зразки. При позитивному результаті зразок додати до ПВС	
Перевести роботу в автоматичний режим	
Проводити візуальний контроль	
Пакувальнику отримати скотч-стрічку, етикетки групової тари, етикетки «пакувальник» згідно	
Майстру перевірити. Дати дозвіл на початок роботи	Маркування, листок-вкладиш, номер серії, термін придатності
Зразки печатних матеріалів додати до ПВС	
Пакувальникові використовувати пачки, які надходять з конвеєра; візуально перевіряти відповідність графічного оформлення упаковки.	
Упаковку проводити вручну на пакувальному столі	Пачок в короб 100 шт
Кожну коробку оклеюють скотч-стрічкою, наклеюють групову етикетку	
Параметри процесу вносити до ПВС під час проведення технологічних операцій	

Кафедра: ТФП	ТР 64-37592517-043-24	Сторінка: 08/08
Цех: ТЛФ	ОСфіто, тб. № 10	Код препарату: 06/2024
	Розмір серії: 10 тис. пач. №10	Номер серії: 93932

Залишки немаркованих друкованих матеріалів зібрати за рахунком та передати на склад пакувальних та друкованих матеріалів, результат внести в Журнал обліку руху пакувальних матеріалів.

Сформувати «Матеріальний баланс» та внести його до ПВС

Готову продукцію доставити на склад карантинного зберігання, маркувати етикеткою «КАРАНТИН»

Контролеру ВКЯ відібрати зразки готової продукції відповідно до діючої СРМ, щодо контролю на відповідність вимогам специфікації. Готову продукцію зберігати при температурі не вище 25⁰С.

По завершенню стадії провести очистку використаного обладнання та інвентарю у відповідності до встановленої СРМ

Відходи опрацювати за відповідною СРМ

Обладнання промаркувати, як використане в технологічному процесі

По отриманню дозволу на реалізацію готову продукцію розмістити в складі готової продукції

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено огляд літературних джерел з метою висвітлення сучасного стану виробництва фітопрепаратів у вигляді екстрактів лікарської рослинної сировини, розглянуто найпоширеніші захворювання ротової порожнини, які супроводжуються запальним процесом. Огляд дає розуміння сучасного стану та доцільності виробництва фітопрепаратів в сучасній фармакотерапії.

2. Висвітлені питання, сучасних можливостей застосування витягів з ЛРС, що дає змогу отримувати вдосконалені лікарські форми для широкого кола застосування в медичній практиці

3. Проведено розрахунки за заданими параметрами відносно формування серії готової продукції для експериментальної розробки, що може бути впроваджена у вітчизняне виробництво, запропоновано використати нове обладнання у відповідності до запропонованого об'єму серії.

4. Розроблені схеми: апаратурна, блок-схема процесу, виробничої ділянки, основного апарату

5. Представлено опис елементів технологічного регламенту, технологічної інструкції та інструкції з пакування.

6. Проведені організаційні заходи дають можливість покласти основу формування документації для впровадження у виробництво нового для виробника лікарського засобу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Biological efficacy of medicinal plant extracts in preventing oxidative damage / J. Banerjee et al. *Oxid Med Cell Longev*. 2018. Vol. 2018. URL: 10.1155/2018/7904349 (Date of access: 16.05.2024).
2. Nissen N. Naturalness as an ethical stance : ideas and practices of care in western herbal medicine in the UK. *Anthropology and Medicine*. 2015. Vol. 22. P. 162-176.
3. Snow J. Context effects in western herbal medicine : fundamental to effectiveness? *Explore*. 2016. Vol. 12(1). P. 55-62.
4. Abubakar A. R., Haque M. Preparation of medicinal plants : basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *J Pharm Bioallied Sci*. 2020. Vol. 12(1). P. 1-10.
5. Shridhar B., Kumar S. Extraction from different natural sources and their pharmacognostical studies. *Journal Of Advanced Zoology*. 2023. Vol. 44 (3). P. 1328-1339.
6. Extraction : an important tool in the pharmaceutical field / Y. J. Jibhkate et. al. *International Journal of Science and Research Archive*. 2023. Vol. 10(01). P. 555–568.
7. Majekodunmi S. O. Review of extraction of medicinal plants for pharmaceutical research. *MRJMMS*. 2015. Vol. 3. P. 521-527.
8. Osorio-Tobón J. F. Recent advances and comparisons of conventional and alternative extraction techniques of phenolic compounds. *J Food Sci Technol*. 2020. Vol. 57(12). P. 4299–4315.
9. Wang R., Zhang Z., Li D. Effects of extraction methods on extraction components and antioxidant activity of *Quercus mongolica* shell. *Journal of Beijing Forestry University*. 2022. Vol. 44(5). P. 150-160.

10. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ 2000, 2018. 526 с.
11. Теоретичні основи фармацевтичної технології : навч. посіб. / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2016. 203 с.
12. Extraction of plant based protein from moringa oleifera leaves using alkaline extraction and isoelectric precipitation method / M. H. Soo et al. *Chemical Engineering Transactions*. 2021. Vol. 89. P. 253-258.
13. A review of sustainable and intensified techniques for extraction of food and natural products / F. Chemat et al. *Green Chem*. 2020. Vol. 22. P. 2325-2353.
14. Weinstein V. A., Kaukhova I. E. Extraction of medicinal plant materials by a two-phase system of extractants. *Development and registration of medicines*. 2014. Vol. 3(8). P. 82-87.
15. Patel K., Panchal N., Ingle P. Techniques adopted for extraction of natural products extraction methods : maceration, percolation, soxhlet extraction, turbo distillation, supercritical fluid extraction international. *Journal of Advanced Research in Chemical Science*. 2019. Vol. 6(4). P. 1-12.
16. Oral health - 14 March 2023 : WHO. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health> (Date of access: 16.05.2024).
17. Захворювання ротової порожнини: що варто знати і як уберегтися. Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL: <https://phc.org.ua/news/zakhvoryuvannya-rotovoi-porozhnini-scho-var-to-znati-i-yak-uberegtisya> (дата звернення: 16.05.2024).
18. Мандзюк Т. Здоров'я ротової порожнини. Буковинський державний медичний університет. URL: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/zdorovya-rotovo%D1%97-porozhnini/> (дата звернення: 16.05.2024).

19. 20 березня – Всесвітній день здоров'я ротової порожнини. *Центр громадського здоров'я МОЗ України*. URL: <https://umj.com.ua/uk/novyna-106114-20-marta-vsemirnyj-den-zdorovya-rotovoj-polosti> (дата звернення: 16.05.2024).
20. Зюзін В. О. Захворюваність населення України запальними захворюваннями пародонту, прогнозування та профілактика патологій в сучасних умовах. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6, № 2(30). С. 125-132.
21. Як зберегти здоров'я ротової порожнини. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/jak-zберегти-zdorovja-rotovoi-porozhnini> (дата звернення: 16.05.2024).
22. Що таке правильна гігієна ротової порожнини? *Colgate-Palmolive Company*. URL: <https://www.colgate.com.ua/oral-health/articles/what-is-good-oral-hygiene>. (дата звернення: 16.05.2024).
23. Oral diseases : A global public health challenge / М. А. Peres et al. *Lancet*. 2019. Vol. 394. P. 249–260.
24. Efficacy of medicinal plant extracts as dental and periodontal antibiofilm agents : A systematic review of randomized clinical trials / V. F. dos Santos Cardoso et al. *J Ethnopharmacol*. 2021. Vol. 281. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416298/> (Date of access: 16.05.2024).
25. Specific features of stomatitis, causes and treatment / М. М. Rasulova et al. *Journal Of Advanced Zoology*. 2023. № 44. P. 177-183.
26. The efficacy of herbal medicine in the treatment of recurrent aphthous stomatitis : A systematic review of randomized clinical trials / М. Shavakhi et al. *Phytother Res*. 2022. Vol. 36(2). P. 672-685.
27. Поширені захворювання ротової порожнини. Причини, симптоми, методи лікування. Стоматологічна клініка «Сален». URL: https://slalen.ua/news/publications/zahvorjuvannja_porozhnini_rota_u_doroslih_prichini_ta_simptomi.html (Date of access: 16.05.2024).

28. Мазур І. П. Інфекційно-запальні процеси в ротовій порожнині : сучасні аспекти фармакологічної терапії та профілактики. *Health-ua.com. Спеціалізований медичний портал*. URL: <https://health-ua.com/article/61385-nfektcjnozapaln-protcesi-vrotovj-porozhnin--suchasn-aspekti-farmakologchno> (Date of access: 16.05.2024).

29. Профілактика стоматологічних захворювань : навч. посіб. / Н. І. Смоляр та ін. Львів : «Магнолія 2006», 2021. 368 с.

30. Дзуліт І. П. Актуальність застосування фітопрепаратів як лікувально-профілактичних засобів у пародонтологічних хворих. *Клінічна стоматологія*. 2016. № 2. С. 8-13.

31. Hotwani K., Baliga S., Sharma K. Phytodentistry : use of medicinal plants. *J Complement Integr Med*. 2014. Vol. 11(4). P. 233-251.

32. A systematic review of medicinal plants and herbal products' effectiveness in oral health and dental cure with health promotion approach / S. Amanpour et al. *J Educ Health Promot*. 2023. Vol. 12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10670971/pdf/JEHP-12-306.pdf>. (Date of access: 16.05.2024).

33. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. 580 с.

34. Shinde V. Review on mass balance. *Veeprho Pharmaceuticals sro*. URL: <https://veeprho.com/review-on-mass-balance/> (Date of access: 16.05.2024).

35. Use of laboratory balances in the pharmaceutical industry / A. Taube et. al. *United States Pharmacopeia*. Ch. 41. URL: <https://www.sartorius.com/resource/blob/788834/965a919976e7ab9b1b8d3f0b74923002/laboratory-balances-in-pharmaceutical-industry-white-paper-e-1--data.pdf>. (Date of access: 16.05.2024).

36. Assessing mass balance in pharmaceutical drug products : New insights into an old topic / S. W. Baertschi et al. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2013. Vol. 49. P. 126-136.

37. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н-МОЗУ-42-4.0. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.
38. The Vital Role of Clean Rooms in Pharmaceutical Manufacturing : Ensuring Safety and Quality. Mephcon Integration technology Pvt Ltd. *Linkedin* URL: www.linkedin.com/pulse/vital-role-clean-rooms-pharmaceutical-manufacturing-ensuring-safety-atdxf?trk=organization_guest_main-feed-card_feed-article-content (Date of access: 16.05.2024).
39. Shoham D. How clean rooms revolutionize pharmaceutical manufacturing. URL: <https://mshoham.co.il/how-clean-rooms-revolutionize-pharmaceutical-manufacturing/> (Date of access: 16.05.2024).
40. Adhav P. Identification of Worst Case in Cleaning Validation. *Linkedin*. URL: <https://www.linkedin.com/pulse/identification-worst-case-cleaning-validation-parmeshwar-adhav> (Date of access: 16.05.2024).
41. Worst case selection in cleaning validation. *GMP inciders*. URL: <https://gmpinsiders.com/worst-case-selection-in-cleaning-validation/> (Date of access: 16.05.2024).