

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ГЕЛЮ З ТРОКСЕРУТИНОМ
НА ТОВ «ФК «ЗДОРОВ'Я», М. ХАРКІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм19(5,5з)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Вікторія МАНЯК

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів,
к.фарм.н., доцент Євген БЕЗРУКАВИЙ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології ліків, к.фарм.н., доцент Михайло МАРЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У роботі обґрунтовано організацію виробництва препарату «Троксерутин» 20 мг/г у формі гелю. Проєкт базується на вимогах GMP і національних стандартів. Розраховано матеріальний баланс, критичні точки технологічного процесу, виконано підбір обладнання. Виробництво організовується на базі дільниці виготовлення МЛФ ТОВ «ФК «Здоров'я» з дотриманням санітарних і технологічних вимог.

Робота складається з наступних частин: вступ, аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої дільниці, валідація та контроль якості готової продукції, опис технологічного процесу, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 76 сторінок, містить таблиць 9, рисунків 4, джерел літератури 31, додатків 1.

Ключові слова: гель, троксерутин, вимоги GMP, технологічний процес.

ANNOTATION

The work substantiates the organization of production for the drug "Troxaerutin" 20 mg/g in the form of a gel. The project is based on GMP requirements and national standards. The material balance and critical points of the technological process have been identified, and equipment has been selected. The production is organized at the soft dosage form manufacturing site of LLC «FC «Zdorovya» in compliance with sanitary and technological requirements.

The work consists of the following parts: introduction, analytical review, technological calculations, production recipe, characteristics of the production site, validation and quality control of finished products, description of the technological process, a list of used literary sources, the total volume of the work is 76 pages, contains 9 tables, 4 figures, sources of literature 31, application 1.

Key words: gel, troxaerutin, GMP requirements, technological process.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД.....	7
2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ.....	20
2.1. Розрахунок матеріального балансу серії	20
2.2. Визначення і розрахунок обладнання.....	28
2.3. Розрахунок електроенергії, води, пари, інертного газу	43
2.4. Характеристика основного апарату	46
3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	48
3.1. Характеристика готової продукції	48
3.2. Схема виробництва	50
3.3. Короткий опис технології одержання препарату	51
3.4. Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва....	52
3.5. Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу	53
3.6. Контроль сировини, яка використовується у виробництві	54
3.7. Підготовка приміщень до роботи.....	56
3.8. Підготовка обладнання та очищення обладнання після роботи.....	57
4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ.....	59
5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ.....	63
6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	67
ВИСНОВОК.....	76
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	77
ДОДАТКИ.....	80

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВКЯ – відділ контролю якості;
ВР – виробнича рецептура;
ДВД – досьє виробничої дільниці;
ДФУ – державна фармакопея України;
ЕДТА – етилендіамінтетраоцтова кислота;
ІІ – інструкції з пакування;
ЛР – лікарська речовина;
МБК – мікробіологічний контроль;
МЛФ – м'яка лікарська форма;
НД – нормативний документ;
ПВС – протокол виготовлення серії;
ПП – протокол пакування;
СОП – стандартна операційна процедура;
СРМ – стандартна робоча методика;
СТП – стандарт підприємства;
ТІ – технологічна інструкція;
ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю;
ФК – фармацевтична компанія;
АISI – American iron and steel institute;
GMP – good manufacturing practices;
ISO – international organization for standardization.

ВСТУП

Сучасний розвиток фармацевтичної промисловості в Україні характеризується швидкими темпами технологічного прогресу, підвищенням уваги до забезпечення якості лікарських засобів та дедалі більшою орієнтацією на міжнародні стандарти GMP. Усі ці тенденції відображаються на стратегічному підході до організації виробництва препаратів у різних лікарських формах. Серед пріоритетів, що стають особливо помітними, вагоме місце посідає впровадження у виробничу практику нових або вдосконалених технологій випуску лікарських засобів, які можуть задовольнити потреби як внутрішнього ринку, так і закордонних партнерів. Зважаючи на це, фармацевтичні підприємства прагнуть розширювати асортимент, покращувати якість продукції, оптимізувати виробничі процеси і застосовувати раціональні інженерно-технологічні рішення з урахуванням специфіки вітчизняних реалій та світових тенденцій. У такій ситуації організація виробництва гелю з троксерутином набуває особливого значення, оскільки цей лікарський засіб посідає помітне місце у лікуванні широкого спектра захворювань, пов'язаних із порушеннями венозного кровообігу, запальними процесами у периферичних судинах і локальними ушкодженнями м'яких тканин.

При виробництві фармацевтичної продукції дедалі більшого значення набуває відповідність стандартам GMP, оскільки це не лише гарантія якості та безпеки для кінцевого споживача, а й ключова передумова для розширення присутності підприємства на міжнародних ринках. ТОВ «ФК «Здоров'я», що розташоване у місті Харкові, є одним із тих підприємств, які здатні динамічно реагувати на виклики сучасності. Застосування принципів GMP, впровадження прогресивних технологій, оптимізація виробничих процесів та підвищення кваліфікації персоналу є частиною стратегії даного підприємства. Компанія вже володіє широким спектром фармацевтичних продуктів і чіткою орієнтацією на якість, а також має у своєму розпорядженні наявне виробниче

обладнання, що може бути адаптоване для випуску гелю з троксерутином. Саме використання вже наявних технологічних ліній та устаткування є економічно доцільним кроком, який дозволить скоротити стартові інвестиції, мінімізувати час від розробки проекту до отримання готового продукту на полиці аптек, а також знизити витрати, пов'язані з придбанням нового обладнання. Важливість вибору саме гелю з троксерутином для впровадження у виробництво зумовлена його популярністю як засобу для місцевої терапії варикозного розширення вен, хронічної венозної недостатності та інших розповсюджених патологічних станів венозної системи.

Організація виробництва гелю з троксерутином в умовах ТОВ «ФК «Здоров'я» має й соціальну цінність. Український споживач отримає можливість користуватися якісним і ефективним вітчизняним препаратом за помірною ціною, що стане стимулом для зміцнення довіри до українського фармацевтичного виробника.

Таким чином, метою кваліфікаційної роботи є впровадження у виробництво гелю з троксерутином у промислових умовах ТОВ «ФК «Здоров'я» з урахуванням вимог GMP. Це передбачає використання вже наявного на підприємстві обладнання, аналіз і удосконалення технологічних етапів з метою отримання готового продукту високої якості, підвищення ефективності та продуктивності виробничого циклу, забезпечення стабільності властивостей та складу препарату протягом терміну придатності. Важливим є створення умов, які уможливають постійний розвиток виробництва у відповіді на динамічні зміни ринкових вимог і стандартів регуляторних органів. Усе це дозволить посилити позиції підприємства як конкурентоспроможного гравця на вітчизняному та міжнародному фармацевтичному ринку та сприятиме задоволенню потреб населення в ефективних, безпечних і доступних лікарських засобах, що відповідають сучасним вимогам якості.

1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

Сучасна фармацевтична наука та промисловість дедалі більше орієнтуються на підвищення ефективності, безпеки та якості лікарських засобів, які відповідають не лише наявним регуляторним вимогам, а й запитам споживачів, що стимулює безперервне вдосконалення технологій і пошук нових підходів до організації виробничого процесу. У контексті розвитку сучасної фармацевтики велике значення набуває створення і оптимізація різних лікарських форм, серед яких особливе місце займають напівтверді препарати: гелі, мазі, креми. Однією з найбільш затребуваних речовин для отримання гелевих препаратів, орієнтованих на лікування та профілактику захворювань венозної системи, є троксерутин. Цей флавоноїд, похідний рутина, став широко відомим завдяки вираженим ангіопротекторним властивостям, здатності покращувати мікроциркуляцію, зміцнювати стінки капілярів, зменшувати їх ламкість і мінімізувати вираженість запальних процесів у підшкірно-жировій клітковині та тканинах, прилеглих до венозного русла. Його популярність зумовлена не лише доведеною ефективністю та відносно низькою токсичністю, а й помітним комфортом для пацієнта, зокрема за рахунок зменшення ризику системних побічних реакцій при місцевому застосуванні [4, 5, 14].

Історично формування ринку троксерутинвмісних препаратів відбувалося на тлі постійного пошуку методів покращення фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів активної речовини. Сучасні дослідження свідчать про те, що гелева форма забезпечує швидке проникнення троксерутину до уражених ділянок, рівномірний розподіл діючої речовини та можливість тривалого використання без суттєвого ризику накопичення в організмі. У порівнянні з пероральними формами, гелева основа мінімізує системний вплив і, відповідно, знижує ймовірність появи небажаних ефектів. Саме це пояснює, чому гелі з троксерутином посідають помітну нішу на фармацевтичному ринку, стаючи незамінним інструментом у

руках лікарів-флебологів, дерматологів та інших спеціалістів, що прагнуть упоратися з викликами, пов'язаними зі станом венозного кровообігу та трофічними змінами у тканинах [16, 18, 19, 20].

Аналіз фармацевтичного ринку України свідчить, що попит на препарати, спрямовані на лікування та профілактику захворювань венозної системи, лишається стабільно високим, а тенденції вказують на його подальше збільшення. Причини цього явища багатогранні: по-перше, зростання частки людей старшого та похилого віку, які стикаються з проблемами кровообігу; по-друге, поширеність малорухливого способу життя, що призводить до застою венозної крові та розвитку варикозних хвороб; по-третє, поступове підвищення поінформованості про профілактику й лікування порушень венозної гемодинаміки. Усе це створює сприятливі умови для розбудови фармацевтичних виробництв, орієнтованих на виготовлення троксерутинвмісних гелів, здатних задовольнити дедалі більший попит населення [4, 5].

Технологія виробництва гелевих препаратів, зокрема на основі троксерутину, має свої важливі особливості. Вона передбачає ретельний добір гелеутворювача, допоміжних речовин, регуляторів рН, стабілізаторів, пенетраторів та інших компонентів, що впливають на біодоступність діючої речовини і стабільність готового продукту. Вибір гелеутворювача – ключовий момент, адже саме він формує структуру гелю, визначаючи його реологічні характеристики, прозорість, стабільність та сумісність із діючою речовиною. Одним із найпоширеніших та найбільш ефективних рішень є синтетичні полімери типу карбомерів, здатні утворювати прозорі й стійкі гелеві структури з регульованою в'язкістю та високим ступенем однорідності. Водночас такий добір залежить від низки факторів, серед яких чутливість гелю до іонної сили середовища, потреба в ретельному контролі рН і забезпечення стабільності протягом усього терміну придатності [13, 15, 20, 21].

Практичні аспекти впровадження виробництва троксерутинового гелю в умовах існуючого фармацевтичного підприємства, такого як ТОВ «ФК

«Здоров'я», передбачають детальний аналіз наявного устаткування, його відповідність вимогам виготовлення напівтвердих лікарських форм, а також визначення оптимальної послідовності технологічних стадій. Зазвичай процес включає очистку води, приготування гелеутворюючої основи з подальшим регулюванням показника рН та в'язкості, введенням діючої речовини (троксерутину) та допоміжних речовин, ретельне перемішування, гомогенізацію, вакуумну деаерацію і фасування у первинну упаковку. На кожному етапі слід забезпечувати належну точність дозування, витримувати відповідні температурні та часові режими, використовувати обладнання, що відповідає фармацевтичним стандартам і має належну продуктивність [13, 27].

Особливу увагу варто звернути на те, що впровадження технологічної схеми виробництва гелю з троксерутином із застосуванням уже наявного обладнання дає змогу скоротити витрати та зменшити часові проміжки від планування до фактичного випуску продукції. Це один із головних аргументів на користь такого виробничого проєкту. Сучасні виробничі комплекси, подібні до тих, що вже функціонують на ТОВ «ФК «Здоров'я», можуть бути відносно просто адаптовані під отримання гелю з троксерутином шляхом заміни чи налаштування робочих органів мішалок, введення вакуумних систем, оптимізації послідовності операцій та параметрів технологічного процесу. Такий підхід є економічно вигідним, оскільки не вимагає значних інвестицій у нове устаткування і дозволяє ефективно використовувати вже наявний виробничий потенціал.

Однак впровадження нового продукту у виробництво – це не лише технічне завдання. Важливим аспектом є дотримання вимог GMP, які виступають своєрідною гарантією якості готового продукту та його безпеки для споживачів. З урахуванням цього, при організації виробництва гелю з троксерутином необхідно забезпечити належну санітарно-гігієнічну підготовку приміщень, оптимізувати потоки сировини, напівпродуктів та готової продукції, щоб уникнути перехресної контамінації. Це передбачає чіткий розподіл виробничих зон, наявність окремих приміщень для очищення

води, приготування гелеутворюючої основи, введення діючої речовини, гомогенізації, вакуумування, розфасування та пакування. Кожна операція повинна бути належним чином валідована й задокументована, а персонал, який виконує ці завдання, має бути достатньо кваліфікованим, регулярно проходити навчання і підвищувати свою кваліфікацію, дотримуючись вимог інструкцій і стандартних операційних процедур [6, 8, 10, 11].

Питання контролю якості троксерутинового гелю охоплює аналіз сировини, оцінку якості допоміжних речовин, визначення показників якості готового продукту, зокрема однорідності, в'язкості, рН, вмісту троксерутину, мікробіологічної чистоти, а також стабільності протягом терміну придатності. Забезпечення стабільності є особливо актуальним, оскільки гелеві системи чутливі до змін складу, рН і температурного режиму зберігання. Суворий контроль якості на кожному етапі – від надходження сировини до постачання готового продукту на ринок – дозволяє гарантувати, що споживач отримає лікарський засіб, який відповідає нормативній документації, зберігає стабільні властивості протягом усього терміну придатності й виявляє очікуваний терапевтичний ефект без непередбачуваних побічних реакцій [6, 8, 13].

Огляд літературних і науково-технічних джерел, присвячених виробництву м'яких лікарських форм (МЛФ), у тому числі гелів з троксерутином, демонструє широкий спектр наукових підходів і практичних рішень, які спрямовані на підвищення ефективності технологічного процесу. Науковці та фахівці науково-дослідних інститутів активно досліджують оптимальні концентрації гелеутворювачів, вплив допоміжних речовин на біодоступність діючої речовини, особливості проникнення троксерутину в глибші шари шкіри, а також методи поліпшення стабільності та збільшення терміну придатності препаратів. Значний обсяг інформації міститься у патентній літературі, де описані різноманітні способи одержання гелевих систем, удосконалення складу та методів їхнього виготовлення, а також у наукових статтях, монографіях, авторських свідоцтвах, веб-ресурсах, присвячених фармацевтичним технологіям [21, 22, 24, 26, 27, 31].

Аналізуючи накопичений досвід і дані літературних джерел, можна дійти висновку, що найпрогресивнішим методом виробництва гелевої форми троксерутину є технологія, заснована на застосуванні синтетичних гелеутворювачів типу карбомерів, упорядкованої послідовності технологічних операцій та принципів GMP, які включають ретельну валідацію процесу і контроль якості. Такий підхід забезпечує одержання однорідного, стабільного й високоякісного гелю, що відповідає вимогам регуляторних органів, потребам споживачів і оптимальним економічним показникам виробництва. Враховуючи при цьому екологічні аспекти, мінімізація застосування органічних розчинників знижує негативний вплив на довкілля, а вдосконалений процес деаерації зменшує ризик появи дефектів готового продукту [19, 20].

Таким чином, організація виробництва гелю з троксерутином у промислових умовах ТОВ «ФК «Здоров'я» є технічно, економічно та соціально обґрунтованою. Вибір схеми виробництва, заснованої на використанні карбомерів як гелеутворювачів, упровадження принципів GMP, застосування наявного устаткування з мінімальною потребою в модернізації, а також належний контроль якості та стабільності гарантують отримання продукту, що поєднує ефективність, безпеку, доступність і конкурентоспроможність. Це стане вагомим внеском у забезпечення населення ефективним засобом профілактики й лікування захворювань венозної системи, створить підґрунтя для подальшого розвитку фармацевтичного підприємства та сприятиме зростанню рівня національної фармацевтичної самодостатності, відповідності міжнародним стандартам якості та посиленню позицій України як важливого гравця на світовому ринку лікарських засобів.

Слід докладніше зупинитися на послідовності технологічних стадій, вимогах до обладнання й специфіці допоміжних речовин, які використовуються для забезпечення оптимальних властивостей готового лікарського засобу. Виробничий процес починається з підготовки води необхідної якості, адже гелева основа зазвичай є водним середовищем. Часто

застосовується очищена вода, одержана за допомогою систем зворотного осмосу та демінералізації, що дозволяє контролювати вміст іонів та мікроорганізмів. Подальша підготовка води може включати її нагрівання, стерилізацію або фільтрацію через вискоєфективні фільтри з метою досягнення необхідної мікробіологічної чистоти та фізико-хімічних параметрів. Обладнання для обробки води зазвичай є автономним блоком із нержавіючої сталі фармацевтичної якості (зокрема, AISI 316L), оснащеним мембранними системами, мікрофільтрами, ультрафільтрами, а також датчиками для контролю якості води та автоматичного регулювання параметрів процесу. Корпус такого обладнання має гладкі, легко очищувані та стійкі до корозії поверхні, а конструктивні особливості передбачають відсутність важкодоступних ділянок, де могли б накопичуватися мікроорганізми чи сторонні включення [1, 7, 13, 25].

Після отримання високоякісної води відбувається приготування гелеутворюючої основи, що потребує ретельного добору допоміжних речовин. Однією з ключових складових, яка формує тривимірну структуру гелю, є гелеутворювач. У випадку гелів на основі троксерутину зазвичай застосовують синтетичні полімери типу карбомерів, що у невеликих концентраціях можуть утворювати прозорі, стабільні гелі з визначеним ступенем в'язкості. Карбомер попередньо рівномірно розподіляють у воді за допомогою мішалок, які забезпечують інтенсивне перемішування без надмірної турбулентності, здатної призвести до зайвого піноутворення. Часто до гелеутворюючої основи додають речовини, що регулюють рН системи (наприклад, триетаноламін), оскільки оптимальний діапазон рН є критично важливим для повного набрякання карбомеру й стабільності його просторої сітки. Додатково можуть застосовуватися пропіленгліколь чи гліцерин, які виконують роль зволожувачів і підвищують проникність гелю, покращують розподіл діючої речовини та забезпечують комфортне нанесення препарату на шкіру. Присутність таких допоміжних речовин впливає на реологічні

властивості гелю, його стабільність під час зберігання та органолептичні характеристики [2, 7, 13, 25].

Для стадії приготування гелеутворюючої основи використовують реактор-змішувач – ємність із нержавіючої сталі 316L, оснащену оболонкою для нагрівання або охолодження, а також внутрішніми дзеркально відполірованими поверхнями, що запобігають адсорбції компонентів. Конструкція мішалки може бути якірною, лопатевою чи пропелерною, з різними профілями лопатей для забезпечення оптимальної циркуляції й рівномірного розподілу компонентів, або можуть використовуватися одночасно декілька типів мішалок для досягнення відповідного ступеня однорідності. Важливим конструктивним елементом є застосування торцевих механічних ущільнень, які запобігають проникненню зовнішніх забруднень і забезпечують герметичність системи. Реактор може оснащуватися вакуумною системою для дегазації, що дозволяє видаляти бульбашки повітря, запобігаючи утворенню пористої структури гелю, яка негативно впливає на якість і зовнішній вигляд продукту [13].

Наступний критичний етап – внесення діючої речовини, тобто троксерутину. Часто троксерутин надходить у вигляді порошку визначеної дисперсності, тому перед додаванням його можуть розчиняти або диспергувати у невеликому об'ємі очищеної води чи суміші розчинників або частині основи. Для цього використовують менші ємності з ретельно контрольованими умовами, а також обладнання типу роторно-статорних диспергаторів чи гомогенізаторів, що забезпечують рівномірне розподілення частинок діючої речовини. Після отримання однорідної суспензії або розчину троксерутину його вводять у вже підготовлену гелеутворюючу основу. Перемішування триває до досягнення повної однорідності, зі сталим контролем в'язкості, рН й оптичної прозорості. Важливо дотримуватися встановлених температурних режимів, оскільки від цього залежить стабільність троксерутину, його здатність рівномірно розподілятися в гелі та зберігати фармакологічну активність [13, 15].

Паралельно з додаванням троксерутину можуть вводитися консерванти, стабілізатори та інші допоміжні речовини, що забезпечують антибактеріальну й протигрибкову стабільність гелю. Для цієї мети застосовують речовини, погоджені з фармакопейними стандартами, наприклад, метилпарабен або пропілпарабен. Важливим компонентом гелевих систем можуть бути хелатуючі агенти, наприклад, динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА), яка зв'язує іони важких металів, підвищуючи стабільність діючої речовини та гелеутворювача. Допоміжні речовини відбираються з урахуванням сумісності з троксерутином, стабільності у заданому діапазоні рН і температур, а також впливу на органолептичні властивості гелю й глибину проникнення діючої речовини крізь шкіру [13, 25].

Після додавання всіх необхідних компонентів і досягнення однорідності маси проводять гомогенізацію, яка може відбуватися у тому ж реакторі, якщо він обладнаний спеціальними гомогенізуючими насадками, або в окремому гомогенізаторі. Гомогенізатор, зазвичай роторно-статорного типу, працює з достатньою потужністю для досягнення дрібнодисперсного розподілу частинок. Його конструкція передбачає мінімізацію застійних зон і можливість легкого розбирання для санітарної обробки. Поверхні, що контактують із продуктом, поліруються до дзеркального блиску, полегшуючи миття та стерилізацію. Це особливо важливо з погляду вимог GMP, оскільки належна чистота обладнання запобігає перехресному забрудненню та забезпечує стабільну якість гелю від серії до серії [13].

Після завершення гомогенізації суміш зазвичай піддають деаерації під вакуумом. Ця операція дає змогу видалити залишки повітряних бульбашок, що могли утворитися під час перемішування. Завдяки цьому поліпшуються зовнішній вигляд гелю, його текстурні та реологічні властивості. Обладнання для деаерації – вакуумні установки – також виготовляється з нержавіючої сталі фармацевтичної якості й часто інтегрується з основним реактором. До складових частин такого обладнання можна віднести вакуумні насоси,

конденсатори для збору парів, герметичні клапани та можливість стерилізації внутрішніх поверхонь [13].

Завершальний етап технологічного процесу – фасування готового гелю у первинне пакування, зазвичай у ламіновані чи алюмінієві туби, пластикові контейнери, баночки з герметичними кришками або інші спеціально підготовлені фармацевтичні упаковки. Лінії для розфасування й пакування можуть функціонувати в напівавтоматичному або повністю автоматизованому режимі, обладнані високоточними дозаторами, що дає змогу точно вимірювати необхідний об'єм гелю з мінімальними похибками. Вимоги до такого обладнання передбачають повну відповідність фармацевтичним стандартам чистоти, простоту миття й стерилізації, а також можливість контролю критичних параметрів пакування (швидкість дозування, герметичність закриття туб, точність маркування, відсутність ризику контамінації). Пакувальне обладнання часто включає систему контролю якості, вбудовані датчики для перевірки маси чи об'єму дози, пристрої для нанесення серійних номерів та термінів придатності, а також системи відбракування упаковок, що не відповідають встановленим критеріям. Наприкінці процесу препарати проходять остаточний контроль якості, включно з мікробіологічними тестами, оцінкою стабільності й перевіркою фізико-хімічних параметрів, після чого готовий продукт надходить на склад і може бути випущений у реалізацію [1, 12, 13].

Таким чином, технологія виробництва гелю з троксерутином є складним багатоступеневим процесом, що охоплює підготовку води, приготування гелеутворюючої основи, введення діючої речовини й допоміжних речовин, гомогенізацію, деаерацію, фасування, пакування та кінцевий контроль якості. Кожна стадія потребує використання спеціалізованого обладнання та дотримання високих стандартів GMP, оскільки від цього залежить однорідність, стабільність, безпечність і терапевтична ефективність готового продукту. Допоміжні речовини, такі як карбомери, регулятори рН, зволожувачі, консерванти, хелатуючі агенти, істотно впливають на

властивості гелю, а отже і на його клінічну ефективність та рівень задоволення пацієнта. Комбінування належного вибору обладнання, точного дотримання технологічних параметрів і ретельного підбору рецептурних компонентів дає можливість створити високоякіснийгель з троксерутином, що повною мірою відповідатиме вимогам сучасного фармацевтичного ринку, міжнародним стандартам GMP та інтересам кінцевого споживача [8, 13].

Особливу увагу слід приділити питанням контролю якості, валідації технологічного процесу, дотриманню вимог GMP і забезпеченню стабільності та безпеки готової лікарської форми протягом усього терміну зберігання. При виробництві гелю з троксерутином вимоги до якості та відповідності регуляторним нормам надзвичайно високі, оскільки саме ці чинники визначають цінність продукту для пацієнта й здатність підприємства підтримувати конкурентоспроможність на фармацевтичному ринку [1, 8, 11].

Належна виробнича практика (GMP) встановлює чіткі вимоги щодо планування виробничих приміщень, забезпечуючи логічний та впорядкований рух сировини, напівпродуктів і готового препарату без перетинання потоків, що можуть стати джерелом перехресної контамінації. Виробничі приміщення потрібно проектувати так, щоб створювати односторонній рух від зони зберігання сировини й компонентів через ділянки підготовки води та допоміжних розчинів, далі до секції змішування, гомогенізації й вакуумної деаерації, а потім до станції розфасування і кінцевої упаковки. Важливо забезпечити належну вентиляцію, фільтрацію повітря, контроль температури і відносної вологості, щоб не допустити конденсації вологи, нерівномірного висихання допоміжних речовин або змін фізико-хімічних характеристик гелю. Покриття стін, підлоги і стелі обирається з урахуванням можливості їх легкого миття, дезінфекції та стійкості до миючих і дезінфікуючих засобів [8, 13].

Обладнання, задіяне у виробництві гелю з троксерутином, перед впровадженням у рутинний виробничий процес має бути кваліфіковане й валідоване. Кваліфікація обладнання включає перевірку його конструкційних характеристик, відповідність проєктним специфікаціям, тестування на

холостому ходу й під навантаженням, а також оцінку стабільності роботи за різних режимів. Після успішної кваліфікації обладнання переходять до валідації технологічного процесу, яка передбачає проведення серії контрольних випусків продукції, щоб упевнитися, що кожний етап процесу відтворюваний і дає стабільні очікувані результати. Валідація охоплює ключові параметри: час і швидкість перемішування, температуру, рН, в'язкість, точність дозування, ефективність деаерації, а також мікробіологічну чистоту та відсутність контамінації. Лише після документально підтвердженої валідації виробництво може бути визнане відповідним GMP і стабільним з точки зору якості продукції [8, 11].

Контроль якості готового гелю з троксерутином охоплює широкий спектр аналітичних і мікробіологічних досліджень, спрямованих на підтвердження відповідності препарату затвердженим специфікаціям. Основні параметри якості включають вміст троксерутину, однорідний розподіл у гелі, в'язкість, прозорість, показник рН, відсутність сторонніх включень, стабільність фізико-хімічних властивостей протягом терміну зберігання. Крім того, враховується мікробіологічна чистота гелю, тобто відсутність патогенних мікроорганізмів та відповідність загальної бактеріальної обсемененості вимогам фармакопеї і внутрішніх нормативів. Важливим аспектом контролю якості є також проведення тестів на стабільність під впливом температури, світла, вологості, що дозволяє визначити термін придатності препарату та умови його зберігання. За результатами досліджень виробник встановлює рекомендовану температуру зберігання, строк придатності та умови, за яких гарантовані стабільність і терапевтична ефективність гелю [1-3, 8, 13].

Стратегічним елементом успіху у впровадженні виробництва гелю з троксерутином є персонал. Його кваліфікація, знання та навички, задіяні на всіх етапах виробничого циклу, мають бути належними. Працівники проходять регулярні навчання з питань GMP, правил особистої гігієни, миття й дезінфекції обладнання, поводження з сировиною та готовою продукцією, а

також постійне підвищення кваліфікації. Чітко визначені стандартні операційні процедури (СОП) регулюють послідовність виконання технологічних операцій, вимоги до реєстрації даних, моніторинг параметрів процесу та критерії прийнятності якості. Виконання СОП є обов'язковою умовою забезпечення відтворюваності процесу і стійкості до випадкових похибок. Впровадження електронних систем управління документацією, збирання та аналіз даних у режимі реального часу дозволяє швидко реагувати на будь-які відхилення, оперативно коригувати ситуацію й підвищувати загальний рівень надійності виробництва [8, 10].

Допоміжні речовини, застосовані у складі гелю з троксерутином, мають бути відібрані з урахуванням не лише технологічних властивостей, а й відповідно до регуляторних вимог і фармакопейних стандартів. Це передбачає використання високоякісних субстанцій, що пройшли контроль за специфікаціями на чистоту, ідентичність, вміст домішок і мікробіологічну чистоту. Як зволожувачі можуть виступати пропіленгліколь або гліцерин, які стабілізують структуру гелю, посилюють проникнення троксерутину в шкіру та створюють приємні сенсорні характеристики. Консерванти добираються з урахуванням здатності забезпечувати достатній антимікробний захист, а їх концентрація й сумісність із діючою речовиною та іншими компонентами перевіряються експериментально. Якщо застосовуються пенетратори або активатори проникнення, вони мають бути безпечними, не викликати подразнення шкіри і забезпечувати достатню глибину проникнення троксерутину, підвищуючи терапевтичний потенціал препарату [2, 7, 25].

Після завершення всіх виробничих і контрольних стадій готовийгель з троксерутином надходить до зони зберігання готової продукції. Складські приміщення мають бути обладнані засобами контролю температури й вологості, системами протипожежної безпеки, сигналізацією і відповідати гігієнічним вимогам. Забезпечується організована система ротації запасів згідно з термінами придатності, чіткий облік усієї випущеної продукції, її серійних номерів, термінів придатності та умов зберігання. Така організація

логістики дає змогу споживачеві отримати свіжий продукт, а у разі необхідності швидко відстежити й відкликати конкретні серії, якщо будуть виявлені будь-які відхилення від стандартів [8, 13].

Отже, процес організації виробництва гелю з троксерутином у промислових умовах – це комплексне завдання, яке охоплює ретельне технічне й технологічне планування, суворий контроль якості, дотримання міжнародних стандартів GMP і системний підхід до управління персоналом, документацією та ресурсами. Лише поєднання цих чинників дає змогу отримати конкурентоспроможний, безпечний, ефективний і стабільний лікарський засіб, що відповідає очікуванням лікарів і пацієнтів. Завдяки застосуванню наявних виробничих потужностей, глибокому аналізу складу й властивостей компонентів, зваженому підбору обладнання та методів контролю якості, а також безперервному вдосконаленню процесів, ТОВ «ФК «Здоров'я» здатне успішно впровадити виробництво гелю з троксерутином, підсилюючи свої позиції на фармацевтичному ринку, задовольняючи потреби населення у доступних і надійних лікарських засобах та підтримуючи репутацію вітчизняної фармацевтичної галузі на світовій арені.

2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

Головною метою проведення технологічних розрахунків є визначення необхідної кількості сировини, матеріалів, енергоносіїв, а також основного та допоміжного обладнання, яке забезпечить виробництво встановленого обсягу лікарського засобу.

Вихідні дані для розрахунків: відповідно до результатів маркетингових досліджень, річний обсяг виробництва становить 100 000 туб по 35 г кожна. Одна технологічна серія продукції містить 10 000 туб, а загальна кількість серій на рік складає 10. При цьому маса технологічної серії гелю визначена як 353,00 кг.

Склад та пропорції компонентів, що входять до складу гелю «Троксерутин» для однієї туби, наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Склад компонентів препарату на 1 тубу

Найменування інгредієнтів	Кількість	
	г	%
Троксерутин	0,7	2,00
Метилпарабен	0,0007	0,002
Карбомер 940	0,525	1,50
Розчин аміаку 15%	0,245	0,7
Динатрію едетат	0,105	0,3
Вода очищена	33,4243	До 100%
Всього:	35,00	

2.1. Розрахунок матеріального балансу серії

Матеріальний баланс представляє собою співвідношення кількості вихідної сировини, отриманого готового продукту та утворених у процесі виробництва відходів і втрат. Він є основою для проведення всіх технологічних розрахунків. На основі матеріального балансу визначаються параметри та кількість необхідного обладнання, обсяги витрат сировини та допоміжних матеріалів, розраховуються коефіцієнти витрат сировини та фіксуються втрати, що виникають у процесі виробництва.

Розрахунок матеріального балансу здійснювався на підставі показників втрат, характерних для аналогічного виробництва лікарських засобів на ТОВ «ФК Здоров'я». Для проєктування нового виробництва враховувалися допустимі втрати у розмірі 3,8%, які розподілялися між окремими стадіями виробничого процесу наступним чином:

- підготовка сировини – 0,4%;
- приготування гелевої основи – 0,45%;
- фільтрація основи – 0,7%;
- приготування концентрату діючої речовини – 0,4%;
- введення концентрату у гелеву основу – 0,2%;
- гомогенізація гелю – 0,85%;
- фасування гелю – 0,6%;
- пакування у вторинне та групове пакування – 0,2%.

Такий підхід забезпечує точність розрахунків і дозволяє оптимізувати всі етапи технологічного процесу.

Для організації виробництва лікарського препарату необхідно визначити масу гелю $M_{\text{гот. прод.}}$ (кг), який буде розфасовано в туби. Розрахунок маси гелю виконується за формулою:

$$M_{\text{гот. прод.}} = N_{\text{пак.}} \cdot n_{\text{туб. в пак.}} \cdot M_{\text{туби}}; \quad (2.1)$$

де $N_{\text{пак.}}$ – кількість туб, запланованих для виробництва, шт;

$n_{\text{туб. в пак.}}$ – кількість туб гелю в одному пакуванні, шт;

$M_{\text{туби}}$ – норма наповнення однієї туби, кг.

Для забезпечення виробництва запланованої кількості туб гелю з урахуванням норми наповнення, яка встановлена на рівні 35,3 г для кожної туби номінальною місткістю 35 г, необхідно розрахувати загальну масу продукту. Цей параметр є ключовим для визначення необхідної кількості сировини, допоміжних речовин та планування всіх етапів виробничого процесу.

Враховуючи вимоги до точності наповнення туб та технологічні допуски, загальна маса гелю розраховується як сума маси всіх туб, що

відповідає встановленому обсягу виробництва. Отримане значення стане основою для подальших технологічних розрахунків і підготовки сировинного складу, а також дозволить забезпечити відповідність виробництва стандартам якості та обсягів продукції, необхідних для задоволення споживчого попиту. Отже:

$$M_{\text{гот. прод.}} = 10000 \cdot 1 \cdot 0,0353 \text{ кг} = 353,00 \text{ кг.}$$

Обсяг вихідного гелю визначається з урахуванням коефіцієнта витрат, що є ключовим параметром для оцінки ефективності використання сировини у виробничому процесі. Коефіцієнт витрат відображає співвідношення між кількістю вихідної сировини та реально отриманим обсягом продукту на виході. Цей показник дозволяє оцінити, наскільки ефективно витрачаються ресурси та сировина на кожному з етапів виробництва.

Врахування коефіцієнта витрат є обов'язковим у технологічних розрахунках, оскільки він враховує всі можливі втрати, які можуть виникнути внаслідок технологічних процесів, таких як підготовка сировини, змішування, гомогенізація, фільтрація, фасування та інші стадії.

Отримані дані про коефіцієнт витрат дозволяють не лише оптимізувати технологічний процес, а й визначити необхідну кількість вихідної сировини для досягнення запланованого обсягу готового продукту. Це забезпечує точність планування ресурсів, зменшення перевитрат та дотримання встановлених стандартів якості продукції. Розраховується за формулою:

$$K_{\text{витр}} = M_{\text{вих. прод.}} / M_{\text{гот. прод.}}; \quad (2.2)$$

де $M_{\text{вих. прод.}}$ — маса вихідної сировини, кг;

$M_{\text{гот. прод.}}$ — маса готового продукту, кг.

Під час організації виробництва гелю з троксерутином у розрахунках враховувалися реальні коефіцієнти втрат, характерні для аналогічних виробничих процесів на підприємстві. Ці показники дозволяють точно оцінити ефективність технологічного процесу та забезпечити оптимальне використання ресурсів.

За інформацією, наданою підприємством, коефіцієнт витрат для готового продукту становить 1,038. Це означає, що для отримання запланованого обсягу продукції необхідно закладати дещо більшу кількість сировини, ніж її безпосередньо перетворюється на готовий продукт. Такий підхід враховує всі можливі технологічні втрати, які можуть виникати на різних стадіях виробництва, включаючи підготовку сировини, змішування, фасування та інші етапи.

Використання фактичних даних щодо коефіцієнтів втрат є важливим аспектом проєктування виробничого процесу, оскільки дозволяє забезпечити точність розрахунків, оптимізувати витрати матеріалів і дотриматися вимог до якості готової продукції. Це також створює основу для прогнозування економічної ефективності виробництва і планування його масштабів.

На основі формули 2.2, що враховує коефіцієнт витрат, розраховується вихідна маса сировини, яка необхідна для забезпечення запланованого обсягу готового продукту. Цей розрахунок базується на співвідношенні маси готової продукції та коефіцієнта витрат, який враховує всі можливі втрати сировини під час виробничого процесу:

$$M_{\text{вих.прод.}} = 353,00 \cdot 1,038 = 366,414 \text{ кг.}$$

Для визначення маси кожного компонента, необхідного для виготовлення однієї технологічної серії обсягом 366,414 кг, використовують формулу, яка враховує пропорційний розподіл маси компонентів згідно з рецептурою препарату.

Цей підхід дозволяє не лише забезпечити точність дозування кожного з компонентів, але й гарантує дотримання технологічних вимог та нормативів якості готового продукту. У розрахунках враховуються всі компоненти рецептури, включаючи діючу речовину, допоміжні речовини, стабілізатори, консерванти, зволожувачі тощо, які забезпечують фізико-хімічні та терапевтичні властивості гелю. Розрахунок проводимо за формулою:

$$m_{\text{реч.}} = m_{\text{вих.}} \cdot x_i / 100; \quad (2.3)$$

де $m_{\text{реч.}}$ – кількість речовини, яка необхідна для приготування гелю;

$m_{\text{вих.}}$ – вихідна маса продукту, кг;

x_i – вміст речовини у продукті, %.

Маса діючої речовини, що використовується на стадії підготовки сировини, визначається з урахуванням 100% вмісту основної речовини у вихідному матеріалі. Цей розрахунок є ключовим для забезпечення точності дозування і відповідності готового продукту встановленим вимогам до якості, отже кількість компонентів розраховується таким чином:

$$m_{\text{трокс.}} = 366,414 \cdot 2,0/100 = 7,3283 \text{ кг};$$

$$m_{\text{мет.}} = 366,414 \cdot 0,002/100 = 0,0073 \text{ кг};$$

$$m_{\text{карб.}} = 366,414 \cdot 1,5/100 = 5,4962 \text{ кг};$$

$$m_{\text{р-ну. аміаку}} = 366,414 \cdot 0,7/100 = 2,5649 \text{ кг};$$

$$m_{\text{ЕДТА.}} = 366,414 \cdot 0,3/100 = 1,0992 \text{ кг};$$

$$m_{\text{води очищ}} = 366,414 - 7,3283 - 0,0073 - 5,4962 - 2,5649 = 349,9181 \text{ кг};$$

де $m_{\text{трокс}}$ – кількість троксерутину, кг;

$m_{\text{мет.}}$ – кількість метилпарабену, кг;

$m_{\text{карб.}}$ – кількість карбомеру 940, кг;

$m_{\text{р-ну. аміаку}}$ – кількість р-ну аміаку 15%, кг;

$m_{\text{ЕДТА}}$ – кількість трилону Б, необхідна для приготування розрахованої кількості гелю;

$m_{\text{води очищ}}$ – кількість води очищеної, необхідна для приготування розрахованої кількості гелю;

Під час розрахунку кількості напівпродуктів на кожній стадії технологічного процесу враховується вихід продукту (η , %), що є одним із ключових показників ефективності виробництва.

Вихід продукту (η , %) визначається як відношення маси фактично отриманого продукту після завершення певної стадії до маси сировини, що була завантажена на цій стадії, виражене у відсотках. Цей показник дозволяє оцінити технологічні втрати та ефективність окремих операцій і розраховується за формулою:

$$\eta = m_{i \text{ отр.}} / m_{i \text{ зав.}} \cdot 100; \quad (2.4)$$

де $m_{i \text{ отр.}}$ — маса отриманого компонента після стадії, кг;

$m_{i \text{ зав.}}$ — маса сировини завантаженої на стадії, кг.

1. На етапі підготовки сировини показник виходу продукту становить 99,6%. Цей етап охоплює використання всіх інгредієнтів, що входять до складу гелю. Маса кожного компонента, що залишається після завершення підготовки, визначається з урахуванням відсоткового співвідношення виходу продукту. Розрахунок проводиться із застосуванням формули, яка враховує початкову масу компонентів та їх втрати на цьому етапі. Таким чином, на стадії підготовки сировини за виключенням втрат за компонентами отримано:

$$m_{\text{трокс.}} = 7,299 \text{ кг};$$

$$m_{\text{мет.}} = 0,0073 \text{ кг};$$

$$m_{\text{карб.}} = 5,4742 \text{ кг};$$

$$m_{\text{р-ну. аміаку}} = 2,5546 \text{ кг};$$

$$m_{\text{ЕДТА.}} = 1,0948 \text{ кг};$$

$$m_{\text{води очищ}} = 348,5184 \text{ кг};$$

2. Етап приготування гелевої основи характеризується виходом напівпродукту на рівні 99,55%. У ході цього технологічного процесу використовуються ключові компоненти, такі як вода очищена (яка складає 80% від загальної маси), карбомер, метилпарабен та 15% розчин аміаку. Отже, маса основи за винятком втрат складе:

$$m_{\text{основи}} = 285,56 \text{ кг};$$

3. Етап фільтрації гелевої основи має вихід напівпродукту, що становить 99,3%. Ця технологічна стадія спрямована на очищення гелевої основи від можливих механічних домішок або нерозчинених часток, які могли утворитися під час попередніх етапів. Таким чином, маса профільтрованої гелевої основи дорівнює:

$$m_{\text{основи фільтр.}} = 283,5611 \text{ кг};$$

4. Етап приготування концентрату лікарської речовини характеризується виходом напівпродукту на рівні 99,6%. У процесі цього етапу використовуються ключові компоненти, зокрема троксерутин, трилон Б та залишок очищеної води. Отже, маса приготованого концентрату складе:

$$m_{\text{концентр.}} = 77,7851 \text{ кг};$$

5. Етап введення концентрату лікарської речовини до гелевої основи здійснюється з виходом напівпродукту на рівні 99,2%. На цій стадії об'єднуються два основні напівпродукти: заздалегідь підготовлена гелева основа та концентрат лікарської речовини, що забезпечує створення повноцінного лікарського препарату з заданими властивостями. Отже, маса гелю негомогенізованого дорівнює:

$$m_{\text{негом.гель}} = 360,6235 \text{ кг};$$

6. Етап гомогенізації гелю здійснюється з виходом напівпродукту на рівні 99,15%. Ця стадія є ключовою для забезпечення однорідності текстури гелю та рівномірного розподілу всіх його компонентів, включаючи діючу речовину та допоміжні речовини. Отже, маса гомогенізованого гелю дорівнює:

$$m_{\text{гелю}} = 357,5582 \text{ кг};$$

7. Етап фасування гелю в туби є завершальною стадією технологічного процесу, на якій підготовлений гель розподіляється у визначену кількість туб. Ця операція проводиться з дотриманням суворих вимог до точності дозування, щоб забезпечити відповідність кожної туби встановленим стандартам маси та якості. Кількість туб ($C_{\text{туб}}$), необхідна для розфасування приготованого гелю, визначається виходячи з обсягу напівпродукту, отриманого після попередніх стадій, та встановленої норми наповнення туби і розраховується за формулою:

$$C_{\text{туб}} = m_{\text{гелю}} / M_{\text{туби.}}; \quad (2.5)$$

де $M_{\text{туби}}$ – норма наповнення однієї туби, кг.

$$C_{\text{туб}} = 357,5582 / 0,0353 = 10129 \text{ шт.}$$

Етап фасування гелю в туби характеризується виходом готового продукту на рівні 99,4%. Це означає, що незначна частина гелю втрачається в процесі через залишки на стінках обладнання, дозувальних механізмах або під час перехідних операцій. Отже, маса розфасованого гелю ($m_{\text{гелю фас.}}$, кг) за винятком втрат дорівнює:

$$m_{\text{гелю фас.}} = 355,4129 \text{ кг.}$$

Отже, кількість туб на даній стадії складе:

$$C_{\text{туб } 2} = 355,4129 / 0,0353 = 10068 \text{ шт.}$$

8. На етапі пакування туб у вторинне та групове пакування вихід готової продукції становить 99,8%. Ця стадія є завершальною в технологічному процесі виготовлення гелю, що передбачає розміщення кожної туби у картонну пачку (вторинне пакування) та формування групових упаковок для транспортування й зберігання. Отже, кількість пачок, отриманих на стадії складе:

$$C_{\text{пачок}} = 10068 \cdot 99,8 / 100 = 10048 \text{ шт.}$$

Кількість інструкцій із медичного застосування препарату визначається за загальною кількістю туб, які розфасовані та упаковані у вторинне пакування. Оскільки кожна туба повинна бути забезпечена інструкцією, їх кількість повністю відповідає кількості вироблених і запакованих туб.

Для визначення кількості групових ящиків і етикеток групового пакування враховуємо, що кожен ящик розрахований на транспортування 50 пачок гелю, отже:

$$C_{\text{ящиків}} = 10048 / 50 = 201 \text{ шт.}$$

Таким чином, для забезпечення випуску однієї серії препарату необхідно підготувати 10048 одиниць вторинного пакування у вигляді пачок, туб, промаркованих як 35 г, та відповідну кількість інструкцій із медичного застосування. Крім того, для групового пакування потрібні 201 ящик стандарту №50, а також така сама кількість групових етикеток для маркування кожного ящика.

Розрахунок обсягів готового продукту в серії виконувався з урахуванням нормативних вимог до контролю якості. Це включає забезпечення достатньої кількості напівпродуктів та кінцевої продукції для проведення необхідних лабораторних випробувань. Такий підхід дозволяє забезпечити відповідність продукції стандартам якості, а також гарантувати стабільність і надійність кожної серії препарату. Результати розрахунків наведено в табл. 2.2.

Матеріальний баланс серії

Витрачено			Отримано		
Найменування	Маса, кг	К-сть, шт	Найменування	Маса, кг	К-сть, шт
Сировина:			Готовий продукт:		
Троксерутин	7,3283		Туби наповнені упаковані в пачках і ящиках, в т.ч.:		10048
Метилпарабен	0,0073		Гелю гомогенізованого	354,6944	
Карбомер	5,4962		Матеріали:		
Р-н аміаку 15%	2,5649		Ящики		201
Трилон Б	1,0992		Етикетки групові		201
Вода очищена	349,918				
Матеріали:			Втрати, в т.ч.:		
Туби алюмінієві підготовлені з бушоном		10129	Гелю гомогенізованого	11,7196	
Інструкції для медичного застосування		10129			
Пачки		10129			
Етикетки групові		202	Відходи:		
Ящики		202	Туби алюмінієві підготовлені з бушоном		81
			Інструкції для медичного застосування		81
			Пачки		81
			Етикетки групові		1
			Ящики		1
Всього	366,414		Всього	366,414	

2.2. Визначення і розрахунок обладнання**2.2.1. Вибір обладнання**

Процес вибору обладнання для організації виробництва препарату є ключовим етапом, який потребує ретельного аналізу та врахування особливостей, притаманних як готовому продукту, так і сировині, що буде використана. У випадку виробництва гелю «Троксерутин» доцільно звернути увагу на специфіку технологічного процесу, який включає використання різних допоміжних речовин, активних компонентів, а також забезпечення високої стабільності продукту протягом усього циклу виготовлення та зберігання.

Особливістю вибору обладнання для такого типу препарату є потреба у відповідності до міжнародних стандартів GMP, які висувають суворі вимоги до матеріалів, з яких виготовлене обладнання, їх конструктивних характеристик, можливості забезпечення гігієнічних умов та запобігання контамінації продукту.

При плануванні виробництва гелю «Троксерутин» раціонально використовувати вже існуюче обладнання, яке встановлене та успішно експлуатується на базі ТОВ «ФК «Здоров'я». Це дозволяє мінімізувати витрати на додаткові закупівлі, скоротити терміни введення нового препарату у виробництво та забезпечити економічну ефективність проєкту.

Вибір обладнання базується на аналізі кожної стадії технологічного процесу, враховуючи вимоги до специфічних умов обробки сировини та напівпродуктів. Основними критеріями при виборі є:

- забезпечення рівномірного перемішування компонентів без утворення осаду;
- можливість підтримання стабільних температурних режимів;
- герметичність обладнання для уникнення зовнішньої контамінації;
- легкість очищення внутрішніх поверхонь, які контактують із продуктом.

Перелік обладнання за технологічними стадіями:

1. Стадія підготовки сировини:
 - Ваги з відповідними межами зважування.
 - Ємності для зважування, транспортування та зберігання сировини та напівпродуктів.
2. Стадія приготування гелевої основи:
 - Реактори-змішувачі з теплообмінною оболонкою для підтримання температурного режиму за необхідності, оснащені якірними або лопатевими мішалками.
 - Вакуумна система для видалення повітряних бульбашок.
3. Стадія приготування концентрату діючої речовини:

- Ємності з роторно-статорними гомогенізаторами для забезпечення рівномірного розчинення троксерутину в рідині.

4. Стадія змішування концентрату з гелевою основою:

- Обладнання для гомогенізації, яке дозволяє досягти високої однорідності готової маси.

5. Стадія фасування гелю в туби:

- Тубонаповнювальні автомати для наповнення туб із дозаторами високої точності.

6. Стадія пакування:

- Картонажні машини для пакування в картонні пачки, оснащені маркувальними пристроями для нанесення інформації про серійний номер і дату виготовлення.

Таким чином, правильно підібране обладнання, яке відповідає технологічним і нормативним вимогам, є основою для ефективного виробництва гелю «Троксерутин». Перелік основного обладнання, яке використовується при виробництві гелю, наведено далі по стадіях.

Для виконання розрахунку об'ємів, що займає окрема маса речовини, застосовують формулу, яка враховує масу речовини та її насипну густину. Цей підхід дозволяє точно визначити об'єм, необхідний для зберігання або транспортування кожної речовини у виробничому процесі.

Розрахунок базується на співвідношенні маси речовини до її насипної густини, що дозволяє визначити об'єм, який ця речовина займає у просторі. Такий метод є особливо важливим у фармацевтичному виробництві, де необхідна точність у розподілі обсягів для кожного компонента, щоб забезпечити правильність дозування і стабільність кінцевого продукту.

Формула для визначення об'єму має вигляд:

$$V = m / \rho, \quad (2.6)$$

де m – маса речовини, кг;

ρ – густина компонента, кг/м³;

V – об'єм, що займає речовина, м³;

Стадія 1 Підготовка сировини.

На даній стадії технологічного процесу використовується обладнання, яке забезпечує точність і надійність дозування компонентів. Зокрема, застосовуються ваги моделі TBE-12-0.2 (КП-1), які мають межі зважування від 0,0001 до 12,000 кг. Це дозволяє точно зважувати сипкі речовини, що є важливою умовою для забезпечення стабільності і відтворюваності кінцевого продукту.

Процес зважування сипких компонентів здійснюється у полімерних збірниках, які відповідають вимогам щодо чистоти та інертності матеріалу до хімічних властивостей компонентів. Такий підхід мінімізує ризики контамінації чи втрат матеріалу під час зважування.

Для відмірювання рідких компонентів використовується спеціалізоване обладнання. Розчин аміаку 15% вимірюють у скляному мірнику типу М-3, який забезпечує точність і прозорість процесу, дозволяючи візуально контролювати об'єм. Вода очищена відмірюється у мірнику з рівнеміром моделі М-4, що забезпечує точне дозування завдяки індикаторам рівня. Використання таких інструментів дозволяє дотримуватися високих стандартів точності у дозуванні компонентів, що є критично важливим для отримання продукту відповідної якості.

Після завершення процесу зважування та відмірювання всі компоненти у визначених пропорціях передаються на наступні стадії виробництва. Такий метод організації роботи гарантує збереження необхідних характеристик сировини і дотримання технологічної послідовності.

Стадія 2. Приготування гелевої основи.

Процес приготування гелевої основи здійснюється у реакторі моделі NAV/R-500L (позначення ГФ-5), який розроблений для роботи з напівтвердими лікарськими формами, зокрема для гелів. У цей реактор спершу завантажується необхідний об'єм очищеної води, яка є базовим компонентом для приготування гелевої основи. Вода, що використовується, відповідає

встановленим фармакопейним вимогам і проходить попередню підготовку, що включає очищення та контроль якості.

Після завантаження води до реактора починається процес перемішування. Завдяки ефективному змішувальному механізму обладнання забезпечує рівномірний розподіл компонентів у рідкому середовищі. На першому етапі перемішування додається карбомер, який є основним гелеутворювачем. Його введення потребує дотримання певної послідовності, щоб запобігти утворенню грудок та забезпечити рівномірне набрякання полімеру у водному середовищі.

Далі у суміш вводять метилпарабен, який виконує функцію консерванта, забезпечуючи мікробіологічну стабільність готового продукту. Цей компонент додається при перемішуванні, що гарантує його повне розчинення і рівномірний розподіл у системі.

На завершальному етапі додається 15%-й розчин аміаку. Його функція полягає у регулюванні рН гелевої основи, що є критично важливим для забезпечення стабільності карбомеру та утворення гелеутворюючої структури. Розчин аміаку додається поступово, під ретельним контролем, щоб уникнути різких змін рН, які можуть негативно вплинути на якість продукту.

Процес перемішування продовжується до досягнення повного розчинення всіх компонентів у воді. Після завершення цього етапу в реакторі утворюється однорідна, прозора і в'язка маса, яка слугує основою для подальших технологічних стадій виробництва. Такий підхід забезпечує високу якість гелевої основи та її відповідність вимогам технологічного процесу.

Стадія 3. Фільтрація основи.

Після завершення етапу приготування однорідної гелевої основи, отримана маса підлягає додатковій обробці з метою забезпечення її високої якості та відповідності технологічним стандартам. Для цього основа проходить через мембранний фільтр, позначений як Ф-6.

Основна функція цього обладнання полягає у видаленні можливих грудочок, нерозчинених часток та інших мікроскопічних домішок, які могли

залишитися після процесу перемішування. Мембранний фільтр створює бар'єр, що дозволяє пропускати лише однорідну масу, відсіюючи будь-які небажані фрагменти.

Процес фільтрації забезпечує підвищення рівня однорідності гелевої основи, що критично важливо для подальших стадій виробництва. Фільтрація також сприяє покращенню реологічних властивостей маси, таких як в'язкість та текстура, що впливає на зручність фасування та естетичний вигляд готового продукту.

Мембранний фільтр Ф-6 оснащений спеціальними сітками або мембранами з точно розрахованими розмірами пор, які дозволяють ефективно видаляти навіть найдрібніші частинки. Це обладнання відповідає сучасним стандартам фармацевтичного виробництва, включаючи легкість очищення, стерилізації та технічного обслуговування, що забезпечує його надійну та тривалу експлуатацію.

Фільтрація завершується отриманням повністю однорідної, чистої гелевої маси, яка готова до подальшої технологічної обробки, зокрема до етапу введення концентрату діючої речовини. Цей етап не лише підвищує якість напівпродукту, а й закладає основу для високого стандарту готового препарату.

Стадія 4. Приготування концентрату лікарської речовини.

У реактор HAV/R-200L, позначеному як ГФ-7, здійснюється наступний ключовий етап технологічного процесу — приготування концентрату діючої речовини. На цьому етапі в реактор завантажуються залишок очищеної води, яка виступає основою для подальшого розчинення активних компонентів.

Процес починається з додавання води очищеної у реактор. При постійному перемішуванні в рідину вводять троксерутин — основну діючу речовину препарату. Ця речовина забезпечує терапевтичну активність готового продукту, тому її розчинення є критично важливим для забезпечення однорідності розчину. Для стабілізації розчину та зв'язування іонів важких

металів, які можуть впливати на якість препарату, додається трилон Б (динатрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти).

Перемішування проводиться до повного розчинення обох компонентів, що дозволяє отримати прозорий, стабільний розчин без нерозчинених залишків. Рівномірний розподіл діючої речовини в розчині забезпечується спеціальною конструкцією мішалки реактора, яка створює оптимальні гідродинамічні умови.

Реактор HAV/R-200L, використаний для цього процесу, виготовлений із фармацевтичної нержавіючої сталі, що відповідає стандартам GMP. Його конструкція дозволяє легко проводити очищення, стерилізацію та забезпечує відсутність контамінації в процесі виробництва.

Після завершення етапу перемішування отриманий концентрат ретельно перевіряється на відповідність заданим технологічним параметрам, таким як рН, прозорість та відсутність механічних включень. Підготовлений концентрат передається на наступну стадію виробництва, де він буде інтегрований у гелеву основу для формування напівготового продукту. Цей етап є важливим для забезпечення стабільності і високої ефективності кінцевого препарату.

Стадія 5. Введення лікарських речовин в основу.

Після завершення процесу отримання однорідної гелевої основи та приготування концентрату лікарської речовини, обидва компоненти об'єднуються на наступному важливому етапі технологічного процесу. Для цього використовується реактор-гомогенізатор моделі УРСГ-500, позначений як ГФ-8. Цей пристрій забезпечує ефективне і рівномірне змішування компонентів, що є ключовим для отримання якісного кінцевого продукту.

На початковому етапі гелева основа завантажується в реактор. Після цього в неї поступово вводиться концентрат лікарської речовини, що містить троксерутин, під постійним перемішуванням. Така послідовність дій дозволяє уникнути утворення грудочок і забезпечує рівномірне розподілення активної речовини по всьому об'єму гелю.

Гомогенізація відбувається за допомогою спеціальної мішалки, яка створює високі гідродинамічні сили. Це сприяє ефективному перемішуванню, усуває можливі неоднорідності та запобігає осіданню активної речовини. Додатково використання вакууму в конструкції гомогенізатора дозволяє видаляти повітряні бульбашки, що могли потрапити в продукт під час попередніх стадій.

Процес перемішування продовжується до досягнення повної однорідності маси. Це визначається за такими критеріями, як рівномірність розподілу діючої речовини, консистенція, відсутність видимих включень і стабільність реологічних властивостей. Завдяки високій точності обладнання і контролю параметрів процесу, отримується продукт, який відповідає всім технологічним та фармакопейним вимогам.

Завершена гомогенізація є важливим етапом у створенні високоякісного гелю. Отримана однорідна маса готується до наступних стадій виробництва, таких як фасування та укупорка, що забезпечують кінцеве пакування препарату у зручну для використання форму.

Стадія 6. Гомогенізація гелю.

Процес гомогенізації здійснюється безпосередньо в тому ж апараті, де відбувається змішування компонентів. Завдяки цьому забезпечується оптимальна послідовність технологічних етапів і мінімізуються ризики втрат матеріалу при перенесенні.

На початку гомогенізації активується спеціальний режим, який забезпечує максимальну інтенсивність перемішування. Це досягається завдяки високошвидкісній роботі мішалки, що створює потужні гідродинамічні потоки всередині апарату. В результаті відбувається не лише фізичне змішування гелю, але й усунення можливих неоднорідностей у структурі продукту.

Протягом процесу гомогенізації підтримуються всі необхідні технологічні параметри, такі як температура, швидкість обертання мішалки, а також вакуум, якщо це передбачено конструкцією обладнання. Використання

вакууму дозволяє видаляти повітря, що могло потрапити під час попередніх стадій, і забезпечує отримання гладкої текстури готового гелю.

Завдяки високій інтенсивності перемішування відбувається рівномірний розподіл діючої речовини та допоміжних компонентів по всьому об'єму продукту. Це забезпечує досягнення однорідності маси, яка є критично важливою для стабільності гелю та його ефективності при застосуванні. Завершення процесу гомогенізації визначається шляхом візуального контролю і тестування зразків, які перевіряються на відповідність заданим характеристикам.

Стадія 7. Фасування гелю в туби.

Гомогенізований гелю, готовий для фасування, транспортується до бункера тубонаповнювального автомату Marchesini Colibri (ГФ-10) за допомогою насоса Н-9. Цей насос забезпечує точне і безперервне подавання гелю, виключаючи можливість його забруднення або втрат під час транспортування.

У бункер фасувального автомату також завантажуються підготовлені алюмінієві туби, оснащені бушонами, які попередньо проходять контроль якості на відповідність стандартам. Автоматизована система розподілу туб гарантує, що кожна з них потрапляє до відповідної позиції для наповнення.

Процес наповнення здійснюється із суворим дотриманням норм, які регламентують обсяг наповнення гелю в кожную тубу. Завдяки вбудованим вузлам автомату забезпечується висока точність дозування, що виключає перевищення або недодавання продукту.

На завершення туби герметизуються за допомогою спеціального термічного або механічного вузла апарату, що гарантує їхню повну герметичність і захист від зовнішнього впливу. Після герметизації туби маркуються із зазначенням серійного номера, дати виготовлення та терміну придатності на загині юбки туби. Готові туби автоматично переміщуються на конвеєрну стрічку, звідки їх передають на наступну стадію – пакування у

вторинне пакування. Уся операція виконується в автоматизованому режимі, що забезпечує високу продуктивність і мінімізує ризики людських помилок.

Стадія 6. Пакування у вторинне та групове пакування.

Для пакування туб у картонні пачки використовується автоматизований картонажний комплекс моделі ZH120i (ГФ-11), який забезпечує точне і надійне вкладання туб разом із інструкціями у кожну упаковку. Автомат оснащений вбудованим вузлом складання інструкцій, що дозволяє виконувати цю операцію безпосередньо під час процесу пакування, зводячи до мінімуму необхідність ручного втручання. Це не лише підвищує ефективність виробничого процесу, але й забезпечує дотримання високих стандартів якості.

Програмне управління картонажного автомата дає змогу оперативно адаптувати параметри його роботи під різні формати упаковки, що особливо важливо для гнучкості виробничого процесу. Завдяки високій точності механізмів і контролю за виконанням операцій значно знижується ризик утворення браку, що позитивно впливає на загальну рентабельність виробництва.

Після завершення пакування туб у картонні пачки, упаковки передаються на спеціально обладнаний пакувальний стіл, виготовлений на підприємстві. Цей стіл призначений для укладання картонних пачок у групові ящики та подальшого нанесення на них етикеток за допомогою автоматизованого аплікатора. Такий підхід дозволяє зберегти цілісність і порядок у групових упаковках, забезпечуючи зручність їхнього транспортування та зберігання. Інтеграція цих процесів у загальний виробничий ланцюг сприяє зниженню витрат часу та ресурсів, підвищуючи ефективність роботи всього комплексу.

2.2.2. Специфікація обладнання та апаратурна схема виробництва

Специфікація обладнання виробництва гелю «Троксерутин» наведено в табл. 2.3. Апаратурна схема виробництва зображена на рис. 2.1.

Таблиця 2.3

Специфікація обладнання

Позиція	Позначення	Характеристика	Кількість	Маса, кг	Примітка (матеріал)
1	2	3	4	5	6
КП-1	ТВЕ-12-0,2	Ваги з вбудованим принтером Діапазон вимірювання: 0,0001-12,0000 кг Ціна поділки: 0,0002 кг Клас точності: II Виробник: ТОВ «НВП «Техноваги», м. Львів, Україна	1		Сталь AISI 304, AISI 316L
З-2		Збірник для зважування сировини Робочий об'єм: 3-10 л Виробник: ВАТ «Харпластмас», Україна	4		Поліетилен
М-3		Мірник із скла Місткість: 1000 мл Виробник: ТОВ «Квалітет», Україна	1		Сталь AISI 316
М-4		Мірник із рівнеміром Місткість: 100 л Виробник: LUXUN, Китай	1		Сталь AISI 316
ГФ-5	HAV/R-500L	Реактор Об'єм: 500 л Оснащення: якірна та турбінна мішалки (потужність 3 кВт), панель керування з індикаторною панеллю, оглядове вікно, система автоматичного очищення CIP, рН-метр. Габаритні розміри: 830×450×950 мм Виробник: HAV ENGINEERS & SERVICES, Нью-Делі, Індія	1		Сталь AISI 316
Ф-6	б/м	Мембранний фільтр Максимальний робочий тиск: 10 бар (при температурі 0-40°C) Діаметр мембрани: 800 мм Матеріал фільтрації: поліпропілен Виробник: Veolia Technologies S.p.A., Італія	1		Фільтро-тримач - сталь AISI 316L
ГФ-7	HAV/R-200L	Реактор Робочий об'єм: 200 л Тип мішалок: якірна та турбінна Потужність приводу: 3 кВт Додаткові оснащення: панель керування, індикаторна панель, оглядове вікно, система CIP, рН-метр Виробник: HAV ENGINEERS & SERVICES, Нью-Делі, Індія	1		Сталь AISI 304, AISI 316L
ГФ-8	УРСГ-500	Реактор-гомогенізатор для в'язких продуктів Робочий об'єм: 400 л Оснащення: асиметрична якірна мішалка з тефлоновими скребками для ефективного перемішування, роторний гомогенізатор	1	425	Сталь AISI 304, AISI 316L

1	2	3	4	5	6
		Додаткові функції: пароводяна термоізоляційна оболонка Потужність: гомогенізатор – 4,0 кВт, якірна мішалка – 0,75 кВт Габарити: 1900×850×1700 мм Виробник: ТМ «Промвіт», Україна			
Н-9	TAPFLO TX125STT	Насос мембранний пневматичний Габаритні розміри: 267×279×200,8 мм Характеристики стисненого повітря: робочий тиск – 3,4 бар, витрата – 25 м³/год Продуктивність: максимальна подача – 170 л/год, робочий тиск – до 8 бар Діаметр підключення: вхід/вихід – 24,5 мм Виробник: TAPFLO, Україна	1		Збірна конструкція
ГФ-10	Colibri	Тубонаповнювальна машина Характеристики дозування: об'єм – від 3 до 250 мл Параметри туб: висота – 35-100 мм, діаметр – 35-100 мм Продуктивність: до 65 туб/хв Вимоги до стисненого повітря: витрата – 5,19 м³/год Енергоспоживання: 6,7 кВт Габарити: 2150×1260×2100 мм Виробник: Marchesini Group, Італія	1		Сталь AISI 304, AISI 316L
ГФ-11	ZH120i	Картонажний автомат багатофункціональний Максимальний розмір пачок: 150×90×50 мм Продуктивність: до 120 пачок/хв Потужність: 1,8 кВт Вимоги до стисненого повітря: тиск 0,6 МПа Габарити: 3500×1100×1900 мм Виробник: Zhejiang Jiangnan Pharmaceutical Machinery Co., Ltd., Китай	1		Сталь AISI 304
ГФ-12		Пакувальний стіл Габарити: 1500×600×750 мм Виробник: ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна	1		Сталь AISI 304

Апаратурна схема виробництва гелю «Троксерутин» зображена на рис.

2.1.

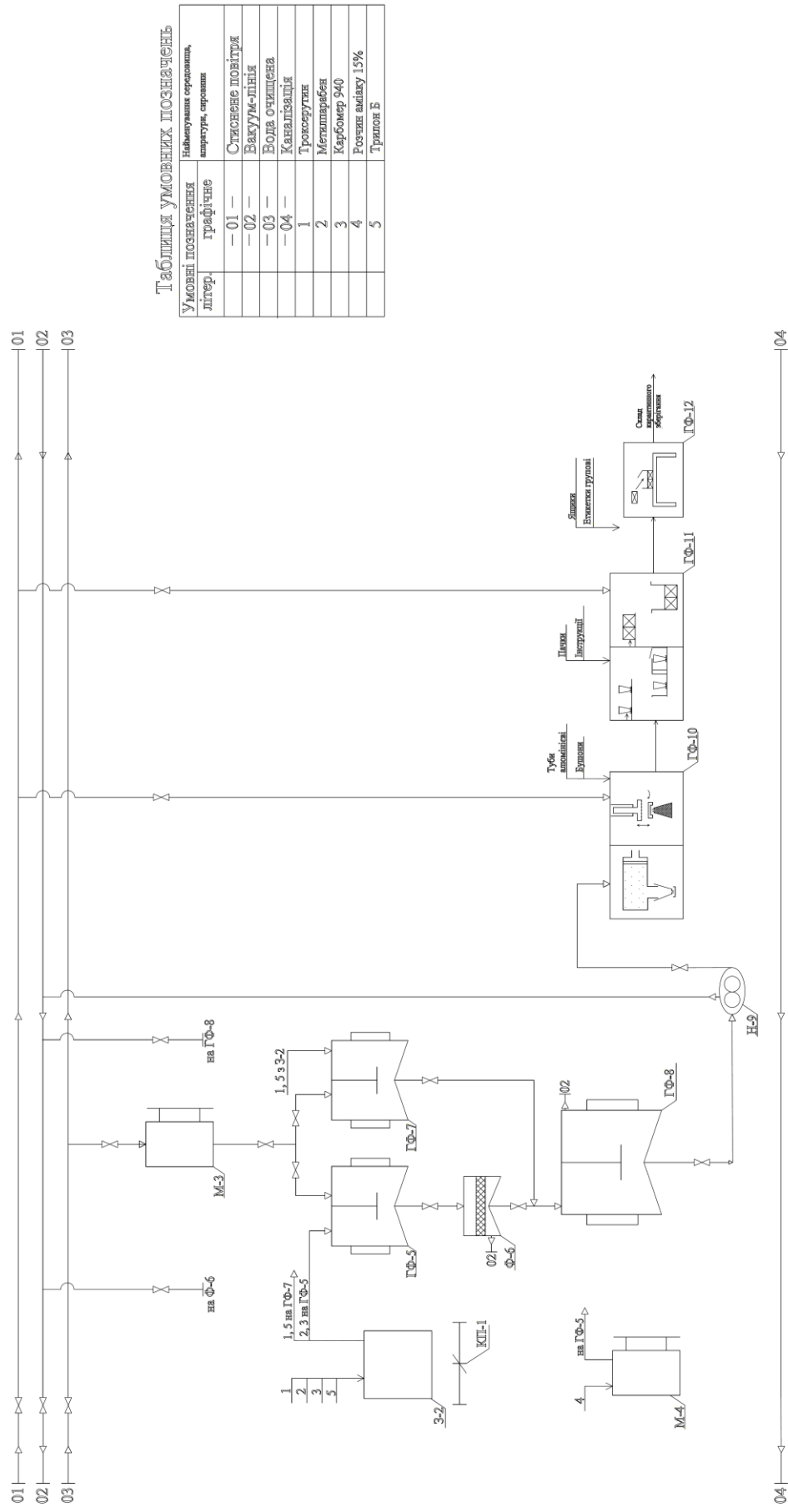


Рис. 2.1. Апаратурна схема виробництва гелю «Троксерутин»

2.2.3. Розрахунок часу технологічного процесу виробництва

Розрахунок тривалості виконання технологічного процесу є важливим етапом для визначення наступних параметрів виробничого процесу. Це дозволяє оцінити такі ключові показники, як витрати енергоресурсів, загальну тривалість технологічного циклу та кількість циклів, необхідних для виконання заданих обсягів виробництва. Час виконання технологічного процесу в окремому апараті розраховується з урахуванням його продуктивності за допомогою наступної формули:

$$T = m / П \cdot 60, \quad (2.7)$$

де T – тривалість проведення процесу, хв.;

$П$ – продуктивність машини або апарату, кг/год. або шт./год.;

m – кількість напівпродукту або сировини, що потрібно обробити, кг або шт.;

60 – коефіцієнт переведення в хвилини.

Розрахунок тривалості операцій наведено нижче по стадіям.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Етап підготовки обладнання до роботи передбачає 5 хвилин на налаштування та перевірку його функціональності. Процес зважування чотирьох компонентів займає по 5 хвилин на кожен, що в сумі становить 20 хвилин. Відмірювання необхідного об'єму 15%-го розчину аміаку виконується за 5 хвилин. Для відмірювання очищеної води потрібно 7 хвилин.

Стадія 2. Приготування гелевої основи.

Етап підготовки обладнання до роботи разом із завантаженням усіх необхідних компонентів триває близько 15 хвилин. Після цього здійснюється перемішування отриманого розчину-гелю, що є важливим технологічним етапом. Процес перемішування проводиться протягом щонайменше 20 хвилин, до досягнення потрібної однорідності та консистенції продукту.

Стадія 3. Фільтрація гелевої основи.

Процес фільтрації отриманої гелевої основи, який є критичним для забезпечення її однорідності та видалення можливих твердих часток, триває

не менше 25 хвилин. Після завершення фільтрації відбувається передача обробленого напівпродукту до наступного технологічного апарата, що забезпечує безперервність виробничого процесу та підтримання належної якості гелю.

Стадія 4. Приготування концентрату лікарської речовини.

Підготовчий етап роботи, який включає налаштування обладнання та завантаження компонентів до реактора, займає приблизно 15 хвилин. Далі розчин проходить процес перемішування, який триває щонайменше 10 хвилин, доки не буде досягнута однорідна консистенція, необхідна для забезпечення якісного складу гелевої основи.

Стадія 5. Введення концентрату лікарських речовин в основу.

Етап підготовки включає підготовку компонентів і налаштування апарату, що триває близько 10 хвилин. Наступний крок – завантаження компонентів у реактор, який займає ще 10 хвилин. Після цього суміш піддається перемішуванню протягом щонайменше 20 хвилин, доки не буде досягнуто повного розчинення інгредієнтів і утворення необхідної консистенції для подальшого використання.

Стадія 6. Гомогенізація гелю.

Етап підготовки до роботи, включаючи налаштування апарату та перевірку його готовності, займає приблизно 5 хвилин. Після цього виконується процес гомогенізації суміші, який триває не менше 15 хвилин для забезпечення рівномірності та однорідності отриманого продукту.

Стадія 7. Фасування гелю та укупорювання туб.

На стадії підготовки роботи, включаючи перевірку налаштувань і підготовку обладнання, витрачається близько 7 хвилин. Виходячи з розрахунків за формулою 2.2 та враховуючи середню продуктивність автомату на рівні 40 туб/хв, загальний час роботи обладнання становить приблизно 254 хвилини, що еквівалентно 4,22 години.

Стадія 8. Пакування у вторинне та групове пакування.

Пакування наповнених туб у пачки, а згодом і пачок у ящики, розпочинається синхронно з попередньою стадією, як тільки з апарату виходить перша готова туба з гелем «Троксерутин». Враховуючи середню продуктивність автомату, яка становить 60 пачок на хвилину, час, необхідний для пакування туб у пачки, складе не менше 168 хвилин. З огляду на матеріальний баланс і кількість ящиків у 202 одиниці, із розрахунку по 1 хвилині на формування кожного ящика автоматом і додаткових 10 хвилин на підготовку та завершення стадії, сумарний час, потрібний для пакувальних операцій без врахування паралельності роботи, становитиме приблизно 380 хвилин або 6,33 години.

Для транспортування напівпродуктів між кожною технологічною стадією процесу передбачено витрати часу тривалістю 5 хвилин. Цей проміжок часу враховує фізичне переміщення напівпродуктів від одного виробничого апарату до наступного, а також забезпечення безперебійності роботи, уникнення затримок і підтримання належної якості продукту на кожному етапі виробництва.

Отже, загальний час виконання технологічного процесу виробництва, враховуючи паралельність виконання окремих стадій, складає не менше 572 хвилин, що еквівалентно 9,53 години. Цей час розрахований із урахуванням усіх необхідних етапів, включно з підготовкою, перемішуванням, фільтрацією, фасуванням, пакуванням і транспортуванням напівпродуктів між стадіями, а також можливістю паралельної роботи на певних етапах виробничого циклу.

2.3. Розрахунок електроенергії, води, пари, інертного газу

Розрахунок споживання енергоресурсів є важливим етапом, оскільки він дозволяє визначити ключові техніко-економічні показники виробництва та розрахувати вартість використання енергії у грошовому вираженні. Особливу

увагу приділяють розрахунку споживання електроенергії технологічним обладнанням.

Обсяг споживання електроенергії розраховується на основі встановленої потужності апарата та часу проведення операцій, визначеного на попередніх етапах. Формула для розрахунку має вигляд:

$$W = P \cdot t, \quad (2.8)$$

де W – споживання електроенергії, кВт;

P – потужність обладнання, кВт/год;

t – час роботи обладнання, год.

Ваги з потужністю 0,1 кВт використовуються протягом сукупного часу роботи, що становить 20 хвилин. Отже, електроспоживання ваг у межах зазначеного часу роботи становить 0,03 кВт (з округленням до двох десяткових знаків).

Реактори об'ємом 200 і 500 літрів, оснащені мішалками потужністю 3 кВт кожна, працюють протягом 10 і 20 хвилин відповідно. Загальний рівень споживання електроенергії цим обладнанням становить 1,5 кВт.

Реактор з гомогенізатором використовує якірну мішалку потужністю 0,75 кВт із часом роботи 25 хвилин та гомогенізатор потужністю 4 кВт із часом роботи 10 хвилин. Загальне споживання електроенергії для цього апарата становить 0,98 кВт.

Мембранний насос із потужністю 0,15 кВт працює протягом 25 хвилин. За цей час його споживання електроенергії становить 0,06 кВт.

Тубонаповнювальний автомат, який працює з потужністю 6,7 кВт протягом 254 хвилин, забезпечує загальне електроспоживання на рівні 28,36 кВт.

Картонажний автомат, потужність якого становить 1,8 кВт, при тривалості роботи 380 хвилин демонструє енергоспоживання в обсязі 11,4 кВт.

Сукупне енергоспоживання інших допоміжних вузлів і обладнання, враховуючи їхню незначну енергетичну витрату, прийнято на рівні 0,5 кВт.

Отже, загальна витрата електроенергії, необхідна для виготовлення однієї серії препарату, складає 42,92 кВт.

Розрахунок витрати стисненого повітря апаратом базується на його витраті за хвилину роботи та загальному часі роботи обладнання, визначеному в попередніх етапах, і здійснюється за наступною формулою:

$$V = V_{\text{пов.}} \cdot t, \quad (2.9)$$

де V – споживання повітря/повітря для розрідження, м^3 ;

$V_{\text{пов.}}$ – споживання стисненого повітря за одиницю часу, $\text{м}^3/\text{хв.}$;

t – час роботи обладнання, хв.

Для забезпечення роботи обладнання у виробничому процесі гелю «Троксерутин» здійснюється розрахунок витрати стисненого повітря, враховуючи специфікації обладнання:

Мембранний насос, який споживає 25 м^3 стисненого повітря на годину, за час роботи в 25 хвилин витрачає $10,41 \text{ м}^3$.

Автомат для наповнення туб, з потребою у $5,19 \text{ м}^3$ повітря на годину, за 254 хвилини роботи споживає $21,97 \text{ м}^3$.

Картонажний автомат, який потребує $3,3 \text{ м}^3$ на годину, за час роботи, що становить 380 хвилин, витрачає $20,9 \text{ м}^3$ стисненого повітря. Таким чином, витрати повітря підраховуються для кожного етапу виробництва з урахуванням часу роботи кожного апарату.

Сукупна потреба у стисненому повітрі для технологічного процесу обчислюється шляхом підсумовування витрати повітря всіх апаратів, які використовуються у виробничому циклі.

Отже, на основі проведених розрахунків сукупна потреба у стисненому повітрі для всіх апаратів, задіяних у технологічному процесі виробництва препарату, становить $51,28 \text{ м}^3$. Цей показник є важливим для забезпечення безперебійної роботи обладнання та коректного функціонування виробничої лінії.

2.5 Характеристика основного апарату

Основним апаратом для виробництва, що задіяний на ключовій стадії отримання гелю, обрано реактор з гомогенізатором моделі УРСГ-500. Даний реактор забезпечує високу ефективність процесу завдяки багатофункціональному оснащенню. Він обладнаний якірною та турбінною мішалками, що дозволяють перемішувати середовища з різною в'язкістю, а також вбудованим роторним гомогенізатором. Це надає апарату універсальності у виконанні технологічних операцій.

Потужність якірної мішалки становить 0,75 кВт, а гомогенізатора – 4 кВт, що є енергоефективним показником для обладнання такого типу. Конструктивно апарат має вертикально орієнтований циліндричний корпус із відкидною кришкою та оглядовим люком, що полегшує контроль процесів. Реактор оснащений панеллю управління, індикаторною панеллю, системою вимірювання рН та системою автоматизованого очищення (clean-in-place). Остання дозволяє проводити очищення апарату без ручного втручання, що зменшує ризики забруднення та втрати часу.

Вбудований роторний гомогенізатор працює зі швидкістю обертання від 2000 до 4000 об./хв., що забезпечує ретельну гомогенізацію гелю, підвищуючи якість готового продукту. Регулювання швидкості обертання дозволяє адаптувати процес до конкретних технологічних вимог. Використання гомогенізатора в об'ємі апарату сприяє зниженню технологічних втрат та забезпечує додаткові можливості для варіювання виробничих параметрів.

Порівняльна оцінка апаратів, які можуть бути використані на цій стадії, проводиться на основі ключових технічних характеристик для вибору оптимального рішення з урахуванням специфіки виробництва. Порівняння типових апаратів для отримання гелю наведена в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Порівняльна характеристика

Параметр	УРСГ-500	РСДП-500	Ахоміх 300L
Тип	вертикальний	вертикальний	вертикальний
Тип перемішувального пристрою	Якірна зі скребками, турбінна, гомогенізатор	Якірна зі скребками, гомогенізатор	Якірна зі скребками, гомогенізатор
Об'єм робочий, л	400	400	300
Конструкція гомогенізатора	вбудований	вбудований	вбудований
Наявність теплообмінної оболонки	так	так	ні
Вимірювання рН	вбудований	не має штуцера	опціонально
Наявність на виробництві ТОВ «ФК «Здоров'я»	так	ні	ні
Потужність приводу, кВт	0,75+4,0	12	3,3+2
Загальна потужність реактора, кВт	11,25	15,5	12,70
Габаритні розміри, мм	1900×850×1700	1600×2400	1335×2560

Підсумовуючи порівняння, найраціональнішим вибором для проєктованого виробництва гелю «Троксерутин» є реактор УРСГ-500. Його використання обґрунтоване низкою переваг. По-перше, цей апарат вже наявний на підприємстві, що мінімізує необхідність у додаткових капіталовкладеннях для його придбання. По-друге, технічні характеристики реактора повністю відповідають вимогам об'єму та функціоналу, необхідним для виробництва гелю. Важливим є те, що УРСГ-500 оснащений вбудованим гомогенізатором, який дає змогу виконувати кілька операцій у межах одного апарату, усуваючи потребу в транспортуванні в'язкої суміші між стадіями. Це значно скорочує технологічні втрати, зменшує час процесу і забезпечує високу якість кінцевого продукту.

Додатково слід відзначити економічність апарата, яка позитивно впливає на собівартість виробництва і, відповідно, на конкурентоспроможність препарату на ринку. Завдяки цим факторам реактор УРСГ-500 є оптимальним вибором для запровадження у виробничий процес гелю «Троксерутин».

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Виробнича рецептура	Сторінка 01/11
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 паковань по 1 тубі	Номер серії: 958235

3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

3.1. Характеристика готової продукції

«Троксерутин» 20 мг/г, гель у тубах по 35 г [4].

Лікарський засіб для зовнішнього застосування [4].

Фармакотерапевтична група: Троксерутин. Код АТХ C05C A04.
Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби [4].

Склад гелю «Троксерутин» наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Склад препарату

Сировина	НД	Склад на одну тубу		Маса компонентів для отримання серії готового продукту, кг
		г(мл)	%	
Троксерутин	СП-2586	0,7	2,00	7,3283
Метилпарабен	СП-3268	0,0007	0,002	0,0073
Карбомер 940	СП-9425	0,525	1,50	5,4962
Розчин аміаку 15%	СП-3622	0,245	0,7	2,5649
Трилон Б	СП-1836	0,105	0,3	1,0992
Вода очищена	СП-4385	33,4243	До 100%	349,918
Всього		35,0	100,0	366,414

Опис. Гель світло-жовтого або жовтого кольору, прозорий, однорідної консистенції. Контроль якості гелю проводиться по наступним показникам: по кількісному складу АФІ (20 мг в 1 г гелю); в'язкість; по відсутності ефекту подразнення при аплікації; рН 5,5 до 6,0; однорідність; утворення несповзаючої плівки; аномальна токсичність [1-3].

Основним активним компонентом препарату є троксерутин, який отримують шляхом напівсинтетичного синтезу з природного біофлавоноїду рутину. Структурна формула даного АФІ наведена на рис. 3.1.

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Виробнича рецептура	Сторінка 02/11
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 пакувань по 1 тубі	Номер серії: 958235

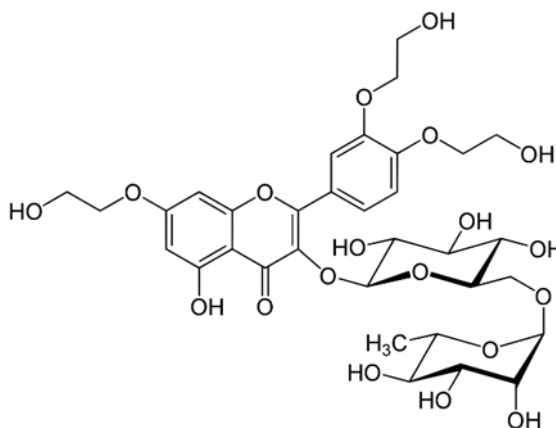


Рис. 3.1. Структурна формула троксерутину

Пакування. Гель «Троксерутин» дозується у концентрації 20 мг/г і фасується у підготовлені алюмінієві туби, обладнані пластмасовими кришками. Кожна туба упаковується разом із інструкцією з медичного застосування в картонну пачку. Пачки надалі групуються в ящики з гофрованого картону, на які наклеюється групова етикетка. В один ящик вкладається 30 картонних пачок.

Препарат слід зберігати в оригінальній упаковці, дотримуючись рекомендованого температурного режиму 25 °С.

Зберігати в місці, недоступному для дітей, щоб запобігти випадковому використанню препарату.

Термін придатності – 2 роки.

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Виробнича рецептура	Сторінка 03/11
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 пакувань по 1 тубі	Номер серії: 958235

3.2. Схема виробництва

Технологічний процес виготовлення гелю «Троксерутин» представлено у вигляді схеми на рисунку 3.2, яка відображає послідовність основних стадій виробництва.

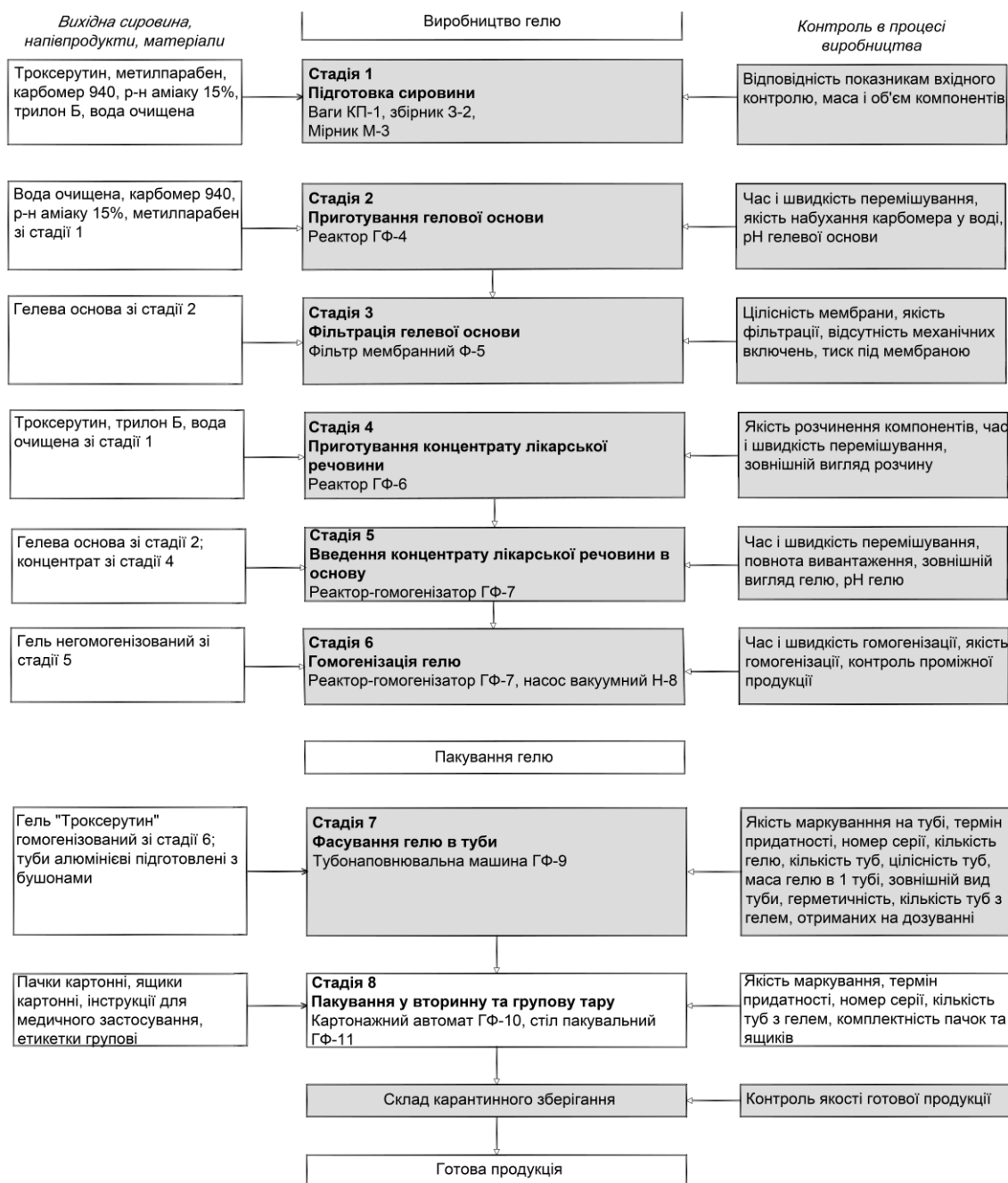


Рис. 3.2. Технологічна схема виробництва

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Виробнича рецептура	Сторінка 04/11
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 пакувань по 1 тубі	Номер серії: 958235

3.3 Короткий опис технології одержання препарату

Виробництво препарату «Троксерутин» планується здійснювати відповідно до нормативних документів, що регулюють усі етапи технологічного процесу та забезпечують відповідність продукції встановленим стандартам. Основними документами є: Досьє виробничої дільниці ДВД 64-31437750-210-2019, яке містить детальну інформацію про матеріально-технічну базу, виробничі приміщення, обладнання та умови виробництва; Виробнича рецептура ВР 64-XXXXXXXX-XXX-2019, Протоколи виготовлення серії (ПВС), Протоколи пакування (ПП), що визначають порядок і параметри виконання всіх технологічних операцій, починаючи від підготовки сировини до пакування готового продукту. Ці документи є базовими для забезпечення належної якості препарату та його відповідності чинним вимогам.

На етапі підготовки сировини кожен компонент зважується або відмірюється у відповідні ємності, відповідно до технологічних вимог. Очищена вода, карбомер і розчин аміаку 15% поступово завантажуються в реактор-гомогенізатор. Процес перемішування триває до утворення однорідної гелевої основи, яка відповідає заданим фізико-хімічним характеристикам. На наступному етапі в отриману основу додають троксерутин, динатрію ЕДТА і метилпарабен. Суміш перемішується до повного розчинення та рівномірного розподілення активних і допоміжних компонентів у структурі гелю. Після цього в тому ж апараті вмикається гомогенізаційна установка, яка забезпечує максимальне диспергування гелю для досягнення його оптимальних характеристик. Готовий гель після гомогенізації передається через мембранний фільтр на етап дозування.

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Виробнича рецептура	Сторінка 05/11
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 пакувань по 1 тубі	Номер серії: 958235

Дозування гелю проводиться за допомогою автоматичної тубонаповнювальної машини, яка забезпечує наповнення алюмінієвих туб відповідно до норм наповнення. Після цього туби герметизуються, маркуються і передаються на пакувальну лінію. На завершальному етапі туби з гелем разом з інструкціями для медичного застосування упаковуються в картонні пачки, а пачки вкладаються в картонні ящики з дотриманням необхідних стандартів і вимог. Упаковка виконується автоматизовано, що забезпечує високу ефективність процесу та мінімізацію ручного втручання.

3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва

Санітарно-гігієнічна підготовка виробництва гелю «Троксерутин» 20 мг/г наведена у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Санітарно-гігієнічна підготовка виробництва

Назва об'єкту підготовки	Відповідність вимогам	Контроль
1	2	3
Повітря	СТП 64-31437750-006-2020 РП-ЕМ-20-016	СРМ-КК-21-253 СРМ-КК-21-180 СРМ-ПР-00-101 СРМ-ПО-00-804 СРМ-ЕМ-07-011
Приміщення	СТП 64-31437750-66-2020 СРМ-ПР-16-1024	СРМ-КК-21-564 СРМ-КК-21-180
Технологічне обладнання та інвентарь	СТП 64-31437750-006-2020 СРМ-ПР-00-512 СРМ-ПР-16-087 СРМ-ПР-16-423	СРМ-КК-21-564 СРМ-КК-00-541 СРМ-КК-21-505 СРМ-КК-21-372
Персонал	СТП 64-31437750-006-2020 СРМ-УП-00-125 СРМ-ПР-16-1308 СРМ-ПР-00-511	СРМ-КК-21-060 СРМ-КК-21-180
Система підготовки води	СТП 64-31437750-007-2020	СПЦ-СР-38

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Виробнича рецептура	Сторінка 06/11
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 пакувань по 1 тубі	Номер серії: 958235

Продовж. табл. 3.2

1	2	3
Приготування та застосування миючих, дезінфікуючих, мийно-дезінфікуючих засобів	СТП 64-31437750-006-2020 СРМ-ПР-00-375	СРМ-КК-21-705
Комплект одягу, ЗІЗ	СТП 64-31437750-003-2020	СРМ-КК-21-564 СРМ-КК-21-180

3.5. Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу

1. Технологічна інструкція / Протокол виготовлення серії (ТІ / ПВС);
Інструкції по пакуванню / Протокол пакування серії (ІП / ППС);
2. Інструкції з експлуатації обладнання;
3. Інструкції з очищення обладнання;
4. СРМ «Порядок розробки та заповнення формулярів протоколів виготовлення серій»;
5. СРМ «Порядок присвоєння номеру серії і терміну придатності продукції»;
6. СРМ «Порядок поведінки з відходами та їх утилізації»;
7. СРМ «Порядок заказу цехом та передачі зі складу на виробництво сировини та матеріалів»;
8. СРМ «Порядок передачі готової продукції з цеху на склад та порядок передачі продукції, що не відповідає за якістю зі складу в цех»

Основні заходи по охороні праці та пожежній безпеці при проведенні технологічного процесу здійснюється у відповідності до вимог інструкцій з охороні праці (за професією).

1. Інструкція з техніки безпеки, промислової санітарії, та пожежної безпеки по цеху;
2. Інструкція по охороні праці слюсарів по ремонту обладнання;

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Виробнича рецептура	Сторінка 07/11
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 пакувань по 1 тубі	Номер серії: 958235

3. Інструкція по охороні праці апаратника реактора-гомогенізатора;
4. Інструкція по охороні праці машиніста фасувально-пакувальної машини.

Відповідальність за дотримання вимог технологічного регламенту, стандартних операційних процедур, протоколів і виробничих інструкцій покладається на співробітників виробничої дільниці відповідно до їх посадових обов'язків і функціональних інструкцій. Кожен працівник зобов'язаний суворо виконувати закріплені за ним завдання, дотримуючись затверджених стандартів якості та технологічних вимог.

3.6. Контроль сировини, яка використовується у виробництві

Прийом та перевірка сировини проводиться відповідно до СРМ-СК-10-289, СРМ-ПР-00-370 при наявності аналітичного листа на кожну серію (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Контроль сировини, яка використовується у виробництві

Найменування	Категорія і номер НД	Показники, обов'язкові до перевірки	Примітка
1	2	3	4
Троксерутин	МКЯ-ДВ-ДФ-054	Дрібний порошок жовтого або світло-жовтого кольору, розчинний у воді. Показники: важкі метали, розчинність, МБЧ, сульфати, аміни.	Діюча речовина
Метилпарабен	СПЦ-СР-136	Білий кристалічний порошок зі специфічним запахом, розчинний у воді. Показники: важкі метали, розчинність, МБЧ, сульфати, мікробіологічна активність	Консервант
Карбомер FLOGEL 700	СПЦ-СР-76	Білий дрібний порошок. Показники: МБЧ, розчинність, реологія суспензії, важкі метали, домішки, сульфати	Гелеутворювач

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Виробнича рецептура	Сторінка 08/11
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 пакувань по 1 тубі	Номер серії: 958235

Продовж. табл. 3.3

1	2	3	4
Р-н аміаку 15%	ГОСТ 3760-79	Безбарвна рідина з різким специфічним запахом. Показники: залізо, важкі метали, сульфати, відновники.	Нейтралізуюча речовина
Трилон Б	СПЦ-СР-197	Білий гігроскопічний кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак. Показники: показник заломлення, t плавлення, рН, важкі метали.	Допоміжна речовина
Вода очищена	СПЦ-СР-001	Прозорість, кольоровість, окислюючі речовини, питома електропровідність, вміст нітратів, важкі метали, мікробіологічна чистота, вимоги до зберігання.	Розчинник
Пачка картонна	СПЦ-МТ-07	Матеріал, товщина картону, направлення волокон, розмір розгортки пачки, поліграфічне виконання; кольорова гама, правильність нанесення тексту, маркування, зовнішній вигляд, цілісність.	Для вторинного пакування
Стрічка-скоч з логотипом	СПЦ-МТ-06	Зовнішній вигляд. Упаковка та маркування. Ширина 72 мм, довжина 120 м.	Для групового пакування готової продукції
Прокладка	СПЦ-МТ-02	Розміри: (345x345) мм. Зовнішній вигляд, щільність, товщина	Для пакування готового продукту
Туби алюмінієві	СПЦ-МТ-25	Матеріал, маркування, зовнішній вигляд, герметичність.	Для пакування готового продукту
Етикетка групова	СПЦ-МТ-03	Якість печатки у відповідності з оригінал-макетом	Інформаційний матеріал
Ящик з	СПЦ-МТ-02	Маркування, зовнішній вигляд, цілісність. Розміри: (360x360x170) мм	Для групового пакування, пачки

Відповідальність за коректне виконання вимог інструкції покладається на керівника дільниці, технолога виробничого цеху, майстра та безпосереднього виконавця робіт. Перед початком виробничого процесу всі виконавці зобов'язані пройти підготовку відповідно до стандартної робочої методики СРМ-ПР-16-1101.

Виконавець має отримати завдання від майстра, яке включає інструкцію для виконання виробничих етапів препарату «Троксерутин», технологічні інструкції (ТІ/ПІС), ідентифікаційні етикетки, а також протоколи, що

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Виробнича рецептура	Сторінка 09/11
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 паковань по 1 тубі	Номер серії: 958235

підтверджують проведення очищення приміщення та обладнання, якщо це передбачено.

3.7. Підготовка приміщень до роботи

Підготовка виробничого приміщення здійснюється відповідно до вимог стандартних технічних процедур СТП-64-31437750-006-2020 та СРМ-ПР-00-443. У процесі підготовки необхідно заповнити протоколи санітарної підготовки виробничого процесу, зокрема форму Ф02-РП-ПР-20-020, що забезпечує документальне підтвердження виконання необхідних санітарно-гігієнічних заходів.

Відбувається перехід з іншого препарату ☐ Так ☐ Ні (_____)

Назва препарату _____

Підготовка виробничих приміщень здійснюється згідно з затвердженим графіком прибирань та відповідно до положень СРМ «Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництві нестерильних лікарських засобів». Процес приготування дезінфекційних розчинів виконується згідно з вимогами СРМ «Порядок приготування і застосування миючих і дезінфікуючих розчинів», що регламентує їх склад, концентрацію та правила використання для забезпечення чистоти приміщень і обладнання.

Номер за схемою	Назва приміщення	Дата, зміна	Вид прибирання	Прізвище Підпис виконавця
416	Приміщення підготовки сировини для дільниці МЛФ		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
417	Приміщення виробництва дільниці МЛФ		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
418	Приміщення дозування дільниці МЛФ		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	

У графу «Прибирання» необхідно внести відповідний запис про виконання очищення приміщення. Ідентифікаційні картки «Приміщення

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Виробнича рецептура	Сторінка 10/11
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 паковань по 1 тубі	Номер серії: 958235

оброблено» слід заповнити у відповідності до вимог СРМ «Правила маркування і порядок роботи з ідентифікаційними картками», зазначивши дату, час і особу, відповідальну за проведення санітарної обробки.

МБК проведено ☐ Так ☐ Ні

Протокол аналізу

від «__»_____202_р.

Заповнити картки «Приміщення в роботі».

Майстер _____/_____/

Дата _____

3.8. Підготовка обладнання та очищення обладнання після роботи

Підготовка обладнання та інвентарю виконується відповідно до регламентів СРМ-ПР-00-512 та СТП-64-31437750-006-2020. Після завершення підготовчих заходів необхідно заповнити протоколи санітарної підготовки виробництва за формою Ф02-РП-ПР-20-020, вказавши всі необхідні дані про виконані дії, включно з датою, часом, та підписами відповідальних осіб.

Перед початком роботи необхідно спільно з відповідальною особою перевірити наявність і цілісність усіх необхідних матеріалів, обладнання та інвентарю. Ця перевірка включає огляд стану упаковки сировини, інструментів, а також справність обладнання відповідно до затверджених стандартів і процедур. У разі виявлення будь-яких невідповідностей слід негайно повідомити керівника дільниці та внести відповідний запис до протоколу.	Результати перевірки. Готовність	дата	підпис
	Так ☐ Ні ☐		

Підготувати обладнання та допоміжні засоби відповідно до вимог інструкції з очищення обладнання. Цей процес включає перевірку чистоти внутрішніх і зовнішніх поверхонь апаратів, відсутність залишків попередньої сировини або продукту, а також відповідність стану обладнання санітарним нормам. Очищення повинно виконуватися згідно з регламентованими стандартними операційними процедурами (СОП), із заповненням відповідних

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Виробнича рецептура	Сторінка 11/11
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 паковань по 1 тубі	Номер серії: 958235

протоколів про виконання очистки. Усі використані допоміжні засоби мають бути підготовлені та розміщені у визначених місцях для забезпечення безперебійного процесу.

Дата, час, зміна: _____		
Назва обладнання та допоміжних засобів	Індекс обладнання та допоміжних засобів	Прізвище Підпис виконавця
Ваги	☐ КП-1	
Збірники	☐ 3-2	
Мірники	☐ М-3	
Мірники	☐ М-4	
Реактор	☐ ГФ-5	
Фільтр	☐ Ф-6	
Реактор	☐ ГФ-7	
Реактор-гомогенізатор	☐ ГФ-8	
Насос	☐ Н-9	
Машина тубонаповнювальна	☐ ГФ-10	
Картонажний автомат	☐ ГФ-11	

Обладнання та допоміжні засоби слід підготувати відповідно до вимог, зазначених в інструкції з очищення обладнання. Після виконання очистки необхідно заповнити ідентифікаційні картки з позначкою «Обладнання оброблено», що підтверджує завершення санітарної підготовки.

Після підготовки обладнання слід викликати лаборанта мікробіологічного контролю (МБК) для проведення відбору проб. Відбір проб здійснюється відповідно до вимог стандартної робочої методики (СРМ) «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти поверхонь чистих приміщень, технологічного обладнання та інвентарю виробництва нестерильних лікарських засобів». Цей етап забезпечує відповідність приміщень та обладнання санітарно-гігієнічним вимогам.

МБК проведено ☐ Так ☐ Ні Протокол аналізу від «__»_____202_р.

Заповнити ідентифікаційні картки «Обладнання в роботі».

Майстер _____ / _____ / Дата _____

(П.І.Б)

(підпис)

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ

Організація виробництва лікарського препарату «Троксерутин» планується на дільниці №1 цеху №4, який функціонує у складі виробничого корпусу підприємства. Розташування цеху забезпечує його межування з адміністративною будівлею та відділом контролю якості, що сприяє оптимізації виробничих і контрольних процесів. У корпусі розміщені дільниці виробництва м'яких та рідких лікарських форм, фітохімічна дільниця, відділення виробництва аргініну глутамата, електромеханічні майстерні та лабораторії відділу контролю якості (ВКЯ). Надбудова корпусу включає технічні приміщення для енергетичного забезпечення, зокрема дільницю водопідготовки.

Особливості планування та конструкції приміщень: Виробничі приміщення спроектовані для забезпечення логічної послідовності технологічних операцій, що мінімізує ризик перехресного забруднення продукції. Функціональне розташування приміщень відповідає класу чистоти D, а некласифіковані зони (склади, ремонтні приміщення, офіси, санвузли) ізольовані від виробничої зони. Рух персоналу, сировини та продукції організовано з урахуванням класів чистоти приміщень, використовуючи контрольовані маршрути. Вхід у виробничу зону здійснюється через шлюзи з електронною системою доступу, що унеможливорює проникнення сторонніх осіб.

Технічні характеристики приміщень:

- Стіни, стелі та двері виконані з матеріалів, що мають стійке покриття, мінімальну кількість виступаючих частин, легкодоступні для миття та дезінфекції. Усі стики мають закруглення радіусом 70 мм.
- Підлога виготовлена з лінолеуму Tarket.
- Підвісні стелі оснащені вбудованими світильниками та фільтрами HEPA, які герметизовані для запобігання пилоутворення.

- Матеріальні шлюзи забезпечують передачу продукції між зонами з різними класами чистоти.

- Стелі панельного типу мають вбудовані фільтри тонкої очистки та світильники.

Системи забезпечення мікроклімату. Для підтримання параметрів мікроклімату дільниці застосовується припливно-витяжна вентиляція з позитивним балансом повітря. Основне обладнання розташоване в технічній зоні надбудови. Система забезпечує:

- контроль температури та вологості у визначених діапазонах;
- ізоляцію технологічних процесів різних рівнів чистоти через перепади тиску;
- очищення повітря відповідно до класу чистоти приміщень.

Для приміщень класу D використовується триступенева очистка припливного повітря:

1. Фільтри на вході припливної установки.
2. Фільтри у витяжній системі.
3. НЕРА-фільтри для остаточної очистки.

Моніторинг параметрів мікроклімату виконується на постійній основі для забезпечення відповідності санітарним вимогам. Впроваджені заходи забезпечують безперебійну роботу виробництва та високу якість готової продукції. Характеристика виробничих приміщень наведена в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Характеристика виробничих приміщень

Найменування приміщення	Технологічні блоки	Клас чистоти	Категорія	Додаткові вимоги
1	2	3	4	5
Сходова клітина №1	401	не кл.		$\Delta P=0$
Ліфт №1	402	не кл.		$\Delta P=0$
Коридор	403	не кл.		$\Delta P=0$
Склад матеріалів первинного пакування	404	не кл.	Г	$\Delta P=0$
Склад етилового спирту	408	не кл.	Б	$\Delta P=0$
Склад сировини для МЛФ	409	не кл.	В	$\Delta P=0$
Шлюз	410	не кл./ D		$\Delta P=10-15$ Па
Коридор	414	D		$\Delta P=10-15$ Па

Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4	5
Приміщення підготовки технологічного одягу	415	D	Г	$\Delta P=10-15$ Па
Приміщення підготовки сировини	416	D	B	$\Delta P=10-15$ Па
Приміщення виробництва МЛФ	417	D	B	$\Delta P=10-15$ Па
Приміщення фасування МЛФ	418	D	B	$\Delta P=10-15$ Па
Приміщення вторинного пакування	419	не кл.	Г	$\Delta P=0$
Коридор	433	не кл.		$\Delta P=0$
Ліфт №2	434	не кл.		$\Delta P=0$
Сходові клітини №2	435	не кл.		$\Delta P=0$

Розташування та функціонування технологічного обладнання організовано з урахуванням мінімізації ризику перехресного забруднення та впливу людського фактору на виробничий процес. Для забезпечення належного рівня безпеки та відповідності нормативним вимогам, кожен елемент обладнання промаркований і використовується виключно за призначенням. Планування ділянки передбачає оптимальне розміщення апаратів і допоміжних вузлів, що відповідає логічній послідовності технологічного процесу, забезпечує ергономіку виробництва та зручність у виконанні операцій.

Детальна схема ділянки та розташування обладнання представлена на рис. 4.1, який ілюструє розміщення основного та допоміжного обладнання в контексті виробничих зон.

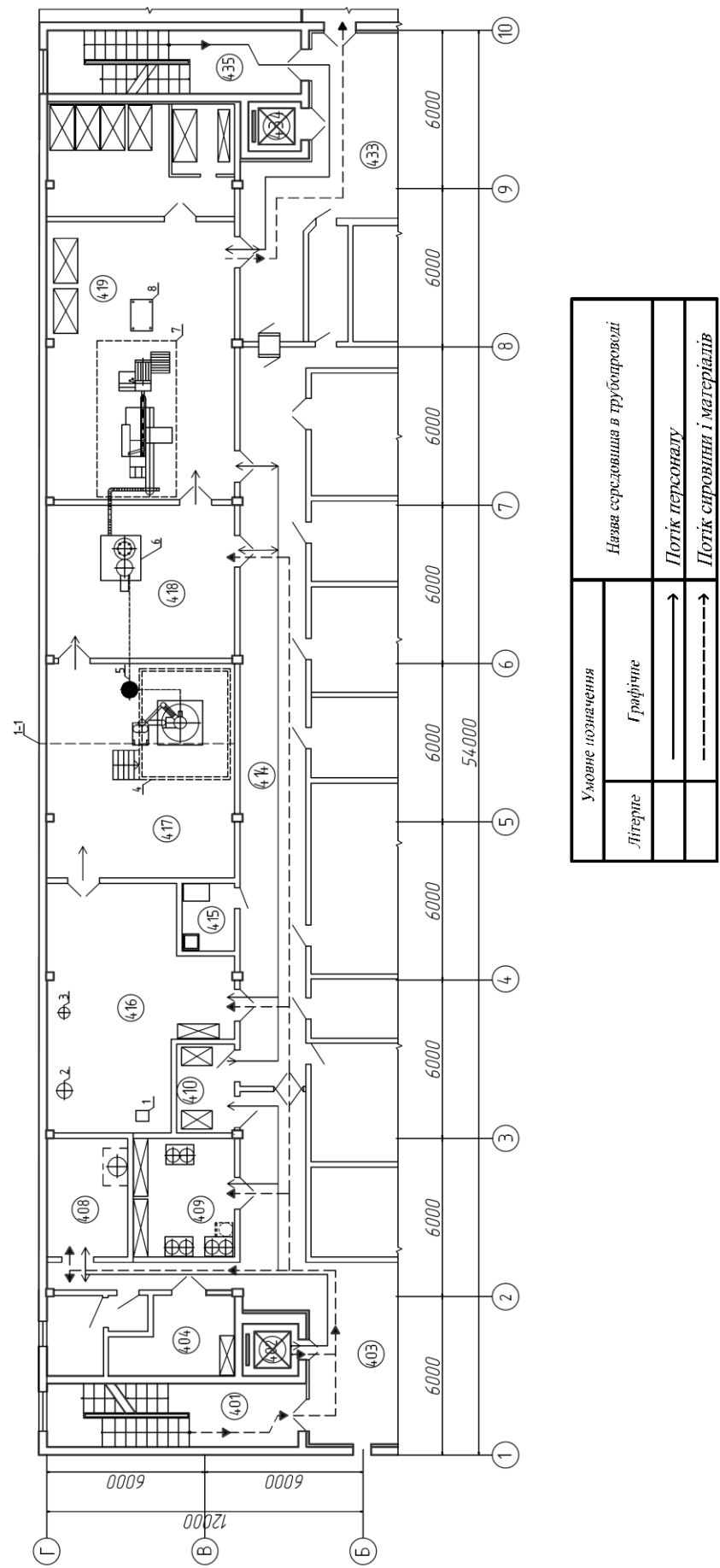


Рис. 4.1. План виробничої ділянки МЛФ

5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ

Валідація технологічного процесу виготовлення лікарських препаратів і кваліфікація його елементів є ключовими заходами для гарантування високої якості готової продукції. Гель «Троксерутин» – це фармацевтичний продукт, виробництво якого організовується на базі ТОВ «ФК «Здоров'я». У зв'язку з цим усі процеси, операції, системи, персонал і допоміжні засоби, залучені у виробництво готових лікарських форм, підлягають перспективній валідації та кваліфікації.

Перспективна валідація має виконуватись під час виготовлення перших тестових серій гелю «Троксерутин». Вона повинна охоплювати детальну оцінку всіх етапів технологічного процесу відповідно до валідаційного майстер-плану. Крім того, обов'язковій кваліфікації підлягає все технологічне обладнання та системи, задіяні у виробництві проєктованого препарату, включаючи дільницю виготовлення готових лікарських форм.

На виробництві визначено критичні точки процесу, які зосереджені на таких стадіях, як підготовка сировини, створення гелевої основи, введення активних речовин у гелеву основу, фасування готового продукту та закупорювання туб. Проведення валідації цих процесів і кваліфікація обладнання повинні підтвердити відповідність регламентним вимогам, забезпечуючи контроль ключових технологічних параметрів.

Періодична супутня валідація, що виконується відповідно до валідаційного майстер-плану під час серійного виробництва гелю «Троксерутин», має на меті забезпечити стабільність і відтворюваність якості продукції. Крім технологічних процесів, валідації та кваліфікації підлягають усі системи та персонал, залучені до виробництва.

Деталізована інформація про критичні параметри валідації та контроль якості технологічного процесу й готової продукції представлена у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Валідація та контроль якості готової продукції

Об'єкт		Критерій	Методика випробувань	Періодичність	Примітка
Стадія	Критичний параметр				
1	2	3	4	5	6
Стадія 1. Підготовка сировини	Маса сировини	Відхилення не більше $\pm 0,1\%$	Гравіметрична	При кожному виконанні операції	
	Відсутність механічних і сторонніх включень	Відсутність часток, що суттєво відрізняються від загальної маси	Візуально	При кожному виконанні операції	
	Об'єм рідких компонентів	Відхилення не більше $\pm 0,1\%$	Візуальна, об'ємна	При кожному виконанні операції	
Стадія 2. Приготування гелевої основи	Зовнішній вигляд обладнання (реактора)	Відсутність розгерметизації та інших пошкоджень	Візуальна	Перед початком операції	
	Повнота вивантаження сировини	Відсутність сировини в відповідних збірниках	Візуальна	Після закінчення проведення операції	
	Час перемішування	20 ± 2 хв.	Хронометрична	Протягом проведення операції	
	Швидкість перемішування	30 ± 5 об./хв.	Хронометрична, інструментальна	Протягом проведення операції	
	Зовнішній вигляд гелевої основи	Відсутність грудок, механічних включень, прозорість, однорідність кольору	Візуальна	Після закінчення проведення операції	
Стадія 3. Фільтрація гелевої основи	Цілісність мембрани фільтру	Відсутність розривів, тріщини, дірок	Візуальна	До проведення операції	
	Тиск під мембраною	$0,02 - 0,04$ МПа	Манометрична	Протягом проведення операції	
	Зовнішній вигляд гелевої основи	Однорідність, відсутність механічних включень	Візуальна	Після закінчення проведення операції	

Продовж. табл. 5.1

1	3	4	5	6	7
Стадія 4. Приготування концентрату лікарської речовини	Зовнішній вигляд обладнання (реактора)	Відсутність розгерметизації та інших пошкоджень	Візуальна	До проведення операції	
	Повнота вивантаження сировини	Відсутність сировини в відповідних збірниках	Візуальна	Після завершення процедури	
	Час перемішування	10±2 хв.	Хронометрична	Протягом проведення операції	
	Швидкість перемішування	25±5 об./хв.	Хронометрична, інструментальна	Протягом проведення операції	
Стадія 5. Введення лікарських речовин в основу	Повнота вивантаження сировини	Відсутність сировини в відповідних збірниках	Візуальна	Після завершення операції	
	Час перемішування	20±2 хв.	Хронометрична	Протягом проведення операції	
	Швидкість перемішування	35±5 об./хв.	Хронометрична, інструментальна	Протягом проведення операції	
	Зовнішній вигляд гелевої основи	Відсутність грудок, механічних включень, прозорість, однорідність кольору	Візуальна	Після проведення операції	
Стадія 6. Гомогенізація гелю	Час перемішування	15±2 хв.	Хронометрична	Протягом проведення операції	
	Швидкість перемішування	3000±200 об./хв.	Хронометрична, інструментальна	Протягом проведення операції	
	Мікробіологічна чистота	Не більше 100 мікроорганізмів і 100 грибів	ДФУ 2.0	Після отримання серії	
Стадія 7. Фасування гелю в туби	Правильність нанесення інформації на туби	Відповідність оригінал-макету	Візуальна	Перед початком операції вибірково	
	Середня маса туб	35,5±1,0 г без врахування маси туби	ДФУ 2.0	Кожні 5 хв. Під час проведення операції	

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4	5	6
	Номер серії та термін придатності на складці туби	Відповідність оригінал-макету	Візуальна	Кожні 7 хв. під час проведення операції	
	Герметичність туб	Відсутність зменшення об'єму туби після механічного впливу	Візуальна	Кожні 10 хв. під час проведення операції	
Стадія 8. Пакування у вторинне та групове пакування	Маркування пачки	Відповідність оригінал-макету	Візуальна	Кожні 10 хв. під час проведення операції	
	Комплектність пачки				
	Цілісність пачки	Відповідність оригінал-макету	Візуальна	Кожна одиниця групового пакування	
	Номер серії та термін придатності на груповій етикетці				
	Комплектність ящика	Наявність 50 пачок готового продукту в правильному порядку і згідно порівняльного зразка			

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Технологічна інструкція	Сторінка 01/09
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 пакувань по 1 тубі	Номер серії: 958235

6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Стадія 1. Підготовка сировини

Розрахунок завантаження на серію

Корекція маси троксерутину відповідно до технічних параметрів:

$$X = m \cdot 100 / W, \quad (6.1)$$

де X – фактична маса, яка включає домішки та вологу, кг;

m – маса, яка відповідає чистій субстанції без врахування домішок та вологи, кг;

W – частка маси води, %.

Майстру зміни виконати розрахунок завантаження і видати завдання для зважування.

Найменування сировини на серію	Вміст основної речовини, %		Розраховано, кг			
	Регламент	Фактично	Регламент		Фактично	
			Техн. маса	100%	Техн. маса	100%
Троксерутин	98		7,4749	7,3283		
Метилпарабен	100		0,0073	0,0073		
Карбомер 940	100		5,4962	5,4962		
Розчин аміаку 15%	100		2,5649	2,5649		
Трилон Б	100		1,0992	1,0992		
Вода очищена	100		349,918	349,918		

Результат перевірів майстер _____ / _____ / Дата _____

(П.І.Б.)

(підпис)

Процес проводити у приміщенні 416 «Підготовка сировини».

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Технологічна інструкція	Сторінка 02/09
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 паковань по 1 тубі	Номер серії: 958235

Зважування слід здійснювати з особливою обережністю, щоб уникнути утворення пилу та мінімізувати технологічні втрати рідких компонентів.

Найменування сировини	Зважити, кг		Обладнання	Прізвище, підпис виконавця
	Регламент	Фактично		
Троксерутин*	7,4749		КП-1, 3-2	
Метилпарабен	0,0073		КП-1, 3-2	
Карбомер 940	5,4962		КП-1, 3-2	
Розчин аміаку 15%	2,5649		М-4	
Трилон Б	1,0992		КП-1, 3-2	
Вода очищена	349,918		М-3	

* - в перерахунку на речовину без урахування домішок і вологи.

Зважування перевірів контрольний майстер _____/ _____/
(П.І.Б.) (підпис)

Дата _____

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Технологічна інструкція	Сторінка 03/09
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 паковань по 1 тубі	Номер серії: 958235

Стадія 2. Приготування гелевої основи

Процес необхідно здійснювати в приміщенні 416 «Підготовка сировини», використовуючи реактор-гомогенізатор моделі ГФ-5.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Прізвище, підпис працівника
1. Завантажити в реактор			
- воду очищену	278,8148кг		
- карбомер 940	5,4743 кг		
- розчин аміаку 15%	2,5547 кг		
- метилпарабен	0,0074 кг		
2. Перемішати розчин-гель	20±4 хв.	З до	
3. Завершити перемішування		Так ____ Ні ____	
4. Кількість гелевої основи нефільтрованої	Не менше 285,57 кг		
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

Під час процесу здійснювати контроль гелю на однорідність структури та відсутність сторонніх механічних домішок.

Результат перевірів контрольний майстер ____/____/Дата ____

(П.І.Б.) (підпис)

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Технологічна інструкція	Сторінка 04/09
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 паковань по 1 тубі	Номер серії: 958235

Стадія 3. Фільтрація гелевої основи

Процес здійснювати в приміщенні для підготовки сировини 416 із використанням вакуумного фільтра Ф-6.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Прізвище, підпис працівника
1. Доєднати збірник з основою до фільтру			
2. Фільтрувати гелеву основу		З _____ до _____	
3. Завершити фільтрування		Так _____ Ні _____	
4. Кількість гелевої основи фільтрованої	Не менше 283,57 кг		
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

Під час процесу слід здійснювати контроль однорідності гелю та перевірку на відсутність механічних домішок.

Результат перевірів контрольний майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б.) (підпис)

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Технологічна інструкція	Сторінка 05/09
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 паковань по 1 тубі	Номер серії: 958235

Стадія 4. Приготування концентрату лікарської речовини

Процес здійснюється у приміщенні 416 «Підготовка сировини» із використанням реактора ГФ-7.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Прізвище, підпис працівника
5. Завантажити в реактор			
- воду очищену	69,7038 кг		
- троксерутин	7,298 кг		
- трилон Б	1,0949 кг		
6. Перемішати розчин	10±3 хв.	З до	
7. Завершити перемішування		Так ____ Ні ____	
8. Кількість розчину	Не менше 77,79 кг		
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

Під час процесу необхідно проводити перевірку розчину на однорідність і забезпечити відсутність механічних включень.

Результат перевірів контрольний майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б.) (підпис)

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Технологічна інструкція	Сторінка 06/09
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 пакувань по 1 тубі	Номер серії: 958235

Стадія 5. Введення концентрату лікарських речовин в основу

Процес слід здійснювати в приміщенні 417 «Виробництво м'яких лікарських форм» із використанням реактора-гомогенізатора ГФ-8.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Прізвище, підпис працівника
1. Завантажити в реактор-гомогенізатор			
- Гелеву основу	Не менше 283,57 кг		
- Концентрат троксерутину	Не менше 77,79 кг		
2. Перемішати гель	20±6 хв.	З до	
3. Завершити процес перемішування		Так ____ Ні ____	
4. Кількість гелю	Не менше 360,63 кг		
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

Під час процесу необхідно проводити контроль на відсутність механічних включень.

Результат перевірів контрольний майстер _____/_____/Дата _____

(П.І.Б.) (підпис)

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Технологічна інструкція	Сторінка 07/09
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 паковань по 1 тубі	Номер серії: 958235

Стадія 6. Гомогенізація гелю

Процес виконувати у приміщенні 417 «Виробництво МЛФ» із застосуванням реактора-гомогенізатора ГФ-8 та вакуумного насоса Н-9.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Прізвище, підпис працівника
1. Ввімкнути режим гомогенізації			
2. Провести гомогенізацію	15±3 хв.	З до	
3. Завершити процес гомогенізації		Так ____ Ні ____	
4. Перевантажувати в бункер тубонаповнювальної машини за допомогою насоса			
5. Кількість гелю гомогенізованого	Не менше 357,56 кг		
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

Результат перевірів контрольний майстер _____ / _____ / Дата _____

(П.І.Б.)

(підпис)

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Технологічна інструкція	Сторінка 08/09
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 пакувань по 1 тубі	Номер серії: 958235

Стадія 7. Фасування гелю в туби

Процес здійснювати у приміщенні 418 «Фасування МЛФ» за допомогою автомату для наповнення туб ГФ-10.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Прізвище, підпис працівника
1. Завантажити в бункери тубонаповнювального автомату:			
-гель «Троксерутин»	Не менше 357,56 кг		
-туби алюмінієві	Не менше 10128 шт.		
-бушони пластмасові	Не менше 10128 шт.		
2. Провести наповнення та укупорку туб		З до	
3. Проводити періодичний контроль маси туби кожні 10 хв.	Від 35,00 г до 35,60 г	Так ____ Ні ____	
4. Завершити процес		Так ____ Ні ____	
5. Передати на картонажний автомат ГФ-11			
6. Кількість туб укупорених	Не менше 10069 шт.		
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

Під час процесу здійснювати перевірку зовнішнього вигляду, герметичності туб, а також якості маркування.

Результат перевірів контрольний майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б.) (підпис)

ТОВ «ФК «Здоров'я»	Технологічна інструкція	Сторінка 09/09
Дільниця м'яких лікарських форм	ТРОКСЕРУТИН гель у тубах по 35 г	Код препарату 9825
	Розмір серії: 10000 пакувань по 1 тубі	Номер серії: 958235

Стадія 8. Пакування у вторинне і групове пакування

Процес здійснювати в зоні 419 «Приміщення вторинного пакування» із використанням картонажного автомата ГФ-11 та пакувального стола ГФ-12.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Прізвище, підпис працівника
1. Передати на картонажний автомат та завантажити у відповідні приймачі:			
-туби укупорені	Не менше 10069 шт		
-пачку картонну	Не менше 10069 шт		
-інструкції для медичного застосування	Не менше 10069 шт.		
2. Здійснити процес пакування туб у картонні пачки		Так ____ Ні ____	
3. Періодично контролювати якість укомплектування картонних пачок	Кожні 8-10 хв.	Так ____ Ні ____	
4. Завершити процес укомплектування туб з гелем у картонні пачки		Так ____ Ні ____	
5. Кількість пачок комплектованих	Не менше 10000 шт.		
6. Провести пакування у картонні ящики, використовуючи пакувальний стіл		Так ____ Ні ____	
7. Здійснювати перевірку комплектності вмісту картонного ящика та наявності наклеєної групової етикетки	Кожна групова одиниця	Так ____ Ні ____	
8. Кількість комплектних ящиків	200 шт.		
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

Результат перевірів контрольний майстер _____/_____/ Дата _____

(П.І.Б.)

(підпис)

ВИСНОВОК

У ході проєктування виробництва препарату «Троксерутин» 20 мг/г у формі гелю по 35 г в алюмінієвих тубах розроблено технологічний процес виготовлення готового лікарського засобу, який відповідає вимогам GMP та національним нормативним документам щодо створення і виробництва лікарських препаратів. Спроектовано отримання готової продукції, що повністю відповідає встановленим стандартам якості, передбаченим ДФУ 2.0 для лікарських форм.

Виробництво препарату планується організувати на потужностях дільниці виготовлення м'яких лікарських форм у цеху ФХЦ ТОВ «ФК «Здоров'я». Приміщення класу чистоти D забезпечують відповідність технологічного процесу вимогам GMP. Аналіз плану цеху та характеристик виробничої дільниці підтвердив доцільність вибору цього виробничого майданчика та його відповідність вимогам щодо виробничих потоків.

Проведені технологічні розрахунки, включно з матеріальним балансом виробництва, демонструють низький рівень технологічних втрат завдяки оптимальному підбору обладнання, яке мінімізує кількість задіяних одиниць устаткування. Для технологічного процесу визначено критичні точки та встановлено параметри контролю, необхідні для забезпечення якості готової продукції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 12.12.2024).
5. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 12.12.2024).
6. Лікарські засоби. Випробування стабільності : Настанова 42-3.3:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 60 с.
7. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : Настанова 42-3.6:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 12 с.
8. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2020. 338 с.
9. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : Настанова 42-3.2:2004. / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 42 с.
10. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : Настанова

42-01-2003 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2003. 42 с.

11. Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2016. 25 с.

12. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

13. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

14. Фармацевтична енциклопедія. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua> (дата звернення: 12.12.2024).

15. Cal K., Shafiq-un-Nabi S., Podczek F. Semisolid dosage forms: principles, formulation, and evaluation. *J. Pharm. Pharmacol.* 2015. Vol. 67, № 4. P. 535–546.

16. Current perspectives on biodegradable nanofibers and their use in drug delivery / S. Talegaonkar et al. *J. Control. Release.* 2016. Vol. 219. P. 304–317.

17. European Medicines Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu> (Date of access: 12.12.2024).

18. Ichimaru M., Sakamoto T., Niwano Y. Stability and skin penetration of troxerutin in semisolid formulations. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2020. Vol. 42, № 5. P. 540–548.

19. Ilyas R., Rafique T., Bukhari N. I. Influence of gelling agents and penetration enhancers on release and permeation kinetics of semi-solid formulations containing rutin. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2019. Vol. 32, № 5. P. 2195–2204.

20. Langley N., Michniak-Kohn B. Innovations in topical formulations and drug delivery through skin. *Curr. Pharm. Des.* 2016. Vol. 22, № 7. P. 1059–1063.

21. Li W., Tang X., Chen Y., Du Y. Preparation and in vitro characterization of troxerutin-loaded nanostructured lipid carriers. *Drug Deliv.* 2016. Vol. 23, № 5.

P. 1549–1556.

22. Pandey A., Gupta R. K. Development, characterization and evaluation of troxerutin-loaded liposomal gel for the management of varicose veins. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2015. Vol. 6, № 12. P. 500–509.

23. Pathak Y. V., Thassu D. Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization. New York : Informa Healthcare, 2016. 523 p.

24. Qamar Z., Tahir M. A., Ullah S. Formulation and evaluation of troxerutin topical gel: in vitro release and ex vivo permeation studies. *AAPS PharmSciTech.* 2017. Vol. 18, № 4. P. 1247–1258.

25. Rowe R. C., Sheskey P. J., Felton L. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. London : Pharmaceutical Press, 2017. 1100 p.

26. Shah S. M., Shah M. H. Comparative evaluation of gel formulations and their performance for topical drug delivery. *J. Pharm. Investig.* 2018. Vol. 48, № 4. P. 447–463.

27. Williams A. C. Transdermal and Topical Drug Delivery: From Theory to Clinical Practice. Chichester : Wiley, 2017. 240 p.

28. World Health Organization. WHO Good Manufacturing Practices (GMP) for Pharmaceutical Products: main principles. *WHO Technical Report Series.* №. 986, Annex 2. Geneva : WHO, 2014. 45 p.

29. World Health Organization. WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. *WHO Technical Report Series.* №. 986. Geneva : WHO, 2014. URL: <https://www.who.int/publications> (Date of access: 12.12.2024).

30. World Health Organization. WHO guidelines on good manufacturing practices for heating, ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms. *WHO Technical Report Series.* №. 1025. Geneva : WHO, 2020. URL: <https://www.who.int/publications> (Date of access: 12.12.2024).

31. Wu C., Benet L. Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm. Res.* 2022. Vol. 39, № 1. P. 39–49.

ДОДАТКИ

«Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (27 листопада 2024 р., м. Харків)

ТРОКСЕРУТИН: ОСОБЛИВОСТІ ВИРОБНИЦТВА ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Маняк В. В., Безрукавий Є. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Троксерутин є одним із найпоширеніших лікарських засобів, який застосовується для лікування та профілактики захворювань венозної системи, таких як варикозне розширення вен, венозна недостатність, геморої. Його фармакологічна дія базується на венотонічних, ангіопротекторних і протизапальних властивостях, що робить препарат важливим у сучасній медицині.

На фармацевтичному ринку препарати троксерутину доступні у формі капсул, таблеток, мазей та гелів. Однак саме гелеві форми є найбільш популярними завдяки зручності застосування, швидкому проникненню активної речовини через шкіру та її локальній дії. Організація промислового виробництва гелів із троксерутином потребує дотримання суворих стандартів якості, врахування специфіки технологічного процесу, а також забезпечення стабільності та біодоступності активної речовини.

Актуальність дослідження полягає в необхідності вдосконалення технологій виробництва гелів із троксерутином, оптимізації виробничих процесів і забезпечення відповідності продукції міжнародним стандартам.

Мета дослідження. Метою дослідження є аналіз технологічних аспектів виробництва гелів із троксерутином на вітчизняних фармацевтичних підприємствах, а також розробка рекомендацій щодо підвищення ефективності виробничих процесів і забезпечення стабільності фармацевтичної продукції.

Методи дослідження. Аналіз нормативної документації: вивчення вимог GMP, Державної фармакопеї України, Європейської фармакопеї щодо виробництва гелевих форм. Експериментальні методи: дослідження властивостей активної речовини, стабільності гелю та якості готової продукції. Технологічний аналіз: моделювання виробничих процесів, аналіз обладнання та етапів виробництва. Статистичні методи: оцінка ефективності впроваджених рішень через аналіз показників продуктивності та економічної доцільності.

Основні результати. Технологічний процес виробництва гелю з троксерутином складається з кількох основних етапів, кожен з яких має ключове значення для забезпечення стабільності та якості кінцевого продукту. Підготовка сировини: троксерутин як активна речовина потребує ретельної перевірки на відповідність фармакопейним вимогам. Проводиться аналіз на стабільність, розчинність, вологовміст та інші критичні параметри. Допоміжні речовини, такі як карбомер, пропіленгліколь, вода очищена та консерванти, також перевіряються на відповідність заданим стандартам. Приготування основи гелю: основою для гелевої форми є система, створена на основі загущувача (карбомера), розчинника (води) та модифікаторів консистенції. Змішування компонентів здійснюється в спеціалізованих реакторах із використанням мішалок із регульованою швидкістю, що дозволяє забезпечити рівномірне розподілення компонентів і уникнути утворення грудок. Додавання активної речовини: троксерутин вводиться у водну фазу гелю, попередньо розчинену та стабілізовану. На цьому етапі важливо забезпечити повну

гомогенізацію суміші, щоб уникнути утворення зон із різною концентрацією активної речовини. Для цього використовуються гомогенізатори високого ступеня перемішування, які гарантують рівномірність розподілу троксерутину. Фасування та пакування: готовий гель фасується в туби або пластикові контейнери за допомогою автоматизованих ліній. На цьому етапі перевіряється герметичність пакування та точність дозування, що є важливими для збереження стабільності препарату протягом усього терміну придатності. Однією з особливостей виробництва гелевих форм є вимога зменшення ризику мікробної контамінації. Для цього в цехах використовується система контролюваного середовища, а персонал працює в спеціальному захисному одязі.

Контроль якості є невід'ємною частиною виробництва гелів із троксерутином. На етапі підготовки сировини проводяться такі дослідження, як ідентифікація, визначення вмісту основної речовини, аналіз чистоти. У процесі виробництва здійснюється моніторинг ключових параметрів: в'язкості гелю, рН середовища, рівномірності розподілу активної речовини.

Для підвищення ефективності виробництва на сучасних фармацевтичних підприємствах впроваджуються інноваційні рішення. Використання сучасних поліфункціональних гомогенізаторів, оснащених декількома перемішувачами, дозволило значно скоротити час змішування та зменшити ризик утворення агрегатів у гелі. Автоматизація процесу фасування забезпечує не лише точність дозування, але й зниження витрат матеріалів за рахунок зменшення кількості відходів та втрат.

Препарати троксерутину, особливо у формі гелів, демонструють високу ефективність у лікуванні захворювань венозної системи. Механізм дії троксерутину базується на його здатності зміцнювати судинні стінки, знижувати проникність капілярів і зменшувати запальні процеси. Гелеві форми є оптимальними для місцевого застосування, оскільки дозволяють активній речовині проникати у шкіру безпосередньо до уражених ділянок, забезпечуючи швидкий терапевтичний ефект. Пацієнти відзначають зручність застосування гелевої форми завдяки її легкому нанесенню, швидкому поглинанню та відсутності жирних слідів. Завдяки локальній дії знижується ймовірність виникнення системних побічних ефектів, що робить препарат безпечним навіть для тривалого застосування.

Розширення процесів контролю, впровадження інновацій та дотримання екологічних стандартів дозволяють гарантувати якість, безпеку та ефективність гелів із троксерутином.

Висновки. Результати дослідження підтверджують важливість комплексного підходу до виробництва гелів із троксерутином. Оптимізація технологічних процесів, впровадження інноваційних рішень та суворий контроль якості дозволяють забезпечити високу ефективність і безпеку препарату. Перспективи подальших досліджень пов'язані з удосконаленням рецептури гелів, розробкою нових комбінацій із троксерутином та розширенням сфери застосування препарату.