

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**  
**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

Кафедра аптечної та промислової технології ліків

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему:

**«РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ З ЕКСТРАКТОМ РОЗТОРОПШІ  
ПЛЯМИСТОЇ»**

Виконала: здобувач вищої освіти 6 курсу групи 881А  
фармацевтичного факультету  
спеціальність 226 «Фармація. Промислова  
фармація»  
Звегінцева Сніжана Олександрівна

Керівник: к. фарм. н., доцент Глуценко О.М.

Рецензент: к. фарм. н., доцент Чолак І.С.

Київ – 2024

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
Розділ I ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>Silybum marianum</i> ТА <i>Sorbus aucuparia</i>	7
1.1 Аналіз використання <i>Silybum marianum</i> – сировини для створення нових лікарських засобів	7
1.2 Аналіз використання <i>Sorbus aucuparia</i> – сировини для створення нових лікарських засобів	11
1.3 Аналіз асортименту лікарських засобів, що містять в складі <i>Silybum marianum</i> та <i>Sorbus aucuparia</i>	13
Резюме	18
Розділ II ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	19
2.1 Об'єкти дослідження	19
2.2 Методи дослідження	22
Висновки до розділу 2	26
Розділ III РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ ЕКСТРАКТОМ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ	3
3.1 Теоретичне обґрунтування оптимального складу гранул із біологічно активними речовинами <i>Silybum marianum</i> та <i>Sorbus aucuparia</i>	27
3.2 Проєкт Технологічного регламенту на виробництво лікарського засобу гранули з екстрактом розторопші плямистої.	33
ВИСНОВКИ	72
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	73

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АФК – Активні форми кисню;

БАР – Біологічно активні речовини;

ДФУ – Державна Фармакопея України;

ЛЗ – лікарські засоби;

СМ – Силімарин;

SM – *Silybum Marianum*;

SA – *Sorbus Aucuparia*;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

## ВСТУП

У ХХІ столітті спостерігається невпинне зростання інтересу до пошуку новітніх фармацевтичних препаратів, виготовлених на основі натуральних біоактивних речовин, спрямованих на попередження та лікування широкого спектру хвороб.

Розторопша плямиста (*Silybum marianum*) та горобина червона (*Sorbus aucuparia*) відзначаються своїми лікувальними властивостями з давніх часів і активно застосовуються в традиційній та сучасній медицині.

Результати наукових досліджень щодо вивчення ефективності цих рослин на здоров'я людей здатні суттєво вплинути на розвиток медичної галузі, створюючи нові можливості для розробки більш дієвих та якісних лікарських форм, які будуть доступні широкому загалу людей.

**Мета дослідження:** розробка технології гранул, які мстять у собі сухий екстракт розторопші плямистої та густий екстракт плодів горобини червоної.

**Об'єкт дослідження:** дані літературних джерел, що містять інформацію щодо складу та властивостей розторопші плямистої та горобини червоної, сухий екстракт розторопші плямистої та густий екстракт плодів горобини червоної, допоміжні речовини, гранули створені на основі сухого екстракту розторопші плямистої та густого екстракту плодів горобини червоної.

**Предмет дослідження:** розробка технології гранул з сухим екстрактом розторопші плямистої і густим екстрактом плодів горобини червоної.

**Дослідження включає наступні завдання:**

1. проаналізувати наукові публікації для збору даних про використання та лікувальні властивості розторопші плямистої та горобини червоної;
2. дослідити асортимент лікарських засобів на фармацевтичному ринку, що містять екстракти розторопші плямистої та горобини червоної;
3. обґрунтувати оптимальний склад гранул із біологічно активними

речовинами *Silybum marianum* і *Sorbus aucuparia*

4. обґрунтувати та розробити технологію гранул на основі біологічно активних речовин *Silybum marianum* і *Sorbus aucuparia*.

**Методологія дослідження:** аналіз літератури та патентів, а також проведення експериментальних досліджень.

В кваліфікаційній роботі використано *методи* узагальнюючого та бібліографічного аналізу даних літератури. Контент-аналіз асортименту препаратів, що містить в своєму складі *Silybum marianum* був проведений за даними Державного реєстру лікарських засобів і Довідника лікарських засобів Компендіум 2023, при обробці результатів досліджень асортименту зареєстрованих ЛЗ користувались методами статистичного та маркетингового аналізів станом на 1 вересня 2023 року, а також були проведені пошуки наукових досліджень в базах даних PubMed і Cochrane Library.

Наукова новизна та значення отриманих результатів:

В результаті експериментальних досліджень обґрунтовано і розроблено технологію гранул на основі сухого екстракту розторопші плямистої та густого екстракту плодів горобини червоної. Розроблена методика виробництва (технологічна інструкція) гранул на основі розторопші плямистої та червоної горобини може бути використана в аптечному закладі для виробництва гранул на основі екстрактів розторопші плямистої та горобини червоної.

Фрагменти випускної кваліфікаційної роботи були оприлюднені на конференціях:

1. III Міжнародній науково–практичній конференції “Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології”, присвяченій 100–річчю з дня народження Д. П. Сала. м. Харків, 24 листопада 2023 року.

2. Науково–практичній конференції з міжнародною участю Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи

розвитку, присвяченій 25–річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. м. Київ, 19–20 грудня 2023 року.

Тези доповідей опубліковані на конференціях:

1. Звегінцева С.О., Глущенко О.М., Полова Ж.М. Визначення перспективності використання *Sorbus Aucuparia* при розробці нових лікарських засобів. *“Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології”*, присвяченій 100–річчю з дня народження Д. П. Сала: матеріали III Міжнародній науково–практичній конференції, м. Харків, 24 листопада 2023 року, Харків: НФаУ, 2023. С. 295 – 296.

2. Звегінцева С.О., Глущенко О.М., Полова Ж.М. Перспективність розробки гранул, що містять екстракт розторопші плямистої. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку: матеріали науково–практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 25–річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, 19–20 грудня 2023 року. С. 349 – 351.*

Наукова новизна

Вперше обґрунтовано склад, розроблено технологію, запропоновано проект технічного регламенту на гранули розторопші та горобини, розроблено універсальну технологічну інструкцію, яка може бути застосована як в умовах аптечного, так і промислового виробництва. Створення нових твердих форм лікарських препаратів на основі компонентів рослинного походження, сприяючи розвитку більш безпечних та ефективних лікарських засобів аптечного виробництва.

**Структура роботи.** Робота складається із вступу та трьох розділів, має 78 сторінок, 4 таблиці та 7 рисунків. Список літератури включає 33 джерела.

## РОЗДІЛ 1

### ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН *SILYBUM MARIANUM* ТА *SORBUS AUCUPARIA*

#### 1.1 Аналіз використання *Silybum marianum* – сировини для створення нових лікарських засобів

В сучасних науках фармації та медицини значну частину своєї роботи спрямовано на пошуки природних компонентів для створення лікарських препаратів. Зокрема, значну роль відіграють лікарські рослини, які містять комплекс БАР і спроможні здійснювати виражену терапевтичну дію. З-поміж таких рослин вагоме місце займають розторопша плямиста (*Silybum marianum*) та горобина червона (*Sorbus aucuparia*), які вже тривалий час залишаються популярними завдяки своїм лікувальним властивостям. Саме вони є предметом багаточисленних наукових досліджень, які дозволяють розширювати можливість їх застосування в сучасній медицині та фармації. Даний розділ має на меті проаналізувати основні аспекти використання *Silybum marianum* та *Sorbus aucuparia* та довести перспективність використання в якості сировини для створення нових лікарських засобів, а також вивчити тенденції розробки та досліджень біологічно активних речовин запропонованої лікарської рослинної сировини на фармацевтичному ринку України.

Розторопша плямиста (*Silybum marianum*) – це однорічна трав'яниста рослина з родини Айстрових (*Asteraceae*), має прямостоячі, розгалужені стебла, висотою 0,5–1,5 м., листя великі, темно-зелені, з характерними білими плямами, квіти фіолетові, зібрані в кошики, плід – сім'янка, коричневого кольору. Основними діючими речовинами розторопші плямистої (SM) є флавонолігнани, зокрема силімарин. Силімарин – це

сукупність флавоноїдів: силібін (основний біологічно активний компонент розторопші плямистої); ізосилібін, силідинін, силіхристин [1 – 4] та таксифолін (рис. 1.1)

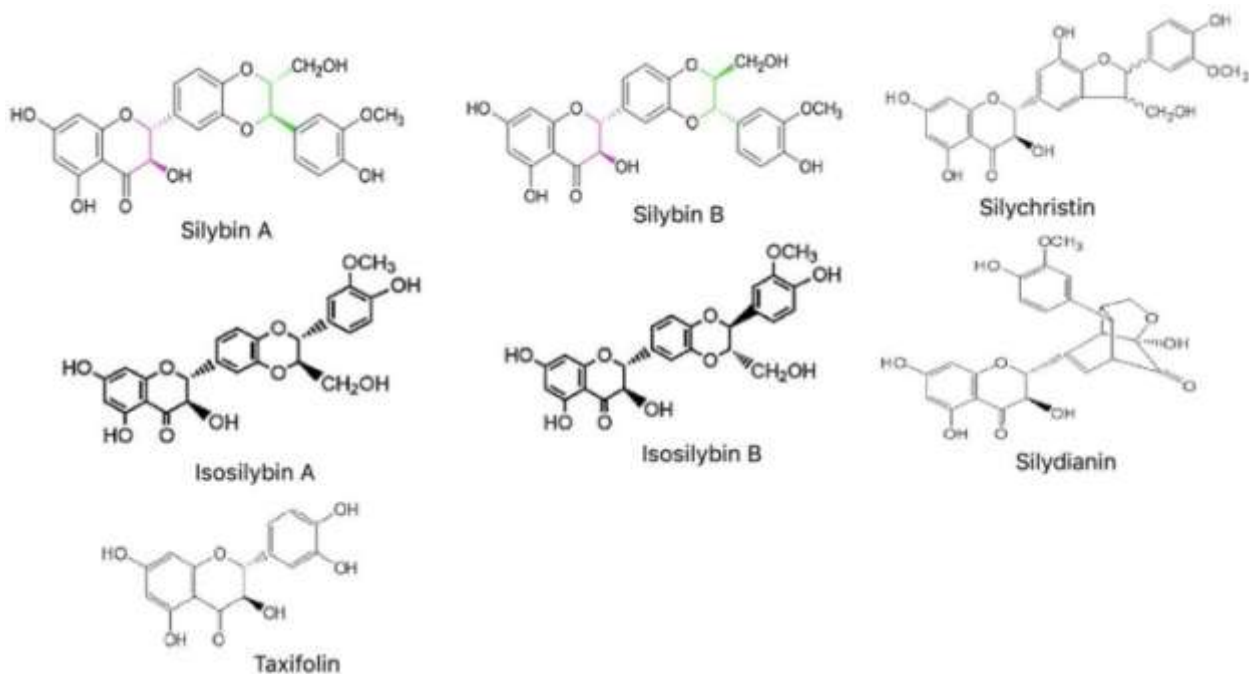


Рис. 1.1. Хімічні структури основних компонентів силімарину

Розторопша плямиста існує з античних часів аж до сьогодення, перші наукові дослідження *Silybum marianum* розпочалися в 1968 році в Мюнхенському інституті вивчення лікарських препаратів. Саме тоді науковці відкрили, що в насінні даної рослини присутній комплекс БАР, який включає в себе поєднання понад 200 важливих елементів та мікроелементів [5]. У 1973 році Ендрю Пелтер і Р. Гензель запатентували спосіб отримання силибіну з розторопші плямистої, встановили хімічну формулу та фармакологічні властивості і довели, що силібін – флавонолігнаном, що складається з двох основних частин: таксифоліну та коніферилового спирту, в природі зустрічається у формі двох транс–діастереоізомерів: А і В; має слабкі кислотні властивості; погано розчинний у полярних протонних розчинниках



та має п'ять гідроксильних груп [6]. В 1975 році тими ж дослідниками була встановлена абсолютна конфігурація силібіну в положеннях C-2 і C-3 [7].

Сурай П. (2015) доведено, що силімарин і його основний компонент силібін мають антиоксидантні властивості, які можуть зменшувати рівень оксидативного стресу в організмі, захищати печінку від пошкодження, викликаного алкоголем, токсичними речовинами [8].

Результати досліджень, проведених Варгас-Мендоса Н., Мадригал-Сантілан Е., Есківель-Сото Х. та іншими (2014), свідчать про те, що гепатопротекторні властивості силімарину обумовлені його здатністю гальмувати дію вільних радикалів, що утворюються в процесі метаболізму токсичних речовин, таких як алкоголь, парацетамол і хлороформ. Він підвищує вміст глутатіону в печінці, сприяє антиоксидантному захисту, збільшує синтез білка в гепатоцитах і зміцнює клітинні мембрани, тобто може бути ефективним засобом лікування гепатиту, жирової дистрофії та токсичного пошкодження печінки, а також зменшує симптоми гострого вірусного гепатиту – темна сеча, жовтяниця та жовтяниця склер [9].

Фаллахзаде М., Дорманеш Б., Сагеб М. та інші (2012) провели дослідження з 60 пацієнтами з діабетичною нефропатією і довели, що прийом силімарину протягом 3 місяців ефективний у запобіганні прогресуванню діабетичної нефропатії[10].

Силімарин також може захищати мітохондрії від окислювального стресу кількома способами, включаючи оптимізацію ланцюга транспортування електронів, зниження виробництва АФК, підвищення антиоксидантної активності та підтримку структури та функції мітохондрій. Це може мати терапевтичні переваги для багатьох захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, діабет і рак [11 – 13], [18]. Силібін інгібує активність ферментів, що продукують вільнорадикальні сполуки: силібінін може пригнічувати активність ксантиноксидази, яка є основним джерелом окисного стресу при багатьох захворюваннях та може зменшити на 20%

вироблення супероксиду, пригнічує утворення сечової кислоти [14]. Ці дослідження доводять, що силібінін може мати терапевтичний потенціал для захворювань, пов'язаних з окислювальним стресом.

Дедалі більше уваги надається вивченню того, наскільки оксидативний стрес сприяє розвитку акне; результати проведених досліджень свідчать про те, що пацієнти з акне схильні до посиленого шкірного та системного оксидативного стресу [14]. Спираючись на теорію Сахіб А., Аль-Анбарі Х., Саліх М. та інших (2012) провели дослідження з метою перевірки ефектів силімарину у пацієнтів з акне, при якому було доведено, що в добровольців, які приймали 210 мг силімарину на день протягом 8 неділей, виявили зменшення уражень на акне на 53% [15].

Грінлі Х., Абаскал К., Ярнелл Е., Ладас О. (2007) вивчали «Клінічні застосування *Silybum marianum* в онкології» і прийшли до висновку, що силібін здатен захищати печінку від пошкодження, викликаного хіміотерапією та променевою терапією [13].

Ді П'єрро Ф., Каллегарі А., Каротенуто Д. та інші (2008) довели, що силімарин безпечний та дієвий засіб, який може використовуватися для збільшення виробництва грудного молока у жінок. Дослідження було рандомізоване, плацебо-контрольоване, проведене за участю 80 жінок, які були випадковим чином розподілені на дві групи, одна приймала 420 мг мікронізованого силімарину, а інша плацебо протягом 63 днів [16].

Чуньє Чжан, Юсян Суй, Шуай Лю та Мін Янг (2023) провели дослідження яке доводить, що силімарин може мати потенціал як терапевтичний засіб для лікування COVID-19. Він може діяти за допомогою кількох механізмів інгібування інфекції SARS-CoV-2, включаючи інгібування зв'язування SARS-CoV-2 з ACE2, інгібування реплікації вірусу та регуляцію імунної відповіді організму людини [17].

## 1.2 Аналіз використання *Sorbus aucuparia* – сировини для створення нових лікарських засобів

Горобина червона (*Sorbus aucuparia*) – це листопадне дерево або кущ, що належить до сімейства Rosaceae, має червоні плоди, поширена в Європі, Азії та Північній Америці. Плоди горобини – полівітамінна сировина, що містить фенольні сполуки (катехіни – 370 мг %, антоціани – 300–1600 мг % [19], флавоноли – 20–246 мг %, каротин (3–15 мг %), фолієву кислоту (0,18–0,25 мг %), вітамін С (40– 100 мг %), В<sub>2</sub> (0,05–0,07 мг %), К (0,4 мг %) і Е (0,8 –5,1 мг %), органічні кислоти (яблучну, винну, янтарну, щавлеву, сорбінову, парасорбінову), цукри (5,9–8 %), спирт сорбіт, пектинові (0,3–0,5 %) і дубильні речовини, мінеральні солі тощо. В листках знайдено значну кількість вітаміну С (200–220 мг % ), каротиноїди і фенольні сполуки, а в квітках – кверцетин–3–глюкозид і кверцетин–3–софорозид. Плоди горобини використовують перш за все як полівітамінний засіб, крім того вони мають в'язучу, послаблюючу, жовчогінну, сечогінну, кровоспинну та естрогенну дії [2, 3, 4]. За даними літературних джерел препарати з горобини червоної зменшують кількість холестерину в крові та жирів в печінці.

Аналіз літературних джерел показав, що горобина червона має широкий спектр фармакологічних властивостей: протимікробну, протизапальну та антиоксидантну дії, а також багата на вітамін С, який може запобігти застуді: люди, які приймають вітамін С у великих дозах, хворіли на 40% рідше, ніж ті, що не вживали вітамін С [20 – 21].

Криворучко О., Маркін О., Самойлова В. та інші (2018) провели дослідження хімічного складу кори *Sorbus aucuparia* і встановили, що вона містить карбонові кислоти, ефірні олії та фенольні сполуки [22].

Харрі Х., Елізабет Ч. (2013) провели дослідження, яке показало, що регулярний прийом вітаміну С у дозі не менше 0,2 г на день може знизити частоту, тривалість та тяжкий перебіг застуди.

Льопіна І., Ніколаєва В., Якобсон І. (2013) доводять наявність антимікробної активності екстрактів *Sorbus aucuparia* [23]. В ході дослідження було проведено тестування екстрактів на антимікробну активність стосовно *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*. Екстракти виявили активність відносно всіх бактерій, виключаючи кишкову паличку. На антибактеріальну активність екстрактів рН не впливав. Було встановлено, що висушування або заморожування плодів знижує антибактеріальну активність екстрактів.

Рутковська М., Колодзейчик-Чепас Й., Ольшевська М. (2021) довели, що горобина допомагає запобігти утворенню тромбів шляхом зберігання цілісності фібриногену [24].

### 1.3 Аналіз асортименту лікарських засобів, що містять в складі *Silybum marianum* та *Sorbus aucuparia*

Наступним етапом наших досліджень став аналіз асортименту лікарських засобів, що містять *Silybum marianum* та *Sorbus aucuparia*, на фармацевтичному ринку України та визначення основних тенденцій у створенні нових лікарських форм.

Аналіз асортименту препаратів, що містить в своєму складі *Silybum marianum* та *Sorbus aucuparia* був проведений за даними Державного реєстру лікарських засобів та Довідника лікарських засобів Компендіум 2023 з використанням статистичного та маркетингового методів аналізу [25-26].

Провівши моніторинг фармацевтичного ринку лікарських засобів, які в своєму складі містять розторопшу пляmistу було ідентифіковано двадцять сім торговельних назв препаратів, з яких 59% асортименту становить імпортна продукція, а 41% – вітчизняні препарати (рис. 1.2).

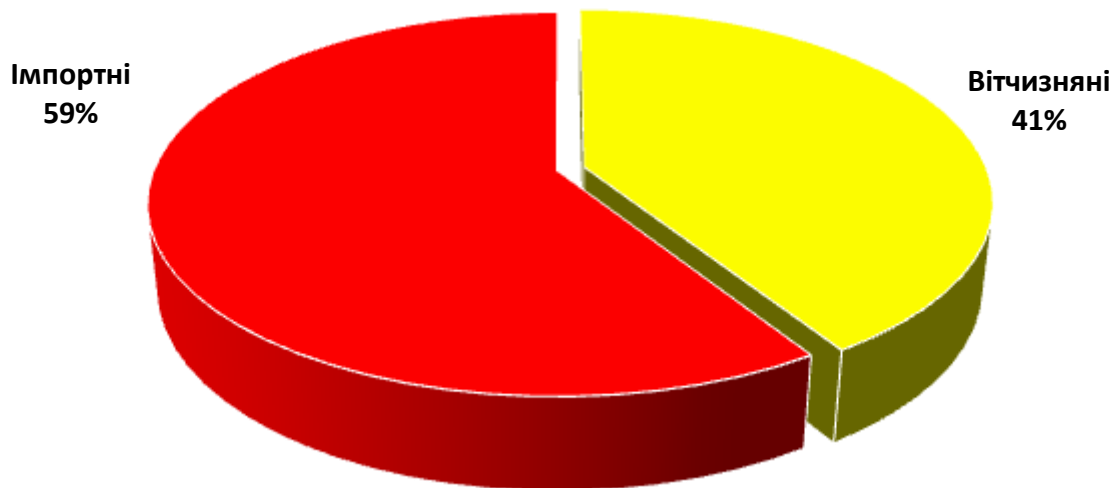


Рис. 1.2 Аналіз асортименту вітчизняних та імпортних ЛЗ, що містять у своєму складі розторопшу пляmistу на ринку України

Провівши аналіз асортименту ЛЗ, що містять у своєму складі розторопшу пляmistу на ринку України згідно за АТС-класифікацією, було

встановлено, що вони належать до шести фармакотерапевтичних груп: A05BA03, A05AX, A05BA50, A05AX10, V03AB, N05CM. Встановлено, що більшість препаратів – 59 % належить до групи A05BA03 Гепатопротекторні препарати. Силімарин і відпускається без рецепта лікаря (рис.1.3)

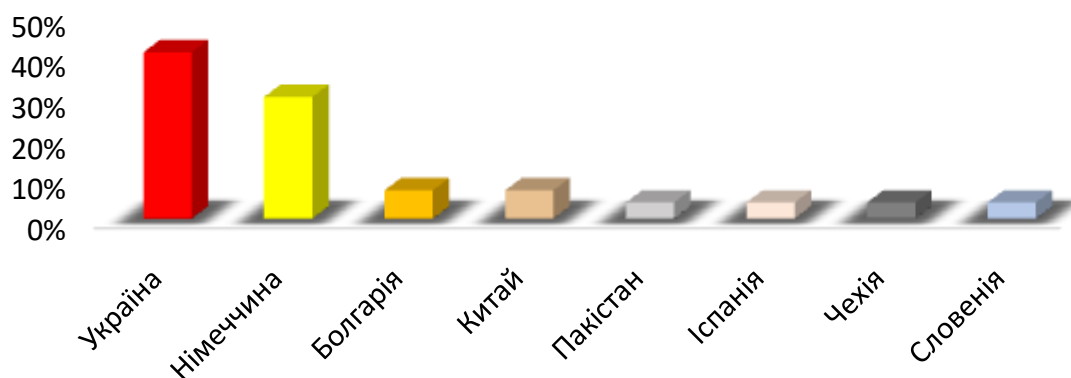


Рис. 1.3 Розподіл асортименту лікарських препаратів, що містять *Silybum marianum* за країнами-виробниками

Наступний етап наших досліджень – аналіз лікарських засобів за формою випуску (рис. 1.4).

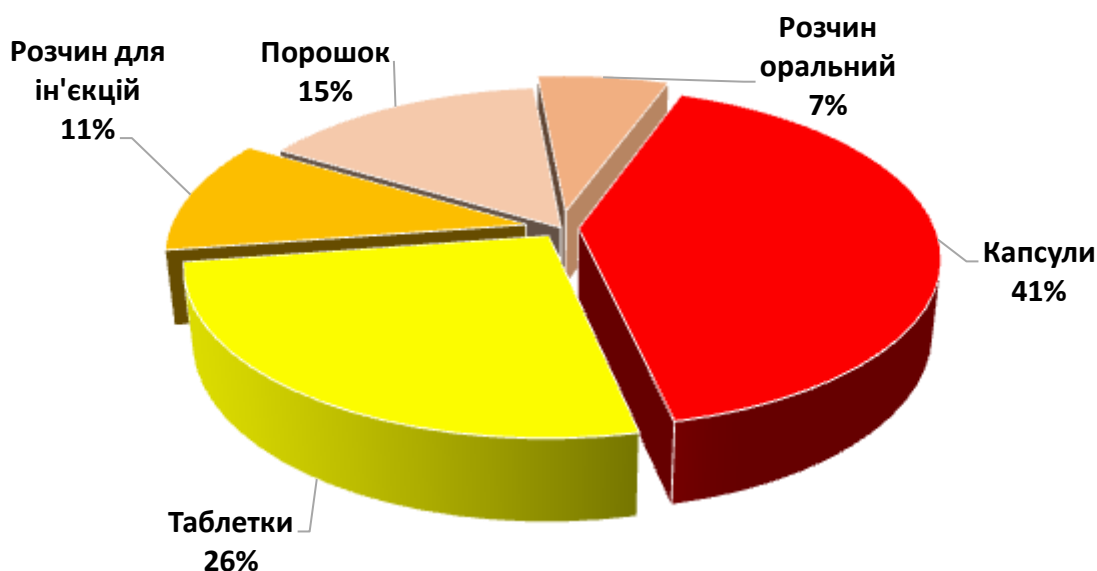


Рис.1.4 Аналіз препаратів, що містять *Silybum marianum* за формою випуску

За інформацією Державного реєстру лікарських засобів, станом на 01 листопада 2023 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано 27 торгових назв лікарських засобів, що містять *Silybum marianum* (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Аналіз асортименту лікарських засобів, що містять *Silybum marianum*

Лікарський препарат, Форма випуску	Виробник
<b>A05A X</b>	
Бонджигар, Капсули	Хербіон Пакистан Прайвет Лімітед, Пакистан
Імбrolів, Таблетки	ТОВ «Тернофарм», Україна
Комбіліве, Капсули	АТ «ВІТАМІНИ», Україна
<b>A05B A03</b>	
Дарсіл, Таблетки	ПрАТ «Дарниця», Україна
Екстракт розторопші плямистої порошок	Європед, С.А., Іспанія
Карсил, Таблетки	АТ «Софарма», Болгарія
Карсил форте, Капсули	АТ «Софарма», Болгарія
Легалон 70, Капсули	МАДАУС ГмбХ/MADAUS GmbH, Німеччина
Легалон 140, Капсули	МАДАУС ГмбХ/MADAUS GmbH, Німеччина
Розторопші сухий екстракт, очищений і стандартизований, порошок (субстанція)	ДжіангСу ДжіанДжіа Фармасьютикал Індастрі Ко., Лтд., Китай
Силібор 35, Таблетки	ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна
Силібор форте, Капсули	ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна
Силібор макс, Капсули	ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна
Силімарин, Порошок (субстанція)	Ліверд Фарма Ко., ЛТД, Китай
Силімарин, Амфотерний порошок (субстанція)	ТЕВА ЧЕХ ІНДАСТРІС С.Р.О., Чеська Республіка
Силімарин Актив, Таблетки	ТОВ «Красота та здоров'я»
Силімарин Гексал, Капсули	«Salutas Pharma GmbH», Німеччина
Силімарин Сандоз, Капсули	Сандоз Фармацевтика д.д., Словенія
Триосил, Таблетки	ПРАТ «ФІТОФАРМ», Україна
<b>V03A B</b>	
Легалон SIL, Порошок для р-ну д/інф	МАДАУС ГмбХ/MADAUS GmbH, Німеччина
<b>N05C M</b>	
Флора, Еліксир оральний	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна
<b>A05A X10</b>	
Фумарта, Капсули	АТ «Фармак», Україна
Гепабене, Капсули	Меркле ГмбХ, Німеччина
Холедіус, Розчин ор.	ПрАТ «Біолік», Україна
<b>A05B A50</b>	
Хепель Н, Розчин для ін'єкцій	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина
Гепар комп хеель, Розчин д/ін.	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина
Хепель, Таблетки	Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина

Провівши моніторинг фармацевтичного ринку дієтичних добавок, які містять горобину червону, було виявлено одинадцять торгівельних назв, з яких по 27% асортименту займають таблетки та капсули, по 18% – чаї та збори лікарських рослин і 10 – рослинні соки.

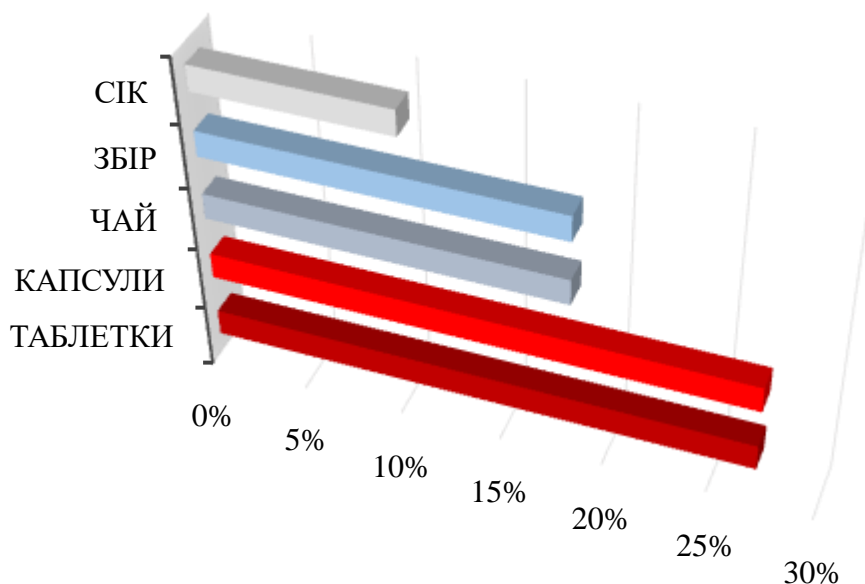


Рис. 1.5 Розподіл дієтичних добавок, що містить горобину червону за формою випуску.

Наступний етап наших досліджень – аналіз дієтичних добавок, що містять горобину червону за фармакотерапевтичними групами (рис 1.6).

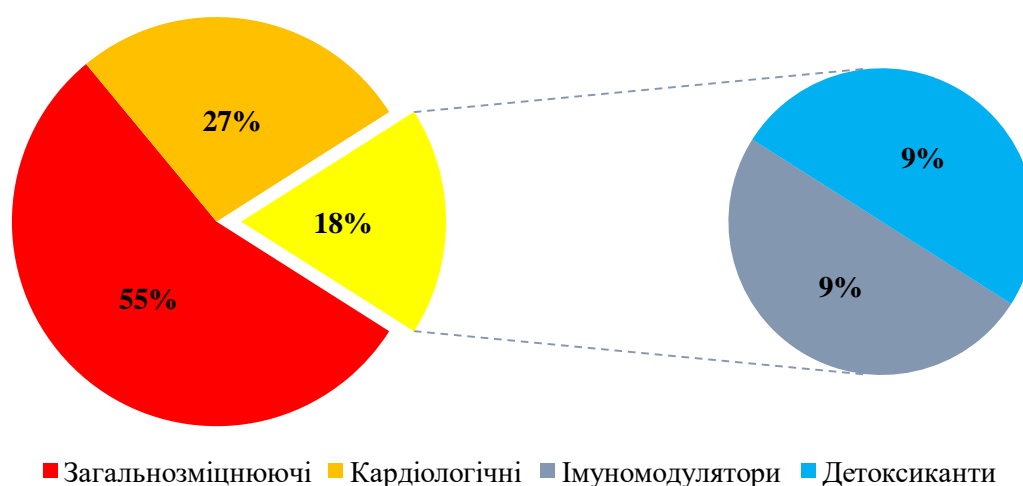


Рис. 1.6 Аналіз дієтичних добавок у складі яких є горобина червона за фармакотерапевтичними групами



Встановлено, що за фармакотерапевтичними групами дієтичні добавки, що містять горобину червон.у діляться на: загальнозміцнюючі (55%), кардіологічні (27%), імуномодулятори (9%) та детоксиканти (9%).

Таблиця 1.2

Аналіз асортименту дієтичних добавок, що містять горобину червону:

<b>Торгівельне найменування, форма випуску</b>	<b>Виробник</b>
Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А 16А Х 10 <sup>xx</sup> .	
Вітамінний збір №2, плоди	ПрАТ «Ліктрави», Україна
Горобини плоди	ПрАТ «Ліктрави», Україна
Дієтичні добавки – джерело вітамінів С, К, рутину, каротину, мінеральних речовин, флавоноїдів, глюкозидів, кумаринів, органічних кислот з метою профілактики та лікування варикозної хвороби	
Венотон плюс, капсули	Червона Зірка, Україна
Фітолакс горобиний, Таблетки	ДаникаФарм, Україна
Полівітаміни для підвищення імунітету, таблетки	ДаникаФарм, Україна
Серцева суміш, таблетки	Viola, Україна
Фіточай ягідний, горобина червона плоди	Седнівські трави, Україна
Ягідний Чай горобини червоної сухі	NarodFarma, Україна
Комплекс для очищення LUNNITSA DETOX, капсули	LUNNITSA, Україна
Неокардін, капсули	ТОВ «СВЕТАН», Україна
Сік горобини червоної	EkaMedica, Польща

## **Висновки до розділу 1:**

Розробка нових препаратів на основі *Silybum marianum* спрямована на створення лікарської форми гранул, які можуть бути корисними для лікування та захисту печінки.

Переваги гранул: зручність у використанні, висока біодоступність. Це може бути важливо для дітей або геріатричних хворих, які страждають на захворювання печінки та мають проблеми з прийомом капсул та таблеток.

Комплекс біологічно активних речовин розторопші плямистої є природним продуктом з широким спектром фармакологічних властивостей. На фармацевтичному ринку України зареєстровано 27 торгових назв ЛЗ, що містять *Silybum marianum*. В асортименті зареєстрованих препаратів більша частка ЛЗ представлена у формі капсул (41 %) та таблеток (26 %). Отже, силімарин є перспективним природним препаратом, який може бути ефективним у лікуванні широкого спектру захворювань, а розробка нових ЛЗ вітчизняного виробництва залишається актуальним завданням фармації.

Провівши моніторинг ринку дієтичних добавок, які містять горобину червону, встановлено одинадцять торговельних назв, з яких основну частину асортименту займають таблетки і капсули (по 27%), чаї та збори – по 18% і 10% – рослинні соки. Дієтичні добавки, що містять горобину червону входять до груп: загальнозміцнюючі (55%), кардіологічні (27%), імуномодулятори (9%) та детоксиканти (9%). Доведено, що 90% найменувань містять плоди горобини червоної, а сік – 10%.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що горобина червона (плоди, листки, квітки, кора) – перспективна лікарська рослинна сировина для розробки лікарських засобів та дієтичних добавок.

## РОЗДІЛ II

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Об'єкти дослідження

Печінка має ключову роль у функціонуванні людського організму, забезпечуючи низку критично важливих процесів, включаючи виведення токсичних речовин, виробництво білків, жирів та інших важливих органічних речовин, контроль за метаболізмом, а також накопичення необхідних вітамінів та мінералів.

Протягом останніх років захворювання печінки стали однією з головних проблем охорони здоров'я в усьому світі [33]. Хронічні захворювання печінки, наприклад, цироз [31] і рак [32], стають причиною високої смертності. Щороку захворювання печінки призводять до двох мільйонів летальних випадків, що становить близько 4% від усіх смертей на планеті [27], також до найбільш розповсюджених причин печінкових хвороб відноситься неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) та алкогольна хвороба печінки (АХП) [30], до інших причин належать вірусні гепатити, аутоімунні захворювання та токсичні впливи.

З огляду на це, створення гранул з екстрактом розторопші плямистої, відомої своїми захисними властивостями печінки, є актуальним науковим напрямком. Силімарин – захищає печінку від токсичних речовин, а також використовується у терапії комплексних захворювань організму. Розробка гранул з розторопші для лікування чи профілактики хвороби печінки – перспективний науковий напрямок досліджень.

Основні переваги гранульованих лікарських форм полягають у: легкості ковтання, що особливо важливо для дітей та літніх пацієнтів;

точному дозуванні; стабільності при зберіганні препарату; зменшенні подразнювальної дії на шлунково-кишковий тракт.

**Ціль експерименту:** Визначення оптимальної натуральної склеюючої рідини для вологої грануляції розторопші плямистої.

**Обладнання:** Ступка з товкачем, лабораторні ваги, сита (3 мм та 1 мм).

**Сировина:** Сухий екстракт розторопші плямистої, декстроза, розчин 0,5% пектину, розчин 0,5% агар-агару, розчин 1% пектину, розчин 1% агар-агару, кукурудзяний крохмаль, густий екстракт плодів горобини червоної.



**Процес грануляції:**

**Дослід 1:** Сухий екстракт розторопші плямистої, декстроза, кукурудзяний крохмаль, розчин 0,5% пектину, густий екстракт плодів горобини червоної;

**Дослід 2:** Сухий екстракт розторопші плямистої, декстроза, кукурудзяний крохмаль, розчин 0,5% агар-агару, густий екстракт плодів горобини червоної;



Отримали вологу масу яка не структурувалася і не була схожа на гранули.

	
	
<p><b>Дослід 5:</b> Сухий екстракт розторопші плямистої, декстроза, кукурудзяний крохмаль, розчин 1% агар-агару, густий екстракт плодів горобини червоної;</p>	<p><b>Дослід 6:</b> Сухий екстракт розторопші плямистої, декстроза, кукурудзяний крохмаль, розчин 1% пектину, густий екстракт плодів горобини червоної.</p>

## 2.1 Методи дослідження

Гранули, відповідно до визначення Державної Фармакопеї України 2 видання, представляють собою тверді лікарські форми з дрібними, пористими частинками, що вміщують як діючі, так і допоміжні речовини, включаючи наповнювачі та склеюючі рідини.

У розділі «Рідкі лікарські форми для перорального застосування» Державної Фармакопеї України вказано, що під час виробництва, пакування, зберігання та реалізації гранул необхідно дотримуватися належних вимог для забезпечення належної мікробіологічної чистоти.

Вимоги до мікробіологічної чистоти гранул для внутрішнього застосування прописані в розділі «Мікробіологічна чистота лікарських засобів» (5.1.4) Державної Фармакопеї України. Відповідно до цих вимог, загальне число ТАМС КУО/ г або КУО/ мл не більше  $10^2$ , ТУМС КУО/ г або КУО/ мл не більше  $10^1$  КОУ/г або мл та відсутність *Escherichia coli* в 1 г або 1 мл продукту.

**Розмір та однорідність.** Виготовлення гранул має відбуватися таким чином, щоб вони були однорідними за розміром, завдяки цьому кожна гранула міститиме однакову кількість активної речовини, що є вкрай важливим для забезпечення точного дозування. Через однорідність розміру гранули забезпечують рівномірне вивільнення активних речовин з кожною дозою, а, отже, знижує ризик передозування або недостатнього терапевтичного ефекту. Для забезпечення рівномірного розміру використовується спеціалізоване обладнання та технології, такі як пресова або волога грануляція.

**Вологість:** Максимально допустимий рівень вологи для гранул, отриманих методом вологої грануляції, дорівнює 5%. Такий діапазон вологості дуже важливий з ряду причин: запобігання злипанню: високий рівень вологи здатний спричинити злипання гранул або утворення грудочок;

стабільність препарату: дотримання низького рівня вологості забезпечує стабільність діючих речовин у гранулах, оскільки деякі речовини можуть розкладатися або втрачати активність при підвищеній вологості; зберігання і транспортування: при оптимальному рівні вологості гранули краще витримують умови зберігання і транспортування, що знижує ризик їх подальшого зіпсування чи зміни якості.

**Міцність та розпадання:** Гранули мають бути досить міцними, щоб швидко розкладатися в біологічних умовах.

**Механічна міцність:** Гранули мають бути достатньо міцними, щоб витримати механічні навантаження під час виготовлення, пакування, транспортування та зберігання. Якщо ж гранули занадто крихкі, то вони можуть непередбачувано розпастися, що призведе до порушення дозування та розподілу активних інгредієнтів.

**Розпад у біологічних середовищах:** Попри свою міцність, гранули повинні швидко розпадатися в біологічних середовищах, насамперед у шлунково–кишковому тракті. Це забезпечує ефективне вивільнення та всмоктування препарату.

Щоб переконатися, що препарати розторопші плямистої, які використовуються у фармацевтиці та харчових добавках, є абсолютно безпечними, ефективними та відповідають високим стандартам якості, слід виконати ряд важливих вимог:

1. Сухий порошок екстракту розторопші плямистої повинен мати рівну структуру, однорідну щільність, однакові розміри без грудочок.

2. Колір сухого екстракту повинен варіюватися від світло–золотистого до коричневого, залежно від специфіки способу екстракції та обробки.

3. Сировина допускає невловимий специфічний аромат, властивий розторопші плямистій.

4. При різних методах обробки екстракт розторопші плямистої набуває неоднакової розчинності у воді або інших розчинниках, даний фактор має

бути врахований при розробці способу застосування та розробки рецептури лікарського засобу.

5. Необхідно впевнитись, що порошок чистий і не забруднений будь-якими сторонніми домішками або шкідливими елементами.

6. Суха маса екстракту розторопші плямистої повинна відповідати допустимим критеріям чистоти і містити заявлений відсоток лікарської речовини, це підтверджують спеціалізовані лабораторні випробування, зокрема хроматографія. Рівень вмісту флавоноїдів має сягати щонайменше 1%, а вміст силікону – щонайменше 0,3%.

7. Так як розторопша плямиста є активною фармацевтичною речовиною, важливо, щоб кожна партія сухого порошку проходила стандартизацію для гарантування його стабільної якості та ефективності.

Крохмаль кукурудзяний (*Amylum Maydis*), хімічна формула –  $(C_6H_{10}O_5)_n$ , являє собою порошок блідого або майже білого кольору, не має запаху і смаку. Характерною особливістю кукурудзяного крохмалю є його здатність легко розчинятися у воді, формуючи густу однорідну консистенцію. Якість крохмалю оцінюють кількома показниками:

1. загальна кількість крохмалю має сягати не менше 80%, що підтверджує його базову складову;
2. вміст золи не має перебільшувати 0,5%, що свідчить про чистоту продукту;
3. кількість білка не має перебільшувати 0,3%;
4. вміст мінеральних домішок не має перебільшувати 0,2%, що є одним з додаткових показників чистоти.

Кукурудзяний крохмаль варто зберігати в сухому, темному місці і в герметично закритій тарі.

Можливі домішки в складі крохмалю: целюлоза (волокниста речовина, яка не розчиняється у воді), пектин (похідні вуглеводів, які розчиняються у



воді з утворенням слизу) і мікрокристали ліпідів (жироподібні речовини, нерозчинні у воді).

Декстроза ( $C_6H_{12}O_6$ ), білий кристалічний порошок з великою розчинністю у воді, за смаком, схожа на смак цукру, виразно солодка. Контроль якості декстрази здійснюється Державною Фармакопеею України (ДФУ), яка встановлює суворі стандарти для забезпечення безпеки та ефективності її застосування в медичній галузі.

Основними вимогами до якості декстрази являються:

1. Чистота декстрази: Вміст основних речовин повинен становити не менше 99,0%, що свідчить про високу чистоту продукту.

2. Вміст золи: Максимально допустимий рівень золи – 0,1%, що забезпечує низький ступінь мінералізації.

3. Мікробіологічні вимоги:

– Загальна кількість мікроорганізмів не повинна перевищувати 10000 на грам продукту.

– Кількість дріжджів та пліснявих грибів обмежується до 100 на грам.

– Неприпустима поява бактерій групи кишкової палички.

Зберігати в прохолодному місці, термін придатності до 5 років.

Пектин (Pectinum) – білуватий, дрібнозернистий порошок без особливого запаху і смаку. Добре розчиняється у воді утворюючи в'язку масу, хімічна формула  $(C_6H_8O_6)_n \cdot (OCH_3)_m$ . Основні вимоги: Загальний вміст пектину – не менше 90%, золи – не більше 0,5%, жиру – не більше 0,5%, білка – не більше 0,3%, цукрів – не більше 0,5%, мінеральних домішок – не більше 0,2%.

Зберігати в сухих, захищених від світла місцях.

У пектині можуть міститися домішки, зокрема целюлоза, пектинові речовини, мікрокристали ліпідів.

Густий екстракт горобини – густа, від червоного до буро-коричневого кольору однорідна в'язка маса, кисло-солодкого смаку приємного запаху. Зберігання в прохолодному, захищеному від світла місці (3-5°C).

## **Висновки до розділу 2**

1. Для отримання гранул з екстрактом розторопші плямистої та горобини звичайної використовували наступні компоненти: сухий екстракт розторопші плямистої, густий екстракт горобини звичайної, вода очищена, крохмаль кукурудзяний, пектин, агар-агар, декстроза.

2. Експериментальні зразки гранул готували у двох різних співвідношеннях склеюючої рідини – розчин 0,5% пектину, розчин 0,5% агар-агару, розчин 1% пектину, розчин 1% агар-агару, було доведено, що оптимальною склеюючою рідиною є розчин пектину 1%.

3. За результатами експериментальних досліджень встановлено, що оптимальними наповнювачами гранул з розторопші плямистої та горобини звичайної є декстроза та крохмаль кукурудзяний, співвідношення декстрози і крохмалю кукурудзяного – 1:1.

## РОЗДІЛ III

### РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ГРАНУЛ З ЕКСТРАКТОМ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ

#### 3.1 Теоретичне обґрунтування оптимального складу гранул із біологічно активними речовинами *Silybum marianum* та *Sorbus aucuparia*

Розділ III кваліфікаційної роботи присвячений обґрунтуванню оптимального складу та розробці технології отримання гранул силімарину, що є ключовим аспектом сучасних фармацевтичних досліджень. Силімарин, відомий своїми гепатопротекторними властивостями і широко застосовуваний у лікуванні різних захворювань печінки, вимагає ретельного підходу до вибору форми його введення в організм.

Процес розробки лікарських засобів включає кілька етапів, від підготовки сировини до пакування готового продукту, кожен з яких має свої специфічні вимоги та контрольні точки, що гарантують якість гранул. Метою цього розділу є детальний опис процесу розробки складу та технології виробництва гранул силімарину, включаючи визначення ідеальних компонентів та їх пропорцій, а також методів аналітичного контролю та стандартизації виробництва. Врахування цих аспектів має фундаментальне значення для забезпечення ефективності та безпеки лікарських засобів, що містять силімарин, у клінічній практиці.

Дослідження розробки технології гранул силімарину включало вивчення властивостей гранул, створених на основі розторопші плямистої. Важливою частиною була стандартизація цих гранул, з урахуванням ключових параметрів лікарської форми, таких як час розпаду, вміст вологи, міцність та мікробіологічна чистота.

За результатами експериментальних досліджень встановлено, що оптимальними наповнювачами в гранулах із силімарином є декстроза та

крохмаль кукурудзяний, співвідношення декстрази і крохмалю кукурудзяного – 1:1; доведено, що оптимальною склеюючою рідиною є розчин пектину 1%.

Розробка технології гранулювання силімарину передбачала кілька етапів:

Підготовка: Всі інгредієнти просіювали через сито № 180 для забезпечення однорідності та чистоти. Після цього силімарин змішували з попередньо висушеною декстрозою та крохмалем кукурудзяним до одержання однорідної маси.

Зважений густий екстракт плодів горобини червоної змішуємо з рівною кількістю води очищеної.

Додавання склеюючої рідини: Поступово додавали 1% розчин пектину при постійному перемішуванні до утворення пластичної маси.

Формування гранул: Отриману пластичну масу продавлювали через сито з нержавіючої сталі з діаметром отворів 3 мм.

Сушіння та додаткове просіювання: Вологі гранули сушили тонким шаром у сухожировій шафі при температурі не вище 50°C та потім просіювали через сита з діаметром отворів 2 мм, а потім 1 мм для відділення дрібних фракцій.

Розфасовування та стандартизація: Гранули упаковували в контейнери з темного скла та герметично закривали. Стандартизація проводилася за часом розпаду, вмістом вологи, міцністю, мікробіологічною чистотою.

Встановлення термінів придатності: На підставі аналізу даних та літератури встановлено термін придатності гранул з екстракту розторопші плямистої та горобини звичайної – 2 роки.

## АНАЛІТИЧНИЙ КОНТРОЛЬ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ГРАНУЛ З ЕКСТРАКТУ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ

Аналітичний контроль та стандартизація виробництва гранул з екстрактом розторопші плямистої представлений в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Аналітичний контроль та стандартизація виробництва гранул з екстрактом  
розторопші плямистої.

Номер контрольної точки (назва стадії)	Об'єкт контролю та показник, який визначається	Метод контролю	Періодичність та порядок відбору проб	Нормативна характеристика показника
1	2	3	4	5
ДР 2.1	Вибір та кількість наповнювачів (декстроза, крохмаль кукурудзяний)	Ваговий (ваги)	Кожну операцію	1:1 співвідношення декстрази та крохмалю
ДР 2.1	Чистота та однорідність сухого екстракту розторопші плямистої	Візуальний	Кожну операцію	Відсутність механічних включень та забруднень
ДР 2.2	Кількість і якість склеюючої рідини (1% розчин пектину)	Візуальний та вагови	Кожну операцію	Рівномірне розподілення без грудок
ДР 2.3	Кількість та якість густого екстракту плодів горобини червоної	Візуальний та вагови	Кожну операцію	Рівномірне співвідношення з водою 1:1
ТП 3.3.	Температура сушіння вологих гранул	Термо– метричний	Кожну операцію	Не вище 50°C
ТП 3.4.	Розмір гранул після просіювання	Візуальний	Кожну операцію	Діаметр отворів сита 1–2 мм
ТП4	Мікробіологічна чистота	Мікро– біологічний	За необхідності	Відповідність стандартам чистоти

Щоб переконатися та оцінити відповідність гранул з екстрактом розторопші плямистої встановленим вимогам Державної фармакопеї України, нами було проведено перевірку на відповідність зовнішнього

вигляду. Отримані результати показали природний відтінок вихідної сировини, з якої вони були виготовлені, а також рівну та гладку поверхню, розміри гранул були однокові, одже, відповідали вимогам фармакопеї (рис. 3.1).



Рис. 3.1 Зовнішній вигляд гранул з екстрактом розторопші

**Висновки до розділу 3:**

1. Розробка шести експериментальних моделей гранул з сухим екстрактом розторопші плямистої та з густим екстрактом плодів горобини червоної була виконана з використанням різних склеюючих рідин: 0,5% та 1% розчинів агар–агару та пектину. Як наповнювачі застосовувались декстроза та кукурудзяний крохмаль у співвідношенні 1:1. Процес сушіння гранул здійснювався при температурі, що не перевищує 50 °С.
2. Експериментальні дослідження №1 та №2, які включали 0,5% розчин агар–агару та 0,5% розчин пектину, призвели до утворення вологої маси, що не проявила структурування та не утворила гранулоподібну форму.
3. Виявлено, що для гранул з сухим екстрактом розторопші плямистої та густим екстрактом плодів горобини червоної найбільш ефективними наповнювачами є декстроза та кукурудзяний крохмаль у співвідношенні 1:1. Також було встановлено, що 1% розчин пектину є оптимальною склеюючою рідиною. Вологі гранули слід сушити у тонкому шарі в сушильній шафі при температурі, що не перевищує 50°С.

Частину матеріалу, викладеного у випускній кваліфікаційній роботі, було опубліковано на наукових конференціях [28, 29].

1. Звегінцева С.О., Глущенко О.М., Полова Ж.М. Визначення перспективності використання *Sorbus Aucuparia* при розробці нових лікарських засобів. *“Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології”*, присвяченій 100-річчю з дня народження Д. П. Сала: матеріали III Міжнародній науково-практичній конференції, м. Харків, 24 листопада 2023 року, Харків: НФаУ, 2023. С. 295 – 296.

2. Звегінцева С.О., Глущенко О.М., Полова Ж.М. Перспективність розробки гранул, що містять екстракт розторопші плямистої. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, 19–20 грудня 2023 року. С. 349 – 351.



**ТЕХНОЛОГІЧНИЙ РЕГЛАМЕНТ**  
**на виробництво**  
**ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**  
**ГРАНУЛИ З ЕКСТРАКТОМ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ**  
**ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01**  
*(проект)*

Версія документу:	01
На заміну версії:	–

Введено в дію:	
Термін дії до:	

	Посада	Прізвище, ім'я, по батькові	Підпис	Дата
<b>Розроблено:</b>		Звегінцева С.О.		
<b>Узгоджено:</b>				
<b>Затверджено:</b>				

ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Сторінка 1/44
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01

## ЗМІСТ

<b>ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА .....</b>	
1. Виробнича рецептура .....	
2. Технологічна схема виробництва.....	
3. Короткий виклад технологічного процесу .....	
4. Загальний опис санітарно–гігієнічної підготовки виробництва .....	
5. Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу ..	
6. Матеріальний баланс серії.....	
<b>ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ / .....</b>	
<b>ПРОТОКОЛ ВИГОТОВЛЕННЯ СЕРІЇ (ТІ/ПВС).....</b>	
<b>ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ / .....</b>	
<b>ПРОТОКОЛ ВИГОТОВЛЕННЯ СЕРІЇ (ТІ/ПВС).....</b>	
1. Контроль сировини, яка використовується у виробництві.....	
2. Підготовка приміщень до роботи.....	
3. Підготовка обладнання до роботи .....	
4. Опис проведення технологічного процесу .....	
5. Очищення обладнання після роботи.....	
6. Протокол невідповідностей / відхилень .....	
<b>ІНСТРУКЦІЯ З ПАКУВАННЯ/.....</b>	
<b>ПРОТОКОЛ ПАКУВАННЯ СЕРІЇ (П/ППС).....</b>	
<b>ІНСТРУКЦІЯ З ПАКУВАННЯ /.....</b>	
<b>ПРОТОКОЛ ПАКУВАННЯ СЕРІЇ (П/ППС).....</b>	
1. Контроль пакувальних матеріалів, які використовуються у виробництві .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
2. Підготовка приміщень до роботи.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
3. Підготовка обладнання до роботи .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
4. Опис фасування та пакування лікарського засобу гранули з екстрактом розторопші плямистої.....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
5. Очищення обладнання після роботи..	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
6. Матеріальний баланс пакувальних матеріалів .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
7. Зведена таблиця сумарного виходу продукції .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
8. Акт про забракування .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
9. Протокол невідповідностей / відхилень .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>

**ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА**  
**до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01**  
**на виробництво**  
**ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**  
**ГРАНУЛИ З ЕКСТРАКТУ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ**

Версія документу:	01
На заміну версії:	—

Введено в дію:	
Термін дії до:	

	Посада	Прізвище, ім'я, по батькові	Підпис	Дата
<b>Розроблено:</b>		Звегінцева С.О.		
<b>Узгоджено:</b>				
<b>Затверджено:</b>				

<b>ВР до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01</b>	<b>Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої</b>	Сторінка 2/10
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів		Версія документу: 01

## 1. Виробнича рецептура

**Лікарський засіб:**  
**Гранули з екстрактом розторопші плямистої**

**Вид та розмір упаковки:**  
**по 10 г гранул у флаконі із темного скла; по 1 флакону в картонній пачці.**

Якість препарату відповідає СП–МКЯ–ГП–01–01.

**Склад лікарського засобу:**

Сировина	НД	Склад на 10 г гранул у флаконі		Маса компонентів, кг (для одержання 1,0 кг сухої маси гранул)
		г	%	
<b>Основна сировина:</b>				
Розторопша плямиста	СП–ОС–01–01	5,00	50,0	<b>0,5</b>
<b>Допоміжна сировина:</b>				
Крохмаль кукурудзяний	СП–ДС–01–01	2,25	22,5	<b>0,225</b>
Декстроза	СП–ДС–02–01	2,25	22,5	<b>0,225</b>
Пектин 100 %	СП–ДС–03–01	0,50	5,0	<b>0,05</b> <i>(5,0 кг розчину пектину 1%)</i>
<b>Всього:</b>		<b>10,0</b>	<b>100,0</b>	<b>1,0 кг сухої маси</b> <i>(вологодї маси з розчином пектину 1% – 5,95 кг)</i>

**Опис.** Гранули білувато–жовтого кольору, однорідні з гладкою текстурою.

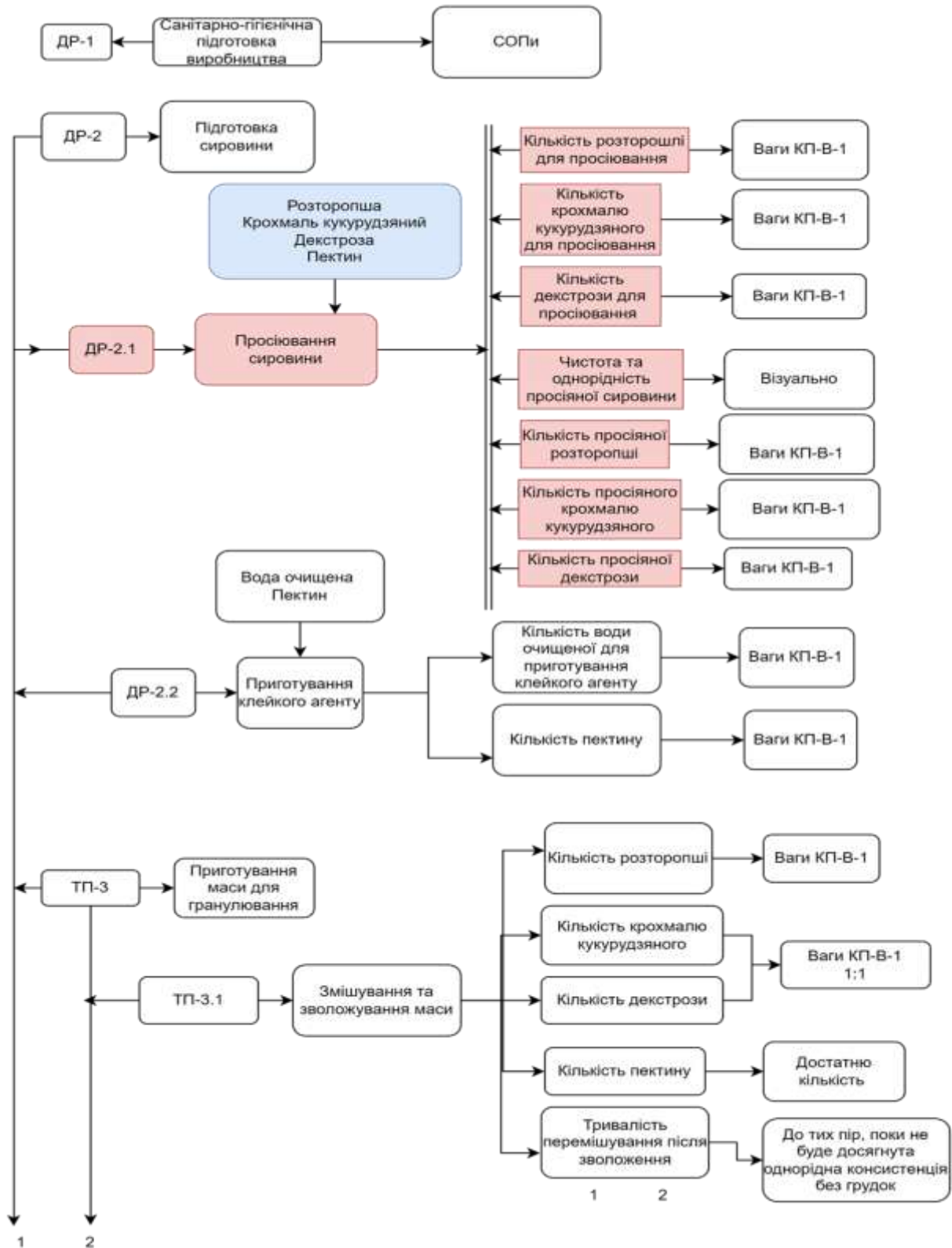
**Зберігання.** В сухому захищеному від світла місці.

**Термін придатності.** 2 роки

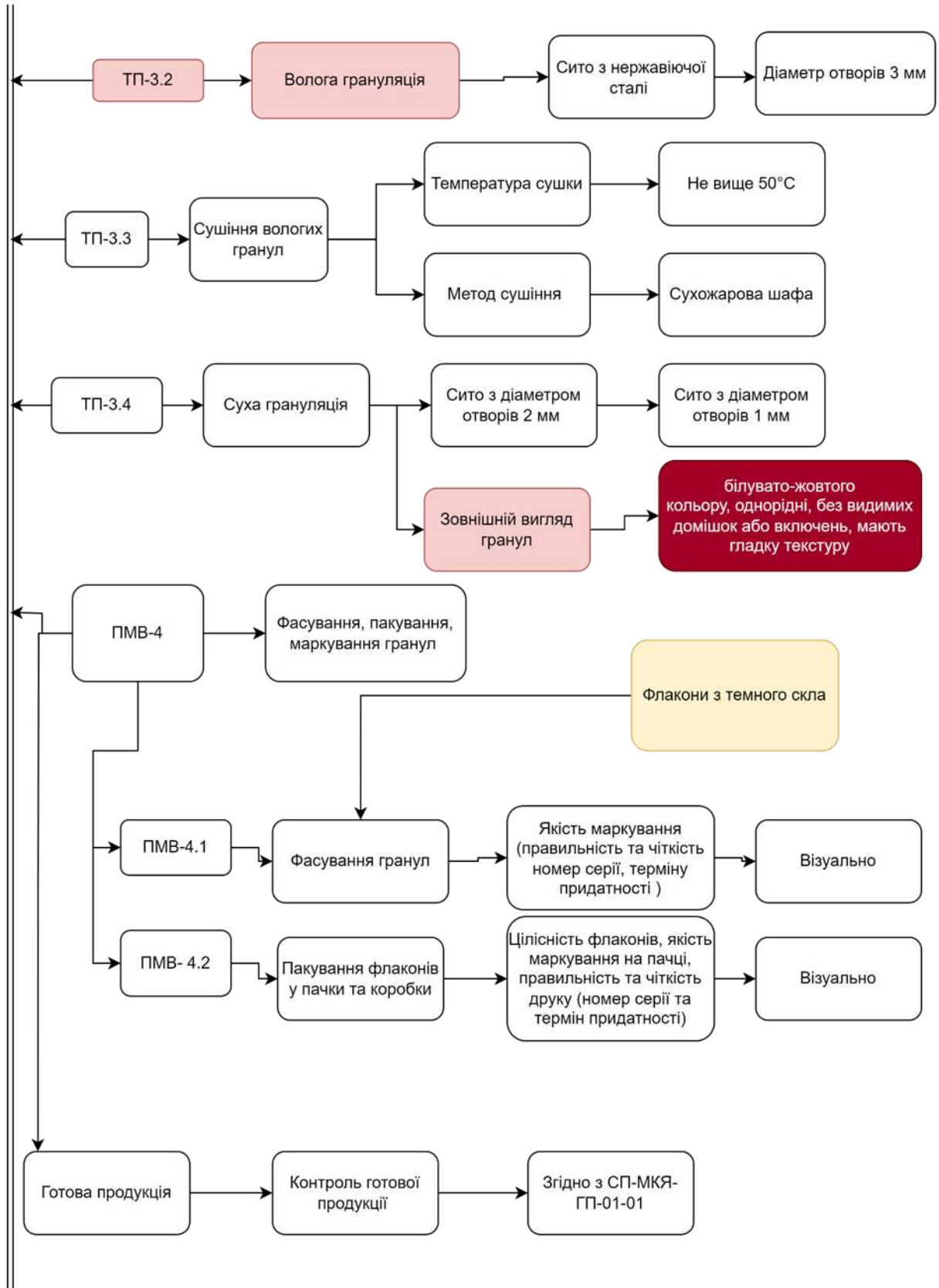
**Гепатопротектор.**

ВР до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Сторінка 3/10
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	Версія документа: 01	

2. Технологічна схема виробництва. Блок – схема



ВР до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Сторінка 4/10
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	Версія документа: 01	



ВР до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Сторінка 5/10
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів		Версія документа: 01

### 3. Короткий виклад технологічного процесу

Виробництво препарату здійснюється згідно з Технологічною інструкцією/Протоколами виготовлення та Інструкцією з пакування/Протоколами пакування серій.

Лікарський засіб Гранули з сухим екстрактом розторопші плямистої одержують способом, описаним нижче в цій Виробничій рецептурі.

Всі компоненти лікарського засобу (розторопшу плямисту, крохмаль кукурудзяний, декстрозу) зважують на вагах.

Попередньо висушені декстрозу і крохмаль кукурудзяний, а також розторопшу плямисту просіюють через сито № 180 та змішують до однорідності.

Готують розчин склеювача (1% розчин пектину). Повільно додають пектин у теплу воду, постійно помішуючи, щоб запобігти утворенню грудочок. Потім необхідно підігріти розчин на водяній бані, регулярно помішуючи, до повного розчинення пектину. Готувати до повного розчинення та прозорості розчину.

В ємність для змішування необхідно помістити розторопшу плямисту та додати декстрозу і крохмаль кукурудзяний в співвідношенні 1:1, все змішують до однорідності. Після цього поступово додають при постійному перемішуванні 1% розчин пектину. Виготовлену пластичну масу продавлюють через сито з нержавіючої сталі з діаметром отворів 3 мм.

Вологі гранули сушать тонким шаром у сухожаровій шафі за температури не вище 50°C. Висушену масу гранулюють через сито з діаметром отворів 2 мм, потім – 1 мм, з метою відділення дрібних фракцій.

Гранули з сухим екстрактом розторопші плямистої фасують та пакують, як передбачено СП–МКЯ–ГП–01–01.

Контроль проміжних продуктів здійснюється згідно технологічної схеми виробництва у відповідності із специфікаціями. Результати проведення контролю напівпродуктів зазначені у технологічній інструкції проведення технологічного процесу та у протоколах аналізу, які додаються до протоколів виготовлення серії (ПВС).

Контроль якості готової продукції здійснюється згідно з СП–МКЯ–ГП–01–01. Показники якості готової продукції відповідають вимогам СП–МКЯ–ГП–01–01.

Після закінчення технологічного процесу серія готової продукції пред'являється на приймальний контроль у ВКЯ.

<b>ВР до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01</b>	<b>Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої</b>	Сторінка 6/10
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів		Версія документу: 01

Серія продукції, яка пройшла повний технологічний цикл, промаркована і упакована відповідно до вимог нормативних документів (НД) і специфікацій, пред'являється на приймальний контроль у відділ контролю якості (ВКЯ).

При прийомі серії готової продукції контролером ВКЯ вибірково перевіряється зовнішній вигляд лікарського засобу, якість упаковки і маркування, їх відповідність вимогам СП–МКЯ–ГП–01–01. Кількість лікарських засобів у пробах для контролю готового препарату та архівного зберігання встановлюється відповідно до “Норм відбору проб субстанцій і готових лікарських засобів (ГЛЗ)”, затверджених директором з якості.

На період контролю на відповідність готову продукцію передають на склад у місце карантинного зберігання до моменту отримання Сертифікату якості серії. На карантинному зберіганні продукція зберігається на піддонах з ідентифікаційною карткою “Карантин” в умовах відповідно до СП–МКЯ–ГП–01–01.

При отриманні позитивних результатів аналізу досьє серії та відповідності усіх показників якості продукції вимогам СП–МКЯ–ГП–01–01 видається Сертифікат якості серії ВКЯ із зазначенням „Дозволено до реалізації”, на підставі чого проводиться заміна ідентифікаційних карток «Карантин» на картку “Дозвіл на реалізацію” та здійснюється тимчасове зберігання продукції на складі готової продукції до відправки споживачу.

Досьє на серію зберігають не менше 5 років після видачі сертифікату якості або протягом 1–го року після закінчення терміну придатності серії препарату (залежно від того, який термін довше). Так як термін придатності лікарського засобу Гранули з сухим екстрактом розторопші плямистої – 2 роки, Досьє на серію зберігають не менше 5 років після видачі сертифікату якості серії.

Відповідальність за дотримання вимог цього регламенту покладається на персонал дільниці згідно з їх посадовими інструкціями та іншими документами Фармацевтичної системи якості (ФСЯ), якими має керуватися в своїй діяльності посадова особа. Одночасно з проведенням технологічного процесу та процесу пакування відповідний персонал робить записи в протоколах.



<b>ВР до ТР ХХ–УУУУУУУУУ–NNN–01</b>	<b>Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої</b>	Сторінка 7/10
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів		Версія документу: 01

#### 4. Загальний опис санітарно–гігієнічної підготовки виробництва

Назва об'єкту підготовки	Відповідність вимогам	Контроль
<b>Повітря</b>	СОП 01 “Порядок підготовки повітря для чистих приміщень”;	СОП 03 “Порядок проведення контролю вмісту мікроорганізмів в повітрі чистих виробничих приміщень” СОП 04 “Порядок проведення контролю кількості часток у чистих приміщеннях та ламінарних зонах”
<b>Приміщень</b>	СОП 02 “Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництвах нестерильних ЛЗ”;	СОП 05 “Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти поверхонь чистих приміщень, технологічного обладнання та інвентарю виробництв нестерильних лікарських засобів”
<b>Обладнання</b>	Інструкція з очищення обладнання, що застосовується на дільниці виробництва готових лікарських засобів у вигляді гранул	
<b>Персонал</b>	СОП 06 “Підготовка персоналу до роботи в чистих приміщеннях нестерильних виробництв”, СОП 08 “Правила поведінки технічного обслуговуючого персоналу та відвідувачів на виробництвах нестерильних лікарських засобів” СОП 09 “Порядок обробки рук персоналу перед роботою в чистих приміщеннях”	СОП 07 “Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти одягу та рук персоналу нестерильних лікарських засобів”
<b>Технологічний одяг</b>	СОП 10 “Підготовка технологічного одягу до роботи в чистих приміщеннях нестерильних виробництв”	
<b>Система підготовки води очищеної</b>	СОП 11 “Методи і порядок санації системи підготовки води очищеної”.	Специфікація СП–ВО–01–01
<b>Приготування і застосування мийних та дезінфікуючих розчинів</b>	СОП 12 “Порядок приготування і застосування мийних та дезінфікуючих розчинів”.	

Результати мікробіологічного контролю (МБК) фіксують у протоколах МБК, які зберігають в архіві досьє серій в окремих папках. В ПВС і ППС вносять дати проведення МБК.

<b>ВР до ТР XX-YYYYYYYY-NNN-01</b>	<b>Лікарський засіб:</b> <b>Гранули з екстрактом</b> <b>розторопші плямистої</b>	Сторінка 8/10
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів		Версія документу: 01

ВР до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Сторінка 9/10
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів		Версія документу: 01

### 5. Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу

Технологічна інструкція/Протокол виготовлення серії (ТІ/ПВС); Інструкція з пакування/Протокол пакування серії (ІП/ППС);
Інструкції з експлуатації обладнання; Інструкції з очищення обладнання;
СОП 13.01 “Правила маркування та порядок роботи з ідентифікаційними картками”; СОП 13.02 “Порядок присвоєння номеру серії і терміну придатності продукції”; СОП 14 “Порядок управління відходами та їх знешкодження”; СОП 15 “Порядок замовлення цехом і передачі із складу у виробництво сировини та матеріалів”; СОП 16 “Порядок передачі готової продукції із цеху на склад та порядок передачі продукції, що не відповідає по якості із складу в цех”; СОП 17 “Порядок обліку, зберігання та знешкодження друкованих пакувальних матеріалів”; СОП 18 “Порядок переміщення сировини зі складу в “чисту” зону виробництва”; СОП 19 “Порядок ведення технологічного процесу та оформлення протоколів виготовлення серії в разі розділення серії”.
Основні заходи з охорони праці та пожежної безпеки при проведенні технологічного процесу здійснюються у відповідності з вимогами інструкцій з охорони праці (по професіям)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- інструкція 1–01 з охорони праці, промислової санітарії, та пожежної безпеки цеху № 4;</li> <li>- інструкція 1–02 з охорони праці для слюсаря–ремонтника;</li> <li>- інструкція 1–03 з охорони праці для апаратника змішування;</li> <li>- інструкція 1–04 з охорони праці для апаратника грануляції;</li> <li>- інструкція 1–05 з охорони праці для фасувальника;</li> <li>- інструкція 1–06 з охорони праці для укладальника продукції медичного призначення;</li> <li>- інструкція № 8 з охорони праці по організації та безпечному проведенню робіт при використанні вантажопідіймальних механізмів;</li> <li>- інструкція № 16 з охорони праці по безпечній експлуатації систем захисту від статичної електрики на виробництвах підприємства;</li> <li>- інструкція № 19 з охорони праці по організації та безпечному проведенню вантажно–розвантажувальних робіт;</li> <li>– інструкція № 27 з охорони праці з електробезпеки для неелектротехнічного персоналу</li> </ul>
Відповідальність за дотриманням вимог даного регламенту/інструкцій/протоколів покладається на персонал виробничої дільниці згідно з посадовими та робочими інструкціями.
Одночасно з проведенням технологічного процесу та процесу пакування відповідний персонал робить записи в протоколах виготовлення серії (ПВС).

<b>ВР до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01</b>	<b>Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої</b>	Сторінка 10/10
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів		Версія документу: 01

### 6. Матеріальний баланс серії

Витрачено			Одержано		
Найменування сировини та напівпродуктів	Кількість		Найменування сировини та напівпродуктів	Кількість	
	кг	шт		кг	шт
<b>Б. Сировини:</b>			<b>А. Готової продукції:</b>		
1. Розторопша плямиста	0,51		1. Гранули з екстрактом розторопші плямистої	1,0	
2. Крохмаль кукурудзяний	0,23		2. Флаконів по 10 г гранул		100
3. Декстроза	0,23				
4. Пектин 100 %	0,05		<b>Відходів:</b>		
5. Води очищеної	5,05		1. Механічних включень і сировини при просіюванні	0,005	
			2. Гранули з екстрактом розторопші плямистої некондиційних	0,005	
<b>В. Матеріалів:</b>			<b>Втрат:</b>		
1. Флаконів із темного скла		102	1. Сировини	0,005	
2. Етикеток на флакони		102	2. Механічних неврахованих втрат	0,005	
3. Пачок		102	3. Води очищеної	5,05	
4. Інструкцій з медичного застосування		102	4. Флаконів із темного скла		2
5. Групових етикеток на коробки		3	5. Етикеток на флакони		2
6. Коробок № 50		2	6. Пачок		2
			7. Інструкцій з медичного застосування		2
			8. Групових етикеток на коробки		1
			9. Коробок № 50		0
<b>Разом:</b>	<b>6,07</b>		<b>Разом:</b>	<b>6,07</b>	

**ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ /  
ПРОТОКОЛ ВИГОТОВЛЕННЯ СЕРІЇ (ТІ/ПВС)**

**до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01  
на виробництво  
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ  
ГРАНУЛИ З ЕКСТРАКТОМ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ**

Версія документу:	01
На заміну версії:	–

Введено в дію:	
Термін дії до:	

	Посада	Прізвище, ім'я, по батькові	Підпис	Дата
<b>Розроблено:</b>		Звегінцева С.О.		
<b>Узгоджено:</b>				
<b>Затверджено:</b>				

ТІ/ПВС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 2/12
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

**ТЕХНОЛОГІЧНА ІНСТРУКЦІЯ /  
ПРОТОКОЛ ВИГОТОВЛЕННЯ СЕРІЇ (ТІ/ПВС)**

Придатний до \_\_\_\_\_  
(термін придатності – 2 роки)

Фактично отримано \_\_\_\_\_  
Дата початку виробництва \_\_\_\_\_  
Дата закінчення виробництва \_\_\_\_\_

Відповідальна особа: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(посада) (П.І.Б.) (підпис) (дата)

**Аналіз ПВС:**

ПВС відповідає встановленим вимогам: Так  Ні

Прим. \_\_\_\_\_

Провів: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(посада) (П.І.Б.) (підпис) (дата)

<b>ТІ/ЛВС до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01</b>	Сторінка 3/12
<b>Лікарський засіб:</b> <b>Гранули з екстрактом розторопші плямистої</b>	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### 1. Контроль сировини, яка використовується у виробництві

Прийом сировини із складу здійснюється згідно з вимогами СОП 18.01 “Порядок замовлення і передачі із складу у виробництво сировини і матеріалів”

Найменування	НД	№ серії (партії)	Термін придатності	Протокол аналізу	
				№	дата видачі
Розторопша плямиста	СП–ОС–01–01				
Крохмаль кукурудзяний	СП–ДС–01–01				
Декстроза	СП–ДС–02–01				
Пектин	СП–ДС–03–01				
Вода очищена	СП–ВО–01–01				

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /  
(підпис) (прізвище)

Дата \_\_\_\_\_

ТІ/ПВС до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Сторінка 4/12
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

## 2. Підготовка приміщень до роботи

### САНІТАРНО–ГІГІЄНІЧНА ПІДГОТОВКА ВИРОБНИЦТВА (стадія ДР–1)

Здійснюється перехід з іншого препарату Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/> (_____) (назва препарату)
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Підготовку приміщень провести згідно з графіком прибирання у відповідності з вимогами СОП 20 “Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництвах нестерильних лікарських засобів”.

Підготовку дезінфікуючих розчинів провести у відповідності з вимогами СОП 12 “Порядок приготування та застосування мийних та дезінфікуючих розчинів”.

Номер по схемі	Назва приміщення	Дата зміна	Вид прибирання	Виконавець	
				Прізвище	Підпис
1	Матеріальний шлюз		<input type="checkbox"/> Щоденне		
			<input type="checkbox"/> Щотижневе <input type="checkbox"/> Щомісячне		
2	Коридор		<input type="checkbox"/> Щоденне		
			<input type="checkbox"/> Щотижневе <input type="checkbox"/> Щомісячне		
3	Приміщення виробництва гранул		<input type="checkbox"/> Щоденне		
			<input type="checkbox"/> Щотижневе <input type="checkbox"/> Щомісячне		
4	Приміщення сушки		<input type="checkbox"/> Щоденне		
			<input type="checkbox"/> Щотижневе <input type="checkbox"/> Щомісячне		
5	Приміщення змішування		<input type="checkbox"/> Щоденне		
			<input type="checkbox"/> Щотижневе <input type="checkbox"/> Щомісячне		

Зробити записи в графіку прибирання приміщень

Заповнити ідентифікаційні картки „Приміщення очищено”.

Викликати лаборанта МБК для відбору проб згідно з СОП 05 “Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти поверхонь чистих приміщень, технологічного обладнання та інвентарю виробництв нестерильних лікарських засобів”

МБК проведений : Так  Ні

Протоколи аналізу від “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

від “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

від “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)



ТІ/ПВС до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Сторінка 5/12
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### 3. Підготовка обладнання до роботи

Перед початком роботи <b>слюсарю–ремонтнику</b> разом з відповідним технологічним персоналом перевірити наявність і цілісність захисного заземлення, огороження на всіх рухомих частинах обладнання, стан ущільнювальних прокладок на фланцевих з'єднаннях, наявність і цілісність теплоізоляції на парових комунікаціях, справність КВП, блокувань безпеки, справність і ефективність роботи припливно–відпливної вентиляції. Перевірити роботу всіх механізмів обладнання на холостому ходу.	Дата, час, зміна _____		
	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	Прізвище	Підпис
Отримати у майстра ідентифікаційні картки, приготувати індивідуальні засоби захисту.	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	Прізвище	Підпис

**Підготувати обладнання та допоміжні засоби у відповідності з вимогами інструкції з очищення обладнання**

Індекс по схемі	Назва обладнання та допоміжних засобів	Дата	Зміна	Очищене та оброблено 76 % розчином спирту етилового	Виконавець	
					Прізвище	підпис
КП–В–1	Ваги			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
ГФ–2	Сито № 180			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
З–3	Ємність для змішування			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
З–4	Ємність для приготування клейкого агенту			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
ГФ–5	Сито з діаметром отворів 3 мм			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
ГФ–6	Сухожарова шафа			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
ГФ–7	Сито з діаметром отворів 2 мм			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
ГФ–8	Сито з діаметром отворів 1 мм			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
З–9	Ємність для гранул			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		

МБК проведений : Так  Ні

Протоколи аналізу від “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 200\_\_ р.

Заповнити та прикріпити на основне технологічне обладнання ідентифікаційні картки „Обладнання в роботі”

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

ТІ/ЛВС до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Сторінка 6/12
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

#### 4. Опис проведення технологічного процесу

##### ПІДГОТОВКА СИРОВИНИ (стадія ДР–2)

Процес проводити в приміщенні № \_\_\_\_\_  
Зважування сировини провести на вагах КП–В–1

Виконавець _____ (прізвище) _____ (підпис)				
Найменування сировини	Регламент		Фактично, кг	Підпис Виконавця
	Для просіювання з урахуванням втрат, кг	Для завантаження, кг		
Розторопша плямиста	0,51	0,505		
Крохмаль кукурудзяний	0,23	0,228		
Декстроза	0,23	0,228		
Пектин	0,05	0,049		

##### ПРОСІЮВАННЯ СИРОВИНИ (ДР–2.1)

Процес проводити в приміщенні № \_\_\_\_\_

Виконавець _____ (прізвище) _____ (підпис)						
Початок роботи (дата, час, зміна):						
Порядок виконання робіт	Індекс об'єктів по схемі	Отримано просіяного, кг		Контроль на чистоту та однорідність		Підпис виконавця
		Регламент	Фактично	Регламент	Фактично	
Просіяти:						

Розторопшу плямисту в 3–3	ГФ–2	0,505		Відсутність механічних включень і забруднень	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
Крохмаль кукурудзяний в 3–3	ГФ–2	0,228			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
Декстрозу в 3–3	ГФ–2	0,228			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
Пектин	ГФ–2	0,049			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	

Кінець роботи (дата, час, зміна):

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

ТІ/ЛВС до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Сторінка 7/12
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### ПРИГОТУВАННЯ КЛЕЙКОГО АГЕНТУ (ДР–2.2)

Процес проводити в приміщенні № \_\_\_\_\_

Виконавець _____ ( <i>прізвище</i> ) _____ ( <i>підпис</i> )			
Початок роботи ( дата, час, зміна):			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Підпис виконавця
1. Завантажити у ємність для приготування клейкого агенту 3–4: - теплу воду очищену	5,05 л		
2. Повільно додати пектин у теплу воду, постійно помішуючи, щоб запобігти утворенню грудочок	0,049 кг		
3. Підігріти розчин на водяній бані, регулярно помішуючи, до повного розчинення пектину		Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
4. Готувати до повного розчинення та прозорості розчину		Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
6. Отриманий розчин пектину 1% передати на ТП–3.1	5,099		
Кінець роботи (дата, час, зміна):			

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(*підпис*) (*прізвище*)

ТІ/ЛВС до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Сторінка 8/12
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### ПРИГОТУВАННЯ МАСИ ДЛЯ ГРАНУЛЯЦІЇ (стадія ТП–3)

#### ЗМІШУВАННЯ ТА ЗВОЛОЖУВАННЯ МАСИ (ТП–3.1)

Процес проводити в приміщенні № \_\_\_\_\_

Змішування та зволоження проводять у ємності для змішування 3–3.

Виконавець _____ (прізвище) _____ (підпис)			
Початок роботи (дата, час, зміна):			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Підпис виконавця
1. Завантажити у ємність для змішування 3–3 зі стадії ДР–2.1:			
– Розторопши плямистої	0,505 кг	кг	
– Крохмалю кукурудзяного	0,228 кг	кг	
– Декстрази	0,228 кг	кг	
2. Все змішати до однорідності.			
3. Поступово додати при постійному перемішуванні 1% розчин пектину	5,099 кг	кг	
3. Перемішати масу в змішувачі після завантаження останньої порції зволожувача		з _____ до _____	
4. Отриману масу в ємності 3–3 передати на ТП – 3.2 “Волога грануляція”			
Кінець роботи (дата, час, зміна):			

#### ВОЛОГА ГРАНУЛЯЦІЯ (ТП–3.2)

Процес проводити в приміщенні № \_\_\_\_\_

Виконавець _____ (прізвище) _____ (підпис)	
Початок роботи (дата, час, зміна):	
Порядок виконання робіт	Підпис виконавця
1. Виготовлену пластичну масу продавлювали через сито з нержавіючої сталі з діаметром отворів 3 мм (ГФ–5).	
Кінець роботи (дата, час, зміна):	

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

ТІ/ПВС до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Сторінка 9/12
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### СУШІННЯ ВОЛОГИХ ГРАНУЛ (ТП–3.3)

Процес проводити в приміщенні № \_\_\_\_\_

Виконавці: _____ (прізвище) _____ (підпис)
_____ (прізвище) _____ (підпис)

Початок роботи (дата, час, зміна):			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Підпис виконавця
1. Вологий гранулят вручну за допомогою совка розкласти на лотки та завантажити у сухожарову шафу (ГФ–6).			
2. Провести сушку при параметрах: температура	не вище 50 °С		
- тривалість	до 3–х годин	від до	
3. Через 1 годину сушки і кожен наступну годину відібрати пробу для визначення вмісту вологи експрес–методом	<b>Час відбирання проби, години</b>	<b>Результат аналізу (при 50 °С)</b>	
		%	
		%	
		%	

Викликати лаборанта для відбору проб грануляту на контроль в ВКЯ згідно з СОП 137 «Порядок відбору проб проміжних продуктів для твердих лікарських форм» та провести контроль згідно з СП–ПП–01–01

Пробу відібрав \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ в кількості \_\_\_\_\_  
(прізвище) (підпис)

Опис	Однорідні гранули білувато–жовтого кольору	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
Втрата в масі при висушуванні	Згідно з СП–ПП–01–01		

4. Вивантажити гранулят з сухожарової шафи і передати на ТП –3.4 “Суша грануляція”

Кінець роботи (дата, час, зміна):

У випадку відхилень або невідповідностей заповнити протокол відхилення

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

ТІ/ПВС до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Сторінка 10/12
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### СУХА ГРАНУЛЯЦІЯ (ТП–3.4)

Процес проводити в приміщенні № \_\_\_\_\_

Виконавець _____ (прізвище) _____ (підпис)	
Початок роботи (дата, час, зміна):	
<b>Порядок виконання робіт</b>	<b>Підпис виконавця</b>
1. Висушену масу гранулюють через сито з діаметром отворів 2 мм (ГФ–7).	
2. З метою відділення дрібних фракцій просіюють через сито з діаметром отворів 1 мм (ГФ–8) у ємність для гранул (3–9).	
3. Прикріпити на ємності для гранул (3–9) ідентифікаційну картку „Проміжний продукт. Контроль”	
Кінець роботи (дата, час, зміна):	

Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично отримано	Підпис виконавця
4. Зважити кількість отриманих гранул на вагах КП–В–1			
<b>Всього:</b>	1,005 кг	кг	
- некондиційні гранули:	0,005 кг	кг	
5. Відібрати пробу гранул на аналіз в ВКЯ згідно СОП 45 «Порядок відбору проб нерозфасованих гранул» та провести контроль згідно з СП–ПП–01–01 Пробу на аналіз відібрав _____ / _____ в кількості _____ (прізвище) (підпис) Протоколу аналізу № _____ від _____ (додається до ПВС)			
6. Гранули придатні до фасування:	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	<b>Підпис майстра</b>	
7. Прикріпити на ємності для гранул (3–9) ідентифікаційну картку зеленого кольору „Проміжний продукт. Дозволено до виробництва”.			
Кінець роботи (дата, час, зміна):			

#### Розторопша плямиста, гранулят (СП–ПП–01–01)

Термін придатності: Не більше 3–х діб. В закритій ємності для гранул (3–9).

Заходи по закінченню терміну придатності: гранулят контролюють по вмісту вологи. При позитивних результатах можна продовжити технологічний процес.

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

ТІ/ПВС до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Сторінка 11/12
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### 5. Очищення обладнання після роботи

Очистити обладнання та допоміжні засоби після закінчення технологічного процесу у відповідності з вимогами інструкції з очищення обладнання

Індекс по схемі	Назва обладнання та допоміжних засобів	Дата	Зміна	Очищене	Виконавець	
					Прізвище	підпис
КП–В–1	Ваги			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
ГФ–2	Сито № 180			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
З–3	Ємність для змішування			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
З–4	Ємність для приготування клейкого агенту			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
ГФ–5	Сито з діаметром отворів 3 мм			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
ГФ–6	Сухожарова шафа			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
ГФ–7	Сито з діаметром отворів 2 мм			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
ГФ–8	Сито з діаметром отворів 1 мм			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
З–9	Ємність для гранул			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		

При переході на інший препарат викликати лаборанта ВКЯ для відбору промивних вод на аналіз у ВКЯ. Так  Ні

Заповнити ідентифікаційні картки «Обладнання очищене»

Додати до ПВС протоколи аналізу промивних вод (при переході на інший препарат).

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

ТІ/ПВС до ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01	Сторінка 12/12
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### 6. Протокол невідповідностей / відхилень

НЕВІДПОВІДНІСТЬ / ВІДХИЛЕННЯ	
Продукту <input type="checkbox"/>	Проміжного продукту <input type="checkbox"/>
Продукту <input type="checkbox"/>	Процесу <input type="checkbox"/>
Кількість продукту/ проміжного продукту з відхиленнями	
Стадія	
Характер відхилення / невідповідності	
Причини	
Коригувальні заходи	
Примітки	Відхилень продукту, проміжного продукту, процесу не було <input type="checkbox"/>

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

Критичні  Суттєві  Несуттєві

Начальник виробництва \_\_\_\_\_  
(ПІБ) (Підпис) (Дата)

Висновки ВКЯ (для критичних та суттєвих)

Начальник ВКЯ \_\_\_\_\_



**ІНСТРУКЦІЯ З ПАКУВАННЯ/  
ПРОТОКОЛ ПАКУВАННЯ СЕРІЇ (ПІ/ППС)  
до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01  
на виробництво  
ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ  
Гранули з екстрактом розторопші плямистої**

Версія документу:	01
На заміну версії:	–

Введено в дію:	
Термін дії до:	

	Посада	Прізвище, ім'я, по батькові	Підпис	Дата
<b>Розроблено:</b>		Звегінцева С.О.		
<b>Узгоджено:</b>				
<b>Затверджено:</b>				

Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 2/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

**ІНСТРУКЦІЯ З ПАКУВАННЯ /  
ПРОТОКОЛ ПАКУВАННЯ СЕРІЇ (Ш/ППС)**

Придатний до \_\_\_\_\_  
(термін придатності 2 роки)

Фактичний розмір серії \_\_\_\_\_  
Дата початку пакування \_\_\_\_\_  
Дата закінчення пакування \_\_\_\_\_

Відповідальна особа: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(посада) (П.І.Б.) (підпис) (дата)

**Аналіз ППС:**

ППС відповідає встановленим вимогам: Так  Ні

Прим. \_\_\_\_\_

Провів: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
(посада) (П.І.Б.) (підпис) (дата)

Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 3/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### 1. Контроль пакувальних матеріалів, які використовуються у виробництві

Приєм сировини із складу здійснюється згідно з вимогами СОП 118

Найменування	НД	№ серії (партії)	Протокол аналізу ВКЯ	
			№	Дата видачі
Флакони із темного скла	СП-ПМ-01-01			
Етикетки на флакони	СП-ПМ-02-01			
Пачки картонні	СП-ПМ-03-01			
Інструкції з медичного застосування	СП-ПМ-04-01			
Групові етикетки на коробки	СП-ПМ-05-01			
Коробки № 50	СП-ПМ-06-01			

\* – матеріали для прибирання, допоміжні речовини та заходи індивідуального захисту використовуються згідно з вимогами СОП 120

Майстер зміни \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

Ш/ЛПС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 4/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

## 2. Підготовка приміщень до роботи

Підготовка приміщень після препарату \_\_\_\_\_  
(назва препарату)

Підготувати приміщення у відповідності з вимогами СОП 02

Підготовка дезінфікуючих розчинів проводиться у відповідності з вимогами СОП 12

Номер приміщення по схемі	Назва приміщення	Дата	Вид прибирання	Виконавець	
		зміна		Прізвище	Підпис
	Приміщення фасування, пакування та маркування		<input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе <input type="checkbox"/> Щомісячне		

Зробити записи в графіку прибирання приміщень

Заповнити і встановити ідентифікаційні картки на приміщення № \_\_\_\_\_ «Приміщення очищено».

Викликати лаборанта МБК для відбору проб згідно з СОП 05 «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти поверхонь чистих приміщень, технологічного обладнання та інвентарю виробництв нестерильних лікарських засобів»

МБК проведений : Так  Ні

Протоколи аналізу від “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

від “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

від “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

Заповнити і встановити ідентифікаційні картки на приміщення № \_\_\_\_\_ «Приміщення в роботі».

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 5/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### 3. Підготовка обладнання до роботи

<p>Перед початком роботи перевірити наявність і цілісність захисного заземлення, огороження на всіх рухомих частинах обладнання, теплоізоляцію устаткування, що має температуру зовнішніх поверхонь більше 45 °С, справність КВП, справність і ефективність роботи припливно – відпливної вентиляції. Фасувальник повинен отримати у майстра ідентифікаційні картки, приготувати індивідуальні засоби захисту.</p>	<b>Результат и перевірки. Готовність</b>	<b>Дата</b>	<b>Підпис</b>
	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		

Підготувати обладнання у відповідності з вимогами інструкції з очищення обладнання

Індекс по схемі	Назва обладнання та допоміжних засобів	Дата	Зміна	Очищене та оброблено 76 % розчином спирту етилового	Виконавець	
					Прізвище	Підпис
ГФ-10	Фасувальна машина			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		

Заповнити та прикріпити на основне технологічне обладнання ідентифікаційні картки «Обладнання в роботі»

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 6/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

**4. Опис фасування та пакування лікарського засобу ГРАНУЛИ З ЕКСТРАКТОМ РОЗТОРОПШІ ПЛЯМИСТОЇ, ФАСУВАННЯ, ПАКУВАННЯ, МАРКУВАННЯ ГРАНУЛ (Стадія ПМВ-4) ФАСУВАННЯ ГРАНУЛ (ПМВ-4.1)**

Процес проводити в приміщенні № \_\_\_\_\_

Фасування гранул у флакони із темного скла здійснювати на фасувальній машині (ГФ-10) згідно з інструкцією з експлуатації

Порядок виконання робіт	Регламент	Завантажено			Виконавець	
		Дата, зміна	Фактично		Прізвище	Підпис
1. Взяти в роботу гранули в кількості	1,005 кг		кг			
			кг			
2. Слюсарю-ремонтнику налаштувати фасувальну машину, встановити номер серії та термін придатності препарату на маркувальному вузлі машини відповідно до вказівок майстра		дата	змін	час		
3. Майстру зміни перевірити: – номер серії та термін придатності на маркувальному вузлі; – маркування згідно із затвердженим зразком						

В процесі фасування гранули у флакони із темного скла по 10 г кожні 15 хвилин проводити візуальний контроль:

Дата	Зміна	Час	Показники, що підлягають контролю	Результат контролю		Підпис виконавця
				Регламент	Фактично	
			Заповнення флаконів гранулами	Відсутність незаповнених флаконів	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
			Маркування	Якість маркування тексту етикеток, правильність та чіткість нанесення номеру серії і терміну придатності препарату	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	

Дата	Зміна	Фактично за зміну:			Підпис виконавця
		Вироблено флаконів	Забраковано флаконів	Вид браку	
Всього:					

Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 7/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### ВИТРАТИ ПАКУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ

Дата, зміна	Флакони			Етикетки на флакони			Підпис
	Взято, кг	Брак, кг	Отримано флаконів, шт	Взято, кг	Брак, кг	Отримано флаконів, шт	

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 8/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### ПАКУВАННЯ ФЛАКОНІВ У ПАЧКИ ТА КОРОБКИ (ПМВ-4.2)

Процес проводити в приміщенні № \_\_\_\_\_  
Робота здійснюється пакувальником вручну.

Порядок виконання робіт	дата	змін а	час	Виконавець	
				Прізвище	Підпис
1 Майстру зміни перевірити: – номер серії та термін придатності;  – маркування пачки.					

2. Розпочати процес пакування флаконів разом із інструкціями з медичного застосування в пачки. Протягом зміни контролювати достатню кількість пачок та інструкцій.

3. В процесі пакування флаконів у пачку разом із інструкціями з медичного застосування по 1 шт. кожену годину проводити **візуальний контроль**:

Дата	Зміна	Час	Показники, що підлягають контролю	Результат контролю		Підпис виконавця
				Регламент	Фактично	
			Пакування у пачку флакону разом із інструкцією.	Відсутність незаповнених пачок флаконами разом з інструкцією	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
			Якість маркування	Якість маркування тексту пачки, цілісність пачки, правильності та чіткості нанесення номеру серії і терміну придатності препарату	Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
					Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	

4. Промаркувати групові етикетки на коробку вручну	Регламент , шт	Кількість, шт	Дата	Зміна	Час	Підпис виконавця
	2					
5. У кожену коробку розмістити по 50 пачок.						
6. В процесі пакування здійснювати візуальний контроль кожної групової упаковки						



Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 9/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

Дата	Зміна	Час	Показники, що підлягають контролю	Результат контролю		Підпис виконавця
				Регламент	Фактично	
			Кількість пачок в коробці	2 шт. № 50 □		

Відібрати готову продукцію в спеціальне призначене місце відбору проб для контролю в ВКЯ.

Відібрано на аналіз у ВКЯ, шт.уп. \_\_\_\_\_ Підпис \_\_\_\_\_

Дата	Зміна	Фактично за зміну:			Підпис виконавця
		Вироблено пачок	Забраковано пачок	Вид браку*	
<b>Всього:</b>					

\*Відбраковані або зіпсовані пачки та інструкції при великих кількостях зібрати у поліетиленовий пакет з червоною ідентифікаційною карткою "На знищення" для передачі на спалювання або при невеликих кількостях знешкодити методом розривання в присутності членів комісії (СОП 129).

ВИТРАТИ ПАКУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ				
Дата, зміна	Інструкцій з медичного застосування	Пачок	Коробок	Підпис виконавця

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 10/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

Статус “КАРАНТИН” з “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

Здача продукції на склад згідно з вимогами СОП 57

Упакована та промаркована продукція передається на склад та зберігається у зоні карантину, в сухому захищеному від світла місці, до отримання результатів аналізу ВКЯ.

Заповнені і підписані протоколи серії разом із зразками використаних ідентифікаційних карток та пакувальних матеріалів із нанесеними № серії та терміном придатності, а також протоколи аналізів ВКЯ передаються у ВУЯ для оцінки відповідності встановленим вимогам, згідно СОП 55 „Аналіз досьє серії та видача дозволу на реалізацію”.

До досьє ППС прикріпити зразки використаних друкованих пакувальних матеріалів (що додається відмітити  $\checkmark$ ):

- етикетка на флакон із нанесеним номером серії та терміном придатності;
- пачка – пуста з нанесеними номером серії та терміном придатності;
- інструкція з медичного застосування;
- групова етикетка із нанесеним номером серії та терміном придатності;
- використані ідентифікаційні картки на приміщення, обладнання;
- інше \_\_\_\_\_

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 11/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### 5. Очищення обладнання після роботи

Очистити обладнання та допоміжні засоби після закінчення технологічного процесу у відповідності з вимогами інструкції з очищення обладнання

Індекс по схемі	Назва обладнання та допоміжних засобів	Дата	Зміна	Очищене	Виконавець	
					Прізвище	Підпис
ГФ-10	Фасувальна машина			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		
З-11	Ємкість для некондиційних гранул			Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>		

При переході на інший препарат викликати лаборанта ВКЯ для відбору промивних вод.  
Так  Ні

Заповнити ідентифікаційні картки «Обладнання очищене» згідно з СОП 13.01 «Правила маркування та порядок роботи з ідентифікаційними картками»

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 12/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### 6. Матеріальний баланс пакувальних матеріалів

	Назва пакувального матеріалу					
	Флакон и із темного скла, шт	Етикетк и на флакони , шт	Інструкції з медичног о застосу- вання, шт	Пачки картонні, шт	Коробки, шт	Групові етикетки, шт
Взято на серію (А)						
Упаковано (F)						
Забраковано (B)						
Залишок (C)						
<b>РАЗОМ:</b>						
Допустимий процент браку, %	2	2	2	2	0	1,5
% браку $\frac{B}{(F + B)} \times 100\%$						

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

Ш/ПС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 13/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### 7. Зведена таблиця сумарного виходу продукції

Стадія виготовлення	Регламентний вихід		Фактично	
	кг	шт. уп.	кг	тис. шт. уп.
ТП-3. Приготування маси для грануляції	≥ 1,0	#		#
ПМВ-4. Фасування, пакування, маркування гранул	≥ 1,0	≥100		

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

Начальник виробництва \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(підпис) (прізвище)

Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 14/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### 8. Акт про забракування

Проміжного продукту  Друкованих матеріалів

Назва	Дата/зміна	Кількість	Причини за бракування та критерій браку
Проміжний продукт			
У межах норми		Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
Етикетка на флакони			
У межах норми		Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
Пачки			
У межах норми		Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
Інструкції з медичного застосування			
У межах норми		Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	
Флакони			
У межах норми		Так <input type="checkbox"/> Ні <input type="checkbox"/>	

**Забракована продукція підлягає знищенню згідно з СОП 129**

Контролер ВКЯ \_\_\_\_\_  
(прізвище) (підпис)

Майстер \_\_\_\_\_  
(прізвище) (підпис)

**Відмітка про знищення:**

Акт № \_\_\_\_\_ від «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

Акти на знищення додаються до ПВС (форма акту згідно з СОП 129)

Начальник виробництва \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ р.  
(прізвище) (підпис)

Ш/ППС до ТР ХХ-УУУУУУУУ-NNN-01	Сторінка 15/15
Лікарський засіб: Гранули з екстрактом розторопші плямистої	Версія документу: 01
Теоретичний вихід: 1,0 кг маси гранул Розмір серії: 100 флаконів	№ серії _____

### 9. Протокол невідповідностей / відхилень

НЕВІДПОВІДНІСТЬ / ВІДХИЛЕННЯ	
Продукту <input type="checkbox"/>	Проміжного продукту <input type="checkbox"/>
Кількість продукту/ проміжного продукту з відхиленнями	Процесу <input type="checkbox"/>
Стадія	
Характер відхилення / невідповідності	
Причини	
Коригувальні заходи	
Примітки	Відхилень продукту, проміжного продукту, процесу не було <input type="checkbox"/>

Майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /  
(підпис) (прізвище)

Критичні  Суттєві  Не суттєві

Начальник виробництва \_\_\_\_\_  
(ПІБ) (Підпис) (Дата)

Висновки ВКЯ (для критичних та суттєвих)

---



---



---

Начальник ВКЯ \_\_\_\_\_

## ВИСНОВКИ

1. Здійснено аналіз джерел літератури (наукових публікацій іноземних вчених) щодо використання та лікувальних властивостей розторопші плямистої та горобини червоної.
2. Досліджено асортимент лікарських засобів, які містять в своєму складі розторопшу плямисту та горобину червону.
3. Визначено, що на стабільність лікарської форми має вплив склеююча рідина (стабільними є зразки, що містять 1% розчин пектину) та вибір оптимальних наповнювачі (ними стали декстроза та кукурудзяний крохмаль у співвідношенні 1:1), та температура при сушінні (сушіння за температури 50°C дозволяло отримати стабільний зразок протягом періоду спостереження).
4. Розроблено проект Технологічного регламенту на виробництво лікарського засобу гранули з екстрактом розторопші плямистої ТР ХХ–УУУУУУУУ–NNN–01, який складається із:
  - Виробничої рецептури,
  - Технологічної інструкції / Протоколів виготовлення серії (ТІ/ПВС),
  - Інструкції з пакування/ Протоколів пакування серії (ІП/ППС).



## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- [1] Michal Bijak. Silybin, a Major Bioactive Component of Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaernt.)—Chemistry, Bioavailability, and Metabolism. *Molecules* 2017, 22(11)
- [2] Державна фармакопея України. Випуск 4. Частина 2. Лікарські рослини і рослинні препарати. – Київ, 2022. – С. 180–182.
- [3] Середя П. І., Максютіна Н. П., Давтян Л. Л. Фармакогнозія. Лікарська рослинна сировина та фітозасоби. Навчальний посібник. 2006. С. 239–249.
- [4] С. В. Гарна, І. М. Владимірова, Н. Б. Бурд та ін. – Харків : «Друкарня Мадрид», 2016. – 58 с, 90–96 с, 391 с, 484 с.
- [5]. Гончарук В. Розторопша лікує печінку. РІА Козятин – 2016.
- [6] Пельтер, А.; Гензель, Р. Структура силібіну (речовина силібуму Е6), першого флавонолігнану. *Tetrahedron Lett.* 1968, 9, 2911–2916. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
- [7] Пельтер, А.; Гензель, Р. Структура силібіну. 1. Деградаційні експерименти. *Chem. Бер.–Рекл.* 1975, 108, 790–802. [ [Google Scholar](#) ] [ [CrossRef](#) ]
- [8] Peter F. Surai. Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. *Antioxidants* 2015, 4(1), 204–247
- [9] Nancy Vargas–Mendoza, Eduardo Madrigal–Santillán, Ángel Morales–González, Jaime Esquivel–Soto, Cesar Esquivel–Chirino, Manuel García–Luna y González–Rubio, Juan A Gayosso–de–Lucio, José A Morales–González. Hepatoprotective effect of silymarin. (2014). *World J Hepatol* 2014 March 27; 6(3): 144–149
- [10] Fallahzadeh M.K., Dormanesh B., Sagheb M.M., Daneshbod Y., Sarvestani E.K., Lankarani K.B. Effect of Addition of Silymarin to Renin–Angiotensin System Inhibitors on Proteinuria in Type 2 Diabetic Patients With Overt Nephropathy: A Randomized, Double–Blind, Placebo–Controlled Trial. 2012. VOLUME 60, ISSUE 6, P 896–903

- [11] Voroneanu L., Nistor I., Dumea R., Apetrii M., Covic A. Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res.* 2016. [PMC4908257](#)
- [12] N. Suksomboon, N. Poolsup, S. Boonkaew i CC Suthisisang, «Мета-аналіз впливу рослинних добавок на глікемічний контроль при діабеті 2 типу», *Journal of Ethnopharmacology* , vol. 137, вип. 3, стор. 1328–1333, 2011. Переглянути на: [Сайт видавця](#) | [Google Scholar](#)
- [13] Грінлі Х., Абаскаль К., Ярнелл Е., Ладас Е. (2007). Клінічне застосування *Silybum marianum* в онкології. *Журнал онкології*, 23 (10), 1577–1584. DOI:[10.1177/1534735407301727](#)
- [14] Sarici G, Cinar S, Armutcu F, Altinyazar C, Koca R, et al. (2010) Oxidative stress in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol.* DOI: [10.1111/j.1468-3083.2009.03505.x](#)
- [15] Sahib et al., *J Clin Exp Dermatol Res* 2012, 3:5 DOI: [10.4172/2155-9554.1000163](#)
- [16] Di Pierro F., Callegari A., Carotenuto D., Tapia M.M. Clinical efficacy, safety and tolerability of BIO-C (micronized Silymarin) as a galactagogue. *Acta Biomed* 2008. 79(3):205–10. PMID: 19260380
- [17] Zhang C., Sui Y., Liu S., Yang M. Anti-Viral Activity of Bioactive Molecules of Silymarin against COVID-19 via In Silico Studies. *Pharmaceuticals* 2023, 16(10), 1479
- [18] Polachi N., Bai G., Li T., Chu Y., Wang X., Li S., Gu N., Wu J., Li W., Zhang Y., Zhou S., Sun H., Liu C. Modulatory effects of silibinin in various cell signaling pathways against liver disorders and cancer – A comprehensive review. *Eur J Med Chem.* 2016. Nov 10:123:577–595. doi: [10.1016/j.ejmech.2016.07.070](#)
- [19] М. П. Бажан ; редкол.: О. К. Антонов та ін. — 2-ге вид. — К. : Головна редакція УРЕ, 1974–1985.
- [20] Корисні властивості горобини звичайної та чорноплідної. Інфографіка. Укрінфорум. 2021.

- [21] Hemilä H, Chalker E. Вітамін С для профілактики та лікування застуди. Кокранівська база даних Syst Rev 2013; (1): CD000980. [\[Безкоштовна стаття PMC \] \[PubMed \]](#).
- [22] Krivoruchko E., Markin A., Samoilova V., Ilina T., Koshovyi O. Research in the chemical composition of the bark of Sorbus Aucuparia. Výzkum chemického složení kůry Sorbus Aucuparia. Čes. slov. Farm. 2018; 67, 113–115
- [23] Liepiņa I., Nikolajeva V., Jākobsone I. Antimicrobial activity of extracts from fruits of Aronia melanocarpa and Sorbus Aucuparia. Environmental and Experimental Biology (2013) 11: 195–199
- [24] Rutkowska M., Kolodziejczyk–Czepas J., Olszewska M.A. The Effects of Sorbus aucuparia L. Fruit Extracts on Oxidative/Nitrative Modifications of Human Fibrinogen, Impact on Enzymatic Properties of Thrombin, and Hyaluronidase Activity In Vitro. *Antioxidants* **2021**, 10(12)
- [25] Державний реєстр лікарських засобів України. [URL:http://www.drlz.com.ua](http://www.drlz.com.ua).
- [26] Компендіум. Лікарські препарати. Довідник ЛЗ No 1 в Україні. [URL:https://compendium.com.ua/](https://compendium.com.ua/)
- [27] Devarbhavi, Harshad; Asrani, Sumeet K.; Arab, Juan Pablo; Nartey, Yvonne Ayerki; Pose, Elisa; Kamath, Patrick S. Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of hepatology*, 2023, Vol.79 (2), p.516–537
- [28] Звєгінцева С.О., Глущенко О.М., Полова Ж.М. Визначення перспективності використання Sorbus Aucuparia при розробці нових лікарських засобів. “*Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*”, присвяченій 100–річчю з дня народження Д. П. Сала: матеріали III Міжнародній науково–практичній конференції, м. Харків, 24 листопада 2023 року, Харків: НФаУ, 2023. С. 295 – 296.
- [29] Звєгінцева С.О., Глущенко О.М., Полова Ж.М. Перспективність розробки гранул, що містять екстракт розторопші плямистої. *Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку: матеріали науково–практичної конференції з міжнародною участю,*

присвяченої 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, 19–20 грудня 2023 року. С. 349 – 351.

[30] Niu X., Zhu L., Xu Y., Zhang M., Hao Y., Ma L., Li Y., Xing H. Global prevalence, incidence, and outcomes of alcohol related liver diseases: a systematic review and meta-analysis. (2023). BMC Public Health volume 23, Article number: 859

[31] Daniel Q. Huang, Norah A. Terrault, Frank Tacke, Lise Lotte Gluud, Marco Arrese, Elisabetta Bugianesi, Rohit Loomba. Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. (2023). Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology volume 20, pages 388–398

[32] Runggay H., Arnold M., Ferlay J., Lesi O., Cabasag C.J., Vignat J., Laversanne M., McGlynn K., Soerjomataram I. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. (2022). J Hepatol. 77(6):1598–1606

[33] Asrani S., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P. Burden of liver diseases in the world. (2019). J Hepatol. 70(1):151–171

## SUMMARY

**Zvehintseva Snizhana**

### **DEVELOPMENT OF GRANULE TECHNOLOGY WITH SILYBUM MARIANUM EXTRACT**

**Department of Pharmaceutical and Industrial Drug Technology**

**Scientific supervisor:** Ph.D., Associate Professor Hlushchenko O.M.

**Key words:** Silybum marianum, Sorbus aucuparia, extract, granules, technology.

**Introduction.** In the twenty-first century, there is a steady increase in interest in the search for the latest pharmaceuticals made on the basis of natural bioactive substances aimed at preventing and treating a wide range of diseases. Silybum marianum and Sorbus aucuparia have been known for their medicinal properties since ancient times and are actively used in traditional and modern medicine.

The results of scientific research on the effectiveness of these plants on human health can significantly affect the development of the medical industry, creating

new opportunities for the development of more effective and high-quality dosage forms that will be available to the general public.

**Objective of the study:** data from literary sources containing information on the composition and properties of *Silybum marianum* and *Sorbus aucuparia*, *Silybum marianum* dry extract and *Sorbus aucuparia* fruit thick extract, excipients, granules based on *Silybum marianum* dry extract and *Sorbus aucuparia* fruit thick extract.

**Subject of the study:** development of the technology of granules with a dry extract of *Silybum marianum* and a thick extract of *Sorbus aucuparia* fruit.

**The study includes the following tasks:**

1. To analyze scientific publications in order to collect data on the use and medicinal properties of *Silybum marianum* and *Sorbus aucuparia*.
2. To study the range of medicinal products on the pharmaceutical market containing *Silybum marianum* and *Sorbus aucuparia*.
3. To substantiate the optimal composition of granules with biologically active substances of *Silybum marianum* and *Sorbus aucuparia*.
4. To substantiate and develop the technology of granules based on biologically active substances of *Silybum marianum* and *Sorbus aucuparia*.

**Research methodology:** analysis of literature and patents, as well as experimental research. The qualification work uses methods of generalizing and bibliographic analysis of literature data. The content analysis of the range of drugs containing *Silybum marianum* was carried out according to the State Register of Medicines and the Compendium 2023 Medicines Directory; when processing the results of studies of the range of registered drugs, statistical and marketing analysis methods were used as of September 1, 2023, and searches for scientific studies were conducted in the PubMed and Cochrane Library databases.

**Results.** As a result of experimental studies, the technology of granules based on a dry extract of *Silybum marianum* and a thick extract of *Sorbus aucuparia* fruit was substantiated and developed. The developed method of production (technological instruction) of granules based on *Silybum marianum* and *Sorbus aucuparia* can be used in a pharmacy for the production of granules based on *Silybum marianum* and *Sorbus aucuparia* extracts.

**Conclusions.** The analysis of literature sources (scientific publications of foreign scientists) on the use and medicinal properties of *Silybum marianum* and *Sorbus aucuparia* was carried out.

The range of medicinal products containing *Silybum marianum* and *Sorbus aucuparia* was studied.

It was determined that the stability of the dosage form is influenced by the bonding liquid (samples containing a 1% pectin solution are stable) and the choice of optimal fillers (dextrose and corn starch in a 1:1 ratio), and the drying temperature (drying at 50°C allowed to obtain a stable sample during the observation period).

A draft Technological Regulation for the production of *Silybum marianum* extract granules TR XX-YYYYYYY-NNN-01 was developed, which consists of:

- Manufacturing formulation,
- Technological instruction / batch manufacturing protocols (TI/BMP),
- Instructions for use / Protocols for packaging of the series (IP/PPS)

