

**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 ТАБЛЕТОК «ФЛАМІДЕЗ»**

№ 10 НА ПАТ «ХФЗ «ЧЕРВОНА ЗІРКА» М. ХАРКІВ»

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм19(5,5з)-02
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Катерина СОВГИР

Керівник: доцент закладу вищої освіти
кафедри промислової технології ліків
та косметичних засобів,

к.фарм.н., доцент Сергій ТРУТАЄВ

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

Харків – 2025 рік

АНОТАЦІЯ

Автором кваліфікаційної роботи запропоновано організацію виробництва сучасного комбінованого препарату, який містить парацетамол, диклофенак калію та серратіопептидазу. Розроблено та наведено комплекс заходів необхідних для реалізації мети роботи, а саме, технологічні розрахунки, опис обладнання в технологічному процесі, елементи виробничої рецептури та інші складові.

Робота складається з наступних частин: аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідація технологічного процесу, опис технологічного процесу, загальні висновки, список використаних джерел та додатків. Загальний обсяг роботи 62 сторінки, містить 7 таблиць, 4 рисунків, 34 джерел літератури.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби, таблетка, тверда лікарська форма, технологія, GMP, промислове виробництво.

ANNOTATION

The author of the qualification work proposed the organization of the production of a modern combined drug containing paracetamol, diclofenac potassium and serratiopeptidase. A set of measures necessary for the implementation of the work goal has been developed and presented, namely, technological calculations, a description of the equipment in the technological process, elements of the production recipe and other components.

The work consists of the following parts: analytical review, technological calculations, production recipe, characteristics of the production site, validation of the technological process, description of the technological process, general conclusions, list of sources and appendices used. The total volume of the work is 62 pages, contains 7 tables, 4 figures, 34 sources of literature.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, tablet, solid dosage form, technology, GMP, industrial production.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	8
1.1 Таблетка, як сучасна лікарська форма.....	8
1.2 Нестероїдні протизапальні засоби	12
2.3 Діючі речовини.....	15
2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ.....	19
2.1 Розрахунок матеріального балансу серії.....	19
2.2 Визначення і розрахунок обладнання.....	23
2.2.1 Вибір обладнання та розрахунок часу технологічних операцій.....	23
2.2.2 Специфікація та апаратурна схема виробництва.....	26
2.2.3 Розрахунок витрат електроенергії.....	31
2.3 Характеристика основного апарат.....	32
3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА.....	35
3.1. Характеристика готової продукції	35
3.2. Схема виробництва	37
3.3 Короткий опис технології одержання препарату	38
3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва	39
3.5. Документація якою керуються при проведенні технологічного процесу	40
3.6 Контроль сировини, яка використовується у виробництві	42
3.7 Підготовка приміщень до роботи	43
3.8 Підготовка обладнання та його очистка після роботи.....	44
4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ.....	45
5. ВАЛІДАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ.....	50
6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ.....	55
ВИСНОВКИ.....	62
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	63
ДОДАТКИ.....	67

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

GMP – належна виробнича практика;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
ВКЯ – відділ контролю якості;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДФУ – державна фармакопея України;
ЛЗ – лікарський засіб;
МБК – мікробіологічний контроль;
МКЯ – методики контролю якості;
НПЗЗ - нестероїдні протизапальні засоби;
ПВС – протокол виробництва серії;
ППС – протокол пакування серії;
СРМ – стандартна робоча методика;
ТІ – технологічна інструкція;
ТП – технологічний процес;
ЦОГ – циклооксигеназа;
ШКТ- шлунково-кишковий тракт.

ВСТУП

Актуальність теми. Актуальність застосування нестероїдних протизапальних засобів у сучасній медицині зумовлена їхньою широкою популярністю в лікуванні больових синдромів різного генезу. Біль є однією з найчастіших причин звернення пацієнтів за медичною допомогою, супроводжуючи як гострі стани, такі як травми та запалення, так і хронічні захворювання, зокрема патології опорно-рухового апарату, неврологічні розлади та онкологічні процеси. У цьому контексті НПЗЗ є одними з найбільш вживаних лікарських засобів для симптоматичного полегшення болю.

Поряд із знеболювальною дією, НПЗЗ також мають протизапальні та жарознижувальні властивості, що розширює спектр їхнього застосування в медицині, включаючи ревматологію, травматологію, неврологію, хірургію та ін. Така багатогранність дії робить НПЗЗ важливим інструментом у лікуванні широкого кола захворювань.

Збільшення тривалості життя, зростання частки літніх людей у світовій популяції, вплив сучасного способу життя, що характеризується малорухливістю, надмірною вагою та підвищеним рівнем стресу призводить до збільшення поширеності хронічних захворювань, зокрема захворювань опорно-рухового апарату, таких як остеоартрит, ревматоїдний артрит та інші. Ці захворювання часто супроводжуються болем та запаленням, що зумовлює підвищений попит на НПЗЗ для симптоматичного лікування. Це створює стабільний та зростаючий ринок для виробників НПЗЗ.

Сьогодні розвиток системи охорони здоров'я, покращення діагностичних методів та розширення доступу до медичної допомоги у різних країнах світу сприяють своєчасному виявленню та лікуванню захворювань, що потребують застосування НПЗЗ. Це також сприяє зростанню ринку НПЗЗ, оскільки більше пацієнтів отримують необхідне лікування.

Однак, незважаючи на їхню доведену ефективність, застосування НПЗЗ пов'язане з ризиком розвитку серйозних побічних ефектів, зокрема ураження шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та нирок. Цей аспект

підкреслює важливість постійного дослідження безпеки застосування та пошуку шляхів мінімізації негативного впливу на організм.

Фармацевтична наука безперервно працює над розробкою нових поколінь НПЗП з покращеним профілем безпеки та фармакокінетичними властивостями. Крім того, важливим аспектом є підвищення обізнаності пацієнтів щодо правил застосування НПЗП, потенційних побічних реакцій. Це дозволяє уникнути самолікування та мінімізувати ризики, пов'язані з неправильним вживанням препаратів.

Мета роботи. Обґрунтувати доцільність організації нового для виробника лікарського засобу та навести комплекс рішень необхідних для впровадження у виробництво.

Завдання дослідження:

1. Визначити актуальність використання таблеток, як сучасної лікарської форми, провести всебічний огляд джерел з метою їх актуалізації використання в терапії різних хворобливих станів;
2. Провести огляд сучасного розуміння використання в фармакотерапії препаратів з групи НПЗП, стан та перспективи використання;
3. З метою організації виробництва провести дослідження технологічних аспектів виробництва таблеток, провести розрахунки виробничих параметрів та аналіз наявного обладнання,
4. Розробка схем виробництва, таких як, апаратурна схема, технологічна блок-схема, схема виробничої ділянки та основного апарату.
5. Розробка виробничої рецептури за кількісним складом препарату для виробництва серії та технологічні інструкції.

Об'єкт дослідження. Проведення організаційних заходів з впровадження у виробництво нового для виробника препарату.

Предмет дослідження. Лікарський засіб у вигляді таблеток з комбінованим складом на основі парацетамолу, диклофенаку калію, серратіопептидази;

Методи дослідження. Абстрагування, аналіз, синтез, логічний підхід, оцінка інформації та розрахунковий.

Практичне значення отриманих результатів. Організація виробництва нового препарату стимулює перегляд та аналіз поточних виробничих процесів з метою їх оптимізації та підвищення ефективності. Це створює необхідні передумови для успішної інтеграції нових технологій та розширення асортименту продукції виробником.

Апробація результатів дослідження і публікації: участь у V Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE» 10-11 грудня 2024 р. з представленням доповіді на секційному засіданні кафедри Промислової технології ліків та косметичних засобів: «Вивчення доцільності організації виробництва таблеток комбінованого складу з групи нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби».

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи: робота складається з наступних частин: аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідація технологічного процесу, опис технологічного процесу, загальні висновки, список використаних літературних джерел та додатків, . Загальний обсяг роботи 62 сторінки, містить 7 таблиць, 4 рисунків, 34 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1 Таблетка, як сучасна лікарська форма

Таблетки – це тверда лікарська форма, яка широко використовується для прийому лікарських препаратів усередину. Їх виробляють шляхом пресування лікарських речовин із додаванням допоміжних компонентів. Таблетки зручні у використанні, мають тривалий термін зберігання та дозволяють точно дозувати активну речовину [1].

Таблетки, як лікарська форма, пройшли довгий шлях розвитку. Їхніми попередниками були суміші з трав, мінералів та інших речовин, які формувалися у вигляді пасти і скочувалися в маленькі кульки. Такі форми, відомі як пігулки, використовувалися ще у Стародавньому Єгипті та Греції. Лікарі змішували порошки з водою, медом або жиром, щоб надати суміші потрібну форму і зробити ліки зручними для застосування [1, 2].

У середні віки аптекарі почали використовувати спеціальні форми з дерева чи металу, щоб стандартизувати розмір пігулок. Однак точного дозування домогтися не вдавалося [3].

Ключовий момент в історії пігулок стався в 1843 році, коли Вільям Брокедон винайшов і запатентував процес пресування порошків у тверді форми. Цей метод дозволив створювати міцні таблетки, які легко зберігалися та транспортувалися. Винахід Брокедона започаткував масове виробництво таблеток [1, 4].

У XX столітті таблетки стали складнішими та різноманітнішими. З'явилися оболонки, які захищали активні речовини, а також таблетки з контрольованим вивільненням, сублінгвальні та шипучі форми. Виробничі процеси були автоматизовані, що підвищило точність дозування та безпеку ліків [1, 5].

Сучасні таблетки – це результат високих технологій. Використовуються методи, такі як тривимірний друк для створення індивідуальних дозувань, а також розробки, що враховують біологічні ритми людини. Таблетки тепер

можуть поєднувати кілька активних речовин в одній формі, роблячи лікування більш ефективним та зручним [6, 7].

Лікарські засоби, включаючи таблетки, капсули, розчини та інші форми, містять у своєму складі як активні, так і допоміжні речовини. Обидва типи компонентів відіграють критично важливу роль у забезпеченні ефективності, безпеки та якості кінцевого фармацевтичного продукту [8].

Таблетка як і кожна інша лікарська форма складається з двох основних елементів: діюча речовина (активна речовина, активний фармацевтичний інгредієнт) – основний лікарський засіб, який забезпечує терапевтичний ефект та допоміжну речовину – забезпечують форму, структуру, органолептичні характеристики та можуть виконувати різні функції [9].

Активна речовина є основним інгредієнтом складу, який має терапевтичний ефект і впливає на організм для досягнення бажаного результату. Це саме та сполука або хімічна речовина, яка забезпечує лікувальну дію, усуваючи симптоми або впливаючи на причини захворювання. Активні речовини проходять ретельні дослідження та тестування, щоб визначити їх ефективність та безпеку. Їх хімічна структура та взаємодії з організмом дозволяють створювати препарати для різних терапевтичних цілей. Якість та стабільність активного компонента безпосередньо впливають на ефективність ліків [10, 11].

Допоміжні речовини являють собою компоненти, які не мають терапевтичної дії, але відіграють роль у процесі виробництва та властивостей лікарського засобу. Допоміжні речовини забезпечують форму, структуру, смак, дозволяють регулювати вивільнення активної речовини, роблячи прийом ліків більш комфортним та передбачуваним [10, 11].

Вплив на формоутворення, забезпечує необхідну форму таблеток, капсул та ін., щоб зробити їх зручними для прийому [1, 2, 8].

Вивільнення активного компонента: дана група допоміжних речовин дозволяє прискорювати чи уповільнювати вивільнення активного компонента

в організмі. Таким чином вони необхідні як для таблеток негайного вивільнення так і для забезпечення пролангованої дії [1, 2, 8].

Додавання коригентів (смак, колір, запах): Допоміжні компоненти можуть використовуватися для покращення споживчих якостей, що особливо важливо при створенні ліків для дітей та людей похилого віку. Усе це може приводити до комплайенсу [1, 2, 8, 13].

Стабілізація формули: допоміжні речовини також забезпечують захист АФІ, запобігають його руйнуванню, забезпечуючи лікам тривалий термін придатності. Слід зазначити, що одна і та ж допоміжна речовина у складі лікарської форми може відповідати за кілька функцій [1, 2, 8]. Поєднання активної речовини та допоміжного компонента має бути строго збалансовано для забезпечення якості у процесі виробництва, окрім того це забезпечує оптимальну біодоступність АФІ [13].

Наприклад, у таблетках, де активна речовина повинна вивільнятися поступово, допоміжні речовини можуть змінювати структуру покриття або змінювати розчинність, щоб ліки потрапляли у певну частину шлунково-кишкового тракту. Окрім того вони відіграють роль у профілактиці побічних ефектів та запобіганні розкладу активної речовини під дією світла, кисню або інших факторів навколишнього середовища [14, 15].

Як приклад наведемо кілька допоміжних речовин та їх функціональне призначення [1, 10]:

- лактоза: часто використовується як наповнювач та допомагає забезпечити стабільність та правильне дозування таблеток;
- мікрокристалічна целюлоза: використовується для надання таблеткам твердості та правильної структури;
- гелева структура та різні пластифікатори: допомагають покращити розчинність активної речовини;
- цукор та підсолоджувачі: полегшують прийом ліків, покращуючи його смак.

– оболонки та покриття: створюють захисний шар, який регулює вивільнення та захищає активну речовину від руйнування.

Таким чином, як активна, так і допоміжна речовина працюють у тісній взаємодії, щоб забезпечити стабільність, безпеку та ефективність лікарського засобу. Таким чином, допоміжні речовини також формують той або інший тип таблетки, які будуть коротко описані далі [10, 16].

Традиційні – розчиняються у шлунку.

Покриті оболонкою – захищають АФІ від руйнування в шлунку, маскують смак.

Шипучі – перед прийомом необхідно розчинити у воді.

Сублінгвальні – розміщуються під язиком для швидкого всмоктування в кров.

Повільного вивільнення (пролонгованої дії) – забезпечують поступове вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта, що досягається за рахунок різних механізмів, типів та комбінацій допоміжних речовин.

За рахунок простоти та зручності застосування таблетки сьогодні посідають провідне місце у номенклатурі лікарських форм. На цьому слід виділити їх переваги перед іншими лікарськими формами:

- зручність дозування: таблетки містять точну кількість активної речовини, що знижує ризик помилки при прийомі;
- простота у використанні: їх легко транспортувати, зберігати та приймати без необхідності спеціального обладнання чи додаткових засобів;
- тривалий термін придатності: таблетки зазвичай більш стійкі до зовнішніх впливів (світла, температури та вологості) в порівнянні з іншими лікарськими формами, що забезпечує їх стабільність;
- можливість модифікації вивільнення: завдяки оболонкам або спеціальним добавкам таблетки можуть забезпечувати поступове вивільнення активної речовини, покращуючи терапевтичний ефект, знижуючи частоту прийому, зменшуючи ризик побічних ефектів;

- економічність: таблетки простіше та дешевше виробляти масово, що робить їх доступною лікарською формою для більшості пацієнтів.

У деяких випадках переваги таблеток вимагають особливої уваги, що необхідно для досягнення терапевтичного ефекту, що, у свою чергу, тісно пов'язане з особливостями їх застосування. Фармацевту необхідно давати при відпустці також рекомендації щодо правильного способу застосування. До таких рекомендацій слід врахувати наступне [6]:

- таблетки зазвичай запивають достатньою кількістю води;
- деякі види таблеток (наприклад, з оболонкою) не можуть змінювати форму (розкушувати, розжовувати), щоб не порушити їхню дію;
- сублінгвальні або розчинні таблетки застосовують строго за інструкцією з медичного застосування.

1.2 Нестероїдні протизапальні засоби

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є великою і широко застосовуваною групою лікарських препаратів, об'єднаних здатністю комплексного впливу на організм людини. Цей вплив включає полегшення больових відчуттів, зниження підвищеної температури тіла і придушення запальних процесів. Принципова відмінність НПЗЗ від стероїдних протизапальних препаратів, таких як глюкокортикостероїди, полягає у відсутності в їх хімічній структурі стероїдного ядра. Ця відмінність обумовлює особливості їхньої фармакологічної дії та профіль побічних ефектів.

Механізм дії НПЗЗ заснований на інгібуванні активності ферментів циклооксигеназ, що позначаються як ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Ці ферменти відіграють ключову роль у синтезі простагландинів – речовин, які беруть участь у формуванні больового синдрому, розвитку запальної реакції та регуляції температури тіла. При цьому важливо відзначити, що ЦОГ-1 виконує низку важливих фізіологічних функцій, включаючи захист слизової оболонки шлунка та регуляцію агрегації тромбоцитів. У той же час ЦОГ-2 активується

переважно в осередках запалення та відповідає за синтез простагландинів, що викликають біль та запалення. Розробка селективних інгібіторів ЦОГ-2 дозволила створити препарати, які мають переважно протизапальну дію з меншим ризиком розвитку побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту.

Сфера застосування НПЗЗ досить широка і охоплює різні стани, що супроводжуються болем та запаленням. До них відносяться, зокрема, такі захворювання, як остеоартроз, ревматоїдний артрит, різні форми болю в спині, головний і зубний біль, болючі менструації, а також болючі синдроми, що виникають після травм. Завдяки жарознижувальному ефекту НПЗЗ також застосовуються для зниження підвищеної температури тіла при лихоманці.

Незважаючи на широке застосування та доступність, НПЗЗ мають ряд протипоказань і можуть з значною частотою викликати небажані побічні ефекти. До протипоказань відносяться виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки в стадії загострення, шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі, тяжкі порушення функції нирок і печінки, серцева недостатність, період вагітності (особливо третій триместр) та індивідуальна непереносимість. З іншого боку, необхідно враховувати можливість розвитку алергічних реакцій.

Серед найпоширеніших побічних ефектів можна виділити порушення з боку шлунково-кишкового тракту, що проявляються болями в животі, нудотою, печією, а в серйозніших випадках – утворенням виразок та кровотеч. Також можливе підвищення артеріального тиску, погіршення функції нирок та інші небажані реакції. У зв'язку з цим застосування НПЗЗ повинно здійснюватися з урахуванням рекомендацій лікаря або фармацевта, з дотриманням рекомендованих дозувань та з урахуванням можливих взаємодій з іншими лікарськими препаратами. Особливу увагу слід приділяти застосуванню НПЗЗ у пацієнтів похилого віку, оскільки у них ризик розвитку побічних ефектів зазвичай вище.

Шлях появи препаратів, що в подальшому були поєднані в групу НПЗЗ вважають, що розпочався з стародавніх часів з саліцилатів. Важається, що задовго до нашої ери люди інтуїтивно використовували природні джерела, що містять саліцилати (наприклад, кору верби), для полегшення болю та зменшення проявів лихоманки. Цей етап вважають відправною точкою в історії НПЗЗ, хоча тоді ще не було наукового розуміння їхньої дії та і самої назви сполук – саліцилати.

Хронологічно відкриття саліцилатів, появу аспірину, дослідження його механізму дії, розробка нових НПЗЗ включає наступні етапи:

- 1763 – перше документальне свідчення про жарознижувальні властивості кори верби, представлене Едвардом Стоуном;
- 1828 – виділення саліцину з кори верби Раффаеле Піріа;
- 1838 – одержання саліцилової кислоти Раффаеле Піріа;
- 1874 – початок медичного застосування саліцилової кислоти для лікування ревматизму, що стало важливим кроком у створенні сучасних НПЗЗ;
- 1897 – синтез аспірину Феліксом Хоффманном в компанії Bayer, що стало справжньою революцією у лікуванні болю та запалення;
- 1899 – вихід аспірину на фармацевтичний ринок, він займає місце "золотого стандарту" серед НПЗЗ;
- 1971 – Джоном Вейн описав механізм дії аспірину, який пов'язаний з інгібуванням синтезу простагландинів, що дозволило зрозуміти, як працюють НПЗЗ на молекулярному рівні та покласти шлях для розробки нових препаратів. За це відкриття він отримав Нобелівську премію (1982);
- 1960-1980 р. – проводиться активна розробка та впровадження у клінічну практику нових НПЗЗ, відомих як ібупрофен, диклофенак, напроксен, індометацин та інші. Ці препарати відрізнялися за силою дії, тривалістю ефекту але і спектром побічних ефектів;
- У 1990-х р. – відкриття ЦОГ-1 та ЦОГ-2, що дозволило краще зрозуміти механізм дії НПЗЗ та розробити більш селективні препарати;

– кінець 1990-х – початок 2000-х – поява на ринку селективних інгібіторів ЦОГ-2, таких як целекоксиб і рофекоксиб. Передбачалося, що ці препарати матимуть менше побічних ефектів з боку ШКТ.

Однак окрім позитивних сторін на початок 2000-х років було виявлено серйозні кардіоваскулярні ризики, пов'язані з деякими селективними інгібіторами ЦОГ-2, що призвело до відкликання ряду препаратів з світового фармацевтичного ринку.

Сьогодні продовжуються дослідження щодо створення нових НПЗЗ з покращеним профілем безпеки та ефективності, а також щодо вивчення довгострокових ефектів існуючих препаратів. Підтримується один з сучасних напрямів пов'язаний з персоналізованим підходом до призначення НПЗЗ з урахуванням індивідуальних факторів ризику для кожного окремого пацієнта.

2.3 Діючі речовини

Фламідез – лікарський засіб, який входить у фармакологічну групу нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби, має код АТС М01А В55. У своєму складі містить 3 діючі речовини парацетамол, диклофенак калію, серратіопептидаза. Їх властивості наводимо далі.

Парацетамол – один із найпоширеніших і доступних безрецептурних лікарських засобів, призначених для полегшення болю та зниження підвищеної температури тіла. Він відноситься до групи анальгетиків-антипіретиків і широко застосовується як у монотерапії, так і у складі комбінованих препаратів, зазвичай, від застуди та грипу.

Механізм дії парацетамолу, хоч і вважається добре вивченим, він досі не розкритий повністю. Основна гіпотеза полягає в тому, що він впливає на центр терморегуляції в гіпоталамусі, знижуючи вироблення простагландинів у ЦНС. Простагландини – це біологічно активні речовини, що відіграють важливу роль у розвитку больових відчуттів, запальних реакцій та лихоманки. Важливо відзначити, що, на відміну від НПЗЗ, таких як ібупрофен або диклофенак, парацетамол дуже слабо впливає на периферичні тканини, де безпосередньо

протікає запальний процес. Це пов'язано з тим, що у вогнищах запалення присутні ферменти пероксидази, які нейтралізують здатність парацетамолу інгібувати ЦОГ. Саме тому парацетамол ефективний в основному як жарознижувальний і знеболюючий засіб, але він не має вираженої протизапальної дії.

Парацетамол ефективно справляється з підвищеною температурою при різних інфекційних та запальних захворюваннях, таких як ГРВІ, грип, дитячі інфекції. Він також допомагає полегшити головний, зубний, м'язовий біль, невралгії, болі в суглобах та інші види болю слабкої та помірної інтенсивності.

Препарат доступний у різноманітних ЛФ: таблетки, капсули, розчинні порошки, сиропи, суспензії, ректальні супозиторії. Це дозволяє підібрати оптимальну ЛФ для пацієнтів різного віку, від немовлят до літнього віку. Дозування парацетамолу розраховується залежно від віку та ваги пацієнта і має суворо відповідати інструкціям щодо застосування.

Незважаючи на безрецептурний відпуск, парацетамол вимагає відповідального застосування та дотримання рекомендованих дозувань. Перевищення максимальної добової дози може призвести до серйозного токсичного ураження печінки. Відповідно особливої обережності вимагає застосування пацієнтами із вже наявними захворюваннями печінки та нирок, а також при одночасному прийомі інших ЛЗ.

Диклофенак калію – нестероїдний протизапальний засіб, який ефективно справляється з болем та запаленням. Відмінною особливістю калієвої солі диклофенаку є більш швидке всмоктування порівняно з натрієвою сіллю, що забезпечує більш швидке настання терапевтичного ефекту. Історія створення цього препарату розпочалася у 1966 році в лабораторіях компанії Geigy, яка згодом стала частиною Novartis. Саме тоді, у ході досліджень, спрямованих на пошук нових протизапальних засобів, було синтезовано диклофенак натрію, який став основою для подальшої розробки калієвої солі з покращеними фармакокінетичними характеристиками.

Механізм дії диклофенаку калію, як і інших НПЗЗ, пов'язаний з пригніченням активності ферменту ЦОГ, який відіграє ключову роль у синтезі простагландинів. Диклофенак інгібує обидві ізоформи ЦОГ, але виявляє велику селективність по відношенню до ЦОГ-2, що пояснює його виражену протизапальну та знеболювальну дію.

Диклофенак калію знаходить широке застосування для полегшення болю та запалення при різних захворюваннях та станах. До них відносяться ревматичні захворювання, такі як ревматоїдний артрит, остеоартроз та анкілозуючий спондиліт, болі в спині, у тому числі люмбаго та ішіас, болі після травм та операцій, болючі менструації та напади мігрені. Завдяки швидкому всмоктуванню, він часто використовується для усунення гострих больових синдромів, коли потрібне швидке полегшення болю.

Диклофенак калію використовується у різних лікарських формах, включаючи таблетки, капсули, порошки для приготування розчинів, розчини для ін'єкцій, а також гелі та мазі для місцевого застосування на шкіру. Вибір конкретної форми випуску визначається лікарем залежно від клінічної ситуації та індивідуальних потреб пацієнта. Дозування диклофенаку калію також встановлюється лікарем індивідуально, виходячи з характеру захворювання, віку та загального стану пацієнта. Важливо суворо дотримуватись рекомендацій лікаря та інструкції щодо застосування препарату.

До протипоказань відносяться загострення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, наявність в анамнезі шлунково-кишкових кровотеч, тяжкі порушення функції печінки та нирок, серцева недостатність, вагітність, особливо у третьому триместрі, індивідуальна непереносимість препарату та так звана «аспіринова астма». Серед можливих побічних ефектів найчастіше зустрічаються порушення з боку ШКТ, такі як біль у животі, нудота, блювання, печія, діарея або запор. При тривалому застосуванні диклофенаку калію, як і інших нестероїдних протизапальних засобів, підвищується ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Serratia протеолітичний фермент, що отримується з непатогенної бактерії *Serratia marcescens*, що мешкає в кишківнику шовкопряда. Цей фермент має виражені протизапальні, протинабрякові та фібринолітичні властивостями. Цікаво відзначити, що шовкопряд використовує цей фермент для розчинення свого кокона під час вилуплення.

Механізм дії серратіопептидази багатогранний. Вона здатна розщеплювати брадикінін, гістамін та серотонін – речовини, що беруть участь у розвитку запальної реакції та набряку. Зменшуючи концентрацію цих медіаторів запалення, серратіопептидаза сприяє зниженню набрякості тканин та полегшенню болю. Крім того, серратіопептидаза впливає на фібриноліз, сприяючи розчиненню тромбів та поліпшенню мікроциркуляції у вогнищі запалення. Важливо, що серратіопептидаза діє вибірково, розщеплюючи лише пошкоджені тканини і впливаючи на живі клітини.

Серратіопептидаза застосовується в різних галузях медицини для лікування широкого спектру захворювань та станів, що супроводжуються запаленням та набряком. Вона використовується в хірургії для зменшення набряку та прискорення загоєння після операцій та травм, у травматології – для розсмоктування гематом та зменшення больового синдрому, в оториноларингології – при синуситах та інших запальних захворюваннях ЛОР-органів, а також в інших галузях медицини, де необхідно зменшити запалення та набряк.

Препарати серратіопептидази доступні в різних формах випуску, включаючи таблетки, капсули та порошки для приготування розчинів. Незважаючи на те, що серратіопептидаза зазвичай добре переноситься, в деяких випадках можливі побічні ефекти, такі як дискомфорт у шлунку, нудота, блювання, діарея або алергічні шкірні реакції. Перед застосуванням препаратів серратіопептидази необхідно проконсультуватися з лікарем, особливо за наявності хронічних захворювань або інших лікарських засобів.

РОЗДІЛ 2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

2.1 Розрахунок матеріального балансу серії

Матеріальний баланс у фармацевтичному виробництві – це облік та зіставлення кількості вихідних матеріалів, проміжних продуктів, готової продукції, відходів та втрат на кожному етапі виробничого процесу. Він є важливим інструментом контролю ефективності виробництва, виявлення втрат і забезпечення відповідності вимогам GMP.

Основна ідея матеріального балансу у тому, що кількість речовини залишається постійною. Це означає, що сума кількості вихідних матеріалів повинна дорівнювати сумі кількості готової продукції, побічних продуктів, відходів і втрат. Таким чином найпростіше рівняння матеріального балансу виглядає так:

«Сировина = Готова продукція + Побічні продукти + Відходи + Втрати»

- Сировина – кількість матеріалів, що надійшли у виробничий процес;
- Готова продукція – кількість виробленого кінцевого продукту, що відповідає встановленим стандартам якості;
- Побічні продукти – небажані речовини, що можуть утворюватися в процесі виробництва;
- Відходи – матеріали, які не можуть бути використані у подальшому виробництві та підлягають утилізації;
- Втрати – різниця між кількістю вихідної сировини та сумою готової продукції, побічних продуктів та відходів. Втрати можуть бути пов'язані з технологічними процесами (наприклад, випаровування, залишки на обладнанні та ін.).

Таким чином, матеріальний баланс дозволяє відстежувати вихід готової продукції на кожному етапі виробництва та виявляти відхилення від норми. Аналіз матеріального балансу допомагає встановити причини втрат та вжити заходів щодо їх мінімізації. На основі даних матеріального балансу можна

оптимізувати технологічні параметри та знизити витрати сировини. Ведення матеріального балансу є обов'язковою вимогою GMP. Це необхідно для забезпечення простежуваності продукції, контролю якості та запобігання помилкам. Відповідно такий контроль у вигляді матеріального балансу впливає на економічну ефективність виробництва, дозволяючи знизити витрати на сировину та мінімізувати втрати.

У зв'язку з суворими вимогами до якості продукції, у фармацевтичному виробництві висуваються високі вимоги до точності обліку та вимірювання. Важливо враховувати втрати як на кінцевому етапі, так і на кожній стадії виробництва. Методи обліку мають бути забезпеченні достовірними даними.

Матеріальний баланс є невід'ємною частиною системи управління якістю у фармацевтичному виробництві. Його правильне ведення дозволяє забезпечити ефективність виробництва, мінімізувати втрати та гарантувати відповідність продукції встановленим стандартам.

Для проведення розрахунків сформуємо кількості у відповідності до завдання кваліфікаційної роботи. За умови завдання необхідно виробити 150 тис. таблеток. Таким чином отримуємо наступне:

- маса однієї таблетки – 0,715 г;
- таблеток – 150.000 шт;
- маса серії таблеток – 107.250 кг;
- блістерів – 15.000 шт (по 10 таблеток);
- пачок – 5.000 шт (по 3 блістери);
- ящик – 50 шт (по 100 пачок).

Для формування таблиці матеріального балансу серії необхідно провести розрахунки з використання сировини і напівпродуктів на кожній стадії технологічного процесу. Використовувати загальні втрати не є доцільним оскільки кожний вид сировини може не використовуватися у всіх технологічних операціях. Матриця використання сировини та напівпродуктів з урахуванням витрат по стадіям наведена в таблиці 2.1. Матеріальний баланс серії представлено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Матеріальний баланс серії

ВИКОРИСТАНО			ОТРИМАНО		
<i>Сировина</i>	Кількість		<i>Готовий продукт</i>	Кількість	
	кг	шт		кг	шт
Парацетамол	76,5	-	Таблетки фламідез	100,0	150.000
Диклофенак калію	7,65	-	У пачці №30	-	5.000
Серратіопептидаза	2,295	-	Ящик	-	50
МКЦ	2,754	-	<i>Втрати</i>	2,138	-
Повідон	1,836	-	-	-	-
Крохмаль кукурудзяний	14,229	-	-	-	-
Натрію кроскармелоза	0,490	-	-	-	-
Магнію стеарат	0,031	-	-	-	-
Тальк	2,570	-	-	-	-
Гіпромелоза	0,334	-	-	-	-
Макрогол	0,243	-	-	-	-
Тартразин	0,334	-	-	-	-
Титану діоксид	0,122	-	-	-	-
<i>Матеріали</i>	-	-	-	-	-
Плівка ПВХ	100	-	Плівка ПВХ	-	1,143
Фольга ал.	10	-	Фольга ал.	-	0,07
Пачка	-	5.050	Пачка	-	50
Лист з медичного застосування	-	5.050	Лист з медичного застосування	-	50
Групова етикетка	-	55	Групова етикетка	-	5
Ящик	-	55	Ящик	-	5
Всього (без урахування матеріалів:	107,250	-	Всього (без урахування матеріалів:	109,388	-

2.2 Визначення і розрахунок обладнання

2.2.1 Вибір обладнання та розрахунок часу технологічних операцій

Питання підвищення якості життя є надзвичайно важливими для сучасного суспільства. Ключову роль у цьому відіграє розвиток фармацевтичної галузі, зокрема розробка ефективних лікарських препаратів гарантованої якості, вдосконалення технологій та обладнання. Важливими завданнями для української фармацевтики є забезпечення населення доступними ліками та розширення асортименту продукції вітчизняного виробництва.

Для проведення організації виробництва також запропонуємо нову версію обладнання. З метою модернізації цеху з виробництва твердих лікарських форм було розглянуто пропозиції різних виробників фармацевтичного обладнання. Вибір зупинився на компанії Keno Pharma Limited, яка є спеціалізованим постачальником високотехнологічного обладнання з Китаю.

Keno Pharma Limited заснована у 2009 році в Пекіні. Це китайська експортно-імпортна та виробнича компанія, що має понад 10 років досвіду на фармацевтичному ринку Китаю та інших країн. Компанія була створена з метою об'єднання провідних виробників фармацевтичного обладнання в Китаї, а також для розвитку міжнародних торговельних та науково-технічних зв'язків між підприємствами фармацевтичної індустрії в Європі, Азії та країнах СНД. Компанія пропонує широкий спектр обладнання для різних галузей в тому числі і фармацевтичної промисловості. В асортиментному портфелі компанії присутнє обладнання для виробництва твердих лікарських форм, як окремі види обладнання так і виробничі лінії, окрім того сировина і витратні матеріали. Компанія підтримує високі стандарти якості, контролюючи виробничі процеси та обладнання відповідно до вимог GMP та стандартів ISO 9001:2015.

У фармацевтичному виробництві, де якість та ефективність відіграють вирішальну роль, застосовується комплекс високотехнологічного обладнання,

що відповідає стандартам GMP. Одним з перших етапів є фракціонування сипких матеріалів, для чого використовується вібросито. Цей пристрій забезпечує точне розділення сировини на фракції необхідного розміру завдяки просіюванню через сітки з можливістю використання різних розмірів комірок. Високочастотні коливання, що генеруються електромагнітними вузлами, гарантують ефективний та рівномірний процес. Важливо зазначити, що поверхні, які контактують з матеріалом, виготовлені з нержавіючої сталі AISI 316L, що відповідає гігієнічним вимогам. Конструкція сита передбачає швидку заміну екранів та є повністю герметичною, запобігаючи потраплянню пилу. Продуктивність цього обладнання варіабельна від 50 до 300 кг/год.

Наступний етап – змішування матеріалів, для якого використовується V-подібний змішувач. Цей тип змішувачів ефективно працює з двома та більше видами сипких речовин, забезпечуючи однорідність змішування понад 90 % завдяки переміщенню матеріалу в двох напрямках – горизонтальному та вертикальному. Конструкція з несиметричних циліндрів та спеціальний пристрій для покращення змішування сприяють досягненню високої якості кінцевого продукту. Завантаження матеріалу може здійснюватися як вручну, так і автоматично за допомогою завантажувача. Внутрішні та зовнішні поверхні змішувача виконані з полірованої нержавіючої сталі, що відповідає стандартам GMP.

Для формування таблеток використовується таблетковий прес серії ZP, який також може забезпечити подвійне пресування та дозволяє отримувати таблетки різних форм. Конструкція преса відповідає вимогам GMP, робоча зона закрита прозорими дверцятами, панелі виготовлені з нержавіючої сталі, а турель – з нетоксичного сплаву. Продуктивність цього обладнання досягає 85.000 таблеток/год.

Конструкція реактора являє собою вертикальну циліндричну ємність з круглими верхньою та нижньою частинами. Для забезпечення теплового режиму передбачена сорочка та ізоляційний шар. Реактор призначений для проведення різноманітних процесів, включаючи хімічні реакції, перегонку,

кристалізацію, змішування та розділення речовин. Ефективне перемішування забезпечується мішалкою з електроприводом. Залежно від специфіки процесу, реактор може комплектуватися механічною, магнітною або пневматичною мішалкою. Реактор місткістю до 30 л.

Високоефективна машина для нанесення плівкового покриття на таблетки призначена для нанесення різноманітних покриттів на таблетки, драже та інші тверді лікарські форми. Воно здатне наносити водорозчинні плівкові покриття, тонкі органічні покриття та цукровий сироп. Ключовою особливістю даної машини є висока ефективність та наявність автоматичної системи подачі та розвантаження, що мінімізує ризик перехресного забруднення продукту. Процес нанесення покриття відбувається шляхом розпилення покриваючої речовини на поверхню таблеток, що обертаються в спеціальному барабані (або іншому обладнанні для покриття оболонкою). Сушіння нанесеного покриття здійснюється потоком нагрітого до заданої температури та відфільтрованого повітря під негативним тиском. Завдяки цьому покриття висихає практично миттєво, формуючи гладку та рівну плівку на поверхні таблеток. Вантажопід'ємність 150 л.

Завершальним етапом виробничого процесу є пакування готових таблеток у блістерну упаковку за допомогою високошвидкісної блістерної машини з контролером. Завдяки спеціального сервоприводу та зручного інтерфейсу керування процес пакування стає простим та ефективним. Машина повністю відповідає стандарту GMP та забезпечує продуктивність до 80 блістерів за хвилину.

Для автоматичної упаковки блістерів у картонні пачки використовується картонна машина. Цей пристрій автоматично подає та упаковує блістери, виконуючи такі операції, як складання листка-вкладиша, формування та заповнення пачки, друк серійного номера та терміну придатності, а також заклеювання коробки гарячим клеєм. Управління процесом, включаючи введення даних про серію та термін придатності, здійснюється за допомогою сенсорного екрана.

Наповнення ящиків пачками відбувається на пакувальному столі з використанням ручної праці.

Специфікація наведеного обладнання представлено у підрозділі 2.2.2.

Розрахунок часу роботи обладнання представлено у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розрахунок часу роботи обладнання

№	Обладнання	Од. виміру	Продуктивність	Кількість	Час роботи
1	Вібросито	кг/год	200 кг/год	107,250	0,6
2	Змішувач	кг	max 140	0,33	0,4
3	Таблетковий прес	тб/год	max 85 т	150.000	1,8
4	Реактор	л	30	16,95	0,5
5	Машина для покриття оболонкою	≈кг/год	50	107,250	2,145
6	Блістерна машина	бл/год	4.800	15.000	3,2
7	Картонажна машина	пач/год	6.000	5.000	0,9

2.2.2 Специфікація та апаратурна схема виробництва

Специфікація обладнання – це детальний технічний документ, який описує всі технічні вимоги та характеристики певного обладнання. Вона містить інформацію про конструкцію, функціональність, матеріали, продуктивність, габарити, умови експлуатації, стандарти відповідності та інші важливі параметри.

Специфікація обладнання представлена в таблиці 2.4.

Апаратурна схема – це графічне зображення технологічного процесу, що відображає послідовність з'єднання апаратів та обладнання, необхідних для здійснення цього процесу. Вона показує, як сировина перетворюється на кінцевий продукт, проходячи через різні стадії обробки в різних апаратах.

Апаратурна схема виробництва представлена на рис. 2.1.

Таблиця 2.4

Специфікація обладнання

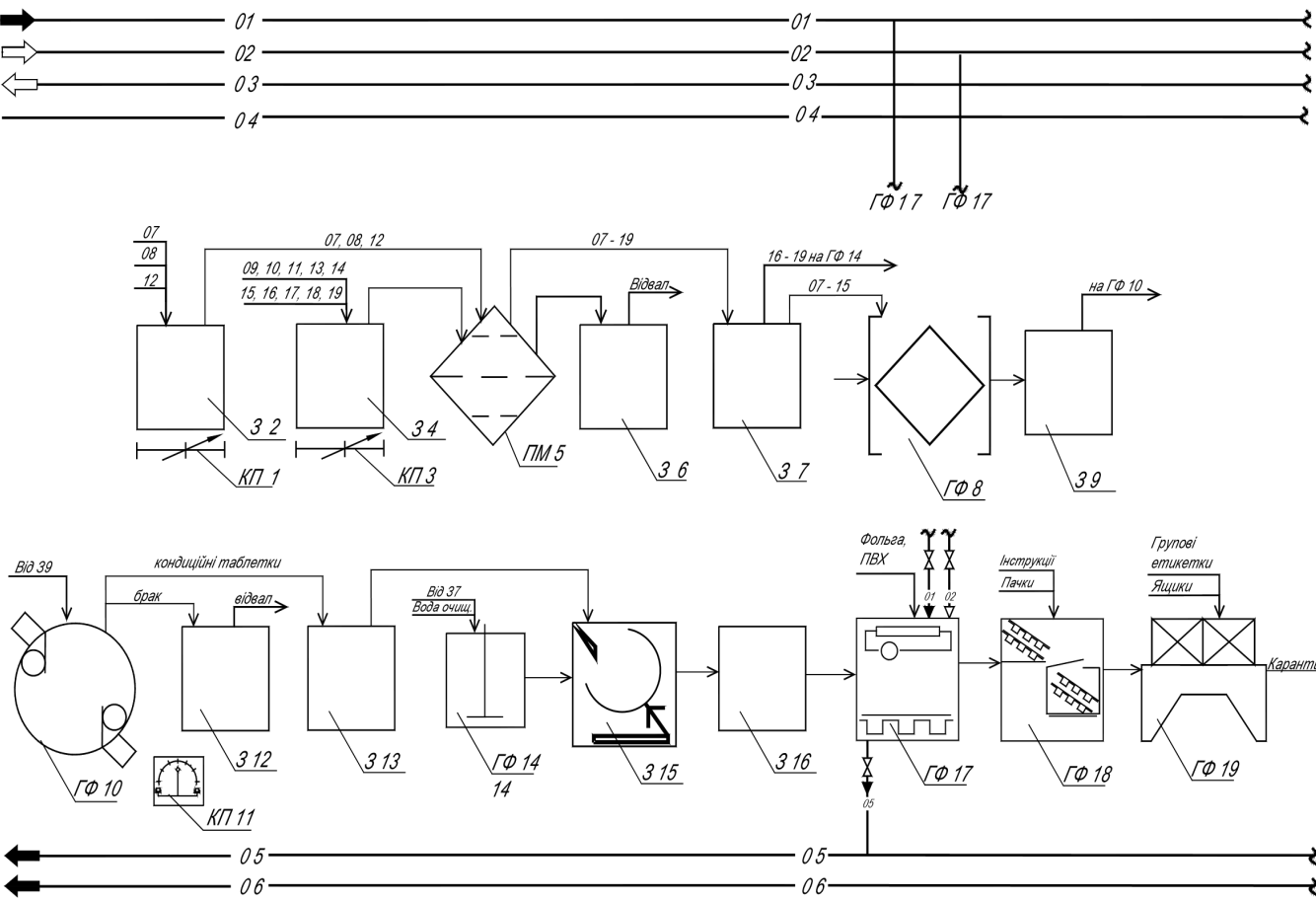
Позиція за схемою	Модель	Найменування	Кіль- кість	Маса кг	При- мітка
1	2	3	4	5	6
КП-1	ТВ1-60-10-(600x700)-12eh	Ваги платформні. Дискретність, гр: 10. Найменша границя зважування, г 200. Найбільша границя зважування, кг: 60. Розмір платформи, мм: 600x700 Виробник: Ttest, Україна	1		збірн і
КП-3	ADT220	Ваги лабораторні. Мах 4200 г. Min 0,5 г. Вибірка маси: Мах Клас точності: II (високий), Нелінійність: $\pm 0,02$ г. Робоча температура: $+10 \div +40$ °C. Час зважування: < 3 с. Інтерфейси та обладнання: RS232C (опція: USB, PS2, годинник, LAN або Wi-Fi) Розмір чаші: 165x165 мм. Габаритні розміри: 215 (235 з ніжками) x345x90 мм. Живлення: ~ 220 В, 50 Гц, 9 Вт / = 12 В, 1,2 А Виробник: AXIS, Україна	1	5	збірн і
ПМ-5	ZS-300	Вібросито. Продуктивність, кг/год: 50-300. Розмір осередків, mesh: 12-200. Потужність двигуна, кВт: 0,55. Швидкість обертання гол. валу, про/хв: 1370. Габарити, мм: 510x510x1290	1	100	AISI 316L
ГФ-8	V-600	Змішувач. Продуктивність, кг/год: 100. Коефіцієнт завантаження: 0,4 Час змішування, хв: 6-10. Загальний об'єм, м ³ : 0,6. Максимальне завантаження, л: 250 Швидкість обертання, об/хв: 15. Потужність двигуна, кВт: 2,2. Розміри, мм: 2500x1220x2420. Висота повороту (h): 2420.	1	550	AISI 316L

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5	6
ГФ-10	ZP-23	Таблетковий прес. Кількість пуансонів: 23 Макс. зусилля пресування: 80 кН Макс. глибина наповнення: 17 мм Макс. діаметр таблетки: 28 мм Макс. Товщина таблетки: 6 мм Кількість оборотів/хв: 14-30 Продуктивність шт/год: 85 тис. Потужність двигуна: 3 кВт Габарити (мм): 1300*1200*1750	1	2000	AISI 316L
КП-11	BTU210	Ваги лабораторні. Мах: 210 г, Min: 0,02 г. Вибірка маси: Мах. Клас точності: II. Повторюваність: $\pm 0,003$ г. Нелінійність: $\pm 0,003$ г. Робоча температура: $+18 \div +33$ °C. Час зважування: < 3 с. Інтерфейси та обладнання: RS232C, USB, PS2, годинник (опція: LAN або Wi-Fi) Габаритні розміри: 185x290x90 мм Живлення: ~220 В, 50 Гц, 6 Вт / = 12 В, 850 А. Виробник: AXIS, Україна	1	1	збірн і
КП-14	FY30	Реактор. Загальний обсяг 30 л. Внутрішній тиск оболонки ≤ 0.2 Мпа, тиск сорочки ≤ 0.3 Мпа, потужність двигуна 2.2 кВт, швидкість 18-200 об/хв, габарити (мм), 900*2200, площа теплообміну 2 м ²	1	250	AISI 316L
КП-15	BG400E	Коатер. Об'єм 400 л, швидкість обертання (про/хв) 1-13, потужність 3 кВт, діаметр покриття (мм) Ф 1580, потужність витяжного блоку 7.5 кВт, споживання повітря (м ³ /год), 10000, потужність камери гарячого повітря 3 кВт, споживання	1	1562	AISI 316L

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5	6
		гарячого потоку повітря (м³/год) 1562 кг, очищене повітря тиск (Мра) ≥ 0.4 , споживання повітря (м³/хв) 1.5, габарити (мм) основне обладнання 2000*1670*2660, Камера фільтрації 1000*900*2300, витяжний блок 1050*1050*2300			
ГФ-17	DPP-260H	Блістерна машина. Частота штампування: AL/PL до 80 шт/хв, AL/AL до 30 шт/хв Макс. Глибина формування AL/PL 22 мм; AL/AL 18 мм Діапазон переміщення, мм: 30-120 Тиск повітря, мПа 0,6-0,8 Споживання повітря: м³/хв 0.25-0.5 Живлення: 380 V 50 Hz кВт: 10 Габарити, мм 4775*760*1620	1	2088	AISI 316L
ГФ-18	WZH-100	Картонажна машина. Макс. продуктивність, пач./хв 100. Пачка: картон 250-350 гр./м² Пачка розміри, мм: (80-180) * (30-85) * (15-50). Лист-вкладиш: папір 60-70 гр./м²; розмір, мм: (130*240)*(90-130). Фальцювання: до 4 разів. Стиснене повітря, мПа: робочий тиск 0.4-0.7; витрата повітря 120-160 л/хв, Ел. напруга 380 V 50 Hz 0.75 кВт	1	1000	AISI 316L
ГФ-19	--	Стіл для пакування, габарити, мм: 2000*1000*800	1	25	AISI 316L
За потреб ою		Ємності технологічні для тимчасового зберігання та транспортування сировини, напівпродукту, готової продукції. Об'єм від 1,0 до 100 л.	За потрі бою		AISI 316L



Таблиця умовних позначень

Умовні позначення		Найменування позначення
Буквене	Графічне	
01		Вода водопровідна
02		Стисле повітря
03		Вакуум
04		Повітря
05		Вода оборотна
06		Каналізація
07		Парацетамол
08		Диклофенак калію
09		Сакхаріопептидаза
10		МКЦ
11		Повідон
12		Крохмаль кукурудзяний
13		Натрію кроскармеллоза
14		Магнію стеарат
15		Тальк
16		Гідромеллоза
17		Макрогол
18		Тартразин
19		Титану діоксид

Перелік елементів схеми

Зона	Поз.	Позначення	Найменування	Кіл.	Примітка
		КП 1, КП 3, КП 11	Ваги	2	
		32, 34, 36, 37	Збірники	3в	
		39, 312, 313	Збірники	потр	
		316	Збірники	ебод	
		ПМ 5	Вібросито	1	
		ГФ 8	Змішувач	1	
		ГФ 10	Таблетковий прес	1	
		ГФ 14	Реактор	1	
		ГФ 15	Машина для покриття оболонкою	1	
		ГФ 17	Машина бістерна	1	
		ГФ 18	Машина картонажна	1	
		ГФ 19	Пакувальний стіл	1	

Рис. 2.1 Апаратурна схема виробництва таблеток «Фламідез»

2.2.3 Розрахунок витрат електроенергії

Розрахунок регламентних норм витрат проводять з кількох важливих причин, які зводяться до таких ключових цілей.

По-перше, регламентні норми витрат є основою для складання бюджетів та фінансових планів, оскільки вони дозволяють прогнозувати майбутні витрати на виробництво продукції або надання послуг, що необхідно для ефективного управління фінансами підприємства.

По-друге, порівняння фактичних витрат з регламентними нормами дозволяє виявити відхилення та аналізувати причини їх виникнення, що допомагає контролювати використання ресурсів, виявляти резерви економії та підвищувати ефективність діяльності.

По-третє, регламентні норми витрат використовуються для обліку витрат та формування звітності, забезпечуючи єдиний підхід до обліку витрат на різних ділянках виробництва та дозволяючи отримувати достовірну інформацію про собівартість продукції.

По-четверте, розрахунок собівартості продукції на основі регламентних норм витрат є важливим етапом ціноутворення, оскільки він дозволяє встановити обґрунтовані ціни на продукцію, які забезпечують рентабельність виробництва.

По-п'яте, регламентні норми витрат можуть бути використані для нормування праці, тобто для визначення необхідного часу на виконання певних операцій, що дозволяє оптимізувати використання робочого часу та підвищувати продуктивність праці.

По-шосте, при оцінці інвестиційних проектів враховуються регламентні норми витрат, що дозволяє прогнозувати економічну ефективність проекту та приймати обґрунтовані інвестиційні рішення.

По-сьоме, регламентні норми витрат можуть впливати на встановлення технічних вимог до сировини, матеріалів, обладнання та технологічних процесів, стимулюючи використання більш ефективних технологій та матеріалів.

На основі інформації з специфікації обладнання та таблиці 2.3 (розрахунок часу роботи обладнання) можна провести розрахунок регламентних норм витрат електроенергії до заданого розміру серії. Результати наведені у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Норми витрати електроенергії

№	Вид обладнання	Витрата електроенергії за специфікацією, кВт/год	Час роботи обладнання, год.	Витрата електроенергії на заявлену серію продукції, кВт
1	Вібросито	0,55	0,6	0,33
2	Змішувач	2,2	0,4	0,88
3	Таблетковий прес	3	1,8	5,4
4	Реактор	2,2	0,5	1,1
5	Машина для покриття оболонкою	13,5	2,145	28,96
6	Блістерна машина	10	3,2	32
7	Картонажна машина	0,75	0,9	0,68
Всього:				69,35

2.3 Характеристика основного апарату

Основним апаратом роботи виступає машина для покриття оболонкою, серії BG400E. Виробник Keno Pharma Limited. Це відомий виробник фармацевтичного обладнання, їх машини серії BG-E мають сучасні функції та відповідають високим світовим стандартам якості.

Машина для нанесення покриття на таблетки BG400E – це тип обладнання, що поєднує сучасний дизайн, високу ефективність, енергозбереження, безпеку, простоту очищення, яке застосовується для покриття таблеток та пігулок (включаючи мікророзміри). Для покриття можуть використовуватися різні розчини, такі як на цукровій основі, для

органічної плівки, водорозчинної плівки, плівкою з повільним та контрольованим вивільненням у галузях фармацевтики, тощо.

Машина дозволяє створювати і налаштовувати програми для виробничого циклу (машинно-персональний інтерфейс), за допомогою якого робочий процес та параметри процесу, такі як негативний тиск та температура, можуть автоматично контролюватись. Програмне забезпечення дозволяє створити легкість в експлуатації, з розумним та передовим процесом під час роботи машини. Комплект машини складається з модулів: основна машина, система очищення, шафа з гарячим повітрям, витяжна шафа та термостатичний змішувальний барабан виготовлені з високоякісної нержавіючої сталі, яка відповідає вимогам GMP фармацевтичного виробництва.

Таблетки у барабані здійснюють складний і постійний рух траєкторією з легким і плавним поворотом і частою зміною в чистому і закритому барабані машини для нанесення покриття. Покриваючі середовища, що перемішуються в барабані з постійною температурою, розпилюються на таблетки через пістолет на вході під дією насоса.

Тим часом гаряче повітря з високим рівнем фільтрації подається через розподільчу повітряну трубу в центрі барабана і протікає через таблетки навколо лопаті вентилятора. Під дією повітря та негативного тиску гаряче повітря випускається з іншого боку розподільної повітряної труби і видаляється після видалення пилу (фільтрації). Таким чином, покриваючі середовища на поверхні таблеток швидко висихають, утворюючи шар міцної, тонкої та гладкої плівки.

Загальний вигляд моделі представлено на рисунку 2.2.

Барабан основної машини має закриту безпористу структуру та оснащений напрямним листом потоку. Таблетки можуть легко і плавно обертатися без фрагментів і сколів на краю барабана завдяки дзеркальному поліруванню його стінки та направляючого листа потоку, що значно підвищує вихід.



Рис. 2.2 Машина для покриття оболонки, серії BG400E

Під час забору повітря трифазна фільтрація, що включає первинну фільтрацію, середню фільтрацію і високу фільтрацію, досягає високого рівня очищення. Під час випуску повітря зниження пилу може досягати 99 %. Оснащена віброгасником, машина знаходиться в нормальному режимі роботи з шумом нижче 75 дБ, що відповідає вимогам щодо охорони праці.

Спеціально розроблена система обміну джерелом повітря забезпечує обмін гарячого та холодного повітря залежно від технологічних вимог. У барабані встановлено вибухозахищене око, щоб чітко бачити весь матеріал у процесі роботи для зручності точного контролю технологічних змін.

Спеціально розроблений розпилювач відрізняється простотою експлуатації та керування відповідними технологічними вимогами, рівномірною щільністю та розміром частинок, рівномірним розпиленням та великою площею розпилення, практичністю регулювання потоку, кута та сектора, економією на заправці, відсутністю витоків та засмічень.

Ефективна машина для нанесення плівкового покриття BG400E отримала позитивні відгуки від користувачів.

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 01/10
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

РОЗДІЛ 3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

3.1 Характеристика готової продукції

Найменування: Фламідез таблетки, в/плів. обол. №30 (10х3).

Категорія: лікарський засіб групи нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби, код АТХ M01A B55.

Реєстраційне посвідчення: UA/7061/01/01.

Опис: таблетки жовтого кольору, подовженої форми, з рискою, вкриті оболонкою. Склад лікарського засобу наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Склад лікарського засобу «Фламідез»

Сировина	Код сировини	Відповідність НД	Склад на 1 таблетку		Кількість на серію, кг
			г	%	
Парацетамол	01.847	АНД-АФІ-847	0,5	69,93	76,5
Диклофенак калію	02.094	АНД-АФІ-094	0,05	6,99	7,65
Серратіопептидаза	03.981	АНД-АФІ-981	0,015	2,10	2,295
МКЦ	04.033	СП-ДР-085	0,018	2,52	2,754
Повідон	05.038	СП-ДР-455	0,012	1,67	1,836
Крохмаль кукурудзяний	06.083	СП-ДР-235	0,093	13,01	14,229
Натрію кроскармелоза	07.028	СП-ДР-252	0,0032	0,44	0,490
Магнію стеарат	08.923	СП-ДР-477	0,0002	0,03	0,031
Тальк	09.982	СП-ДР-352	0,0168	2,35	2,570
Гіпромелоза	10.934	СП-ДР-568	0,0022	0,31	0,334
Макрогол	11.940	СП-ДР-758	0,0016	0,23	0,243
Тартразин	12.954	СП-ДР-	0,0022	0,03	0,334
Титану діоксид	13.923	СП-ДР-	0,0008	0,12	0,122
Всього:			0,715	100	109,388

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 02/10
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

Лікарський засіб «Фламідез» застосовується для полегшення болю та запалення. Його рекомендують при різних станах, зокрема: післяопераційні та посттравматичні больові синдроми, що супроводжуються запаленням; біль у м'язах і кістках, що виникає при підвищеній температурі тіла; запальні захворювання суглобів, такі як ревматоїдний артрит та остеоартрит; запальні процеси з больовим синдромом при гінекологічних захворюваннях; запалення при синуситах; запальні захворювання сечовивідних шляхів, такі як цистит та епідидиміт; біль після стоматологічних втручань, наприклад, видалення зуба; альвеолярний абсцес; як допоміжний засіб у комплексному лікуванні інфекційно-запальних захворювань ЛОР-органів, що супроводжуються вираженим болем та запаленням.

Фламідез приймають всередину, після їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини (рекомендовано близько 200 мл).

Рекомендовані дози.

Дорослим призначають по 1 таблетці 2-3 рази на добу, залежно від інтенсивності симптомів. *Дітям* віком від 14 років рекомендується приймати по 1 таблетці 1-2 рази на добу.

Максимальний знеболювальний ефект від однієї таблетки зазвичай настає через 30 хвилин – 2 години після прийому та триває протягом 4-6 годин.

Побічна дія.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, втрата апетиту (анорексія), здуття живота (метеоризм), запори або діарея, ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, спричинені прийомом НПЗЗ, що можуть проявлятися у вигляді почервоніння слизової оболонки (еритема), крововиливів, ерозій та виразок, а також гострі медикаментозні ерозії та виразки.

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 03/10
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

3.2 Схема виробництва

Схема виробництва, яка включає основні виробничі стадії представлена на рис. 3.1

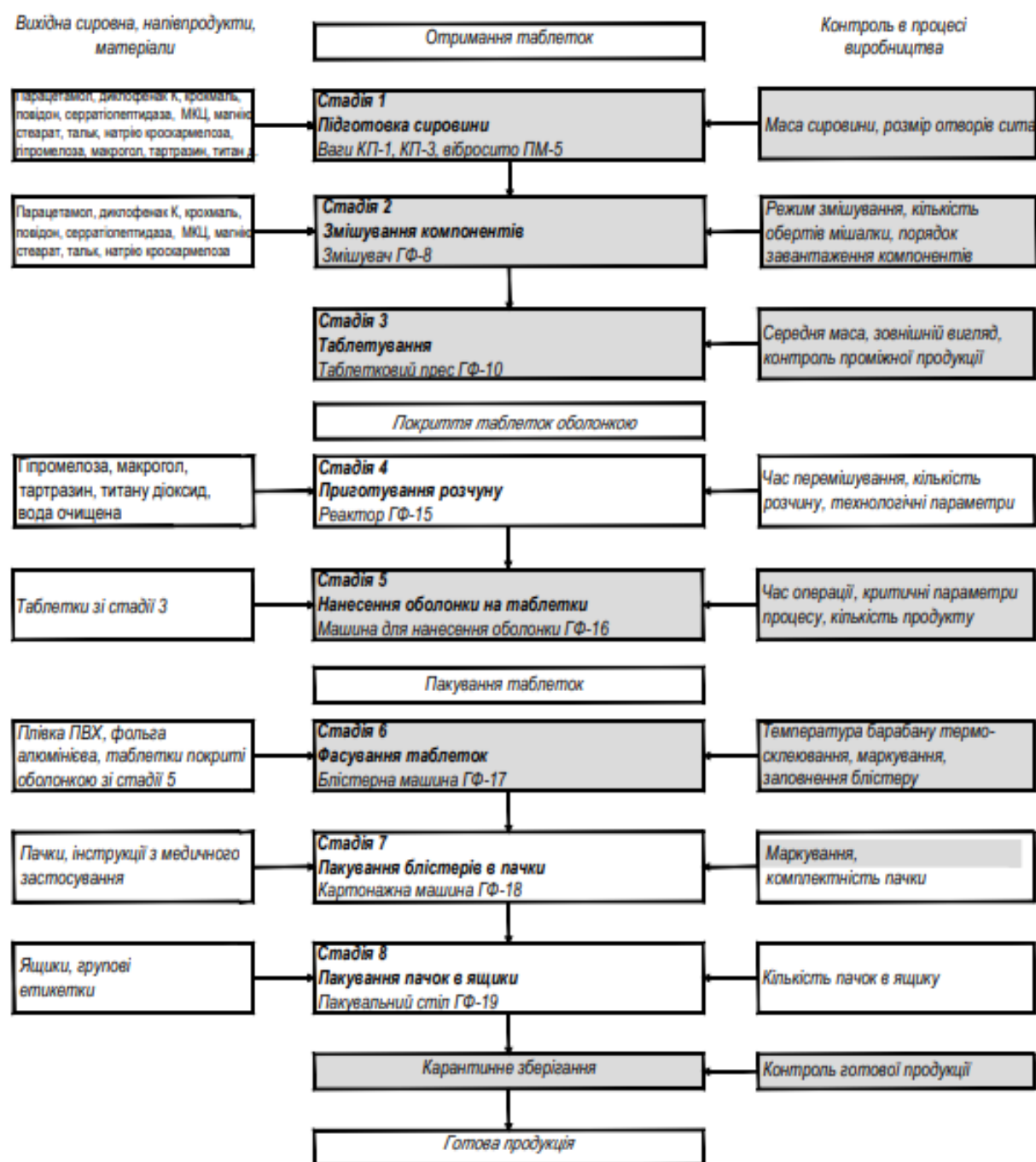


Рис. 3.1 Блок-схема виробництва таблеток «Фламідез»

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 04/10
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

3.3 Короткий опис технології одержання препарату

Виробництво препарату регламентується технологічною інструкцією та інструкцією з пакування, має відповідати технічному регламенту ділянки виробництва таблеток, вкритих оболонкою, цеху ТЛФ (ТР 63-982364293-20).

Процес виробництва таблеток, вкритих оболонкою, відбувається наступним чином. На початковому етапі всі компоненти ЛЗ зважуються у збірниках на вагах. Після зважування збірники закривають, маркують етикетками для ідентифікації та транспортують на ділянку просіювання. Під час просіювання також контролюють відсутність видимих механічних домішок у сировині.

Наступним етапом є приготування маси для таблетування у змішувачі, в який завантажуються всі компоненти пропису та перемішуються до отримання однорідної маси. Далі відбувається таблетування на таблетковому пресі, обладнанім знепилювачем. Сформовані в таблетковому пресі таблетки проходять крізь знепилювач для видалення залишків пилу, далі самопливом поступають в проміжну ємність.

Для приготування розчину покриття таблеток використовується реактор з мішалкою і з кожухом. У реактор завантажують кількість компонентів за прописом розрахована кількість води очищеної, проводять перемішування до повного розчинення всіх складових. Нанесення оболонки на таблетки здійснюється у коатері. Відбувається перемішування таблеток, розпилювання розчину покриття, подача нагрітого повітря при негативному тиску.

На завершальному етапі отримані таблетки розфасовуються на блістерній машині в блістерну упаковку. 3 блістери разом з інструкцією для застосування вкладається в картонну пачку. На паквальному столі пачки вкладають у ящик по 100 шт.

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 05/10
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва

Виробництво препарату здійснюється відповідно до Досьє виробничої дільниці. Технологічні аспекти виробництва детально регламентовані в Технологічній інструкції та Інструкції з пакування серії, які є складовими технологічного регламенту ТР 64-53796249-325-25.

Підготовка виробництва ґрунтується на принципах належної виробничої практики та охоплює ряд ключових елементів, таких як контроль якості повітря, забезпечення належного стану та чистоти виробничих приміщень, перевірка та підготовка обладнання до роботи, а також дотримання персоналом правил гігієни та використання відповідного одягу. Кожен з наведених елементів включає в себе додаткові вимоги, наприклад, специфічні вимоги до одягу персоналу та правила особистої гігієни.

Усі перевірки проводяться згідно із задокументованими процедурами, які оформлені у вигляді стандартних робочих методик СРМ, кожна з яких має свій унікальний внутрішній номер. Таким чином, санітарно-гігієнічна підготовка на виробництві передбачає наявність об'єкта підготовки, що відповідає встановленим, описаним та задокументованим вимогам, та використання СРМ для здійснення контролю. До таких об'єктів в межах організації виробництва належать контроль повітря, підготовка та утримання приміщень, підготовка та перевірка обладнання, дотримання гігієни персоналом, підготовка води та дезінфекційних розчинів, а також процедури перевірки видалення забруднень.

Результати проведеної підготовки та контролю обов'язково фіксуються у відповідних журналах, наприклад, у «Журнал санітарної підготовки технологічного обладнання, тари, інвентарю», «Журнал санітарної підготовки приміщень» та ін. Приблизний Перелік СРМ буде наведений далі.

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 06/10
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

3.5 Документація якою керуються при проведенні технологічного процесу

Документація відіграє ключову роль у забезпеченні відповідності стандартам GMP та гарантує прозорість усіх етапів виробництва. Вона є основою для оцінки якості як окремих операцій, так і кінцевого продукту. Дотримуючись принципу «Якщо це не записано, значить, цього не було», фармацевтичні виробники зобов'язані вести належну документацію та записи, що дозволяє детально аналізувати минулі дії, контролювати поточні процеси та ефективно планувати майбутні. Таким чином, відповідна документація підвищує ефективність системи забезпечення якості.

Основні документи, що регламентують виробничий процес, поділяються на кілька категорій:

Технологічна документація: Технологічна інструкція/Протокол виготовлення серії (ТІ/ПВС) та Інструкція з пакування/Протокол пакування серії (ІУ/ППС), що входять до поточного технологічного регламенту.

Для кожного виду обладнання складається окрема інструкція з його експлуатації, підготовки до роботи та очищення по завершенню робіт. Інші приклади стандартних робочих методик:

СРМ «Порядок маркування та ідентифікації продукції».

СРМ «Ведення документації з виробництва серій».

СРМ «Формування номера серії та встановлення терміну придатності».

СРМ «Управління виробничими відходами».

СРМ «Забезпечення виробництва сировиною та матеріалами».

СРМ «Порядок обігу готової та некондиційної продукції».

СРМ «Управління пакувальними матеріалами».

СРМ «Транспортування сировини у виробничу зону».

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 07/10
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

Окремо регламентуються питання охорони праці та пожежної безпеки, для чого існують відповідні інструкції, наприклад, загально-об'єктова інструкція з техніки безпеки, промислової санітарії та пожежної безпеки цеху ТЛФ, Інструкція з охорони праці для слюсарів по ремонту устаткування; Інструкція з охорони праці апаратника змішування; Інструкція з охорони праці з електробезпеки для не електротехнічного персоналу та ін.

Згідно з «Положенням про розробку інструкцій з охорони праці» (НПАОП 0.00-4.15-98), інструкція з охорони праці обов'язково мають містити такі розділи: «Загальні положення», де визначаються мета інструкції, сфера її дії та загальні вимоги; «Вимоги безпеки перед початком роботи», що описує необхідні підготовчі заходи, як-от перевірка обладнання та підготовка робочого місця; «Вимоги безпеки під час виконання роботи», де детально описуються безпечні методи виконання робіт, правила експлуатації обладнання та поводження з матеріалами; «Вимоги безпеки після закінчення роботи», що визначає дії після завершення роботи, наприклад, вимкнення обладнання та прибирання; «Вимоги безпеки в аварійних ситуаціях», що описує дії у разі аварій, як пожежа чи витік шкідливих речовин, включаючи способи оповіщення та евакуації.

Також передбачені інструкції з попередження мікробіологічної контамінації, що включає інструкції з контролю мікробної контамінації рук персоналу, технологічного одягу, повітря, апаратури, комунікацій, виробничих приміщень, план з локалізації аварійних ситуацій, та ін.

Відповідальність за дотримання вимог усіх регламентів, інструкцій та протоколів покладається на персонал виробничої ділянки відповідно до посадових інструкцій та інших інструкцій, якими керується під час робочого процесу.

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 08/10
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

3.6 Контроль сировини, яка використовується у виробництві

Характеристика та контроль сировини є надзвичайно важливою складовою, адже це визначає та підтверджує якість, безпеку та ефективність кінцевого лікарського засобу. Відповідний розділ технологічного регламенту має містити інформацію з ідентифікації сировини, де зазначається точна хімічна та торгова назви, коди, номери (CAS, тощо), виробник, країна походження, за необхідності джерело отримання. Також надається опис зовнішнього вигляду, кольору, запаху та зовнішнього фізичного стану.

Наступний елемент це специфікації на сировину, що містять посилання на фармакопейні статті (ДФУ, USP, EP, JP) або внутрішні специфікації виробника. Тут детально описуються фізико-хімічні властивості, такі як методи ідентифікації, граничні значення вмісту домішок та методи їх визначення, методи кількісного аналізу, фізико-хімічні та технологічні властивості. Має міститися опис щодо методів контролю сировини, включаючи процедуру вхідного контролю, методи відбору проб для аналізу, детальний опис методів аналізу з посиланням на відповідні документи та чіткі критерії прийняття або відхилення партії сировини.

Окрім фізико-хімічних властивостей, вноситься інформація про мікробіологічні показники, яка включає загальне число аеробних мікроорганізмів та дріжджових і пліснявих грибів, а також виявлення патогенних мікроорганізмів.

Включення всієї цієї інформації забезпечує належний контроль якості на всіх етапах виробництва лікарських засобів та гарантує безпеку та ефективність кінцевої продукції. Важливо, щоб цей розділ був чітким, зрозумілим та відповідав чинним нормативним вимогам.

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 09/10
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

3.7 Підготовка приміщень до роботи

Даний розділ є критично важливим для забезпечення належних умов виробництва, запобігання контамінації продукції та дотримання вимог GMP. Цей розділ повинен містити детальну інформацію про всі необхідні процедури та заходи, що проводяться перед початком виробничого процесу. В документації відображають наступні аспекти:

- класифікація приміщень: вказати класи чистоти для кожного виробничого приміщення відповідно до вимог;
- функціональне призначення: кожна кімната відповідає своєму функціональному призначенню, за такої ознаки їм окрім номера надається назва, наприклад, кімната підготовки сировини, приміщення грануляції, приміщення для фасування та/або пакування продукції;

Підготовка приміщень включає питання прибирання, дезінфекції стану, які в свою чергу мають містити розгорнуту інформацію щонайменше представлену але не обмежуватися наведеною. Прибирання: періодичність, методи, засоби, порядок проведення, інформація про завершення валідації методів очищення. Дезінфекція: періодичність, методи, засоби, перелічити дозволені дезінфікуючі засоби, їх концентрації та час експозиції, зазначити періодичність їх зміни.

Контроль стану приміщень включає моніторинг мікробіологічної чистоти з зазначенням частоти відбору проб та граничні значення мікробіологічного забруднення для відповідного класу чистоти. Контроль параметрів мікроклімату з частотою у відповідності до настанови управління ризиками для якості, наводиться контроль температури, вологості та перепаду тиску в приміщеннях. Контроль стану фільтрів HEPA. Також проводиться візуальний огляд приміщення у відповідності до письмової процедури.

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 10/10
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

3.8 Підготовка обладнання та його очистка після роботи

Підготовка обладнання включає наступні аспекти:

Очищення описують процедури очищення обладнання перед початком роботи, включаючи методи, засоби та частоту очищення.

Дезінфекція (за необхідності): Описати процедури дезінфекції обладнання, включаючи методи, засоби та час експозиції. Очищення та дезінфекція мають проводитися не тільки по завершенню технологічного процесу але й у випадках простою. Дозволений період без додаткової очистки та/або дезінфекції має бути обґрунтований.

Перевірка працездатності: Описати процедури перевірки працездатності обладнання перед початком роботи.

Слід додати питання з підготовки персоналу оскільки окрім виробничих операцій персонал проводить всі необхідні операції з обладнанням та чистими приміщеннями у відповідності до вимог належної виробничої практики, щодо підготовки та проведення технологічного процесу, очищення, дезінфекція, ремонт, налаштування, поточне обслуговування та ін. За всіх умов персонал має відповідати правилам гігієни.

Гігієна персоналу має описати вимоги до гігієни персоналу, включаючи миття рук, носіння спецодягу та використання засобів індивідуального захисту. З встановленою періодичністю проводиться інструктаж персоналу з правил підготовки приміщень та обладнання.

Наведена документація має бути оформлена у вигляді СРМ на відповідну діяльність.

Результати діяльності мають бути зафіксовані окрім протоколу додатково у журналі про виконання відповідного види діяльності, наприклад, ведення журналів прибирання, дезінфекції, моніторингу та інших процедур.

РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ

У фармацевтичній промисловості, де стерильність та контроль забруднення мають першочергове значення для безпеки та ефективності лікарських засобів, використовуються стандарти для класифікації чистих приміщень. Основні системи класифікації походять від: 1 – стандарту ISO 14644-1; 2 – спеціальні вимоги для фармацевтичної промисловості зазначені в належній виробничій практиці.

1. Стандарт ISO 14644-1 – це міжнародний стандарт, який класифікує чистоту повітря на основі кількості та розміру частинок у повітрі. Він визначає класи чистоти від ISO-1 (найвища чистота) до ISO-9 (найменша чистота). Ця класифікація ґрунтується на максимальній допустимій кількості аерозольних часток у повітрі чистого приміщення за відповідними розмірами (0,1 мкм, 0,2 мкм, 0,3 мкм, 0,5 мкм та 5 мкм) на кубічний метр повітря.

Класи чистоти позначаються як ISO клас N, де N – число, що становить десятковий логарифм кількості частинок розміром 0,1 мкм або більше на кубічний метр повітря. Наприклад, ISO клас 5 означає, що в одному кубічному метрі повітря міститься не більше ніж 100 000 частинок розміром 0,1 мкм або більше.

2. Належна виробнича практика (EU GMP) – це зведення правил та рекомендацій, що встановлюють вимоги до виробництва лікарських засобів. Щодо чистих приміщень GMP визначає чотири класи чистоти: A, B, C та D.

Клас A: Зони для операцій, що становлять найбільший ризик забруднення, наприклад, зони асептичного наповнення. У цих зонах підтримується ламінарний потік повітря.

Клас B: Зони для оточення зон класу A.

Клас C та D: Зони для менш критичних етапів виробництва.

У порівнянні класів ISO та GMP прямої відповідності між класами немає, існує приблизна відповідність, яка часто використовується на практиці:

- клас A GMP $\approx$ ISO 5: вимагає найвищого рівня чистоти, аналогічного ISO 5;
- клас B GMP $\approx$ ISO 7: відповідає рівню чистоти ISO 7 у робочому стані та ISO 5 у стані спокою;
- клас C GMP $\approx$ ISO 8: відповідає рівню чистоти ISO 8;
- клас D GMP – зазвичай відповідає менш суворим вимогам, ніж ISO 8, і часто не має прямого еквівалента ISO.

У фармацевтичній промисловості у відповідності до настанови GMP також використовують два стани приміщень: оснащений та функціонуючий стан. GMP пояснює, стан оснащений: обладнання встановлено, але не працює; функціонуючий стан: обладнання працює, персонал присутній для класів B, C та D. Вимоги до чистоти у функціонуючому стані менш суворі, ніж у стані оснащеному.

Проведення моніторингу чистоти повітря проводиться з встановленою у відповідності до управління ризиками частотою. Моніторинг частинок та мікроорганізмів є обов'язковим для всіх класів чистих приміщень.

Безпосередньо вибір класу чистоти при проектуванні виробництва залежить від типу продукції, етапу виробництва та ступеня ризику контамінації. Наприклад, для асептичного виробництва ін'єкційних препаратів потрібен клас A, у той час як для таблеток може бути достатньо класу C або D. Розуміння цих стандартів класифікації є критично важливим для проектування, будівництва, експлуатації та контролю чистих приміщень у фармацевтичній промисловості. Правильний вибір класу чистоти забезпечує відповідність нормативним вимогам та гарантує якість та безпеку виробленої продукції.

Виробнича дільниця функціонує у відповідності до належної виробничої практики і класів чистоти чистих приміщень. Лікарський засіб «Фламідез» являє собою таблетки вкриті оболонкою які виготовляються у приміщеннях класу чистоти D. Клас D GMP є найменш суворим із чотирьох класів чистоти, визначених у настанові GMP. Він призначений для проведення менш

критичних стадій виробництва стерильних лікарських засобів, а також для виробництва нестерильних препаратів, де контроль забруднення все ще важливий, але не такий критичний, як класи А, В або С.

Даний клас чистоти використовується для виробництва нестерильних препаратів, первинного пакування, підготовки компонентів, мийні приміщення для обладнання, зони зберігання сировини та готової продукції.

Для підтримання чистоти повітря, як ключового фактори чистоти приміщення, використовують рід фільтрів:

- фільтри грубої очистки – обов'язкові для попереднього очищення повітря від великих частинок;
- фільтри тонкої очистки – рекомендуються для підвищення ефективності системи фільтрації та захисту HEPA-фільтрів;
- HEPA-фільтри – хоча не завжди обов'язкові для класу D, їх використання рекомендується, особливо в зонах, де продукт знаходиться у відкритому стані. HEPA-фільтри встановлюються у припливних установках та/або на стелі приміщення;
- ULPA-фільтри – не потрібні для класу D.

Для забезпечення повітрообміну використовують систему вентиляції та кондиціонування повітря (HVAC), яка також контролює умови мікроклімату виробничих приміщень, зазвичай 20-23°C та 40-60% відносної вологості важлива для персоналу та стабільності продукту.

Використовується турбулентний потік повітря, що забезпечує перемішування повітря та зменшення кількості забруднень. Система підтримує підтримувати позитивний тиск у приміщенні класу D по відношенню до прилеглих зон, перепад тиску в межах 5-10 Па.

Стінові та стельові панелі використані з гладкою поверхнею, що легко очищується. Також місцями використані панелі з ПВХ або інші матеріали, що відповідають вимогам гігієни. Покриття для підлоги виконані з стійкого матеріалу до зносу та впливу миючих та дезінфікуючих засобів.

Проводиться регулярний контроль кількості аерозольних часток необхідний для підтвердження відповідності вимогам класу D. Моніторинг проводиться з встановленою періодичністю у відповідності до вимог управління ризиками для якості.

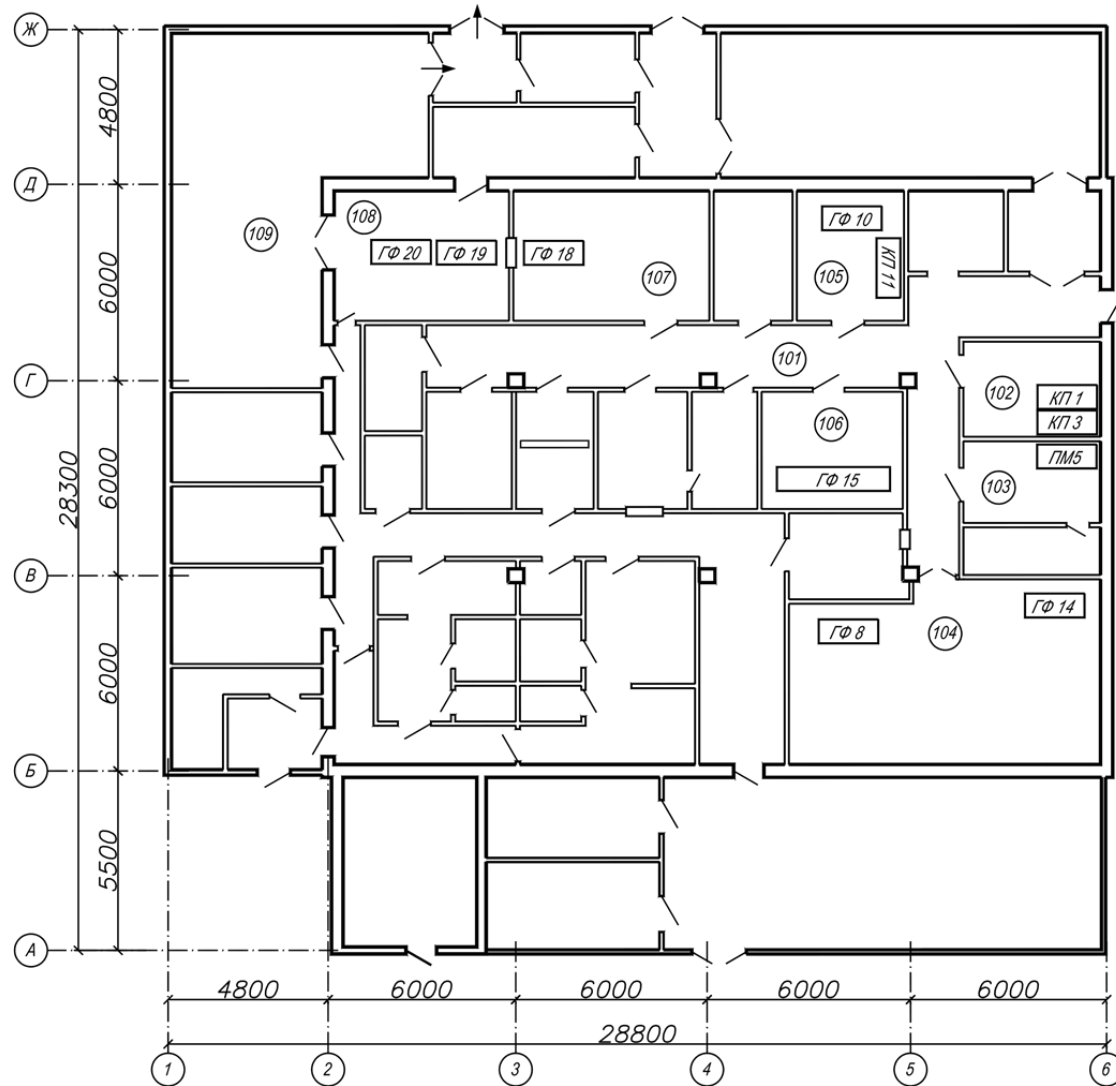
Для контролю температури та вологості використовують системи моніторингу навколишнього середовища, що дозволяє проводити моніторинг в автоматичному режимі контролю параметрів.

Одяг персоналу для чистих приміщень використовується спеціальний у вигляді халату, шапочки, бахіли та ін.: також для персоналу є обов'язковим застосування дезінфікуючих засобів для обробки рук.

Незважаючи на те, що вимоги до класу D найменш суворі, ніж до інших класів, все одно необхідно ретельно контролювати чистоту та дотримуватись правил гігієни для запобігання контамінації продукції.

ПрАТ «ХФЗ «Червона зірка» є сучасним фармацевтичним виробництвом, що відповідає стандартам GMP та має відповідний сертифікат. Підприємство, історія якого починається з 1923 року, займає важливе місце на фармацевтичному ринку України. Виробничі потужності, розташовані на площі 4757 м², поділені на три виробничі цехи: для виготовлення м'яких (мазі, гелі, лініменти), твердих (таблетки, капсули, порошки) та рідких (розчини, настойки, сиропи) лікарських форм. Хіміко-фармацевтичний завод пропонує широкий спектр продукції – понад 140 позицій, на основі синтетичних та природніх речовин, включаючи дієтичні добавки та лікувальну косметику. Асортимент постійно розширюється, особлива увага приділяється розробці та виробництву препаратів на основі рослинної сировини.

Характеристика виробничих приміщень, які задіяні у виробництві лікарського засобу «Фламідез» представлені на рис. 4.1.



Експлікація приміщень

Номер приміщення	Найменування	Категорія приміщень по пожежо-вибухонебезпечності
101	Коридор, D	
102	Приміщення зважування, D	П - IIa
103	Приміщення підготовки сировини, D	П - IIa
104	Приміщення гранулювання, сушки, обфудрювання та прямого змішування, D	П - IIa
105	Приміщення таблетування, D	П - IIa
106	Приміщення для коатера, D	П - IIa
107	Приміщення фасування у блістер, D	П - IIa
108	Приміщення для пакування, нк.	П - IIa
109	Карантин зберігання ГП, нк	П - IIa

Прелік основного обладнання

Зона	Поз.	Позначення	Найменування	Кіл.	Примітка
		КГП 1	Ваги електронні	1	
		КГП 3	Ваги електронні	1	
		ПМ 5	Вібросито	1	
		ГФ 8	Змішувач	1	
		ГФ 10	Таблетковий прес	1	
		КГП 11	Ваги електронні	1	
		ГФ 14	Реактор	1	
		ГФ 15	Коатер	1	
		ГФ 17	Блістерна машина	1	
		ГФ 18	Картонажна машина	1	
		ГФ 19	Стіл пакувальний	1	

Рис. 4.1 План цеху з виробництва таблеток «Фламідез»

РОЗДІЛ 5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КВАЛІФІКАЦІЯ

В даному розділі розглянемо одне з найважливіших питань, яке відноситься до чистих приміщень – контроль чистоти повітря. В дане питання включимо базові елементи формування протоколу аналізу кількості зважених часток у повітрі чистого приміщення в межах випускної кваліфікаційної роботи.

Наказом МОЗ України від 29.05.2023 р. № 981 внесено зміни до настанови 2020 року «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», шляхом викладення в новій редакції Додатку 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів». Стандарт ISO 14644 також один з елементів, який зазнав змін і сьогодні рекомендується застосовувати його останню редакцією ISO 14644-1:2015. У межах кваліфікаційної роботи визначимо основні оновлені зміни та проведемо практичний приклад застосування положень даного стандарту, а саме визначимо відповідність класу чистоти чистого приміщення за аналізом змодельованої проби повітря з використанням вимог останньої редакції стандарту.

Видання стандарту ISO 2015 року містить значні зміни у порівнянні з попередніми версіями, які зроблені з метою уточнення вимог і спрощення застосування. Стандарт гармонізовано з іншими міжнародними стандартами, зокрема з GMP. Це особливо важливо для фармацевтичної промисловості, де стандарт ISO 14644-1 є доповненням до вимог регуляторів.

Згідно з новою версією стандарту, мінімальна кількість точок відбору проб залежить від площі приміщення для чого наведені табличні значення, які не потребують додаткових розрахунків. Кількість точок відбору проб стала більшою у порівнянні з попередньою версією, і як зазначено в самому стандарті, за рахунок цього видалено статистичну обробку результатів у вигляді обчислення стандартного відхилення та 95 % довірчої межі для кожного розміру аерозольних часток. Таким чином розрахунок став значно простішим. Також зміни торкнулися обґрунтування або обговорення

результатів, що привело до видалення двоякого їх тлумачення. Так перевищення кількості аерозольних часток хоча б в одній точці відбору проб за будь-яким нормованим розміром часток призводить до негативного висновку, щодо відповідності чистого приміщення заданому класу чистоти і функціональному стану.

Також зазначається, що оновлена структура стандарту видання 2015 року забезпечує більшу зрозумілість тексту. Це включає уточнення термінології, пояснення вимог до класифікації та рекомендацій з виконання вимірювань та обчислень. Останнє видання краще враховує сучасні вимоги різних галузей, включаючи фармацевтичну.

Для забезпечення структурованого підходу до подання даних пропонується використовувати протокол, що включає результати розрахунків і висновки. Для виконання завдання розглядаємо наступні початкові умови: приміщення класу D, стан оснащений, площа 20 м², укомплектоване підготовленим до роботи обладнанням. Розрахунки виконуються відповідно до методології та формул, викладених у стандарті ISO 14644-1:2015.

Для відбору проби повітря запропоновано використовувати дискретний лічильник часток Kanomax 3910. Лічильник представлено на рис. 5.1.



Рис. 5.1 Портативний лічильник аерозольних часток Kanomax 3910

Лічильник часток є одним з найкомпактніших рішень, доступних для фармацевтичної промисловості, що робить його зручним для використання в обмежених просторах чистих приміщень. Він пропонує дві швидкості відбору проб: 28.3 л/хв та 50 л/хв, що дозволяє адаптувати його до різних потреб вимірювання.

Прилад здатний одночасно вимірювати та відображати дані з шести каналів, охоплюючи діапазон розмірів частинок від 0,3 до 10 мікрон. Це забезпечує повний контроль за рівнем забруднення повітря в чистих приміщеннях. Лічильник дозволяє проводити тестування чистих приміщень до класу ISO 2.

Для розширення функціональності, лічильник може бути опціонально оснащений датчиком Climomaster™, який вимірює швидкість потоку повітря, температуру та вологість, а також датчиком диференціального тиску. В такому випадку лічильник часток може ідеально підходити для широкого спектру застосувань, включаючи тестування чистих приміщень, моніторинг навколишнього середовища та сканування HEPA-фільтрів.

Протокол дослідження обов'язково повинен мати план приміщення, з зазначеними точками відбору проб. Ці точки для відбору проб мають бути рівномірно розподілені по площі приміщення, а проби – відібрані у зазначених місцях. Результати відбору слід вносити до протоколу для кожного контрольованого розміру частинок: 0,5 мкм та 5,0 мкм. Оскільки визначення кількості частинок здійснюється лічильником у пробі повітря, яка зазвичай менша за 1 м³ то, отримані під час відбору проби потрібно перерахувати на об'єм 1 м³. Для чого можна використати формулу з стандарту, яка базується на математичній пропорції.

Кількості точок відбору проб визначаємо за таблицею A1 стандарту. Їх кількість для даної площі приміщення становить 6. Розрахунок мінімальної проби повітря проводимо за формулою: 20 поділити на граничну допустиму кількість часток максимального розміру для досліджуваного класу чистоти та стану приміщення, тобто використовуємо 29000, і помножити на 1000. В

нашому випадку проба повітря становить 0,68 л. Однак за стандартом проба не може бути менша ніж 2 літри, а тривалість відбору менша за 1 хвилину. Тобто в нашому випадку швидкість лічильника визначає мінімальний об'єм проби повітря, який становитиме 50 л/хв.

Далі формуємо таблиці для представлення результатів вимірювань окремо за кожним розміром часток який контролюється. Таблиця буде мати розраховану кількість точок відбору проб. Значення кількості часток при відборі лічильником в кожній точці, перерахунок на 1 метр кубічний, допустиме максимальне значення аерозольних часток у відповідності до належної виробничої практики і висновки відповідності для кожної точки відбору проби за обома контрольованими розмірами часток. Результат аналізу чистоти повітря представлено у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Аналіз чистоти повітря чистого приміщення

Для часток розміром $\geq 0,5$ мкм				
№ точки відбору проби	Кількість в пробі 50 л	Кількість в 1 м^3	Допустимий вміст в 1 м^3	Відповідність Так / Ні
1	52 321	1 046 420	3 520 000	Так
2	4 768	95 360	3 520 000	Так
3	23 001	460 020	3 520 000	Так
4	19 357	387 140	3 520 000	Так
5	69 524	1 390 480	3 520 000	Так
6	169 258	3 385 160	3 520 000	Так
Для часток розміром $\geq 5,0$ мкм				
Точка відбору проби	Кількість в пробі 50 л	Кількість в 1 м^3	Допустимий вміст в 1 м^3	Відповідність Так / Ні
1	235	4 700	29 300	Так
2	655	13 100	29 300	Так
3	1 000	20 000	29 300	Так
4	1 054	21 080	29 300	Так
5	7	140	29 300	Так
6	324	6 480	29 300	Так

В нашому прикладі в кожній точці відбору проби повітря міститься менша кількість аерозольних часток за максимально допустиму межу. Тому висновок може бути наступним: дане приміщення відповідає заданому класу чистоти, всі точки відбору проби містять кількість часток меншу за максимальну допустиму межу для класу чистоти приміщення D, стан оснащений.

У відповідності до стандарту ISO 14644-1:2015 рекомендована саме така форма подачі результатів вимірювань. Необхідно додати, що кожен протокол повинен містити пояснення кожного використаного або розрахованого значення. В першому випадку це посилання на відповідні документи, в другому це представлення всіх розрахунків і зазначення формул до них. За таких ознак в протоколі має бути закладено вільне місце для наведення розрахунків.

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 01/07
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

РОЗДІЛ 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Стадія 1. Зважування компонентів (розрахунок завантаження).

Розрахунок проводимо використовуючи результати вхідного контролю, щодо вмісту основної речовини.

Сировина	Вміст речовини		Розраховано			
	Регл.	Факт.	Регламент		Фактично	
	%	%	Маса, кг	100 %	Маса, кг	100 %
Парацетамол	100	100	76,5	76,5	76,5	76,5
Диклофенак калію	100	100	7,65	7,65	7,65	7,65
Серратіопептидаза	100	100	2,295	2,295	2,295	2,295
МКЦ	100	100	2,754	2,754	2,754	2,754
Повідон	100	100	1,836	1,836	1,836	1,836
Крохмаль кук.	100	98,5	14,229	14,229	14,446	14,229
На кроскармелоза	100	100	0,490	0,490	0,490	0,490
Магнію стеарат	100	100	0,031	0,031	0,031	0,031
Тальк	100	100	2,570	2,570	2,570	2,570
Гіпромелоза	100	100	0,334	0,334	0,334	0,334
Макрогол	100	100	0,243	0,243	0,243	0,243
Тартразин	100	100	0,334	0,334	0,334	0,334
Титану діоксид	100	100	0,122	0,122	0,122	0,122
Вода очищена	100	100	16,500	16,500	16,500	16,500

Розрахунок перевірів майстер (Прізвище) / (підпис) Час, дата _____

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 02/07
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

Стадія 1. Підготовка сировини (Зважування та просіювання компонентів)

Зважування сировини проводять у приміщенні 102, клас D.

Просіювання сировини проводять у приміщенні 103, клас D.

Процес проводити з обережністю для запобігання пилоутворенню.

Сировина	Зважити, кг		Обладнання		П.І.Б. виконавця
	Регл.	Факт.			
Парацетамол	76,5	76,5	КП-1	ПМ-5	Зінченко
Диклофенак калію	7,65	7,65	КП-1	ПМ-5	Зінченко
Серратіопептидаза	2,295	2,295	КП-3	ПМ-5	Зінченко
МКЦ	2,754	2,754	КП-3	ПМ-5	Зінченко
Повідон	1,836	1,836	КП-3	ПМ-5	Зінченко
Крохмаль кук.	14,446	14,446	КП-1	ПМ-5	Зінченко
На кроскармелоза	0,490	0,490	КП-3	ПМ-5	Зінченко
Магнію стеарат	0,031	0,031	КП-3	ПМ-5	Зінченко
Тальк	2,570	2,570	КП-3	ПМ-5	Зінченко
Гіпромелоза	0,334	0,334	КП-3	ПМ-5	Зінченко
Макрогол	0,243	0,243	КП-3	ПМ-5	Зінченко
Тартразин	0,334	0,334	КП-3	ПМ-5	Зінченко
Титану діоксид	0,122	0,122	КП-3	ПМ-5	Зінченко
Вода очищена	16,500	16,500	М-0		Зінченко

Перевірів майстер _____ (Прізвище) / _____ (підпис)

Час, дата _____

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 03/07
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

Стадія 2. Змішування компонентів.

Операцію змішування компонентів проводити в приміщенні 104, клас D.

Операцію проводити згідно з вказівками майстра цеху.

Початок роботи: дата _____, час _____, зміна _____			
Індекс обладнання за апаратурною схемою			ГФ-8
	Регламент	Фактично	П.І.Б. виконавця
1. Завантажити в ємність змішувача			
Парацетамол	76,500	76,500	Сидоренко
Диклофенак калію	7,650	7,650	Сидоренко
Серратіопептидаза	2,295	2,295	Сидоренко
МКЦ	2,754	2,754	Сидоренко
Повідон	1,836	1,836	Сидоренко
Крохмаль кук.	14,446	14,446	Сидоренко
На кроскармелоза	0,490	0,490	Сидоренко
Магнію стеарат	0,031	0,031	Сидоренко
Тальк	2,570	2,570	Сидоренко
2. Встановити параметри змішування, та провести операцію			
3. Перевірити масу на однорідність змішування			
4. Розвантажити змішувач самопливом у проміжну ємність (збірник)			
5. З відходами поводитись у відповідності до СРМ			
6. Обладнання промаркувати			
7. Параметри процесу та результати контролю внести до протокола серії			

Перевірів майстер _____ (Прізвище) / _____ (підпис)

Час, дата _____

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 04/07
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

Стадія 3. Таблетування

Таблетування маси проводити в приміщенні 105, клас D.

Операцію проводити згідно з вказівками майстра цеху.

Початок роботи: дата _____, час _____, зміна _____			
Індекс обладнання за апаратурною схемою			ГФ-10
	Регламент	Фактично	П.І.Б. виконавця
1. Завантажити в бункер таблеткового пресу масу для таблетування			
	108,572	108,572	Карадуб
2. Провести пробне таблетування			
3. При отриманні позитивного результату з кожної матриці таблеткового пресу перевести обладнання в робочий режим			
4. По завершенню таблетування відібрати пробу та передати для контролю до ВКЯ. Контролеру ВКЯ передати протокол аналізу майстру цеху. Майстру внести результат до ПВС			
5. Ємності щільно закрити, маркувати, зберігати до отримання висновку ВКЯ. Зберігання не більше 10 діб при t не вище 25 °С.			
6. З відходами поводитись у відповідності до СРМ			
7. Обладнання маркувати			
8. Параметри процесу та результати контролю внести до протокола серії			
9. Кондиційні таблетки в маркованих збірниках передати на наступну стадію			
Процес завершено: дата _____, час _____, зміна _____			

Перевірів майстер _____ (Прізвище) / _____ (підпис)

Час, дата _____

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 05/07
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

Стадія 4. Приготування розчину для покриття

Приготування розчину проводити в приміщенні 104, клас D.

Операцію проводити згідно з вказівками майстра цеху.

Початок роботи: дата _____, час _____, зміна _____			
Індекс обладнання за апаратурною схемою			ГФ-14
	Регламент	Фактично	П.І.Б. виконавця
1. Завантажити в реактор			
Воду очищену	16,500	16,500	Карадуб
Гіпромелоза	0,334	0,334	Карадуб
Макрогол	0,243	0,243	Карадуб
Тартразин	0,334	0,334	Карадуб
Титану діоксид	0,122	0,122	Карадуб
2. Налаштувати параметри процесу			
3. Проводити перемішування до повного розчинення компонентів, контроль проводити візуально			
4. Ємності щільно закрити, маркувати,			
5. Передати на стадію 5			
6. З відходами поводитись у відповідності до СРМ			
7. Обладнання маркувати			
8. Параметри процесу та результати контролю внести до протоколу серії			
Процес завершено: дата _____, час _____, зміна _____			

Перевірив майстер _____ (Прізвище) / _____ (підпис)

Час, дата _____

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 06/07
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

Стадія 5. Нанесення оболонки на таблетки

Нанесення оболонки на таблетки проводити в приміщенні 106, клас D.

Операцію проводити згідно з вказівками майстра цеху.

Початок роботи: дата _____, час _____, зміна _____			
Індекс обладнання за апаратурною схемою			ГФ-15
	Регламент	Фактично	П.І.Б. виконавця
1. Завантажити в реактор			
Розчин для покриття	17,533	17,533	Рогожа
Таблетки кондиційні	0,334	0,334	Рогожа
2. Налаштувати параметри процесу, проводити в автоматичному режимі			
3. Розвантажити самопливом у збірник			
4. Ємності щільно закрити, маркувати			
5. По завершенню процесу відібрати пробу та передати для контролю до ВКЯ. Контролеру ВКЯ передати протокол аналізу майстру цеху. Майстру внести результат до ПВС			
5. Передати на стадію 5			
6. З відходами поводитись у відповідності до СРМ			
7. Обладнання маркувати			
8. Параметри процесу та результати контролю внести до протоколу серії			
Процес завершено: дата _____, час _____, зміна _____			

Перевірив майстер _____ (Прізвище) / _____ (підпис)

Час, дата _____

Кафедра ПТЛ та КЗ	ТР 64-53796249-325-25	Сторінка 07/07
Цех: ТЛФ	Фламідез, тб. №30	Код препарату: 007
	Розмір серії: 15 тис. пач. №30	Номер серії: 010203

Стадія 6 – 8. Фасування таблеток, пакування блістерів в пачку, укладка пачок в ящики.

Операцію фасування проводити в приміщенні 107, клас D. Операції пакування проводити в приміщенні 108, клас приміщення з контрольованими параметрами. Операції фасування та пакування проводити згідно з вказівками майстра цеху.

Початок роботи: дата _____, час _____, зміна _____	
Індекс обладнання за апаратурною схемою	ГФ-17, ГФ-18, ГФ-19
Налаштувати параметри процесу	
Встановити на маркувальному вузлі машини номер серії та строк придатності, майстру провести перевірку	
Проводити процес фасування та пакування в автоматичному режимі. Фасування в блістер, пакування по 3 блістера в пачку разом з інструкцією для медичного застосування відбувається на одній технологічній лінії	
Пакування пачок в транспортну тару проводити на столі для пакування	
По завершенню процесу відібрати пробу та передати для контролю до ВКЯ	
Останній не повний ящик переклеїти скотчем з логотипом підприємства, на груповій етикетці зазначити фактичну кількість пачок в ящику	
Вироблену продукцію розмістити в складі карантинного зберігання	
З відходами поводитись у відповідності до СРМ	
Параметри процесу та результати поточного контролю внести до ПВС	
По отриманню сертифікату якості розмістити готову продукцію в складі готової продукції	
Процес завершено: дата _____, час _____, зміна _____	

Перевірив майстер _____ (Прізвище) / _____ (підпис) Час, дата _____

ВИСНОВКИ

1. Проведено огляд джерел відносно актуальності використання таблеток, як лікарської форми, сучасні види таблеток, аспекти раціонального застосування пацієнтами, методи промислового виготовлення та ін., що дало змогу підтвердити актуальність даної лікарської форми.

2. Проведено огляд наукових публікацій, який показав актуальність застосування діючих речовин, що входять до складу таблеток «Фламідез», у сучасній медичній практиці. Встановлено, що дані речовини використовуються протягом достатньо тривалого часу, а дослідження з ефективності та безпеки застосування при різних клінічних станах та в комбінаціях АФІ продовжуються і на зараз, що свідчить про актуальність сировини.

3. В роботі проведені розрахунки матеріального балансу для випуску серії готової продукції таблеток «Фламідез» у кількості 5000 пачок. Запропоновано технічне переоснащення виробництва для оновлення виробничих потужностей, збільшення продуктивності. Технологічне обладнання запропоновано з урахуванням потужностей виробника та розміру серії препарату, що проектується.

4. До процесу наведено відповідні схеми: технологічна блок-схема, апаратурна схема, план цеху та загальний вид основного апарату.

5. Наведено вимоги до документації, що включають специфікації на сировину, технологічні інструкції, форми протоколів для реєстрації процесів технологічного процесу.

6. Наведено у вигляді порівняння процедури визначення кількості часток у повітрі робочої зони відповідно до діючих вимог, представлено форми звіту та порядок розрахунків.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ 2000, 2018. 526 с.
2. Теоретичні основи фармацевтичної технології : навч. посіб. / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2016. 203 с.
3. King A. Drugs & Pharmaceuticals in Ancient Rome. *World history encyclopedia*. 2024. URL: <https://www.worldhistory.org/article/2479/drugs--pharmaceuticals-in-ancient-rome/> (Date of access: 15.12.2024).
4. Pill Manufacturing – A Second Revolution? *Drug Discovery and development*. 2015. URL: <https://www.drugdiscoverytrends.com/pill-manufacturing-a-second-revolution/> (Date of access: 15.12.2024).
5. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; голова ред. ради та авт. передм. В. П. Черних. 3-тє вид., допов. Київ : Моріон, 2016. 1952 с.
6. Біофармація : підруч. для студентів фармацевт. заклад. вищ. освіти / за ред. А. І. Тихонова. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ, 2019. 224 с.
7. Prakhar A., Semimul A. Comprehensive review on sustained release matrix tablets: a promising dosage form. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*. 2018. № 6(3). Р. 49-54.
8. Лікарські засоби. Настанова з якості. Допоміжні речовини : Настанова СТ-Н-МОЗУ- 42-3.6. Київ : МОЗ України, 2004. 11 с.
9. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
10. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

11. European Pharmacopeia. 9-th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2017. 3500 p.
12. Changes in generic pill appearance affect medication adherence. *U.S.Pharmacist*. URL: <https://www.uspharmacist.com/article/changes-in-generic-pill-appearance-affect-medication-adherence> (Date of access: 15.12.2024).
13. Технологічне обладнання фармацевтичної та біотехнологічної промисловості : підруч. для ВНЗ III-IV рівнів акредитації / М. В. Стасевич та ін. ; Нац. ун-т «Львівська політехніка», НФаУ. Львів : Новий Світ-2000, 2016. 410 с.
14. The role of matrix tablet in oral drug delivery system / R. Yadav et al. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development* 2021. № 2(9). P. 80-86.
15. Dumpala R. Patil Ch.. Current trends of «nanotechnology» in pharmaceutical. *International Journal of Trend in Scientific Research and Development*. 2021. № 5. P. 518-523.
16. Енциклопедичний тлумачний словник фармацевтичних термінів: українсько-латинсько-російсько-англійський : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / за ред. проф. В. П. Черних. Вінниця : Нова Книга, 2014. 824 с.
17. Фламідез – інструкція, показання, склад, спосіб застосування. TABLETKI.UA. URL: <https://tabletki.ua/uk/%D0%A4%D0%BB%D0%B0%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B5%D0%B7/> (Date of access: 15.12.2024).
18. Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature (Austin)*. 2021. №8(4). P. 351-371.
19. Paracetamol: history, structure and dangers. *Coursescholar.com*. URL: <https://coursescholar.com/2019/03/17/paracetamol-history-structure-and-dangers/> (Date of access: 15.12.2024).
20. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings / G. G. Graham et al. *Inflammopharmacology*. 2013. № 21(3). P. 201-232.

21. Bugs on drugs: paracetamol exposure reveals genotype-specific generational effects on life history traits in *Drosophila melanogaster* / B. N. R. G. Hundebøl et al. *Insects*. 2024. № 15(10). P. 763. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39452339/> (Date of access: 15.12.2024).
22. Hepatotoxicity of paracetamol and related fatalities / R. Tittarelli et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017. № 21(1). P. 95-101.
23. The antipyretic effect of paracetamol occurs independent of transient receptor potential ankyrin 1-mediated hypothermia and is associated with prostaglandin inhibition in the brain / E. Mirrasekhian et al. *The FASEB J*. 2018. № 32(10). P. 5751-5759.
24. Diclofenac Potassium - uses, side effects, and more. *WebMD*. URL: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-5988-6186/diclofenac-potassium-oral/diclofenac-oral/details> (Date of access: 15.12.2024).
25. Dhingra H. Diclofenac Potassium. *BuzzRx*. 2024. URL: <https://www.buzzrx.com/diclofenac-potassium/warnings> (Date of access: 15.12.2024).
26. Mishra S. New excipient for oral drug delivery: cnc derived from sugarcane bagasse-derived microcrystalline cellulose. *ACS Omega*. 2024. № 9(17). P. 19353-19362.
27. Diclofenac potassium alone versus diclofenac potassium with hyoscine-n-butyl bromide (HBB) in reduction of pain in women undergoing office hysteroscopy: A double blind randomized, placebo-controlled trial / A. S. S. A. Rashwan et al. *J Obstet Gynaecol India*. 2022. № 72(1). P. 340-345.
28. An analysis of cost variation among drugs available in the Indian market for the treatment of chronic bone-related ailments / M. Jayachandran et al. *Cureus*. 2024. № 16(10). P. 72092.
29. Patil S. D., Wagdarikar M. J. Advances and challenges in serratiopeptidase topical formulation. *Ann Pharm Fr*. 2024. № 82(6). P. 966-979.
30. Bhagat S., Agarwal M., Roy V. Serratiopeptidase: a systematic review of the existing evidence. *Int J Surg*. 2013. № 11(3). P. 209-217.

31. Serratiopeptidase: Insights into the therapeutic applications / S. B. Jadhav et al. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2020. № 28. P. 544. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33134103/> (Date of access: 15.12.2024).

32. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова СТ-Н-МОЗУ-42-3.5. Київ : МОЗ України, 2016. 25 с.

33. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н-МОЗУ 42-4.0. Київ : МОЗ України, 2020. 338 с.

34. Лікарські засоби. Належна практика зберігання : Настанова СТ-Н-МОЗУ 42-5.1. Київ : МОЗ України, 2011. 19 с.

ДОДАТКИ



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ГРАМОТА ЗА УЧАСТЬ

нагороджується

**Катерина
Совгир**

секційне засідання
Кафедра промислової технології ліків
та косметичних засобів

V Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE



10-11 грудня 2024 р.,
м.Харків, Україна



В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. наук, проф.

Алла КОТВИЦЬКА