

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет медико-фармацевтичних технологій
кафедра біотехнології

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ
ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ З РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ»**

Виконав : здобувач вищої освіти 4 курсу, гр. БТ621(3,10д)-02
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія

Олександр ДРОБИНСЬКИЙ

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
біотехнології, д.б.н., проф. Ольга ФІЛІПЦОВА

Рецензент: Професор закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів, д.фарм.н.,
проф. Олександр КУХТЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена організації виробництва твердих желатинових капсул цукрознижувальної дії на основі екстракту перикарпію квасолі, екстракту листя чорниці та таурину. У роботі представлено аналіз капсул як лікарської форми, наведена характеристика діючих речовин. Розроблено матеріальний баланс, технологічну та апаратурну схеми виробництва, визначено критичні параметри технологічного процесу капсул. Особливу увагу приділено екологічним аспектам виробництва т.

Робота складається з вступу, чотирьох розділів, графічних матеріалів, висновків, списку літератури з 31 джерел та додатків. Загальний обсяг роботи становить 59 сторінок, містить 5 рисунків, 11 таблиць та 2 креслення формату А1.

Ключові слова: капсули, цукрознижувальна дія, екстракт квасолі, екстракт чорниці, таурин, технологія виробництва, матеріальний баланс.

ANNOTATION

The qualification paper is devoted to the organization of the production of hard gelatin capsules with hypoglycemic action based on kidney bean pericarp extract, bilberry leaf extract, and taurine. The paper presents an analysis of capsules as a dosage form and describes the characteristics of the active substances. The material balance, technological and equipment schemes of production have been developed, and the critical parameters of the capsule manufacturing process have been determined. Particular attention is paid to the environmental aspects of production

The work consists of an introduction, four chapters, graphic materials, conclusions, a list of 31 references, and appendices. The total volume of the paper is 59 pages, including 5 figures, 11 tables, and 2 A1-format drawings.

Key words: capsules, hypoglycemic action, kidney bean extract, bilberry extract, taurine, production technology, material balance.

ЗМІСТ

Вступ.....	4
1 Аналітичний огляд.....	6
2 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	22
2.1 Характеристика готового продукту.....	22
2.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів	25
2.3 Характеристика біологічного(их) об'єкту.....	26
3 Технологічна частина.....	32
3.1 Розрахунок матеріального балансу.....	32
3.2 Розрахунок і вибір технологічного обладнання (із кресленням основного апарату).....	34
3.3 Опис технологічного процесу.....	41
3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання).....	45
3.5 Критичні параметри виробництва.....	47
3.6 Екологічні аспекти виробництва.....	50
Висновки.....	52
Список використаної літератури.....	53
Додатки.....	57

					162.01.15.00 000 ПЗ									
Змн..	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	Організація виробництва капсул цукрознижувальної дії з рослинними екстрактами Пояснювальна записка					Літ.	Арк.	Аркушів		
Розробив		Дробинський О.												
Перевірив		Філіцова О.В.										2	90	
.										НФаУ Кафедра біотехнології				
Н. контр.														
Затвердив		Хохленкова Н.В.												

ВСТУП

Актуальність теми.

У сучасній фармацевтичній практиці зростає попит на лікарські засоби природного походження, зокрема на цукрознижувальні препарати, що містять рослинні екстракти. Такі засоби користуються популярністю завдяки високій біосумісності, мінімальному рівню побічних ефектів і можливості тривалого застосування. Капсули як лікарська форма забезпечують точність дозування, захист активних речовин від руйнування в агресивних умовах шлунково-кишкового тракту та підвищують біодоступність рослинних екстрактів.

Організація виробництва капсул цукрознижувальної дії з використанням сучасного технологічного обладнання дозволяє створити високоякісний продукт, що відповідає вимогам GMP і принципам сталого розвитку. Використання рослинної сировини, відкриває нові можливості для створення ефективних, безпечних і доступних цукрознижувальних засобів.

Мета роботи.

Організація виробництва капсул цукрознижувальної дії з рослинними екстрактами шляхом розробки технологічного процесу та підбору обладнання, що забезпечує високу якість продукції, її екологічну безпеку та економічну ефективність.

Завдання для досягнення мети:

- провести аналітичний огляд щодо застосування рослинних екстрактів у цукрознижувальних препаратах та особливостей капсульованих лікарських форм;
- обґрунтувати вибір сировини, допоміжних речовин та капсульної основи;
- розробити технологічний процес і апаратурну схему виробництва капсул;
- підібрати та обґрунтувати вибір технологічного обладнання для виробництва;
- визначити критичні параметри технологічного процесу;

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						4
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- проаналізувати екологічні аспекти виробництва.

Об'єкт роботи.

Капсули цукрознижувальної дії з рослинними екстрактами під умовною назвою «Арфа-комбі», фасовані в блістери по 10 капсул.

Предмет роботи.

Технологічний процес виробництва капсул цукрознижувальної дії з рослинними екстрактами з використанням сучасного обладнання.

Методи дослідження.

Літературно-аналітичний, інформаційно-пошуковий, розрахунковий, порівняльний, графічний.

Практичне значення роботи.

Запропоновані рішення щодо організації виробництва капсул цукрознижувальної дії дозволять підвищити якість готової продукції, знизити витрати виробництва та екологічне навантаження. Розроблена технологія може бути адаптована для виробництва інших капсульованих форм на вітчизняних фармацевтичних підприємствах, таких як ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП».

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						5
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Характеристика капсул як лікарської форми

У сучасній фармацевтичній практиці існує велика кількість лікарських форм, що забезпечують ефективність, безпечність та зручність використання медикаментів. Однією з найбільш популярних та універсальних є капсули. Вони забезпечують точне дозування, зручне застосування та швидке вивільнення активних речовин, що робить їх незамінними у лікуванні широкого спектру захворювань.

Капсули - це тверді або м'які контейнери, виготовлені переважно з желатину або інших полімерних матеріалів, які містять в собі лікарську речовину у вигляді порошку, гранул, рідини або пасти. Вони призначені для перорального застосування і можуть мати як негайну, так і модифіковану (повільну або пролонговану) дію.

Згідно з Державною фармакопеею України (ДФУ), капсули визначаються як тверді лікарські засоби, що мають м'яку або тверду оболонку різної форми та об'єму. Зазвичай вони містять разову дозу активної речовини і призначені для прийому всередину.

Капсули складаються з активних і допоміжних компонентів, укладених у спеціальну оболонку, виготовлену з желатину або альтернативних матеріалів. Внутрішній вміст капсул може мати різну консистенцію і включати одну або декілька речовин.

Класифікація капсул здійснюється за типом оболонки (тверді або м'які), а також за місцем терапевтичної дії — пероральні, ректальні та вагінальні. Окрему групу становлять капсули з модифікованим вивільненням діючих речовин.

У ДФУ 2.0 капсули поділяються на тверді, м'які, кишковорозчинні, капсули з модифікованим вивільненням, а також облатки як окремий підтип (рис. 1.1).

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						6
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		



Рис. 1.1. Класифікація капсульованих лікарських форм

Залежно від вмісту пластифікаторів і за технологічним принципом розрізняють два типи капсул: тверді (*Capsulae durae operculatae*) та м'які (*Capsulae molles*).

М'які капсули отримали свою назву через те, що їхній вміст поміщають у м'яку, еластичну оболонку під час виготовлення. Згодом капсули проходять додаткову обробку, в результаті якої оболонка може втратити свою первинну еластичність. Такі капсули мають суцільну оболонку, яка буває як гнучкою, так і твердою. Іноді до складу самої оболонки вводять активну речовину.

Тверді капсули формують у повністю готовому вигляді перед заповненням: їхня оболонка стає жорсткою й міцною. Вони мають двочастинну будову (корпус і кришечка), виготовляються заздалегідь і можуть наповнюватися

лікарськими речовинами при потребі.

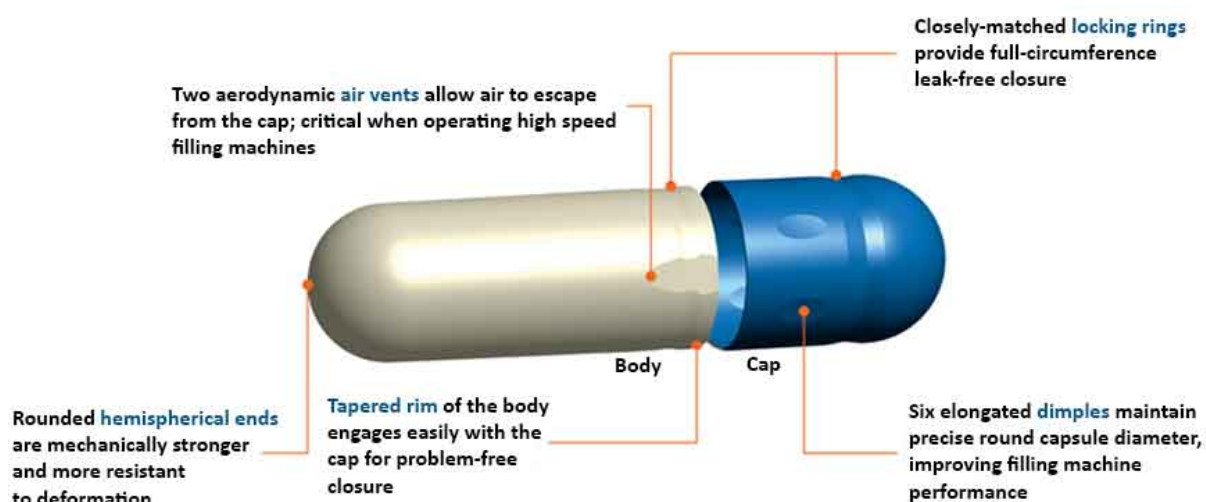


Рис. 1.2 Будова оболонки твердої желатинової капсули

Оболонка твердої желатинової капсули складається з двох попередньо виготовлених циліндричних секцій (кришки та корпусу), кожна з яких має один заокруглений закритий кінець та один відкритий кінець. Корпус має трохи менший діаметр, ніж кришка, і поміщається всередину кришки.

Оболонки твердих желатинових капсул виготовляються та постачаються на фармацевтичні підприємства порожніми, а потім наповнюються на окремій операції. Під час операції наповнення капсул корпус заповнюється лікарськими речовинами, а оболонка закривається шляхом з'єднання корпусу та кришки.

Компоненти твердих желатинових капсул

Оболонка твердих желатинових капсул складається переважно з желатину. Окрім желатину, вона може містити такі матеріали, як пластифікатор, барвники, речовини, що утворюють непрозорість, та консерванти, які або сприяють формуванню капсул, або покращують їхню продуктивність. Тверді желатинові капсули також містять 12–16% води, але вміст води може змінюватися залежно від умов зберігання.

Розміри та форми капсул

Порожні тверді желатинові капсули бувають різних розмірів, починаючи від довільної нумерації від 000 до 5, де 000 – найбільший розмір, а 5 –

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						8
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

найменший. Форма практично не змінилася з моменту свого винаходу, за винятком розробки самоблокуючої капсули в 1960-х роках, коли були впроваджені автоматичні машини для наповнення та пакування.

Розмір твердої желатинової капсули, обраної для використання, визначається вимогами до лікарської форми, включаючи дозу активного інгредієнта, а також характеристики щільності та ущільнення препарату та інших компонентів. Першим кроком до оцінки оптимального розміру капсули для даного продукту є визначення щільності лікарської форми, використовуючи щільність після ущільнення для порошків та насипну щільність для пелет, мінітаблеток та гранул. Відповідний розмір капсули потім можна розрахувати, використовуючи виміряну щільність лікарської форми, цільову масу заповнення та об'єм капсули. Масу заповнення для рідин розраховують шляхом множення питомої ваги рідини на об'єм корпусу капсули, помножений на 0,9.

Для задоволення особливих потреб виробляються капсули деяких проміжних розмірів («подовжені розміри»). Ці розміри капсул зазвичай мають додаткові 10% об'єму заповнення порівняно зі стандартними розмірами, наприклад, подовжені капсули розміру 00 (00el), подовжені капсули розміру 0 (0el), подовжені капсули розміру 1 (1el), подовжені капсули розміру 2 (2el) тощо. У табл. 1.1 наведено об'єми капсул та типову вагу заповнення для рецептур з різною щільністю після ущільнення.

Таблиця 1.1

Розмір капсули та вмістність (мг) залежно від ущільненої густини порошку

Розмір	000	00el	00	0el	0	1el	1	2el	2	3	4	5
Об'єм капсули (мл)	1.37	1.02	0.91	0.78	0.68	0.54	0.50	0.41	0.37	0.30	0.21	0.13
Насипна щільність після усадки	Місткість капсули (мг)											
0.6 г/мл	822	612	546	468	408	324	300	246	222	180	126	78
0.8 г/мл	1096	816	728	624	544	432	400	328	296	240	168	104
1.0 г/мл	1370	1020	910	780	680	540	500	410	370	300	210	130
1.2 г/мл	1644	1224	1092	936	816	648	600	492	444	360	252	156

Капсули застосовують переважно перорально, а також ректально, вагінально чи іншими шляхами. Пероральні капсули поділяють на:

- сублінгвальні (під'язикові),
- шлунковорозчинні,
- кишковорозчинні.

Особливу групу становлять капсули з контрольованим вивільненням, які забезпечують задану швидкість і місце вивільнення активної речовини. Для цього в оболонці або всередині використовують допоміжні речовини. До таких належать і кишковорозчинні капсули, які захищають препарат від дії шлункового соку та розчиняються в кишечнику. Їх виготовляють або нанесенням кислотостійкого покриття, або шляхом заповнення капсул вмістом, вкритим такими оболонками.

Перевагами капсульної форми є: забезпечення маскування неприємного смаку/запаху; висока точність дозування; покращення біодоступності; швидке або контрольоване вивільнення діючої речовини; легкість ковтання.

Недоліками капсульної форми є:

- Неможливість розжовування для певних категорій пацієнтів (діти, літні);
- Вища вартість виробництва порівняно з таблетками;
- Обмежена стабільність в умовах високої вологості або температури (особливо для желатину).

1.2. Методи отримання капсул

М'які желатинові капсули виготовляють промислово за допомогою двох методів: крапельного та пресування.

Крапельний метод

Вперше розроблений компанією «Globex», цей метод базується на створенні желатинових крапель, всередині яких одночасно формується рідкий вміст завдяки дії двох концентричних форсунок. Желатинова маса і лікарський засіб подаються одночасно, утворюючи двофазний потік, з якого формуються

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						10
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

сферичні капсули. Вони охолоджуються в маслі, промиваються, сушаться й набувають стійкої форми без шва.

Цей автоматизований процес відзначається високою точністю дозування ($\pm 3\%$) і продуктивністю (28-100 тис. капсул/год). Однак він має обмеження щодо в'язкості і щільності вмісту. Метод підходить для жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К), нітрогліцерину, валідолу тощо.

Для реалізації **крапельного методу** використовуються автоматизовані капсулюючі машини, основні вузли яких:

- Двоконтурні форсунки (концентричні насадки) для одночасної подачі желатинової маси й лікарської субстанції;
- Системи регулювання температури та в'язкості желатину (терморегулятори й підігрівачі з PID-контролем);
- Камери охолодження з рециркуляцією охолоджувального масла, що стабілізують форму капсул;
- Системи промивання та сушіння капсул (стрічкові або барабанні сушарки) з автоматичним контролем вологості.

Приклад обладнання: *Globex Softgel 2000, Bochang Softgel Line, GIC Engineering Soft Capsule Machine.*



Рис. 1.3. Автоматична лінія виробництва м'яких желатинових капсул

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		11

Метод пресування

Цей спосіб передбачає використання желатинових стрічок, з яких штампують капсули. Перші моделі обладнання були малоефективними, однак згодом американський інженер Роберт Щерер запропонував замінити прес на систему обертових барабанів з матрицями. Це дозволило значно підвищити точність ($\pm 1\%$) і продуктивність. Такий метод називають ротаційно-матричним.

Для ротаційно-матричного (пресового) методу використовують:

- Автомати з ротаційними барабанами з матрицями (типу Scherer, Technophar);
- Прецизійні дозуючі насоси для подачі наповнювача з високою точністю;
- Системи вакуумного видалення повітря з капсул для запобігання утворенню пустот;
- Модульна сушильна лінія з багатозонним контролем температури та вологості.

Британська компанія «Leiner» створила автомат «SS-1», що виготовляє м'які капсули різних форм і розмірів із рідким або пастоподібним вмістом.

Склад оболонки м'яких капсул

а. Желатин

Подібно до оболонок твердих желатинових капсул, основним компонентом оболонки м'яких желатинових капсул є желатин. Існує велика кількість різних рецептур желатинових оболонок залежно від природи рідкої наповнювальної матриці. Найчастіше желатин являє собою желатин, оброблений лужним (або основним) способом (тип В), і він зазвичай становить 40% маси вологого розплавленого гелю. Також може використовуватися желатин типу А, оброблений кислотою. Властивості желатинових оболонок контролюються вибором сорту желатину та регулюванням концентрації пластифікатора в оболонці. Фізико-хімічні властивості желатину забезпечують достатню текучість за бажаних температур для формування стрічок певної товщини, текстури, механічної міцності та еластичності.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						12
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Стрічки, що легко знімаються з бочок, розтягуються під час наповнення, герметизуються за температури нижче точки плавлення плівки та швидко висихають за навколишніх умов до достатньої та відтворюваної міцності.

Фізико-хімічні властивості желатину, важливі для формування капсул, включають міцність гелю, в'язкість, зміну в'язкості з температурою та зсувом, температуру плавлення, температуру осідання (температуру), час осідання, розмір частинок (впливає на час розчинення) та розподіл молекулярної маси (впливає на в'язкість та міцність).

б. Пластифікатори

Пластифікатори додаються до складу м'яких желатинових капсул для забезпечення належної гнучкості. Вони взаємодіють з желатиновими ланцюгами, знижуючи температуру склування (T_g) желатинової оболонки та/або сприяючи утриманню вологи (гігроскопічність). Найпоширенішим пластифікатором, що використовується для м'яких желатинових капсул, є гліцерин. Сорбіт, мальтит та поліпропіленгліколь також можна використовувати в поєднанні з гліцерином.

Гліцерин отримує свою пластифікуючу здатність головним чином від прямої взаємодії з желатином. На противагу цьому, сорбіт є непрямим пластифікатором, оскільки він переважно діє як вологоутримуючий агент. Порівняно з твердими желатиновими капсулами та плівковими покриттями таблеток, до складу м'яких желатинових капсул додається відносно велика кількість (20-30% мас./мас.) пластифікаторів для забезпечення належної гнучкості. Кількість та вибір пластифікатора сприяють твердості кінцевого продукту та навіть можуть впливати на його характеристики розчинення або дезінтеграції, а також на його фізичну та хімічну стабільність.

Тверді желатинові капсули

Використовуються для дозування порошків, гранул і мікрокапсул. Вони мають циліндричну форму з напівсферичними кінцями та складаються з двох частин, які щільно з'єднуються завдяки спеціальним замковим елементам.

Виробляють їх методом занурення (рис. 1.2.).

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						13
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

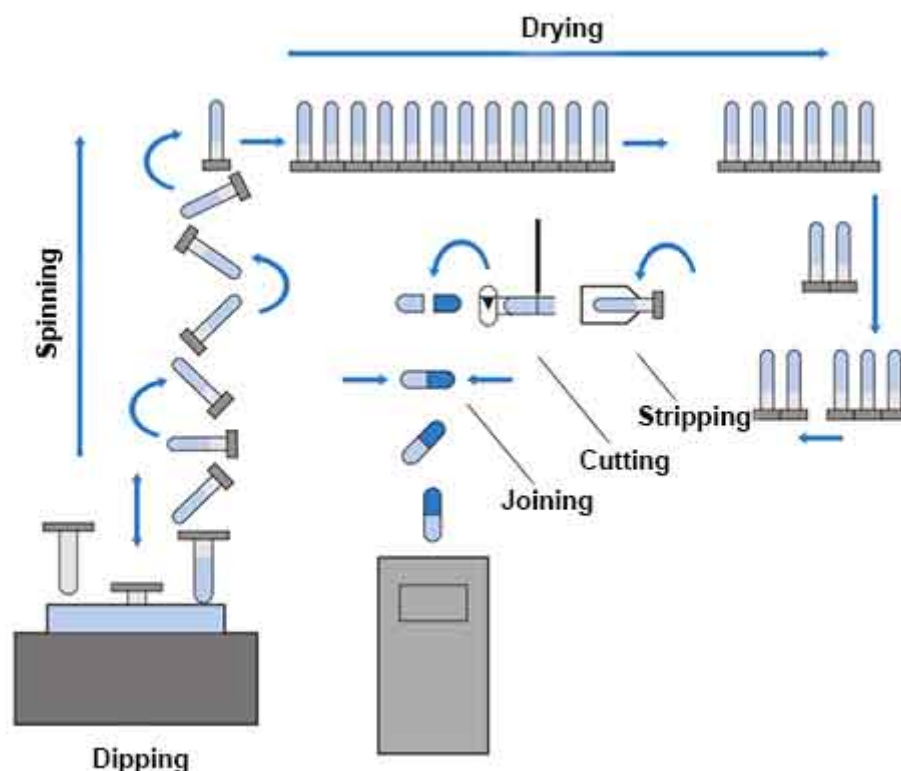


Рис. 1.4 Етапи виробництва твердих желатинових капсул

Етапи виробництва твердих желатинових капсул

Етап 1. Підготовка желатинового розчину

Желатин розчиняють у демінералізованій воді, підігрітій до температури близько 60–70 °С, з метою отримання концентрованого розчину. Отриманий високов'язкий розчин містить приблизно 30–40 % желатину за масою. Для видалення повітряних бульбашок, що можуть спричиняти дефекти на стадії наповнення та під час зберігання, до розчину додатково застосовують вакуум. Для надання капсулам необхідного зовнішнього вигляду до складу вводять барвники та пігменти. Одним із критичних параметрів є в'язкість желатинового розчину, оскільки вона безпосередньо впливає на подальший хід виробничого процесу.

Етап 2. Нанесення желатинового розчину методом занурення (dip-coating)

Формування оболонки капсул здійснюється в умовах жорстко контрольованого мікроклімату. Після досягнення заданого рівня в'язкості розчин желатину подають до машини для виготовлення капсул. Подача

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		14

здійснюється самопливом або за допомогою насосів. Штифти (форми) на пластині повинні бути повністю занурені у розчин для формування рівномірної оболонки.

Етап 3. Сушіння оболонок

Покриті желатиновим розчином штифти проходять через сушильну камеру або піч для формування та висушування оболонки. На цьому етапі важливим є точне регулювання температури й вологості з метою забезпечення рівномірного видалення вологи з оболонки капсули.

Етап 4. Зняття та обрізання оболонок

Пластина зі штифтами надходить у секцію машини для зняття та обрізання. Капсули поділяють на дві приблизно рівні частини (корпус і кришечку), які знімають зі штифтів. Після завершення процесу зняття оболонки автоматично обрізають до необхідної довжини та з'єднують половинки. Сформовані капсули транспортують на конвеєрну стрічку для подальшого збору в ємності.

Етап 5. Маркування капсул

На стадії друкування на капсули наносять необхідну інформацію: дозування, торговельне маркування, ідентифікаційні знаки.

Етап 6. Контроль якості

Після маркування капсули проходять серію ретельних випробувань якості для перевірки відповідності встановленим стандартам та забезпечення тривалого терміну придатності.

Етап 7. Упакування

Фінальна стадія виробництва передбачає пакування капсул традиційними методами, що забезпечують зручність їх подальшого використання й зберігання.

Порожні капсули наповнюються активними речовинами на спеціалізованих автоматах. Усе виробництво відбувається за чітко контрольованими умовами температури та вологості, що гарантує однорідну товщину оболонки та якість продукції.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						15
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Обладнання для твердих желатинових капсул

Для формування порожніх капсул методом занурення:

- Лінії Capsugel або Qualicaps, оснащені:
 - Штифтами з підігрівом і регулюванням швидкості обертання для рівномірного формування оболонки;
 - Автоматичними системами зняття й обрізання капсул;
 - Камерами сушіння з керованим мікрокліматом.

Для заповнення капсул:

- Автомати Bosch GKF, Harro Höfliger, які включають:
 - Модулі дозування порошків, гранул або мікрокапсул (шнекові або поршневі системи);
 - Системи фіксації й замикання капсул;
 - Онлайн-контроль маси заповнення й однорідності.

1.3. Асортимант капсульних препаратів для зниження рівня глюкози в крові

Цукровий діабет є одним із найпоширеніших хронічних захворювань у світі та становить серйозну медико-соціальну проблему. З огляду на це, робота ефективних та зручних у застосуванні лікарських засобів для корекції рівня глюкози в крові є надзвичайно актуальною.

Серед лікарських форм, що використовуються у терапії діабету, особливе місце займають капсули, які як було сказано вище, забезпечують точне дозування, зручність застосування та контрольоване вивільнення діючих речовин.

Цукрознижувальні препарати: загальна характеристика

Препарати цукрознижувальної дії (гіпоглікемічні засоби) поділяються на декілька фармакологічних груп:

- Бігуаніди (метформін),
- Сульфонілсечовина (гліклазид, глібенкламід),

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						16
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- Інгібітори ДПП-4 (саксагліптин, лінгліптин),
- Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера (дапагліфлозин, емпагліфлозин),
- Тіазолідиндіони (піоглітазон),
- Препарати рослинного походження та комбіновані БАДи.

Станом на січень 2024 року, за даними Державного реєстру лікарських засобів, в Україні було зареєстровано близько 1000 найменувань лікарських засобів у капсульованій формі, що становить приблизно 8–9% від загальної кількості зареєстрованих препаратів. Для перорального застосування, капсульна форма є оптимальною для багатьох із зазначених груп.

Переваги капсульної форми для гіпоглікемічних засобів:

- Маскують смак та запах діючих речовин,
- Полегшують проковтування,
- Дозволяють модифікувати профіль вивільнення (уповільнене, пролонговане),
- Підвищують комплаєнтність пацієнтів.

Капсульні препарати також є зручними для поєднання кількох активних речовин в одній формі, що дозволяє зменшити кількість прийомів ліків.

Згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів, на українському фармацевтичному ринку представлено понад 200 активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та їх комбінацій у формі капсул. Серед монопрепаратів домінують лікарські засоби на основі прегабаліну (77 торгових назв) і флуконазолу (47), також широко представлені препарати з темозоломідом, габапентином та ібупрофеном.

Щодо комбінованих засобів, то переважають препарати, що містять бактеріальні лізати, рослинні екстракти різного складу, а також комбінації вітамінів і мікроелементів.

У розрізі терапевтичного призначення основну частину складають лікарські засоби, що впливають на нервову систему - передусім протиепілептичні препарати та психоаналептики. Також значну частку становлять засоби,

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						17
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

які впливають на травну систему та обмін речовин: препарати для лікування кислотозалежних станів, протидіарейні засоби, медикаменти для терапії інфекційно-запальних хвороб кишечника та вітамінні комплекси. У дещо меншій кількості представлені протимікробні препарати системної дії, серед яких флуконазол займає провідну позицію.

Серед капсульованих лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, налічується 9 імунобіологічних препаратів, 51 торгова назва засобів біологічного походження та понад 90 найменувань препаратів рослинного походження. Гомеопатичні лікарські засоби у формі капсул на українському фармацевтичному ринку наразі не представлені. Таким чином, асортимент капсульованих лікарських засобів в Україні перебуває на етапі активного розвитку та демонструє тенденцію до постійного розширення.

Згідно з Державним реєстром лікарських засобів України, на вітчизняному ринку представлено чимало цукрознижувальних засобів у капсульній формі. До найпоширеніших належать:

- Метформін у капсулах — у формі пролонгованої дії (наприклад, *Глюкофаж XR*), що забезпечує стійкий контроль глікемії.
- Рослинні БАДи з гімнею, корицею, хромом, інуліном — наприклад, *Арфа-комбі*, *Діабефіт*, *Суглюкон*.
- Комбіновані засоби — капсули, що містять кілька активних компонентів (наприклад, метформін + інулін або рослинні екстракти).

Особливу популярність останніми роками набувають фітопрепарати в капсулах, оскільки пацієнти віддають перевагу більш природним засобам у легкозасвоюваній формі. Зростання попиту на рослинні та комбіновані засоби пов'язане зі зниженням побічних ефектів та м'якою дією на метаболічні процеси.

1.4 Значення фітотерапії у складі комплексного підходу до лікування цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому

Недостатній контроль глікемії при ЦД 2 типу може спричинити розвиток

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		18

серйозних ускладнень. Хоча раніше згадані пероральні цукрознижувальні препарати є ефективними у нормалізації рівня глюкози, їхнє застосування часто супроводжується численними побічними ефектами, а також вони не завжди охоплюють увесь спектр метаболічних порушень. У цьому контексті лікарські рослини розглядаються як перспективне джерело біологічно активних сполук із широким механізмом дії. Їхній позитивний ефект пояснюється синергією компонентів.

Фітотерапевтичні засоби традиційно застосовувались для лікування діабету і нині використовуються як додатковий компонент у сучасній фармакотерапії. Фармацевтична галузь пропонує такі засоби у формі настоїв, відварів, концентрованих екстрактів, а також у вигляді багатокомпонентних препаратів з лікарської рослинної сировини. Ці засоби впливають на ключові патогенетичні процеси розвитку ЦД2: стимулюють секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози, покращують чутливість тканин до інсуліну, сприяють метаболізму глюкози в печінці та периферичних тканинах, знижують інсулінорезистентність і покращують загальний стан хворих.

Для зниження абсорбції вуглеводів у шлунково-кишковому тракті застосовується гуарем — препарат, що містить гуарову смолу з насіння *Cyamopsis tetragonolobus* (родина бобових). У шлунку вона утворює гель, який сповільнює його випорожнення, зменшує всмоктування глюкози й холестерину, стимулює виведення жовчних кислот та активізує перетворення холестерину в печінці. За даними деяких досліджень, довготривале вживання гуареми сприяє зниженню маси тіла, зменшенню рівня глюкози на 1–2 ммоль/л і зниженню загального холестерину та ЛПНГ на 10–15%.

Стулки плодів квасолі є джерелом цінних сполук — бетаїну, амінокислот (аргінін, лізин, триптофан, тирозин, лейцин, аспарагін), холіну, геміцелюлози, а також важливих мінералів (силіцій, мідь, кобальт, нікель). Ці компоненти позитивно впливають на обмін речовин, демонструючи гіпоглікемічний, діуретичний, судинорозширювальний і антимікробний ефекти.

Пагони чорниці багаті на дубильні речовини, флавоноїди (зокрема кверцетин),

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						19
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

тритерпенові кислоти (наприклад, урсолова), сапоніни, фенолкарбонові кислоти, глікозиди (арбутин), а також вітаміни й каротиноїди. Ці речовини знижують глікемію, чинять протизапальну, сечогінну, жовчогінну та в'язучу дію, а також стимулюють функцію підшлункової залози.

Фітозбір «Садифіт» у фільтр-пакетах по 3 г містить: топінамбур, листя стевії, пагони чорниці, стулки плодів квасолі, зелений чай та листя м'яти перцевої — у поєднанні ці рослини сприяють нормалізації вуглеводного обміну, зниженню рівня глюкози та поліпшенню загального самопочуття.

Фітозбір «Арфазетин», що випускається у фільтр-пакетах по 1,5 г, містить пагони чорниці, стулки плодів квасолі, елеутерокок, плоди шипшини, траву хвоща польового, звіробою та квітки ромашки. Його терапевтична дія зумовлена вмістом флавоноїдів, міртиліну, глікозидів, вітамінів С і Р, сапонінів, органічних кислот та ефірних олій. Препарат проявляє цукрознижувальну, ангіопротекторну й імуномодулюючу активність.

Упродовж останніх десятиліть інтенсивно вивчаються фітохімічні речовини, які виявляють різноманітні антидіабетичні ефекти. Наукові дослідження підтверджують, що поліфенольні сполуки здатні впливати на різні молекулярні механізми, задіяні у регуляції обміну глюкози. Особлива увага приділяється аналізу впливу різних типів флавоноїдів на інсулінові сигнальні шляхи як у клітинних культурах (*in vitro*), так і в дослідженнях на лабораторних тваринах.

Зокрема, встановлено, що такі підгрупи флавоноїдів, як флаваноли, флавоноли, флаванони, антоціани та ізофлавоноли, разом з продуктами, в яких вони містяться, сприяють покращенню засвоєння глюкози м'язовими та жировими клітинами, а також зменшують її синтез і вивільнення у печінці. Основним механізмом дії цих сполук є активація PI3K/Akt-сигнального каскаду, який сприяє переміщенню переносника глюкози GLUT4 до клітинної мембрани, гальмує процес гліюкогеногенезу та стимулює утворення гліюкогену.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		20

Висновки до розділу 1:

1. Капсули як лікарська форма поєднують у собі функціональність, ефективність та зручність, що робить їх незамінним інструментом у сучасній фармакотерапії. У майбутньому ця форма буде залишатися провідною завдяки інноваціям у технологіях доставки ліків.

2. Капсули є однією з поширених сучасних лікарських форм, що забезпечують зручність дозування, захист активних речовин від шкідливого впливу зовнішнього середовища та покращену біодоступність. Вони можуть бути твердими (желатиновими), м'якими (гелевими), або кишково-розчинними. Основною перевагою капсул є можливість інкапсуляції речовин із неприємним смаком чи запахом, а також забезпечення модифікованого вивільнення діючих речовин.

3. Асортимент цукрознижувальних препаратів у капсульній формі на українському фармацевтичному ринку є досить різноманітним і охоплює як синтетичні, так і рослинні засоби. Завдяки своїм технологічним та фармакокінетичним перевагам, капсули продовжують залишатися зручною та ефективною формою доставки гіпоглікемічних препаратів, з перспективами подальшого розвитку.

4. Арфа-комбі є прикладом ефективної реалізації концепції фітотерапії у зручній фармацевтичній формі. Його використання в капсулах забезпечує стабільне дозування та високу комплаєнтність серед пацієнтів.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		21

2 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

2.1 Характеристика готового продукту

Назва лікарського засобу:

«Арфа-комбі» - це комбінований рослинний препарат у формі капсул, який рекомендується як дієтична добавка до раціону для нормалізації рівня глюкози в крові.

Склад

1 капсула містить: таурин 178 мг (mg), екстракт перикарпію квасолі 178 мг (mg), екстракт листя чорниці 54 мг (mg).

Допоміжні речовини: аеросил, кальцію стеарат.

Харчова (поживна) та енергетична цінність (калорійність) на 100 г (g): білки – 0,5 г (g), вуглеводи – 92,7 г (g), жири – 0,2 г (g), 375,0 ккал (kcal) / 1592,0 кДж (kJ).

Рекомендації щодо застосування

Може бути рекомендована для використання в раціонах дієтичного харчування особам, які контролюють рівень цукру крові, як додаткове джерело біологічно активних речовин – інгібіторів альфа-амілази та альфа-глюкозидази, фенольних кислот, таурину з метою підтримки нормального вуглеводного обміну. Знижує розщеплення і засвоєння вуглеводів, що потрапили з їжею.

Рекомендовано застосування до раціону харчування з достатнім вмістом білків, ненасичених жирних кислот, клітковини. Бажано вживати переважно страви із свіжих овочів, свіжі фрукти, натуральні соки, кисломолочні продукти, обмежувати тваринні жири, цукор (до 30 г /добу (g/d)), солодощі та алкоголь.

Спосіб застосування

Дорослим і дітям з 12 років по 2 капсули 3 рази на день після основного прийому їжі.

Максимальна добова доза споживання – 6 капсул.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						22
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Тривалість курсу споживання – 20-30 днів, через 10-15 днів рекомендовано повторити вживання дієтичної добавки. Подальший термін вживання узгоджувати з лікарем.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Мінімальний термін придатності: краще спожити до кінця дати, зазначеної на упаковці, термін придатності – 2 роки з дати виготовлення.

Форма випуску

По 10 капсул в блістері, по 3 або 6 блістерів у пачці.

У табл. 2.1. наведені основні показники якості капсул «Арфа-комбі»

Таблиця 2.1.

Основні показники якості капсул «Арфа-комбі»

Показники	Допустимі норми	Методи контролю
Опис	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені порошком темно-фіолетового кольору	Візуально
Ідентифікація - Антоціани - Флавоноїди	На хроматограмах випробуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення», час утримання основного піку декспантенолу має співпадати з часом утримування цього піка на хроматограмі розчину порівняння.	ДФУ, 2.2.27,)
Однорідність маси	Відхилення в масі окремих капсул допускається в межах + 10 % від середньої маси вмісту капсул. Тільки дві маси з 20 можуть мати відхилення від середньої маси вмісту капсул більше 10 %, але не більше ніж удвічі	ДФУ, 2.9.5.
Середня маса вмісту капсули	55,0 мг ± 5 % (від 52,25 мг до 57,75 мг)	ДФУ, 2.9.5

Однорідність дозованих одиниць	Вимоги вважаються виконаними, якщо приймальне число для 10 капсул менше або дорівнює 15, або кінцеве приймальне число, розраховане для 30 капсул, менше або дорівнює 15 і кожен індивідуальний вміст капсули становить не менше $(1-0,25) \times M$ і не більше $(1+0,25) \times M$	ДФУ 2.9.40
Розпадання	Не більше 30 хв.	ДФУ, 2.9.1.
Розчинення	Не менше 70 % (Q) за 30 хв.	ДФУ 2.9.3, використовуючи прилад 1 (із кошиком).
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: $\leq 10^4$ КУО/г. Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г. Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г. Не допускається наявність <i>Escherichia coli</i> в 1 г. Не допускається наявність <i>Salmonella</i> в 1 г.	ДФУ 2.6.12, 2.6.13. Категорія 3А (5.1.4).

Умови зберігання: Зберігати в оригінальному упакованні для захисту від

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		24

впливу світла при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Термін придатності: 2 роки.

2.2 Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Характеристика сировини що використовуються при виробництві капсул «Арфа-комбі»» наведена у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика сировини для виробництва лікарського засобу капсул «Арфа-комбі»

№	Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка (призначення у технології)
Основні компоненти				
1	Екстракт перикарпію квасолі сухий	ТУ виробника	Опис, ідентифікація (ТІХ, УФ-спектр), вміст флавоноїдів ($\geq 0,3\%$ у перерахунку на кверцетин), вологість ($\leq 8\%$), мікробіологічна чистота	Активний компонент: допоміжна гіпоглікемічна й діуретична дія
2	Екстракт листя чорниці сухий	EurPh. 10.0,	Ідентифікація (антоціани), вміст антоціанів ($\geq 25\%$), вологість ($\leq 8\%$), мікробіологічна чистота	Активний компонент: антиоксидантна й ангіопротекторна дія
3	Таурин	Ph. Eur. 9.0, монографія Taurine	Чистота, ідентифікація, вологість	Активний компонент: мембраностабілізуюча, гіпоглікемічна дія
Допоміжні компоненти				
4	Аеросил (колоїдний діоксид кремнію)	ДФУ 2.0, том 2, с. 93	Ідентифікація, вміст SiO_2 ($\geq 99\%$), вологість ($\leq 1\%$)	Поліпшує сипучість маси
5	Стеарат кальцію	ДФУ 2.0,	Ідентифікація, чистота	Змащувальни

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		25

		том 2, с. 607	(≥90%), вологість (≤6%)	й агент
Пакувальні матеріали				
6	Желатинова капсула № 0	ДФУ 2.0, том 2, с. 438 або ТУ виробника	Опис, час розпаду (≤30 хв), вологість оболонки (12–16%)	Оболонка для капсулювання
7	Блістер (ПВХ/алюміній)	ТУ виробника	Герметичність, бар'єрні властивості	Захист від вологи та повітря
8	Картонна коробка	ТУ виробника	Міцність (≥200 г/см²), вологостійкість (≤10%)	Вторинна упаковка

2.3 Характеристика біологічного агента

Екстракт перикарпії квасолі сухий (*Extractum Phaseolus vulgaris L. siccum*)

Екстракт отримують із перикарпії плодів *Phaseolus vulgaris L.* (квасоля звичайна) шляхом екстракції водою або водно-спиртовою сумішшю (етанол 20–50 %) із подальшою концентрацією та сушінням (розпилювальним або вакуумним методом).

Опис

Аморфний порошок світло-коричневого або бурого кольору зі слабким характерним запахом і гіркуватим смаком.

Хімічний склад

- Флавоноїди (кверцетин, кемпферол, ізорамнетин)
- Фенольні кислоти (кавова, хлорогенова, р-кумарова, ферулова)
- Таніни
- Полісахариди (геміцелюлози, пектини)
- Амінокислоти (аргінін, лізин, триптофан)
- Мінеральні речовини (калій, магній, кремній, цинк, мідь)
- Мікрокількості алкалоїдів лектиноподібної природи

Ідентифікація

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		26

Проводиться методами:

тонкошарової хроматографії (ТШХ) для виявлення флавоноїдів і фенольних кислот;

спектрофотометрії в УФ-діапазоні (поглинання при 270–330 нм);

проби на таніни (осадження желатином або солями важких металів).

Випробування

Вміст флавоноїдів (у перерахунку на кверцетин) — не менше 0,3 %

Вологість — не більше 8,0 %

Зольність загальна — не більше 6,0 %

Мікробіологічна чистота — згідно з вимогами ДФУ для сухих рослинних екстрактів

Вміст пестицидів, важких металів — у межах допустимих норм

Фармакологічна дія

- Легкий гіпоглікемічний ефект (допоміжна дія при діабеті 2 типу)
- Діуретична активність
- М'яка судинорозширювальна дія
- Антиоксидантна активність (завдяки фенольним сполукам)
- Протизапальна дія (помірно виражена)

Застосування

Використовується у складі лікарських форм (чаї, настої, екстракти, капсули) як допоміжний засіб для:

- контролю вуглеводного обміну при ЦД 2 типу;
- нормалізації сечовиділення при запальних станах сечовидільних шляхів;
- як компонент у дієтичних добавках для підтримки метаболізму глюкози.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		27

2.3.2 Екстракт плодів чорниці звичайної (*Vaccinium myrtillus* L.) сухий

Екстракт отримують із свіжих або частково висушених плодів *Vaccinium myrtillus* L. за допомогою екстракції водою або водно-спиртовою сумішшю (етанол 20–70 %), з наступним концентруванням і висушуванням (переважно розпилювальним або вакуумним методом).

Опис

Аморфний порошок темно-фіолетового або синьо-чорного кольору з характерним фруктовим ароматом. Має солодкувато-кислий смак завдяки вмісту антоціанів.

Хімічний склад

- Антоціани – основні активні компоненти: пельаргонідин, дельфінідин, мальвідин, піпертінідин; загальний вміст стандартизованих продуктів становить 25 % антоціанідинів (≈ 36 % антоціанів) .
- Флавоноїди (кверцетин, катехін, епікатехін), еллагітаниніни, конденсовані таніни (проціанідини).
- Фенолові кислоти, зокрема хлорогенова, каваова – значні антиоксидантні агенти.
- Присутні також пектини, тритерпени (урсолова кислота), лігніни, аскорбінова кислота, стерини, мінерали .

Ідентифікація

- ТШХ із подальшою візуалізацією антоціанів та флавоноїдів.
- УФ-спектрофотометрія на довжинах хвиль 520–550 нм для антоціанів.
- HPLC або мас-спектрометрія для профілювання антоціанових глікозидів.

Випробування

Вміст антоціанів: ≥ 25 % антоціанідинів (еквівалент антоціанів ~ 36 %)

Загальні фенольні сполуки: ~ 170 – 390 мг GAE/г .

Танінова фракція: 0.8 – 9 % залежно від джерела .

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						28
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Вологість: $\leq 8\%$, зольність: $\leq 6\%$ (типові умови для рослинних екстрактів).

Мікробіологічні показники, вміст важких металів і пестицидів — згідно з ДФУ та міжнародними фармакопейними стандартами.

Фармакологічна дія

- Потужна антиоксидантна активність (завдяки антоціанам і фенолам)
- Антиоксикаційний та протизапальний ефект, допомагає при глікемічному контролі, покращує мікроциркуляцію та здоров'я зорових шляхів.

- Гіпоглікемічна дія: формує основу для підтримки метаболізму при ЦД 2 типу

Застосування

Сухий екстракт застосовують у капсулах, таблетках, рідинах для очей, косметичних засобах для догляду за шкірою та вітамінно-мінеральних комплексах. Рекомендований дозовий діапазон у харчових добавках: **160–480 мг/добу**

2.4 Біосинтез цільового продукту

Біосинтетичний шлях утворення антоціанів у *Vaccinium myrtillus* L.

Антоціани належать до групи водорозчинних фенольних сполук, що формуються у плодах чорниці в межах фенілпропаноїдного та флавоноїдного метаболічного шляхів. Основним попередником біосинтезу антоціанів є амінокислота L-фенілаланін, яка під дією фенілаланін-амоніа-ліази (PAL) перетворюється на коричну кислоту. Подальші етапи біосинтезу включають послідовну дію низки ферментів:

Фермент	Функція	Продукт
PAL	Дезамінування фенілаланіну	Корична кислота
C4H	Гідроксилування коричної кислоти	p-кумарова кислота
4CL	Активация p-кумарової кислоти	p-кумароіл-КоА

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

162.01.15.00 000 ПЗ

CHS	Конденсація р-кумароїл-КоА з малоніл-КоА	Халкон
CHI	Ізомеризація халкону	Нартегенін
F3H	Гідроксилювання флаванону	Дігідрокемпферол
DFR	Редукція дігідрофлавонолів	Лепеларгінідол
ANS	Окиснення лепеларгінідолу	Антоціанідини
UFGT	Глікозилювання антоціанідинів	Антоціани

Основними антоціанами чорниці є дельфінідин-, пеларгонідин- та мальвідин-глікозиди, які надають плодам характерного темно-фіолетового забарвлення.

Генетична та екологічна регуляція

Біосинтез антоціанів регулюється комплексом транскрипційних факторів MYB, bHLH та WD40, що формують активні регуляторні комплекси. Експресія біосинтетичних генів значною мірою залежить від умов зовнішнього середовища:

- світло (синє, УФ-А) стимулює активність PAL, CHS, ANS;
- низька температура, дефіцит фосфору, механічний стрес підвищують вміст антоціанів;
- гормональна регуляція (етилен, абсцизова кислота) впливає на стадії дозрівання плодів.

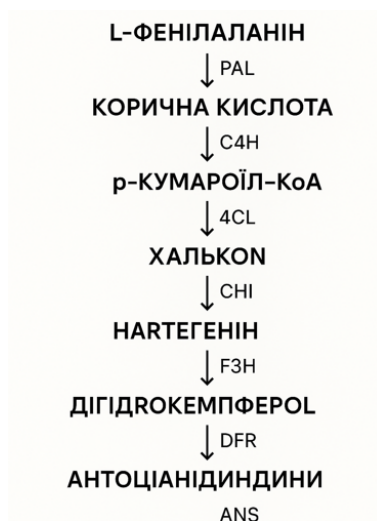


Рис. 2.1. Схема біосинтезу антоціанів у чорниці

Антоціани депонуються у вакуолях клітин епідерми й мезофілу плодів, де вони виконують фотозахисну, антиоксидантну, сигнальну й антимікробну функції. Їх накопичення корелює зі ступенем зрілості плодів та інтенсивністю забарвлення.

Біотехнологічні аспекти підвищення біосинтезу антоціанів

Сучасні біотехнологічні підходи передбачають:

- індукцію синтезу антоціанів в умовах *in vitro* (культури клітин чорниці на поживних середовищах з регуляторами росту, під дією світла, зміни температури);
- генетичну модифікацію експресії MYB-транскрипторів для посилення генного каскаду флавоноїдного шляху;
- контроль агротехнічних факторів (світловий режим, стрес-фактори) для стимулювання біосинтезу у рослині в природних умовах.

Культивування калюсних і суспензійних культур клітин чорниці розглядається як перспективний метод одержання стандартизованого біомаси, багатої на антоціани, для використання у фармацевтичному виробництві.

Антоціани чорниці є основними біологічно активними компонентами екстракту, що застосовується у складі капсул із цукрознижувальною дією. Вони забезпечують антиоксидантний захист β -клітин підшлункової залози, поліпшують чутливість тканин до інсуліну, сприяють нормалізації мікроциркуляції й мають потенціал у комплексній терапії метаболічного синдрому.

3 ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

3.1 Розрахунок матеріального балансу

Вихідні дані:

Склад на одну капсулу «Арфа-комбі»:

- Екстракт перикарпію квасолі: 178 мг.
- Екстракт листя чорниці: 54 мг.
- Таурин: 178 мг.
- Аеросил: 2,5 мг.
- Стеарат кальцію: 2,5 мг.

Загальна маса вмісту однієї капсули: 415 мг.

Кількість капсул у серії: 10 000.

Загальна маса порошкової суміші (без втрат): $415 \text{ мг} \times 10\,000 = 4\,150\,000 \text{ мг} = 4,15 \text{ кг}$.

Технологічні втрати:

Стадія 1 (підготовка сировини): 0,5% (просіювання зазвичай не спричиняє значних втрат).

Стадія 2 (змішування): 1% від маси порошкової суміші.

Стадія 3 (інкапсулювання): 2% від маси порошку + 0,5% від кількості оболонок (втрати оболонок).

Стадія 4 (фасування в блістери): брак 0,5% від кількості капсул.

Стадія 5 (упаковка в пачки): контрольні проби/технологічний залишок 0,5% від маси готової продукції.

Таблиця 3.1

Матеріальний баланс стадій виробництва капсул «Арфа-комбі»

Витрачено					Отримано			
№ Стадія	№	Найменування сировини/напів продукту	Од. виміру	Кількість	№	Найменування продукту/втрат	Од. виміру	Кількість
Стадія 1: Підготовка сировини (зважування та просіювання)								
		<i>А Сировина</i>				<i>Б Напівпро</i>		

					162.01.15.00 000 ПЗ				Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					32

						дукт		
	1	Екстракт перикарпію квасолі	кг	1,825	1	Підготовлена сировина	кг	4,235
	2	Екстракт листя чорниці	кг	0,554	2	Втрати	кг	0,021
	3	Таурин	кг	1,825				
	4	Аеросил	кг	0,026				
	5	Стеарат кальцію	кг	0,026				
		Всього	кг	4,256		Всього	кг	4,256

Стадія 2: Отримання маси для інкапсулювання

		А Сировина				Б Напівпродукт		
	1	Підготовлена сировина	кг	4,235	1	Маса для інкапсулювання	кг	4,193
					2	Втрати	кг	0,042
		Всього	кг	4,235		Всього	кг	4,235

Стадія 3: Інкапсулювання

		Б Напівпродукт				Б Напівпродукт		
	1	Маса для інкапсулювання	кг	4,193	1	Наповнені капсули	кг/шт	4,109/10 000
		А Сировина						
	2	Оболонки твердих капсул	шт	10 050	2	Втрати маси для інкапсулювання	кг	0,084
					3	Втрати оболонок	шт	50
Всього		Маса для інкапсулювання	кг	4,193	Всього	Маса для інкапсулювання	кг	4,193
		Оболонки	шт	10 050		Оболонки	шт	10 050

Стадія 4: Фасування капсул у контурну ячеювку упаковку

		Б Напівпродукт				Б Напівпродукт		
	1	Наповнені капсули	кг/шт	4,109/10 000	1	Готові капсули	кг/шт	4,088/9 950
					2	Брак	кг/шт	0,021/50

					162.01.15.00 000 ПЗ				Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					33

Всього		Порошкова суміш	кг	4,109	Всього	Порошков а суміш	кг	4,109
		Кількість капсул	шт	10 000		Кількість капсул	шт	10 000
Стадія 5: Упаковка блістерів у пачки								
		<i>Б Готовий продукт</i>				<i>Б Готовий продукт</i>		
	1	Готові капсули	кг/шт	4,088/9 950	1	Упаковані капсули	кг/шт	4,068/9 950
					2	Контроль ні проби/зал ишок	кг	0,020
Всього		Порошкова суміш	кг	4,088	Всього	Порошков а суміш	кг	4,088
		Кількість капсул	шт	9 950		Кількість капсул	шт	9 950

3.2 Розрахунок і вибір основного та допоміжного обладнання

Для організації виробництва капсул серією 10 000 штук на підприємстві передбачається структура з такими основними підрозділами:

- цех з виробництва капсул;
- цех фасування й пакування;
- склад сировини й допоміжних матеріалів;
- склад готової продукції;
- лабораторія контролю якості.

Основні процеси виробництва капсул включають:

- підготовку сировини (зважування, просіювання);
- отримання маси для інкапсулювання (змішування);
- інкапсулювання;
- фасування в блістерну упаковку;
- групову упаковку готового продукту.

Для забезпечення зазначених процесів обирають таке основне й допоміжне обладнання:

					162.01.15.00 000 ПЗ			Арк.
								34
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				

Устаткування для підготовки сировини:

Лабораторні ваги високої точності (max 3100 г, min поділка 0,01 г) для відважування сировини.

Вібросито фармацевтичне для просіювання екстрактів та допоміжних речовин (розмір отворів сита 0,2–0,5 мм).

Устаткування для змішування:

Змішувач фармацевтичний V-подібний (20 л) для однорідного змішування маси перед наповненням.

Устаткування для наповнення капсул:

Автоматична капсульна машина NJP-800 (або її аналог) продуктивністю 48 000 капсул/год для наповнення твердих желатинових капсул з активною масою. Машина забезпечує точність наповнення не менше 98 %, що відповідає вимогам фармацевтичного виробництва.

Устаткування для фасування:

Машина для блістерного пакування з електронним лічильником і штампувальним пристроєм (ПВХ/алюміній).

Автомат для пакування блістерів у картонні пачки.

Устаткування для групової упаковки:

Автомат групового пакування (коробки по 300 пачок).

Для проведення технологічного розрахунку у даній роботі обрана машина для наповнення капсул – автоматична капсульна машина типу NJP-800 (або її аналог). Це обладнання є ключовим у виробничому циклі капсул і визначає продуктивність та якість готового продукту.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		35



Рис.. 3.1. Машина для наповнення капсул NJP-400

Таблиця 3.2.

Технічні характеристики машина для наповнення капсул NJP-400

Модель	NJP-400C
Ємність наповнення	24000 штук на годину
вага	600 кг
Розмір	706×806×1877 мм
Блок живлення	380/220 В 50 Гц
Загальна потужність	3 кВт
Сегментні отвори	3 отвори
Вакуум	20 м³/год-0.04-0.08 МПа
Пилозбірник	17,6 КПа 180 м³/год
Стиснення повітря	Споживання повітря 4 м³/год Тиск 5-7кг
Відсоток наповнення	Порожня капсула на 99,9 відсотка, заповнена капсула на 99,8 відсотка
Розмір капсули	00,0,1,2,3,4,5#
Точність заповнення	Західна медицина ±3 відсотки Китайська медицина ±4 відсотки
Вміст начинки	Порошок, гранули, гранули

Вихідні дані:

Кількість капсул у серії: 10 000.

Маса вмісту однієї капсули: 415 мг (0,415 г).

Загальна маса порошку (без втрат): $10\,000 \times 0,415 = 4,15$ кг.

Маса сировини з урахуванням втрат (з попереднього балансу): 4,256 кг.

Втрати:

Стадія 1 (просіювання): 0,5% (0,021 кг).

Стадія 2 (змішування): 1% (0,042 кг).

Стадія 3 (наповнення): 2% порошку (0,084 кг) + 0,5% оболонок (50 шт., всього 10 050 оболонок).

Стадія 4 (фасування): брак 0,5% (50 капсул, 0,02075 кг).

Стадія 5 (упаковка): контрольні проби 0,5% (0,0204 кг).

Робоча зміна: 8 годин, ефективний час роботи – 5 годин (з прикладу).

Розрахунки для кожної стадії

Стадія 1: Підготовка сировини

Обладнання: Лабораторні ваги (мах 3100 г, точність $\pm 0,1\%$) та вібросито (розмір сита 0,2–0,5 мм).

Вихідні дані: Маса сировини – 4,256 кг (1,825 кг екстракту перикарпію квасолі, 0,554 кг екстракту листя чорниці, 1,825 кг таурину, 0,026 кг аеросилу, 0,026 кг стеарату кальцію). Втрати – 0,021 кг (0,5%).

Розрахунок:

Ваги дозволяють зважувати до 3100 г за раз, тому потрібно $42563100 \approx 1,37$ зважувань (2 зважування).

Час на зважування та просіювання: Припустимо, 1 зважування та просіювання займає 5 хвилин (0,083 год). Для 2 зважувань: $2 \cdot 0,083 = 0,166$ $2 \cdot 0,083 = 0,166$ год (10 хвилин).

Кількість апаратів (періодична дія, формула 4.5):

$M_{зм} = 4,256$ Мкг, $V = 3,1$ кг, $K_{ц} = 1$ (один цикл за зміну), $T_{ц} = 0,166$ год.

$N = 4,2563,1 \cdot 1 \cdot 0,166 \approx 8,25$.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						37
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Оскільки ваги та вібросито – це послідовні операції, достатньо 1 комплекту обладнання, якщо виконувати зважування поетапно.

Коефіцієнт ефективності:

$T_{ф.р.}=0,166$ год, $T_{п.з.}=0,5$ год (налаштування, очищення).

$К_{еф.вик.}=0,166+0,58\approx 0,083$.

Висновок: 1 комплект ваг і вібросити достатній, тривалість – 10 хвилин, $К_{еф.вик.}=0,083$, є резерв продуктивності.

Стадія 2: Отримання маси для інкапсулювання

Обладнання: Змішувач V-подібний (20 л, 20–30 об/хв).

Вихідні дані: Маса сировини – 4,235 кг (після просіювання), втрати – 0,042 кг (1%), час змішування – 15 ± 5 хв (0,25 год).

Розрахунок:

Робочий об'єм змішувача: $20 \text{ л} \times 0,7$ (коефіцієнт заповнення) = 14 л. При густині порошку $\sim 0,5 \text{ г/см}^3$, $14 \text{ л} \approx 7 \text{ кг}$.

Потрібно 1 цикл: $4,2357 \approx 0,605 < 1 \setminus$.

Кількість апаратів (періодична дія, формула 4.5):

$M_{зм}=4,235 \text{ кг}$, $V=\text{кг}$, $K_{ц}=1$, $T_{ц}=0,25$ год.

$N=4,2357 \cdot 1 \cdot 0,25 \approx 2,42$.

Приймаємо 1 змішувач, виконуючи змішування в 1 цикл.

Коефіцієнт ефективності:

$T_{ф.р.}=0,25$ год, $T_{п.з.}=0,5$ год (налаштування, очищення).

$К_{еф.вик.}=0,25+0,58\approx 0,094$.

Висновок: 1 змішувач достатній, тривалість – 0,25 год (15 хв), $К_{еф.вик.}=0,094$, є резерв.

Стадія 3: Інкапсулювання

Тривалість роботи машини NJP-400

Кількість капсул у серії: $G_1=10,000$ шт.

Продуктивність: $q=24,000$ шт./год.

Кількість машин: $n=1$

Час роботи:

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						38
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

$T_p = 10,00024,000 \cdot 1 \approx 0,4167 \text{ год} \approx 0,42 \text{ год (25 хвилин)}$

Кількість капсул за серію: $M_{зм} = 10,000 \text{ шт.}$

Ефективний час роботи за зміну: $T_{еф.р.} = 5 \text{ год.}$

Продуктивність: $m = 24,000 \text{ шт./год.}$

Кількість апаратів:

$N = 10,0005 \cdot 24,000 = 10,000120,000 \approx 0,0833$

Оскільки $0,0833 < 1$, одна машина NJP-400 достатня для виробництва серії.

Фактичний час роботи: $T_{ф.р.} = 0,42 \text{ год.}$

Час на підготовчо-завершальні операції: $T_{п.з.} = 1,5 \text{ год (налаштування, мийка).}$

Тривалість зміни: $T_{зм} = 8 \text{ год.}$

$К_{еф.вик.} = 0,42 + 1,58 = 1,928 \approx 0,24$

Обеспілювання (ГФ-5): Виконується одночасно з наповненням, тому окремий розрахунок не потрібен.

Висновок: 1 машина NJP-400 достатня, тривалість – 0,21 год (12,5 хв), $К_{еф.вик.} = 0,214$, значний резерв.

Стадія 4: Фасування в контурну чарункову упаковку

Обладнання: Блістерна машина (до 30 циклів/хв, 10 капсул/блістер).

Вихідні дані: 9 950 капсул (після браку), 995 блістерів ($9\,950 / 10$), брак – 50 капсул.

Розрахунок:

Продуктивність: $30 \text{ циклів/хв} \times 10 \text{ капсул} \times 60 \text{ хв} = 18\,000 \text{ капсул/год.}$

Тривалість роботи: $T_p = 9950 / 18000 \cdot 1 \approx 0,553 \text{ год (33 хвилини).}$

Кількість апаратів:

$M_{зм} = 9950 \text{ шт.}, T_{еф.р.} = 5 \text{ год}, m = 18000 \text{ шт./год.}$

$N = 99505 \cdot 18000 \approx 0,111.$

$T_{ф.р.} = 0,553 \text{ год}, T_{п.з.} = 1,5 \text{ год.}$

$К_{еф.вик.} = 0,553 + 1,58 \approx 0,257.$

Висновок: 1 блістерна машина достатня, тривалість – 0,55 год (33 хв),

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						39
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Кеф.вик.=0,257.

Стадія 5: Упаковка блістерів у пачки

Обладнання: Автомат пакування (500 пачок/год), автомат групового пакування (300 груп/год).

Вихідні дані: 9 950 капсул, 995 блістерів, 332 пачки (9 950 / 10 / 3, за 3 блістери на пачку).

Розрахунок для ГФ-7:

Тривалість роботи: $T_p = 332/500 \cdot 1 \approx 0,664$ (40 хвилин).

Кількість апаратів:

$M_{зм} = 332$ пачок,

$T_{ф.р.} = 5$ год,

$m = 500$ пачок/год.

$N = 3325 \cdot 500 \approx 0,133$.

Коефіцієнт ефективності:

$T_{ф.р.} = 0,664$

$T_{п.з.} = 1,5$ год.

Кеф.вик.=0,664+1,58≈0,271.

Розрахунок для ГФ-8:

Тривалість роботи: $T_p = \frac{332}{300 \cdot 1} \approx 1,107$ год (66 хвилин)

Кількість апаратів:

$M_{зм} = 332$

$m = 300$ пачок/год.

$N = 3325/300 \approx 0,221$.

Коефіцієнт ефективності:

$T_{ф.р.} = 1,107$

$T_{п.з.} = 1,5$.

Кеф.вик.=1,107+1,58≈0,326.

Висновок: 1 автомат пакування (ГФ-7) достатній, тривалість – 0,66 год (40 хв), Кеф.вик.=0,271. 1 автомат групового пакування (ГФ-8) достатній, тривалість – 1,11 год (66 хв), Кеф.вик.=0,326.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						40
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Висновки:

Запропонованого обладнання достатнє для виробництва серії з 10 000 капсул.

- Тривалість наповнення (стадія 3): 0,42 години (25 хвилин) для серії з 10 000 капсул на машині NJP-400.
- Достатність обладнання: Одна машина NJP-400 (продуктивність 24 000 капсул/год) повністю забезпечує наповнення серії, оскільки $N = 0,0833 < 1$.
- Коефіцієнт ефективності: $\text{Кеф.вик.} = 0,24$, що вказує на низьке завантаження обладнання (24% від можливої потужності за 8-годинну зміну).
- Загальна тривалість усіх стадій: $0,166 + 0,25 + 0,42 + 0,55 + 1,11 = 2,496$ (близько 2 годин 30 хвилин), що дозволяє завершити серію в межах однієї зміни.
- Потенціал: NJP-400 дозволяє збільшити розмір серії до 120 000 капсул за зміну (5 годин ефективного часу).

3.3 Опис технологічного процесу

Технологічний процес виробництва капсул «Арфа-комбі» необхідно проводити з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог, спрямованих на запобігання мікробній контамінації сировини, напівпродуктів і готової продукції. Для цього слід виконувати санітарну обробку приміщень, яка включає очищення повітря, підготовку технологічних приміщень, обладнання та персоналу до роботи, що відображено в Досьє виробничої ділянки кожного фармацевтичного підприємства.

Сировина, що надходить на стадію підготовки (екстракт перикарпію квасолі, екстракт листя чорниці, таурин, аеросил, стеарат кальцію), а також матеріали для первинної упаковки та друкована продукція повинні супроводжуватися документами вхідного контролю, які підтверджують відповідність їхньої якості нормативній документації та мікробіологічну чистоту.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						41
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Серія формується залежно від місткості обладнання, зокрема лабораторних ваг (З-1), вібросита (З-2), V-подібного змішувача (Р-3), капсульної машини NJP-400 (М-4), машини обеспилювання (ГФ-5), блістерної фасувальної машини (ГФ-6), автоматів пакування (ГФ-7) та групового пакування (ГФ-8).

Сировина, матеріали для первинної упаковки (полівінілхлоридна плівка, алюмінієва фольга), допоміжні матеріали та друкована продукція зберігаються на складі сировини та матеріалів і надходять у виробництво лише після проведення вхідного контролю якості на відповідність вимогам нормативної документації.

Вхідний контроль якості субстанцій (екстракт перикарпію квасолі, екстракт листя чорниці, таурин, аеросил, стеарат кальцію), сировини, допоміжних матеріалів і матеріалів первинної упаковки проводиться відповідно до специфікацій підприємства. Умови зберігання повинні відповідати вимогам нормативної документації для кожного виду сировини та матеріалів.

Вхідний контроль якості здійснюється у відділі контролю якості (ВКЯ). Друкована продукція проходить вхідний контроль якості у ВКЯ та надходить до цеху разом із аналітичним листком. Приймання друкованої продукції в цеху виконується відповідно до стандартної робочої процедури.

Після отримання аналітичного листка, виданого ВКЯ, із результатами вхідного контролю на відповідність вимогам нормативної документації, необхідна кількість сировини, матеріалів для первинної упаковки та допоміжних матеріалів надходить до цеху та зберігається в окремому приміщенні до використання.

Сировина надходить до виробничих приміщень через санпропускник. Підготовка сировини (зважування на вагах З-1, просіювання на віброситі З-2) проводиться за увімкненої вентиляції та з використанням індивідуальних засобів захисту.

Опис технологічного процесу виробництва капсул

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						42
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

У виробничому приміщенні зважування (клас чистоти D) на вагах промислових та вагах аналітичних зважують інгредієнти на одну серію лікарського засобу. Наважки готують у переносних ємностях.

Стадія 1. Підготовка сировини

На вагах із точністю до 0,01 г згідно з виробничою рецептурою відважують такі компоненти: сухий екстракт перикарпію квасолі, сухий екстракт листя чорниці, таурин, аеросил, стеарат кальцію.

Сухі екстракти та таурин просівають через сито з розміром отворів ($0,5 \pm 0,05$) мм для видалення сторонніх домішок і грудочок. Аеросил і стеарат кальцію просівають через сито з розміром отворів ($0,2 \pm 0,03$) мм для забезпечення рівномірного розподілу.

На контейнери з просіяною сировиною наносять етикетку із зазначенням назви сировини, серії, дати, прізвища та підпису відповідального працівника.

Стадія 2. Отримання маси для інкапсулювання

Відважені й просіяні компоненти завантажують у змішувач фармацевтичного типу. Змішування проводять протягом 15 ± 5 хвилин зі швидкістю 20–30 об/хв до отримання однорідної сипкої маси.

По завершенні змішування відбирають пробу для контролю однорідності змішування (визначення коефіцієнта варіації).

Стадія 3. Інкапсулювання

Желатинові капсули типу 0 наповнюють масою по 0,415 г на напівавтоматичній капсульній машині типу NJP-400.

Процес наповнення включає такі операції:

- подача капсул у матричні гнізда;
- відкриття капсул;
- установка капсул у гнізда;
- дозування сипкої маси;
- відбраковка капсул із відхиленнями;
- закриття капсул;

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						43
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- виштовхування капсул;
- полірування (обеспилювання) капсул.

Під час роботи контролюють середню масу наповнення капсул.

Готові капсули збирають у відповідну тару з етикеткою. Відходи (капсули з дефектами) передають на утилізацію.

Стадія 4. Фасування капсул у блістери

Фасування капсул проводять на фасувально-блістерній машині з електронно-лічильним пристроєм по 10 капсул у контурну коміркову упаковку (плівка ПВХ + лакована алюмінієва фольга).

Готові блістери автоматично відокремлюються від полотна й надходять у приймальну тару. Відходи плівки та фольги збирають окремо.

Стадія 5. Упаковка блістерів у пачки

Блістери по 3 штуки вкладають разом з інструкцією в картонну пачку вручну або напівавтоматично. Пачки маркують відповідно до нормативних документів і вкладають у гофрокоробки.

Стадія 6. Упаковка пачок у коробки

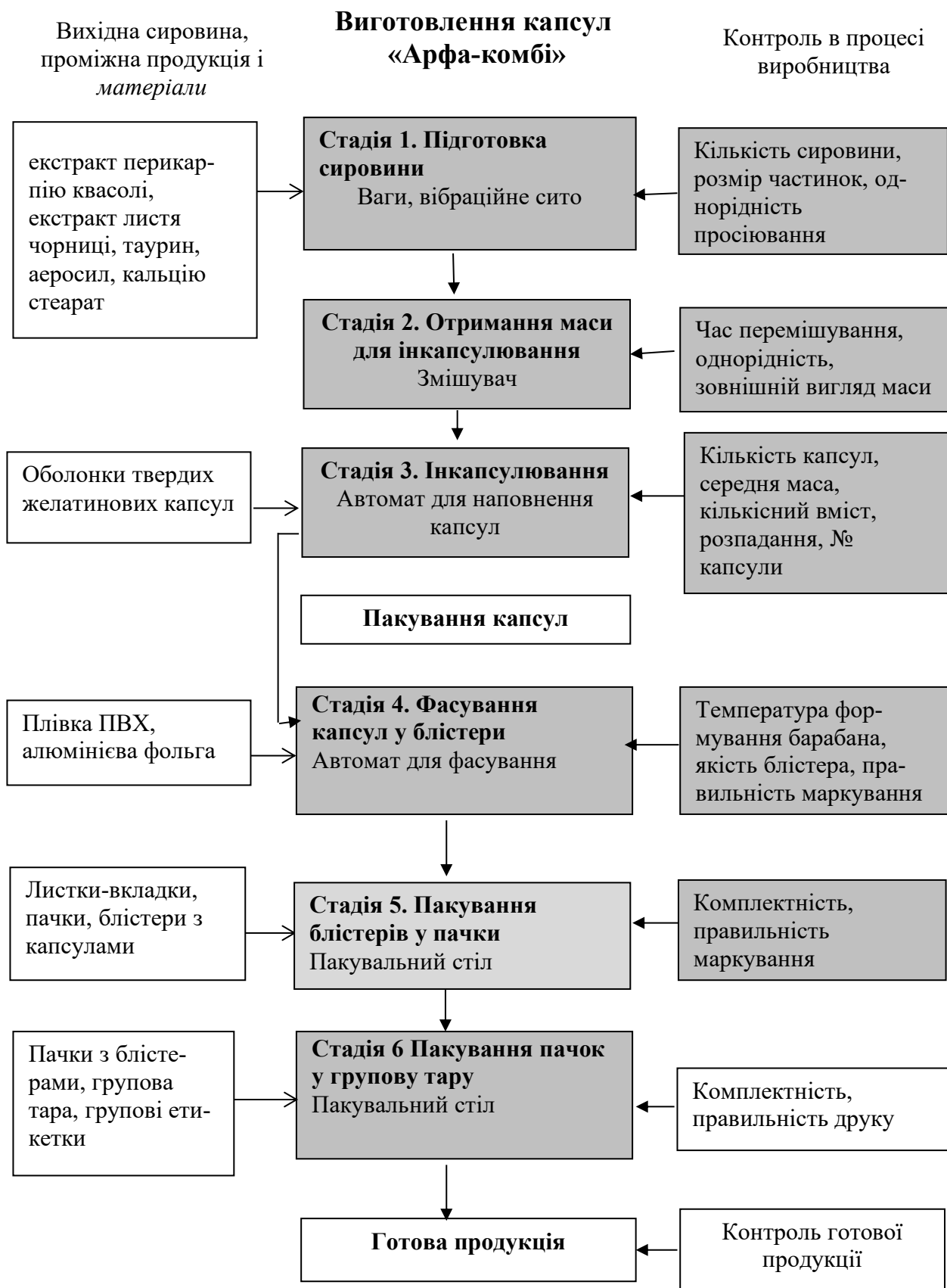
Після отримання позитивного висновку лабораторії контролю якості пачки укладають у коробки по 300 пачок. Коробки маркують та передають на склад готової продукції.

ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП» має всі необхідні ресурси для реалізації зазначених технологій: цехи із сертифікацією GMP гарантують асептичні умови та контроль якості; наукові лабораторії забезпечують тестування штамів, розробку рецептур і мікробіологічний контроль; накопичений досвід дозволяє адаптувати технології для виробництва капсул.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						44
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

3.4 Схеми виробництва (зі специфікацією обладнання)

На рис. 3.2 представлено технологічну схему капсул «Арфа-комбі»



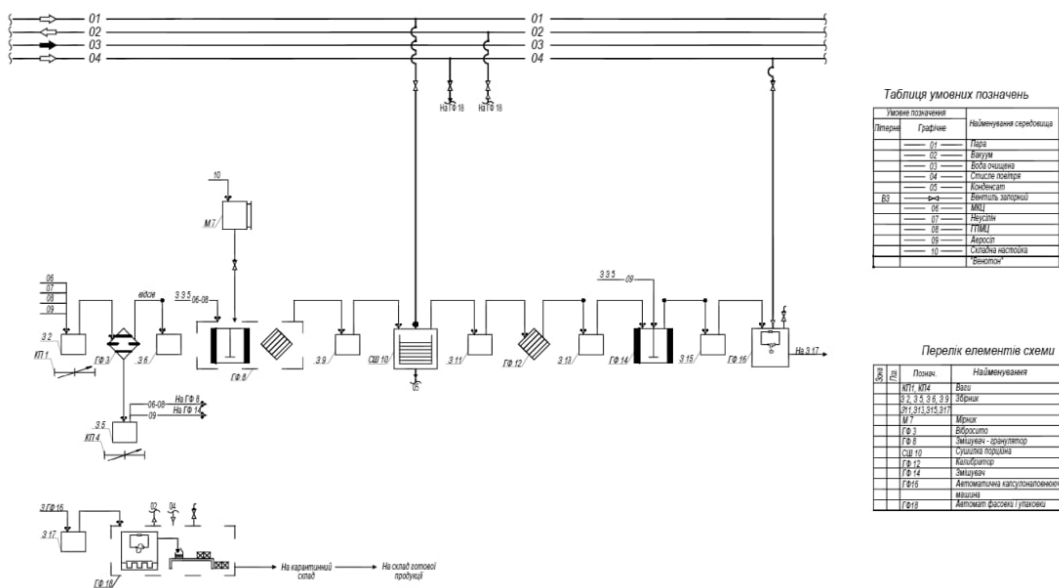


Рис. 3.3. Апаратурна схема виробництва капсул «Арфа-комбі»

Специфікація обладнання виробничої дільниці отримання капсул представлена у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Специфікація обладнання дільниці з виробництва капсул «Арфа-комбі»

Позначення на схемі	Найменування	Матеріал	Постачальник / виробник)
3-1	Ємність для зважування з лабораторними вагами (max 3100 г, min поділка 0,01 г, точність $\pm 0,1\%$)	Скло / метал	Mettler Toledo Україна, Автовес
3-2	Вібросито фармацевтичне для просіювання сировини (розмір сита 0,2–0,5 мм)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ НВК Промфарм (ТМ Промвіт)
Р-3	Змішувач фармацевтичний V-подібний (20 л, мішалка 20-30 об/хв)	Нержавіюча сталь AISI 316L	ТОВ НВК Промфарм (ТМ Промвіт)
М-4	Капсульна машина NJP-800	Нержавію	ТОВ

	(продуктивність до 48 000 капсул/год)	ча сталь AISI 316L	"Фармапостач", представник NJP
ГФ-5	Машина обеспилювання капсул (система полірування)	Нержавію ча сталь AISI 316L	ТОВ "Укрфармапак"
ГФ-6	Блістерна фасувальна машина (контурна упаковка: ПВХ + алюміній, до 30 циклів/хв)	Нержавію ча сталь AISI 316L	ТОВ "Фармапостач", представник Zhi-Tong
ГФ-7	Автомат пакування блістерів у пачки (продуктивність 500 пачок/год)	Нержавію ча сталь AISI 316L	ТОВ "Укрфармапак", Завод "Фармапак"
ГФ-8	Автомат групового пакування (300 груп/год)	Нержавію ча сталь AISI 316L	ТОВ "Укрфармапак", Завод "Фармапак"

3.5 Критичні параметри виробництва

Контрольовані технологічні параметри кожної стадії технологічного процесу представлені в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Критичні параметри технологічного процесу виробництва капсул «Арфа-комбі»

Номер контрольної точки та стадії	Об'єкт контролю і показник, що визначається	Метод контролю	Періодичність перевірки та порядок відбору проб	Нормативна характеристика показника, що визначається
Стадія 1: Підготовка сировини				
К 1.1	Маса кожного компонента (екстракт перикарпію квасолі, екстракт листя чорниці,	Ваговий (лабораторні ваги 3-1, тах 3100 г, точність $\pm 0,1\%$)	Перед початком просіювання для кожної серії	Відповідність рецептурі: $\pm 1\%$ для основних компонентів (178 мг, 54 мг, 178 мг), $\pm 2\%$ для

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						47
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

	таурин, аеросил, стеарат кальцію)			допоміжних (2,5 мг)
К 1.2	Якість просіювання сировини	Візуальний (після просіювання на віброситі 3-2, сито 0,2–0,5 мм)	Під час просіювання кожної порції сировини	Відсутність грудок, однорідний порошок

Стадія 2: Отримання маси для інкапсулювання

К 2.1	Однорідність порошкової суміші	Візуальний та органо-лептичний (після змішування в Р-3, 15 ± 5 хв, 20–30 об/хв)	Після завершення змішування, проба з 3 точок змішувача	Однорідний порошок без видимих включень
К 2.2	Вологість порошкової суміші	Гравіметричний (сушильна шафа)	Після змішування, 1 проба на серію	Не більше 5%

Стадія 3: Інкапсулювання

К 3.1	Маса вмісту капсули	Ваговий (електронні ваги, точність ±0,1%)	Кожні 30 хв роботи NJP-400, 10 капсул з потоку	415 мг ±3% (402,55–427,45 мг)
К 3.2	Якість закриття капсул	Візуальний (після обеспилювання на ГФ-5)	Кожні 30 хв, 20 капсул з потоку	Герметичне закриття, відсутність тріщин чи деформацій
К 3.3	Відсоток наповнення капсул	Візуальний та ваговий (під час роботи NJP-400)	На початку та кожні 60 хв, 50 капсул	Порожня капсула: 99,9%, заповнена: 99,8%

Стадія 4: Фасування капсул у контурну чарункову упаковку

К 4.1	Кількість капсул у блістері	Візуальний та лічильний (під час роботи ГФ-6)	Кожні 15 хв, 5 блістерів з потоку	10 капсул ±0%
-------	-----------------------------	---	-----------------------------------	---------------

К 4.2	Якість герметизації блістера	Візуальний (після фасування на ГФ-6)	Кожні 30 хв, 10 блістерів	Герметичність, відсутність пошкоджень ПВХ-плівки чи фольги
К 4.3	Мікробіологічна чистота	Мікробіологічний (згідно з ДФУ)	1 проба на серію перед маркуванням	Відповідність ДФУ: ТАМС $\leq 10^3$ КУО/г, ТУМС $\leq 10^2$ КУО/г, відсутність E. coli, Salmonella

Стадія 5: Упаковка блістерів у пачки

К 5.1	Кількість блістерів у пачці	Візуальний та лічильний (під час роботи ГФ-7)	Кожні 30 хв, 5 пачок	3 блістери $\pm 0\%$
К 5.2	Наявність інструкції в пачці	Візуальний	Кожні 30 хв, 10 пачок	Інструкція присутня, відповідає макету
К 5.3	Якість етикетування пачок	Візуальний (під час роботи ГФ-7)	Кожні 15 хв, 10 пачок	Чіткість маркування, відповідність макету
К 5.4	Якість групової упаковки	Візуальний (під час роботи ГФ-8)	Кожні 60 хв, 2 групові коробки	Відповідність стандартам, герметичність, відсутність пошкоджень
К 5.5	Мікробіологічна чистота готової продукції	Мікробіологічний (згідно з ДФУ)	1 проба на серію після пакування	Відповідність ДФУ: ТАМС $\leq 10^3$ КУО/г, ТУМС $\leq 10^2$ КУО/г, відсутність патогенів

3.6 Екологічні аспекти виробництва

Виробництво твердих желатинових капсул здійснюється на сучасному фармацевтичному підприємстві відповідно до вимог належної виробничої практики та стандартів системи екологічного менеджменту ISO 14001:2015. Технологічний процес включає стадії підготовки сировини, змішування компонентів, наповнення капсул, полірування та пакування готової продукції. Кожна стадія передбачає використання ресурсів і супроводжується утворенням певної кількості відходів. Для зниження впливу на довкілля застосовуються заходи з раціонального використання ресурсів, мінімізації відходів та впровадження енергоощадних технологій.

Використання ресурсів

Основними ресурсами у виробництві є сировина, вода та енергія.

Сировина для капсул (екстракти, таурин, допоміжні речовини) є біосумісною та нетоксичною, не створює довгострокових екологічних ризиків. Желатинова оболонка капсул виготовлена з природного білка, що біорозкладається у довкіллі під дією мікроорганізмів.

Вода використовується переважно для прибирання та миття обладнання. Для цього застосовується очищена вода, що потребує попередньої підготовки на водоочисних установках.

Енергетичні витрати зумовлені роботою капсулюючих машин, змішувачів, обладнання для полірування та пакування, а також систем вентиляції й освітлення. Для зниження споживання енергії використовуються сучасні енергоефективні технології, у тому числі обладнання з системами автоматизованого керування та рекуперації тепла.

Утворення відходів і заходи з управління ними

У процесі виробництва утворюються залишки сировини, наповнювача та дефектні капсули. Їх кількість мінімізується завдяки точному дозуванню компонентів та контролю на кожній стадії виробництва. Залишки наповнювача та дефектні капсули підлягають утилізації як органічні відходи

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		50

відповідно до чинного законодавства.

Тара від сировини (паперова, картонна) передається на вторинну переробку. Полімерна упаковка сортується та утилізується як тверді побутові відходи або передається спеціалізованим підприємствам для переробки.

Вода після промивання обладнання збирається, проходить попередню фільтрацію та, за можливості, використовується повторно в технічних цілях. На підприємстві впроваджені системи моніторингу витрат води та енергії для оптимізації ресурсоспоживання.

Енергоефективність і водозбереження

Для підвищення енергоефективності використовуються сучасні капсулюючі машини з низьким енергоспоживанням, системи автоматизованого керування виробничими процесами та енергоощадне освітлення. На підприємстві впроваджені заходи з рекуперації тепла вентиляційних систем, що дозволяє додатково знизити енергетичні витрати.

Для водозбереження застосовуються замкнені цикли промивання обладнання з повторним використанням води після фільтрації та знезараження. Це дозволяє суттєво скоротити обсяг споживання води та знизити навантаження на очисні споруди.

Відповідність екологічним стандартам

Виробництво капсул відповідає вимогам стандарту ISO 14001:2015 щодо екологічного менеджменту, а також нормам природоохоронного законодавства України. Підприємство здійснює регулярний моніторинг утворення відходів, водоспоживання та енергоспоживання, проводить внутрішній екологічний аудит і впроваджує заходи з постійного вдосконалення екологічної безпеки..

Готовий продукт є безпечним для довкілля: біорозкладна желатинова оболонка, нетоксичні активні компоненти та мінімальна кількість синтетичних домішок не створюють ризику для навколишнього середовища під час використання або утилізації капсул.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		51

ВИСНОВКИ

1. Узагальнено дані наукової літератури щодо характеристик твердих капсул як лікарської форми, наведено їх класифікацію за складом, технологією виробництва та призначенням.
2. Проаналізовано та обґрунтовано вибір активних компонентів (екстракт перикарпію квасолі, екстракт листя чорниці, таурин) і допоміжних речовин (аеросил, стеарат кальцію) для створення капсул із терапевтичною дією.
3. Запропоновано технологічне обладнання та проведено технологічні розрахунки для організації виробництва серії з 10 000 твердих капсул.
4. Обґрунтовано вибір основного обладнання для виробництва капсул, зокрема капсульної машини NJP-400, яка забезпечує продуктивність 24 000 капсул/год і точність наповнення $\pm 3\%$, що відповідає вимогам серії.
5. Розроблено технологічну та апаратурну схеми виробництва, які охоплюють стадії підготовки сировини, змішування, наповнення капсул, фасування в блістери та пакування в пачки.
6. Встановлено критичні параметри виробництва, включаючи контроль маси компонентів, однорідності порошкової суміші, маси вмісту капсул, герметичності блістерів і мікробіологічної чистоти.
7. Проаналізовано екологічні аспекти промислового виробництва твердих капсул, включаючи утилізацію відбракованих капсул, оболонок і відходів упаковки, а також мінімізацію втрат сировини).

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		52

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабкін П. Ю., Дьяків І. О. Капсули як лікарська форма: технологія, властивості, перспективи. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 2. С. 25–31.
2. Гнатюк О. С., Гордієнко І. Ю. Таурин у фармакотерапії метаболічних порушень. *Клінічна фармація*. 2020. № 1. С. 35–40.
3. Державна Фармакопея України : в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
4. Державна Фармакопея України : в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
5. Державна Фармакопея України : в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
6. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://drlz.kiev.ua>. (дата звернення: 02.04.2025).
7. Лубенець В. М., Журавель І. В. Сучасні аспекти розробки капсульованих форм лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 3. С. 41–47.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ : МОЗ України, 2020. 336 с.
9. Методичні рекомендації до виконання кваліфікаційної роботи бакалавра для здобувачів вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» ОП «Біотехнологія» / О. С. Калюжная та ін. Харків : НФаУ, 2024. 128 с.
10. Про затвердження переліку допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів : Наказ МОЗ

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						53
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

України № 8 від 15.01.2003 р. Київ, 2003. 34 с. URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03>

11. Петрова Н. С., Клименко С. І. Фармакологічні властивості екстракту квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.) при цукровому діабеті. *Вісник фармації*. 2020. № 3 (101). С. 56–60.

12. Ульяновська О. О., Боровик Т. В. Особливості фармакотерапії цукрового діабету 2 типу: сучасні підходи. *Медичні перспективи*. 2022. № 27 (1). С. 54–60.

13. Хомченко І. І., Семенова К. А. Екстракт листя чорниці в комплексній корекції цукрового діабету 2 типу. *Раціональна фармакотерапія*. 2021. № 2 (4). С. 45–51.

14. Alam S. Antidiabetic Phytochemicals from Medicinal Plants: Prospective Candidates for New Drug Discovery and Development. *Front. Endocrinol.* 2022. № 13. P. 800714. DOI: 0.3389/fendo.2022.800714

15. Almuaigel M. F., Seif M. A., Albuali H. W. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of aqueous extract of phaseolus vulgaris pods in streptozotocin-diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2017. P. 742-746. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.135.

16. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes–2022. *Diabetes Care*. 2022. Vol. 45(Suppl 1). P. S17–S38. DOI: 10.2337/dc22-S002

17. Chan S. W, Tomlinson B. Effects of Bilberry Supplementation on Metabolic and Cardiovascular Disease Risk. *Molecules*. 2020. № 25(7). P. 1653. doi: 10.3390/molecules25071653.

18. Chinese medicine formula Kai-Xin-San ameliorates depression-like behaviours in chronic unpredictable mild stressed mice by regulating gut microbiota-inflammation-stress system / Cheng Cao et al. *J Ethnopharmacol.* 2020. Vol. 261. P. 113055. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113055

19. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						54
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies et al. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41(12). P. 2669-2701. DOI: 10.2337/dci18-0033

20. IDF Diabetes Atlas / International Diabetes Federation. 10th edition. Brussels, 2021. URL: <https://diabetesatlas.org/> (Date of access: 02.12.2024).

21. Liu Z, Yang B. Drug Development Strategy for Type 2 Diabetes: Targeting Positive Energy Balances. *Curr Drug Targets*. 2019. № 20 (8). P. 879-890.

22. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies et al. *Diabetes Care*. 2022. Vol. 45(11). P. 2753–2786. DOI: 10.2337/dci22-0034

23. Neslihan D. Telerehabilitation intervention for type 2 diabetes. *World journal of diabetes*. 2020. Vol. 11(6). P. 218–226. DOI: 10.4239/wjd.v11.i6.218.

24. Reed J., Bain S., Kanamarlapudi V. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2021. Vol. 14. P. 3567–3602. DOI: 10.2147/DMSO.S319895.

25. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition / P. Saeedi et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019. Vol. 157. P. 107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.

26. Salehi B. Antidiabetic Potential of Medicinal Plants and Their Active Components. *Biomolecules*. 2019. Vol. 9(10). P. 551. DOI: 10.3390/biom9100551.

27. Shanak S. Drug Discovery of Plausible Lead Natural Compounds That Target the Insulin Signaling Pathway: Bioinformatics Approaches. *Based Complement Alternat Med*. 2022. Vol. 2022. P. 2832889. DOI: 10.1155/2022/2832889.

28. Shao A., Hathcock J. N. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008. Vol. 50(3). P. 376–399. DOI: 10.1016/j.yrtph.2008.01.004

29. Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials / Q. Shi et al. *BMJ*

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						55
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

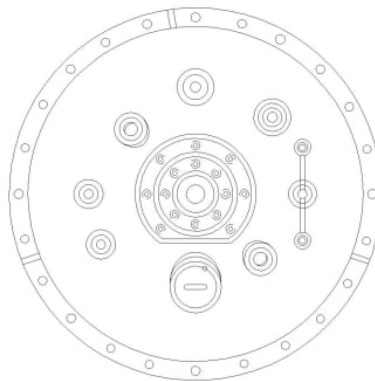
(*Clinical research ed.*). 2023. Vol. 381. P. e074068. DOI: 10.1136/bmj-2022-074068.

30. Standards of medical care in diabetes – 2020 abridged for primary care providers / American Diabetes Association. *Clin. Diabetes*. 2020. Vol. 38(1). P. 10–38. DOI: 10.2337/cd20-as01.

31. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022 / American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care*. 2022. Vol. 45(Suppl 1). P. S4–S7. DOI: 10.2337/dc22-SREV.

					162.01.15.00 000 ПЗ	Арк.
						56
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ДОДАТКИ

[illegible]

