

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра аптечної та промислової технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

На тему: «Розробка технології швидкорозчинних гранул сорбційної дії»

Виконала: здобувачка вищої освіти 3 курсу, групи
118Б1Б

Напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Носик Анастасія Валеріївна

Науковий керівник: к. фарм. н, асистент Савченко Д.С.

Рецензент: к.мед.н., доцент Половинка В.А.

Київ-2023

ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТАЦИДНИХ ЗАСОБІ.....	7
1.1 Класифікація препаратів сорбентів.....	8
1.2 Сорбційна активність сорбентів.....	10
1.3 Перепрати сорбентів на фармацевтичному ринку.....	13
Висновки розділу 1.....	15
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	16
2.1 Гранулометричний аналіз.....	17
2.2 Вивчення насипної густини.....	18
2.3 Дослідження розчинності зразків.....	19
2.4 Метрологічний контроль.....	20
Висновки розділу 2.....	21
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ.....	22
3.1 Вибір компактної лікарської форми.....	22
3.2 Розробка рецептури та технології гранул сорбента.....	26
3.3 Вибір геометричної форми гранул.....	30
3.4 Алгоритму виробництва вуглецевих сорбентів гранул.....	32
3.4.1 Допоміжні роботи.....	37
3.4.2 Технологічний процес.....	37
3.4.3 Підготовка грануляту до збереження та відпуску.....	46
Висновки розділу 3.....	47
ВИСНОВКИ.....	48
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	49
ДОДАТКИ.....	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ДР	-	допоміжні роботи
ДФУ	-	Державна Фармакопея України
КЯ	-	контроль якості
ПСД	-	препарат сорбційної детоксикації
ТЛФ	-	тверда лікарська форма
ТП	-	технологічний процес
УМО	-	упаковка маркування оформлення
ШКТ	-	шлунково-кишковий тракт
АФІ	-	активний фармацевтичний інгредієнт
г	-	грам
об/хв.	-	оберти за хвилину

ВСТУП

Важко переоцінити вплив довкілля на здоров'я людини та благополуччя населення. Значна кількість факторів забруднення, з якою, щодня стикаються люди є шкідливими факторами, які згубно діють на організм, як у гострому так і хронічному аспектах. Однак не можна стверджувати про шкідливість лише зовнішніх факторів які сформовані екологією, не менш шкідливими можуть бути продукти харчування напої косметичні і гігієнічні засоби реагенти, що використовуються у побутовій хімії тощо. Одним із варіантів протидії таким токсичним для організму фактором є застосування засобів та заходів детоксикації. Мода на такі засоби поклала початок ентеросорбції. Її популярність пов'язана із бажанням здійснити так звану детоксикацію організму, при чому детоксикація може здійснюватися, як людині враженої різноманітними токсичними факторами коматаків наслідок популяризації людьми які не страждають від токсичного впливу довколишніх забруднювачів таких, як важкі метали, радіонуклеїди, аксенобіотики тощо. Дослідники вважають, що детоксикація яка буде проводитися Без застосування специфічних сорбційних компонентів може виявитися малоефективною, що може бути спричинено факторами передбачувати які неможливо тому, що вони можуть бути, як і екзо- так і ендотоксичними. [24,25]

Світова практика має різні способи вирішення питання детоксикації при отруєннях. Фактично їх можна розділити на фармацевтичні та медико-профілактичні пов'язані з рядом маніпуляцій по евакуації токсикантів з організму у природний спосіб. Маніпуляційні дії пов'язані найскоріше з використанням засобів по евакуації вмісту кишково-шлункового тракту шляхом промивань значними об'ємами води або специфічних розчинів. Цей спосіб дозволяє В значному об'ємі позбуватися від, щойно набутих токсинів, або токсинів які потрапили в організм нещодавно і не всмокталися чи не були абсорбовані тканинами. За умови коли необхідно здійснити більш глибоку детоксикацію можуть використовуватися апаратні методи очистки.

Провідним завданням фармацевтичної детоксикації є фіксація токсиканту та обмеження його активності до абсолютної. Ефективним протягом тривалого часу практики застосування фармацевтичної детоксикації є застосування сорбційної детоксикації.

Найчастіше сорбенти є твердими тілами, рідинами, або газами які можуть вибірково поглинати середовища пари або розчинені речовини. Фактично їх активність зводиться до фіксації окремих компонентів які можуть бути сорбовані поверхнею або всім об'ємом та забезпечення евакуації кишково-шлунковим трактом, чи у інший спосіб без наявності можливості руйнування комплексу, що був утворений із шкідливим компонентом. Найпопулярнішою сорбція терапія є при різних видах отруєнь, наприклад отруєння хімічними речовинами, ліками харчовими продуктами алкоголями та іншими. Особливістю сорбентів є те, що вони не накопичуються в організмі, а навіть при поєднанні декількох різних видів сорбентів не мають конкурентної активності. Тобто одночасно можна застосовувати декілька видів сорбентів при різних способах введення або навіть при однакових способах введення але з плином часу. Єдине чого треба уникати це використання значних кількостей сорбентів при умові використання неналежної кількості питної рідини, що має допомагати при забезпеченні евакуації пов'язаних із сорбентами компонентів.

Практиці саме терапії з метою детоксикації, найчастіше, пацієнти виходять із питання кошторису а також зручності застосування. Обидва фактори сприймаються, як важливі при відсутності гострого отруєння. Тому можуть вважатися умовно важливими але такими на які необхідно зважати при формуванні нового засобу для здійснення селекційної терапії.

Мета і завдання роботи. Метою нашої роботи була розробка обґрунтованої технології селекційного препарату у гранульованій формі зручній для застосування.

Досягнення поставленої мети здійснювалося шляхом вирішення наступних завдань:

- проведення моніторингу у галузі розробки сучасних сорбційних препаратів у вигляді твердих лікарських форм;
- здійснити обґрунтований вибір виду лікарської форми для препаратів вуглецевих сорбентів;
- скласти та обґрунтувати технологічну схему виготовлення секційного препарату у формі швидкорозчинних гранул.

Практичне значення даної роботи полягає у вирішенні питання розробки зручного у застосуванні швидкорозчинного формату сорбційного препарату застосування якого не потребувати специфічних умов і може забезпечити швидку сорбцію в екстремальних умовах.

Наукова новина даної розробки полягає у формуванні на основі відомих компонентів, при використанні сучасних технологій швидкорозчинного засобу детоксикації. За результатами проведених досліджень було опубліковані тези та взята участь у конференції з міжнародною участю, присвяченої 25-річчю фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О.О.Богомольця «Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку», 19-20 грудня 2023 року м. Київ та III міжнародній науково-практичній конференції «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології», присвячена 100-річчю з дня народження Д.П.Сала, 24 листопада 2023 р., Харків.

РОЗДІЛ 1 ВИКОРИСТАННЯ СОРБЕНТІВ РІЗНОГО ТИПУ

Ентеросорбція є гарною зброєю у боротьбі з окремими видами кишково-шлункових розладів. Особливе значення інтересорбція має при розладах, що супроводжуються явищем діареї. Тому засоби інтересорбції все частіше застосовують у світовій практиці для боротьби з зазначеними проблемами.

Гетеросорбенти являють собою речовини, що мають значну сорбційну ємність, не руйнуються у кишково-шлунковому тракті, ефективно зв'язують всією своєю поверхнею чи загальним об'ємом активні компоненти, що можуть викликати розлади, та дозволяють їх евакуювати, при запобіганні їх всотування при транспорті через всю кишково-шлункову систему. [1,18,19].

Ентеросорбція, як спосіб лікування відома з давна. Застосування цих засобів здійснювалося лікарями Стародавнього Єгипту, Індії, Греції, Месопотамії. В історії застосування сорбентів у названих країнах відоме деревне вугілля, глина, розтертий туф, спалений ріг. Ці названі сорбенти використовувалися з метою лікування отруєнь, діареї, проявів жовтяниці інших захворювань, а також використовувалися зовнішньо для лікування поранень, але виключно у свіжому вигляді. Лікарі Русі застосовували Березове або кісткове вугілля, авіцена у своєму каноні лікарської науки, з семи постулатів мистецтва збереження здоров'я третє місце відводив методу, що відповідає поточному розумінню ентеросорбції. І таких прикладів в історії світу чимало.

Головною вимогою до сучасних засобів, що застосовуються з метою ентеросорбції є велика серубційна ємність, по відношенню до сполук, які мають сорбуватися та здатність здійснювати сорбцію молекул різного розміру та маси, а також бактеріальних клітин, відсутність токсичного і травматичного впливу на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту. Сорбенти повинні добре евакуюватися, не зневоднювати організм, не вступати у взаємодію з компонентами, що є важливими для функціонування організму в цілому, а відповідно повинні бути максимально індиферентними по відношенню до природної мікрофлори та мікроелементного складу середовищ через які буде

здійснюватися евакуація зв'язаних сорбентами токсикантів. При транспортуванні зафіксовані компоненти не повинні піддаватися десорбції. Сорбенти повинні не проникати через слизові шлунково-кишкового тракту, а отже не мати системної фармакокінетики. Важливим значенням якісного ентеросорбенту є зручне застосування для лікарської форми та, за можливості, наявність привабливих органолептичних характеристик. [19].

1.1 Класифікація препаратів сорбентів

Систематизація сорбентів може бути здійснена за різними ознаками. Наприклад, можна здійснювати класифікування за типом лікарської форми, така класифікація буде відповідати Фармакопеї України. Вона може мати наступний вигляд:

1. Гранули;
2. Порошки;
3. Таблетки;
4. Пасти;
5. Гелі;
6. Суспензії;
7. Колоїди;
8. Інкапсульовані матеріали.

Також, у основу систематизації може бути покладено хімічну структуру та походження сорбенту. У такому випадку класифікація може набути наступного вигляду:

1. Вуглецеві сорбенти (активоване вугілля, Карболонг, Сорбекс, Ультрасорб, сферичний карбоніт насичений – СКН та ін.).

Вуглецеві сорбенти, що сформовані за типом вугілля активованого і представлені таблетками, гранулами, волокнистими матеріалами, ще, як активна Губка поглинають гази, токсиканти різного типу, солі металів, продукти метаболізму ліків та інші компоненти. Однак варто пам'ятати, що продукти вугілля активованого мають значну травматичність для слизової оболонки травного тракту, що обмежує їх застосування та рекомендацію по використанню при виразкових та ерозивних ураженнях шлунково-кишкового

тракту, а також при ректальній сорбції є обмеження по застосуванню при гемороїдальних кровотечах.

2. Кремніймістки ентеросорбенти (Полісорб, біла глина, «Біле вугілля» та ін.).

У групі кремній містких ентеросорбентів вирізняють природні та синтетичні. Серед природних найвідомішою є глина біла (коалін). Суспензія такого препарату використовуються в якості обволікаючого засобу, що має адсорбуючі властивості. Крім коаліну, медична практика має значний досвід по використанню смектитів та монтмариланіту натрію - бентоніту, і багатьох інших:

1. Сорбентів хімічного походження одним із найпопулярніших, нині, є препарат Ентеросгель, що являє собою синтетичний гель гідроксиду метил кремнієвої кислоти. При тій умові, що він має високу сабційну активність і значний сорбційний об'єм, На жаль, він має вибірково дію, а саме зв'язує і виводить тільки середньомолекулярні токсичні речовини.
2. Ентеросорбенти на основі смол природних і синтетичних полімерів та неперетравлюваних ліпідів являють собою іонообмінні матеріали, які здатні зв'язувати речовини вибірково. Наприклад, аніоніти добре знижують кислотність шлункового соку, можуть сорбувати пепсин та продукти життєдіяльності бактерії. Холестерамін зв'язує жовчні кислоти. Катіоніти здатні сорбувати іони натрію, калію, кальцію та інші.
3. Органічні сорбенти природного походження на основі харчових волокон, лігніну, хітину, пектину і альгінатів (мультиорб, поліфенам, зостерин, мікротон та інші).

Харчові волокна природного походження не можуть бути ферментовані у травній системі, також вони не засвоюються і не ферментуються у кишківнику, лише частково, ферментуються кишковими бактеріями. Важливою характеристикою харчових волокон є здатність активно

всотувати та утримувати воду і деякі інші речовини, такі як: нітрити та нітрати, бактеріологічні токсини, окремі канцерогенні речовини.

4. Комбіновані сорбенти можуть містити у своєму складі від двох типів сорбентів або можуть включати допоміжні компоненти, що можуть бути застосовані, як для одержання додаткового терапевтичного ефекту, так і з іншою метою (відкрити дошки вітамін С, ферменти, пробіотики, лактулозу та інші компоненти) - ультрасорб, еубікор та інші.

Іншим варіантам класифікації за яким можна розділити сорбенти на групи є селективність:

- селективні;
- неселективні;
- монофункціональні;
- Бі- та поліфункціональні [19].

1.2 Сорбційна активність сорбентів

Терапевтична ефективність сорбентів забезпечується у результаті їх прямого або опосередкованого впливу на патогенний процес або на механізми його виникнення. Загально можна описати ефект, що виникає під час застосування сорбентів, як направлене зв'язування та елімінація з шлунково-кишкового тракту токсичних продуктів, патогенних бактерій коматоксинів різного походження, у тому числі, вірусних, біологічно активних речовин, при неправильному їх використанні або надлишкової концентрації, що здійснюється за показанням, яке визначає спеціаліст, зв'язування газів, які утворюються при наявності гнилisних процесів, які можуть відбуватися у кишково-шлунковому тракті (переважно, у кишківнику).

Використання ентеросорбентів забезпечує зниження метаболічних навантажень на органи, що беруть безпосередню участь у обмінних процесах та у процесах утилізації чи перетворення біологічно активних компонентів, таких, як печінка, нирки шлунково-кишковий тракт. Крім того відомі факти

стимуляційного або іншого впливу на функціональний стан імунної системи і не лише [12,19,20].

Ентеросорбція входить до групи заходів ефективної терапії, лікувальних заходів Основним завданням яких є припинення впливу токсикантів та їх елімінації з систем та органів, тканин та клітин організму. При ураженні кишківника інфекційними захворюваннями, для запобігання окремих патогенних процесів ентеросорбції є обґрунтованим способом терапії.

Кремні органічні ентеросорбенти, наряду з вуглецевими характеризуються пористою структурою. Пори вуглецевих адсорбентів в залежності від розміру їхнього радіусу поділяють на макро- (більше 200 нм), мезо- (100-1,6 нм) та мікропори (менше 1,6 нм). Біологічно активні сполуки, які поглинаються адсорбентами, фіксуються на поверхні мезопор та більших мікропор (супермікропор), в той час, як макропори мають незначну сорбційну активність і переважно виконують роль транспортних каналів до мезо- та мікропор. Швидкість дифузії сполук в структурі адсорбента залежить від кількості та розміру макро- та мезопор, а фіксація молекул адсорбата визначається наявністю мезо- та мікропор. Таким чином, сорбційний потенціал ентеросорбентів визначають за показниками об'єму пор та питомої площі поверхні мезо- та мікропор.

Кремнійорганічні адсорбенти є гелем гідроокису метилкремнієвої кислоти, органофільність якого пов'язана з наявністю на поверхні розділу фаз метильних груп, гідрофільність – гідроксильних груп, а пори формуються за рахунок проміжків між мікроглобулами полісилоксанової матриці і мають розмір 10-50 нм та заповнені водою [10]. Питома площа поверхні таких адсорбентів становить 150-300 м²/г, що суттєво поступається цьому показнику, наприклад, для сучасних вуглецевих ентеросорбентів (1500-3000 м²/г).

Ентеросорбенти інших груп не мають пористої структури і реалізують свої адсорбційні властивості за рахунок поверхневої взаємодії. Крім того, як вуглецеві, так і інші ентеросорбенти мають на своїй поверхні ті чи інші активні

функціональні групи, завдяки яким можуть протікати процеси хемосорбції, іонообміну та комплексоутворення з різними адсорбатами.

Для оцінки сорбційних характеристик адсорбентів медичного призначення застосовують метод ізотерм. В якості адсорбатів використовують розчини певних маркерних сполук: метиленовий блакитний, феназон, креатинін, сечова кислота, вітамін B12, рибонуклеаза, глюкагон, мединал, саліцилати, альбумін, тощо. У такий спосіб визначають одну з основних характеристик ентеросорбенту – його питому сорбційну ємкість за конкретним маркером, тобто кількість певного адсорбата, яка може бути поглинута одиницею маси або об'єму сорбенту. Кінцевим результатом поверхневої взаємодії сорбенту та молекул адсорбата є накопичення та концентрування на розділі двох фаз зв'язуваних молекул і встановлення динамічної рівноваги між адсорбційним шаром та контактуючим розчином. Зв'язування адсорбатів на адсорбенті лімітується саме питомою сорбційною ємкістю ентеросорбенту, який застосовують.

Проте ентеросорбенти, призначені для застосування у медицині, повинні мати не лише високі фізико-хімічні параметри, а й відповідати наступним критеріям [9]:

- 1) нетоксичність;
- 2) нетравматичність для слизових оболонок ШКТ;
- 3) задовільна евакуація з кишечника;
- 4) відсутність десорбції сполук у процесі евакуації та зміни рН середовища;
- 5) задовільний вплив на процеси секреції та біоценоз мікрофлори ШКТ або його відсутність;
- 6) відсутність негативних органолептичних властивостей сорбенту – зручна (комфортна) фармацевтична форма препарату.

Сучасні ентеросорбенти, як правило, є неселективними адсорбентами, оскільки великий діапазон сорбційної активності робить їх поліфункціональними. Такі препарати можуть вилучати з хімусу і частину

корисних речовин та при тривалому застосуванні приводити до певних небажаних ефектів (констипаційних проявів, деякого збіднення організму на вітаміни), які втім легко коригуються. Тому у кожному окремому клінічному випадку необхідно враховувати весь комплекс фізико-хімічних та фармакологічних властивостей ентеросорбенту, що призначається, - його сорбційну активність, лікарську форму, дозу та тривалість лікування.

Особливістю ентеросорбентів, як фармакологічної групи лікарських засобів є те, що вони не мають власної фармакокінетики та фармакодинаміки, оскільки нерозчинні та не всмоктуються з ШКТ. Ця властивість слугує однією з головних підстав для реєстрації в Україні адсорбентів природного походження в якості біологічно активних харчових добавок [8].

1.3 Перепрати сорбентів на фармацевтичному ринку

Препарати сорбентів є одними з найпопулярніших засобів які не потребують виписування рецептів та можуть бути застосовані самовільно пацієнтами які мають проблеми пов'язані з отруєнням. Дійсно необхідно стверджувати, що така практика, а саме, самолікування припустимо лише в тих випадках коли отруєння не є такими, що можуть спричинити летальні наслідки. Також фактором який має бути врахований є можливість самостійної оцінки пацієнтам рівня небезпеки, а при всіх складних ситуаціях відповідальний пацієнт має звертатися до лікаря по допомогу.

Український фармацевтичний ринок має значну номенклатуру сорбційних препаратів. Крім того застосування сортів є частою практикою у ветеринарії, а об'єми препаратів, що застосовуються і типи їх лікарських форм відповідають застосуванню та мають іноді специфічний характер, пов'язаний із вподобаннями тварин для яких вони створені.

Переважає кількість препаратів сорбційного типу, що застосовується при отруєннях людей мають компактну форму і представлені таблетками. На рисунку 1.1 наведена діаграма приналежності сорбентів до різних типів лікарських форм, відповідно до інформації сайту таблетки.ua.

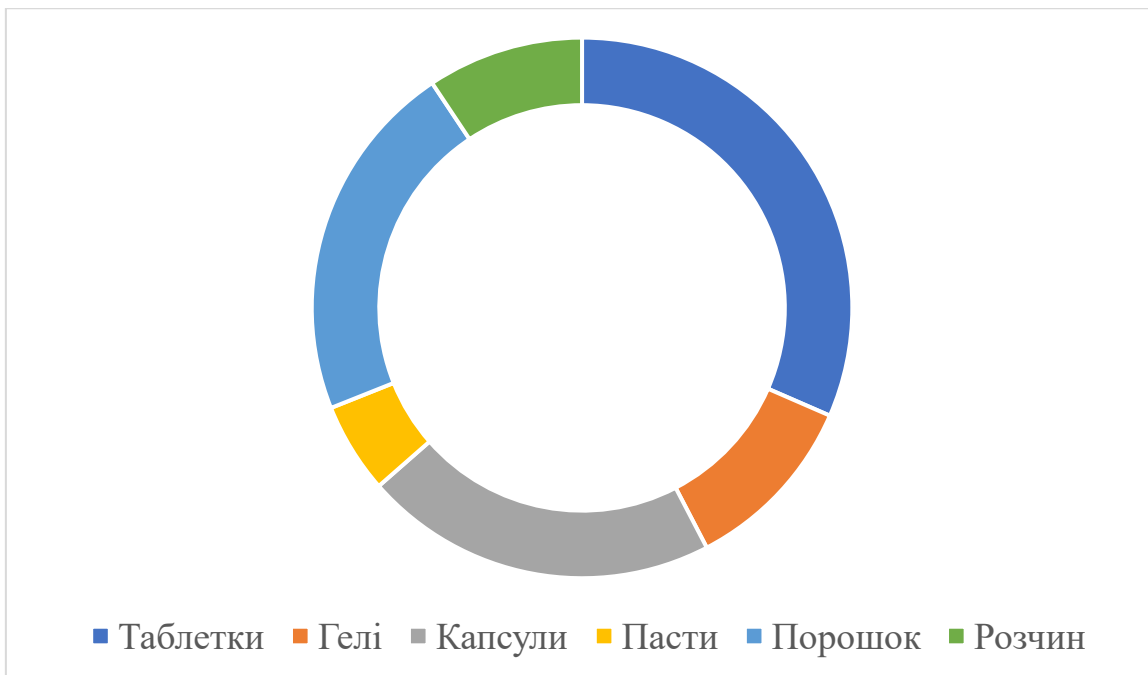


Рисунок 1.1 – Види лікарських форм для сорбентів

Інформація, що наведена на рисунку 1.1 та рисунку А.1 вказує на переважну більшість сорбентів у вигляді твердих лікарських форм. Але необхідно зазначити, що існують і більше екзотичні варіанти сорбентів застосування яких пов'язано з різними шляхами введення. У нашій роботі ми не розглядаємо засоби сорбції, що передбачають апаратну складову проведення очистки окремих рідин організму чи систем. Хоча варто зазначити, що такі апаратні методи, часто, є більш ефективними у порівнянні із засобами, що застосовуються у пероральний або інший внутрішній чи зовнішній способи. Але значний недоліком для таких засобів є необхідність залучення не лише апаратної складової, а й кваліфікованого персоналу, що буде забезпечувати відповідність проведення маніпуляції по здійсненню серубційних дій, з метою видалення значних об'ємів компонентів, що можуть нанести шкоду здоров'ю. До того ж, апаратні методи не є самостійним вибором пацієнтів.

Аналіз асортименту засобів, що використовуються з метою сорбції самостійно пацієнтами, засвідчив, що серед них немає (або на момент здійснення моніторингу не було) засобів, що представлені гранулами. Така відсутність означеної лікарської форми може привести до різних висновків.

Однак, моніторинг відкритих джерел, з метою виявлення, так званих, харчових добавок вказав на широкий асортимент наявних зразків гранульованих форм сорбційних препаратів різного типу з частковою доказовою базою. Доказова база здебільшого ґрунтувалася на попередньому використанні аналогічних компонентів, що входять до складу сорбційних препаратів (харчових добавок) у складі лікарських препаратів, давно відомих на фармацевтичному ринку.

Таким чином саме розробка лікарського препарату і здатністю у формулі гранул, що буде застосовуватися шляхом дозування емпіричним дозатором виявилася для нас найбільш цікавою. Саме тому нами було обрано гранули, як вид лікарської форми для розробки технології селекційного препарату.

Висновки до розділу 1.

Аналіз проведений у розділі 1 вказав на актуальність розробки технології сорбційного препарату формулі швидкорозчинних гранул

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відповідності до мети нашої роботи ми здійснювали вивчення матеріалів, що можуть бути застосовані у якості компонентів санкційного препарату у формі швидкорозчинних гранул для орального застосування. Всі проведені дослідження враховували поточні вимоги до здійснення лабораторного вивчення активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин та їх комбінацій при створенні нової технології або удосконалення вже наявної. Виконання у належний спосіб здійснювалося при дотриманні вимог, що висуваються Державною Фармакопеею України та іншої нормативної документацією, що регламентує подібні операції. Специфічність лікарської форми яка досліджувалася та компонентів, що використовувалися з метою формування належного засобу передбачало застосування стандартних методів, а в окремих випадків передбачало модернізацію існуючих у відповідності до специфіки здійснюваних випробувань. [3,4,11,14]

Обрані основні напрями вивчення можливої технології препарату для орального застосування компактної форми, вугільного сорбенту, який розчиняється у шлунку зумовлювали залучення відповідних матеріалів, апаратури, власних пристроїв та методів дослідження. По-перше, здійснювалося експериментальне обґрунтування відбору оптимальної рецептури, а по-друге, технології виготовлення сорбційного препарату для орального застосування компактної форми, що розчиняється у шлунку або перед проковтуванням.

Для виконання роботи використовувалися матеріали та прилади, що пройшли метрологічний контроль і мали посилання на ДСТУ чи ОСТ із зазначенням термінів придатності. Вимірювання проводилися у системі Сі. Усі матеріали (інструменти, поверхні, скло тощо) перед застосуванням оброблялися у відповідності до вимог Належної лабораторної та Належної виробничої практики у відповідності з потужностями та об'ємами дослідної бази. [6]

У розділах наводиться сутність основних методів дослідження, що використані у роботі. Докладність їх викладення зумовлена широтою застосування у лабораторних та умовах виробництва малої серії.

2.1 Гранулометричний аналіз

У відповідності до Державної Фармакопеї України другого видання, методу 2.9.38 «Визначення гранулометричного складу аналітичним просіюванням» зазначене визначення здійснюється за допомогою світового аналізу при використанні стандартних сит. Нами використовувалися не механізовані сита. Ситовий аналіз здійснювався для подрібнених матеріалів, а також для одержаних зразків гранул. Просіювання здійснювалося, виключно, для сухого матеріалу. Обиралися сита виготовлені з полімерних матеріалів, без металів, для запобігання корозії матеріалів та перешкоджання накопичення статичної напруги, що виникає внаслідок тертя матеріалів на робочій поверхні. Перевага надавалася матеріалам природного походження, таким, як шовк для запобігання поверхневої кагезії та адгезії частинок подрібнених матеріалів. Просіювання готового грануляту здійснювалось через штамповані сита.

Принцип аналізу полягав використання сит, що вкладалися одне на інше в порядку збільшення міри грубості. Матеріал, що досліджувався вкладався на верхнє сито. Струшування сит здійснювалося протягом, не менше, як п'яти хвилин, що у досліді показало успішну диференціацію подрібнених часток матеріалів які визначалися. Процес вважався успішним, якщо не менше, як 80% просіюваного матеріалу проходило через найдрібніше сито. У нашому випадку розмір отвору сита, з найдрібнішими характеристиками відповідав 90 мікрометрам. Найбільшим ситом у системі сит, що використовувалися з метою аналітичної перевірки та розподілу (диференціації) подрібненого матеріалу кума було сито із діаметром отвору 2 мм. Більшість отворів, які були у ситах, що використовувалися мали форму паралелепіпеду.

Аналіз кількості просіяного матеріалу та диференціацію часток за відсотковим показником здійснювали при використанні метеорологічних

операцій, при застосуванні терезів електронних. Тарування терезів здійснювалося вторинними матеріалами, що не входили у взаємодію із активними компонентами, що досліджувалися. Було використано папір вошинний, а при значних об'ємах які утворювалися внаслідок подрібнення та призводили до формування пильної маси використовувалися скляні бюкси відповідного об'єму, компоненти яких попередньо тарувалися. Одержані результати формувалися за правилами статистики. Зважування проводилися для кожної проби не менше трьох разів. Більша кількість випробувань не здійснювалася внаслідок трудоемності даного процесу.

2.2 Вивчення насипного об'єму

Насипна густина подрібнених матеріалів, які використовувалися з метою формування швидкорозчинних гранул перевірялася з метою визначення оптимального значення. Таке значення мала формувати гранулу докрупнення частинок якої матеріал повинен був би займати певний об'єм по відношенню до маси.

Перевірці на показники насипної густини піддавалися лише матеріали, що попередньо пройшли відповідний світовий аналіз, з метою визначення розмірних характеристик окремих компонентів подрібнених у обраний спосіб. Також перевірялися зразки містили у своєму складі до 80 % матеріалів необхідного ступеню подрібнення, а залишок відповідав розмірним характеристикам сита яке було передостаннє на 15 та більше відсотків, але не більше 21%.

Сутність методу полягала у тому, щоб у сухих градуйований циліндр, об'єм якого становить 250 мл, а крок градуювання 1 чи 2 мл, обережно без додаткового ущільнення переносили 100 г досліджуваного зразка, при точності зважування, що не перевищувала 0,1%. За потреби, що була викликана нерівномірності утвореної поверхні, без ущільнення обережно її вирівнювали, об'єм, що утворився фіксували та визначали, як об'єм до усадки. Об'єм зазначався на найближчий подільці. Відповідну густина розраховували

за співвідношенням маси до об'єму., як одиниці вимірювання використовувалися грам на мілілітр. Випробування проводилися не менш ніж у п'яти спробах. Для кожного випробування використовується циліндрі з однаковими показниками награвування, рівного діаметру та об'єму. Циліндри мали бути чистими та сухими для запобігання налипанню часточок на стіни та спотворення результатів. Для зразків, що мали об'єм який перебільшував 250 мл використовували пробу меншого об'єму, а саме 50 г, при збереженні тих самих маніпуляцій.

Після визначення базових показників густини до усадки здійснювали усадку при використанні струшувального пристрою. Циліндр в якому здійснювалися визначення початкового насипного об'єму закріплювали на підставці струшувального пристрою та проводили для кожного зразка зіскоки, у першій спробі 10, у другій спробі 500, у наступній 1250. Для зразків зміна об'єму яких при струшуванні становила менше 2 мл досягнене значення вважалось фінальним. При зміні понад 2 мл проводилися додаткові струшування у 1250 зіскоків. Зважаючи на відсутність здійсненої попередньої валідації, оскільки відсутність стандартів зразки подібного типу, всі дії здійснювалися відповідно до Державної Фармакопеї України другого видання.

Одержані результати формувалися у графіки а їх дані аналізувалися у порівнянні з іншими зразками одержаними попередньо чи після. За результатами проведених досліджень обиралися найбільш прийнятні показники для формування швидкорозчинних гранул.

2.3 Дослідження розчинності зразків

Дослідження розчинності гранул, що утворилися внаслідок формування на барабанному грануляторі проводилися після висушування гранул та їх знепилення. Розчинення піддавалися гранули у кількості, що відповідають масі традиційної таблеткової форми вугілля активованого та за об'ємом дорівнюють одні столовій ложці (об'єм без горки).

Метод, що використовувався є частковою видозміною методу, що наведений у державній фармакопеї України другого видання під номером 2.9.3 «тест «розчинення» для твердих дозованих форм».

Для аналізу здійснювалося заповнення кювет, що мали відповідний об'єм для вміщення однієї столової ложки дослідженого матеріалу, такі кювети були обладнані столиком для запобігання просипання матеріалу до початку процесу розчинення. Кошик надійного фіксувався на приладі без занурення у розчинник.

У якості розчинника використовувалися зразки води очищеної, води мінеральної, води негазованої торгової марки coca-cola (Бон Аква) та окремі експериментальні зразки, що були покликані підвищити органолептичні характеристики та зробити продукт, що буде застосовуватися більш привабливим, без введення до складу гранул коректорів смаку, кольору, аромату тощо.

Досліджування здійснювалося із сухими гранулами при зазначенні хронометражу від початку занурення до повного розчинення гранулятор. Гранулят вважався повністю розчиненим у тому випадку, якщо не спостерігалася структур чи окремих великих шматків які не піддалися розчиненню. Аналіз розчинності здійснюється при додатковому підсвічуванні області розчинення, що було необхідне, зважаючи на характеристики розчинюваного продукту.

Дослідження проводилося і спробами одного зразку у всіх кюветах не менше, як у п'яти спробах. Дані одержані в результаті таких досліджень оброблялися статистичним методом.

2.4 Метрологічний контроль

Метрологічний контроль здійснювався за показниками маси та об'єму при використанні стандартних методів дослідження цих показників.

Маса вивчалася при використанні електронних терезів ручних, які дозволяли відважити необхідну кількість дослідженого матеріалу. Такий

метод визначення маси залучався у випадку кожної аналітичної процедури по визначенню окремих характеристик, що описані у розділах 2.1- 2.3 даної роботи.

Об'єм визначався за допомогою градуйованих циліндрів, піпеток та іншого знаряддя, що було необхідне у конкретній ситуації. Все обладнання, що використовувалося мало відповідні сертифікати якості та дозвіл на використання у метрологічних операціях дослідницького типу.

Обробка обладнання здійснювалася безпосередньо перед використанням та включала в себе миття та висушування.

Висновки до розділу 2.

Методи, що використовувалися для визначення технологічних характеристик досліджених матеріалів дозволяли розробити оптимальний склад швидкорозчинних гранул препарату сорбенту для виробництва у малій чи великій серії.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ШВИДКОРОЗЧИННИХ ГРАНУЛ СОРБЕНТІВ

Вибір компонента в будь-якої лікарської форми цілком і повністю залежить від того яка терапевтична мета має бути досягнена. У випадку виготовлення сорбційного препарату можливе використання різноманітних компонентів які мають походження, як природного, так і напівсинтетичного. Найдоступнішим з компонентів які можуть використовуватись у якості сорбентів був і лишається такий лікарський засіб, як вугілля активоване. Цей препарат реалізується у вигляді різноманітних лікарських форм починаючи від компактних форм - таблеток, завершуючи секційними препаратами місцевої дії у вигляді мазей та супозиторіїв.

Метою нашої розробки було формування санкційного препарату використання якого можливо в різноманітних умовах, з можливістю дозування емпіричним дозатором - ложкою.

3.1 Вибір компактної лікарської форми

У відповідності із фізичними та фізико-хімічними властивостями складових окремої лікарської форми можливо частково передбачити, що відбуватиметься при її застосуванні. А саме, як швидко може змінитися агрегатний стан речовини, як відбуватиметься хімічне перетворення окремих речовин. Однак знаючи лише базові хімічні та фізичні властивості речовин, не можливо чітко передбачити ані швидкості вивільнення речовин, ані ступеню біодоступності діючих та допоміжних речовин.

Важливим з точки зору, як фармакології так і біофармації є фактор виду лікарської форми. В нашому випадку вибір лікарської форми формувался, як необхідним місцем кінцевого впливу, так і зручністю у застосуванні.

Активне фармацевтичний склад лікарської форми, що буде сформовано значною мірою обмежувало можливість вибору. Однак, при аналізі насиченості фармацевтичного ринку різноманітними препаратами з вугіллям активованим нами було з'ясовано, що серед препаратів, що належать до групи

лікарських, а не харчових добавок, на момент дослідження не було жодної версії гранул. Єдиним подібним препаратом можна було вважати капсули наповнені вугіллям, що реалізується під торговою назвою "Сорбекс" та їх аналогів. Однак гранул, як окремої недозованої лікарської форми не було виявлено.

Вибір типу лікарської форми визначався не лише зручністю застосування, а і включав необхідність формування засобу з доступних компонентів та зменшення витрат при виробництві. Нестандартні технології, специфічні компоненти, Надлишкова кількість операцій - все це фактори, що збільшують вартість та складність виробництва препаратів.

Кількість факторів які можуть змінити стандартну схему виробництва та перетворити її на специфічну у технології необмежена, однак при розробці нашої форми ми виходили з необхідності застосовувати ті самі технології, що забезпечують формування компактних лікарських форм, таких, як таблетки. У технології виробництва таблеток з вугілля активованого обов'язковим пунктом є волога грануляція матеріалу з якого буде складатися фінальний продукт. На нашу думку зручне застосування таблеток є значною, традиційною і такою, що не потребує застосування специфічних засобів. При всіх цих перевагах таблетки лишаються такою формою яка потребує індивідуального упакування кожного з її елементів, тобто кожної таблетки. Упакування може здійснюватися, для таблеток, у блістери, конвалюти, контейнери та інші види упакувань які мають широке різноманіття, однак можуть підвищувати вартість лікарського препарату.

Викреслення одного з пунктів у виробництві препарату, На нашу думку, може призвести до значного зниження собівартості препарату при дотриманні аналогічного терапевтичного ефекту. Однак, як відомо забезпечує терапевтичний ефект селекційного препарату його об'єм. Тому нами було вирішено здійснити перевірку відповідності об'єму таблеткової форми при дотриманні стандартної рецептури у порівнянні з емпіричним дозатором чайною, десертною та столовою ложками. На меті було з'ясування

співвідношення емпіричних дозаторів та таблеток при умові, що використовувалися подрібнені, а не компактні компоненти з яких складається активоване вугілля (вугілля активоване абрикосовою кісточкою 80 частин, вугілля активоване кокосового лушпиння 20 частин, води високоочищеної вісім частин, розчину крохмалю 10% дві частини), а також гранулятор, за тією ж рецептурою. Одержані нами результати наведені у таблиці 3.1

Таблиця 3.1

Дозування емпіричним дозатором

	Маса, г	Об'єм імпіричного дозатора
Порошок суміші сорбента	5,0	10,5 столових ложок
Гранули суміші сорбента	5,0	7 столових ложок
Таблетки сорбента	5,0=20×0,25	-

Експеримент продемонстрував, що при використанні емпіричного дозатора який буде застосовуватися у якості стандарта при дозуванні гранульована форма потребує меншої кількості дій для дозування. Однак визначним показником для формування правильного розуміння по використанню селекційних препаратів є час за який препарат перетвориться на суспензійний та дозволить здійснити адсорбцію шкідливих компонентів, з метою нейтралізації яких він і застосовується. Тому наступним дослідженням яке ми проводили стало вивчення часу формування суспензійного препарату при розчиненні у воді очищеній при температурі 20°C таблеток та гранул і порошку за методом наведеному розділі 2 даної роботи. Досліджувалося середнє значення для 30 таблеток та аналогічного за масою зразка гранул, оскільки вивчення швидкості розчинення порошку було недоцільним, унаслідок того, що порошок значно швидше міг суспендуватися навіть при лише потраплянні у розчинник. Хоча варто зауважити, що частина порошка при вільному насипанні на поверхню тимчасово утворювала гідрофобний шар, який при стимуляції перемішування зникав.

Середнє значення результатів одержаних при розчиненні грануляту та таблеток вугілля активованого наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Швидкість розчинення препаратів сорбента

	Маса, г	Час початку розчинення	Повне розчинення
Таблетка	0,25	20 с	~5,5 хв
Гранула	0,25	1 с	~2,4 хв

Наведені у таблиці 3.2 результати не є винятковими. Для багатьох таблеток час розчинення їх окремих складових може бути меншому порівнянні із сформованою лікарською формою. Однак відкидати значне скорочення термінів розчинення, У нашому випадку не було доречним. Таким чином ми побачили перевагу у формуванні, саме гранул, як лікарської форми, і значно скороченими термінами формування суспензії яка буде забезпечувати сорбцію активним компонентом.

Формування грануляту із стандартної рецептури мало свої недоліки. Першочерговим завданням такого грануляту є лише компактування, з метою позбавлення надлишкової порозності та пористості матеріалу, а також уникнення пиління вугілля. Технічно формування таблетки можливо із зволоженою масою активована вугілля, а при певних налаштуваннях обладнання можливо спресувати таблетку із сухого матеріалу, що буде рівномірно змішаний з крохмалем, або іншим компонентам, що буде забезпечувати в'язкість середовища, навіть, у незволоженому стані. Крім всього іншого до складу препаратів активоване вугілля, в залежності від виробника, можуть вноситися компоненти які покращують органолептичні характеристики готового засобу, а також компоненти які поліпшують технологічні характеристики відповідного матеріалу. У нашому випадку стандартна рецептура, що вміщувала 100 частин суміші вугілля активованого різного походження, але виключно природного, з сумарними десятьма частинами води та розчину крохмалу дозволяли сформувати гранули які відрізнялися не лише швидкою розчинністю, а й легко руйнувалися. Тривала їх збереження у компактному вигляді не представлялася можливим. При дослідженні у фребеляторі гранули розсипалися протягом 100 обертів, що на

нашу думку, недостатньо для збереження цієї форми із зручним дозуванням при транспортуванні.

Таким чином, ми прийшли до висновків, що формування гранул з стандартної рецептури, опис якої наведено вище, не дасть можливості створити компакту форму у вигляді гранул яка б могла бути доставлена до пацієнта без втрати своєї форми. А відповідно було необхідно розробити рецептуру яка б забезпечувала більшу міцність матеріалу та не вимагала б додаткових зусиль у технологічному аспекті виробництва.

3.2 Розробка рецептури та технології гранул сорбента

Зважаючи на те, що зміну було необхідно провести не лише для рецептури, порівняно із стандартною, а й відповідно, технології, нами розглядалося питання по забезпеченню пришвидшення розчинності гранулятор. У якості перспективної технології для покращення розчинності розглядалися зміна ступеню подрібнення та умов формування грануляту.

Виконуючи розробку рецептури ми розглядали можливість використання різних видів вугілля активованого, а саме одержаних з різного типу матеріалів та збільшення кількості зв'язувального розчину крохмалю. У таблиці 3.3 наводяться найбільш показові та вдалі співвідношення компонентів у гранулах, що з них формувалися та часом їх розчинення.

Таблиця 3.3

Розчинність гранул сорбенту

	Кількість частин						
	1	2	3	4	5	6	7
Вугілля кокосового волокна	43	15	21	31	15	-	63
Вугілля кокосового лушпиння	30	15	21	31	25	63	20
Вугілля абрикосової кісточки	10	53	41	21	43	20	-
Крохмаль	17	17	17	17	17	17	17
Механічна стійкість	д.н	н.	в.	с.	д.в.	н.	н.н.
Час розчинення, хв	2,4	2,8	4,5	3,2	5,3	2,6	1,5

Примітка: Стійкість: н.н. – наднизька; д.н. – дуже низька; н – низька; с. – середня; в. – висока; д.в. – дуже висока

Результати одержані при вивченні розчинності засвідчили, що при низькій механічній стійкості зростає швидкість розчинності, однак низька механічна стійкість не дозволяє препаратів зберігатися у компактній формі до моменту їх застосування. Тому зразки, що мали наднизьку стійкість ми не розглядали у якості перспективних. Дуже стійкі гранули розчинялися повільно, на рівні таблеток тому співвідношення компонентів які відповідали більшому вмісту вугілля абрикосових кісточок нами не розглядалися.

Розбіжність стійкості зразків із більшим вмістом вугілля активованого абрикосової кісточка не давала можливості формувати швидкорозчинні гранули. Тому нами було вирішено вивчити значення терміну висушування матеріалу та умов на формування грануляту, що мав вищу стійкість. У якості зразка порівняння використовувалися стандартна рецептура яка розглядалася вище.

Було здійснено випробування зі зразками компонентів, що були основними складовими сорбційних препаратів - різними видами активованого вугілля, які піддавалися висушуванню при температурі 100°C, 150° С, 200° С та 250° С. Матеріал який утворюється після висушування формували у гранули через матрицю діаметром 2 мм. Матеріал досліджували шляхом запуску у фріабіляторі при стандартних швидкостях з вивченням часу руйнування. До подальших досліджень по розчиненню допускалися лише зразки які витримали дослідження на руйнування у фріабеляторі протягом одного робочого циклу - 50, 100,150 та 200 обертів. Визначалися зразки руйнування яких за масою становило 50 і менше відсотків, що побіжно можна вважати доказом того, що дані засоби витримують транспортування у певних часових межах. Результати досліджень наведені на рисунку 3.1.

Дослідження проводилися відповідно із методом 2.9.7 «Стиральність таблеток без оболонки» за Державною Фармакопеї України, але з адаптацією для грану, яка складалася з визначення маси зруйнованої та незруйнованої частини гранул. По різниці визначалися відсотки стійких зразків, які в подальшому піддавалися контролю на швидкість розчинення.

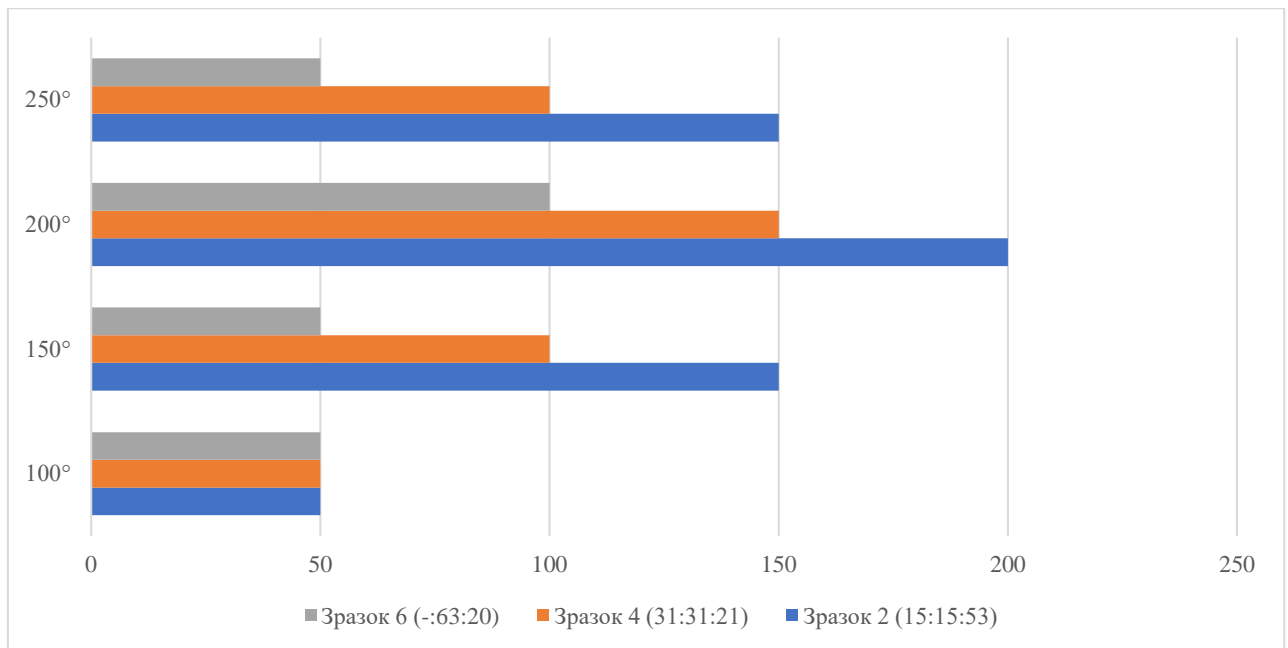


Рисунок 3.1 – Руйнування гранул суміші з висушеного вугілля кокосового волокна : кокосового лушпиння : абрикосових кісточок

За результатами проведених досліджень із зразками висушених матеріалів вугілля активованого взятого у співвідношеннях наведених на рисунку виявилися зразки 2 та 4 співвідношення яких було 15:15:53 та 31:31:21 відповідно до базового складу що містив суміш вугілля кокосового волокна: вугілля кокосового лушпиння: вугілля абрикосових кісточок. Найкращий показник був у зразка 2, що при температурі висушування 200° С та перетворення на гранули обробленого Таким чином матеріалу витримував 200 обертів. Інші зразки чи є співвідношення компонентів відрізнялися але температура обробки була такою самою не давали можливості сформувати гранули належної стійкості. У випадку зразка 4 причиною тому могло бути неналежна кількість вугілля одержаного з кокосового лушпиння а для зразка 6 повна відсутність у складі вугілля кокосового волокна. Однак такі припущення потребували подальшого з'ясування у досліді. Одержаний вдалий зразок піддавався контролю на розчинення у експериментальних цілях та як фоновий досліджувався зразок 4, який показував непогану стійкість привисушуванні за температурних умов 200°С. У досліді також було доведено,

що зміна термінів висушування, більше за 3 години значним чином не впливало на стійкість одержуваних гранул до руйнування.

Проведене дослідження показало, що для швидкості розчинення гранул, які пройшли випробування на стійкість до руйнування визначальною можуть бути межі часу висушування, що забезпечували зниження вологості у дослідних матеріалах (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Вплив термінів висушування на стійкість грануляту

Час, год.	Зразок 2			Зразок 4		
	1	2	3	1	2	3
100°C	50	50	50	50	50	50
150°C	100	150	150	50	50	100
200°C	150	150	200	100	150	150
250°C	50	100	150	50	50	100

Додатковим фактором, який впливав на стійкість гранул були умови охолодження матеріалу після здійснення його висушування. При забезпеченні повільного охолодження у термостаті, який використовувався з метою висушування без доступу повітря ззовні стійкість гранул значною мірою не змінювалася за показником руйнування, але змінювався час розчинення.

Було з'ясовано, що при відкритому охолодженні маса висушеного матеріалу у порівнянні із матеріалами, що проходили висушування безпосередньо у термостаті, при його вимкненні могли відрізнятися до початку та до завершення охолодження на п'ять і більше відсотків. Результати різниці за умовами охолодження за показником вологості наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Різниця маси при різних умовах охолодження

Умови	Маса грануляту, г		
	Сухого гарячого	Холодного в термостаті	Холодного зовні
100→20°C	100,0	100,0	101,2
150→20°C	100,0	100,5	105,0
200→20°C	100,0	101,6	108,7
250→20°C	100,0	102,2	112,1

Такі значні відхилення по кількості вологі яка могла бути адсорбована з повітря гранулами вугілля активованого в подальшому значним чином впливали і на швидкість розчинення. Незважаючи на те що показники розчинності за ознакою швидкості обраховувалися долями секунди це все одно було помітно на загальному фоні. Дані по розчиненні наведені у таблиці 3.6

Таблиця 3.6

Різниця швидкості розчинення при різних умовах охолодження

Умови	Час розчинення, с		
	Сухого гарячого	Холодного в термостаті	Холодного зовні
100→20°C	45	60	65
150→20°C	40	55	74
200→20°C	30	40	90
250→20°C	25	50	135

Таким чином було з'ясовано що оптимальним буде розчинення для гранул одержаних відповідно до рецептури зразка 2 при здійсненні висушування у термостаті при 200° С протягом трьох і більше годин і охолодження не витягаючи із термостату. Наступним етапом наших дослідження став вибір геометричної формули гранул зручних для застосування та таких ще швидко розчиняються

3.3 Вибір геометричної форми гранул

Під час перевірки розчинності гранул вироблених з описаних вищих матеріалів незалежно від рецептури, тобто співвідношення компонентів було виявлено що гранули різного розміру мають різний ступінь розчинності. Крім того відіграло роль геометрія гранул які піддавали розчиненню. Значною відмінності по швидкості розчинення помітити були неможливо у випадку коли здійснювалася розчинення малої кількості гранул. Однак при використанні зразків що відповідають загальній масі 20 стандартних таблеток відмінності спостерігалися наочно. Результати розчинення гранул різної геометричної форми наведені у таблиці 3.7.

Розчинення гранул масою 5,0 г

Форма гранул, мм	Час розчинення, с
Циліндр $d=3$, h [3;5]	40
Циліндр $d=3$, h [1;3]	35
Циліндр $d=2$, h [3;5]	33
Циліндр $d=2$, h [1;3]	30
Куля $d=3$	38
Куля $d=2$	28

Таким чином було з'ясовано, що оптимальна форма гранул для одержання швидкорозчинної форми може бути у формі кулі діаметром 2 мм або у формі циліндра діаметром 2 мм і висотою до 3 мм. За таких геометричних умов час розчинення гранул у кількості 5 г у воді при температурі 20°C без застосування спонукальних дій становив 28-30 секунд.

Вивчення можливості створення більш швидких за показником розчинення гранул не здійснювалася, скільки було досягнуто швидкість що перевищувала розчинність таблеток за стандартних умов при використанні спонукальних дій при розчиненні у кошику у декілька разів.

На рисунку 3.2 наведено зразок швидкорозчинних гранул сферичної форми діаметром 2 мм які отримувалися шляхом формування у грануляторі сітчатого типу з подальшим доведенням геометричної форми.



Рисунок 3.2 – Зразок гранул

3.4 Алгоритму виробництва вуглецевих сорбентів гранул

Відповідно до вимог, які висуваються до серійного виробництва нами було запропоновано технологічно блок-схему, яка наведена на рисунку 3.3. Дана технологічна схема включає ряд операцій, що не є безпосередньо технологічними, але потребують детального розгляду у зв'язку із специфічною компонентною базою для формування готових гранул.

На етапі допоміжних робіт закладаються основи для формування повністю готового до застосування чи реалізації засобу. Однак у нашому випадку недоречним буде обмежуватися лише за значенням базових пунктів які є спільними, у середньому, для всіх лікарських форм, таких як: підготовка приміщень, підготовка персоналу, розробка стандартних операційних процедур, підбір обладнання, вирішення питання об'єму виробництва, вирішення питання екології та санітарних норм споживання ресурсів довкілля, розробка аналітичної нормативної документації тощо. Всі названі операції у переважній більшості є стандартними, але наявність препаратів вугілля значною мірою ускладнює їх організацію. Тому необхідно зупинитися на окремих із них.

При розробці технологічної схеми і власне технології виробництва ми стикнулися з суто практичною проблемою означити яку можна, як швидке зношування всіх робочих поверхонь при контакті з вологим матеріалом вугілля активованого. Проблема стосувалася не виключно робочих поверхонь апаратів що забезпечували формування лікарської форми, а й обладнання яке використовувалося для висушування матеріалу, і яке безпосередньо не мало контакту із матеріалом. Поява корозії пов'язана із високою хімічною активністю препаратів вугілля активованого, тобто власне з його активністю. Металеві поверхні що містили низький вміст вуглецю та кремнію у своєму складі піддавалися корозії найпершими. У таблиці 3.8 наведено дані про можливість використання різних поверхонь різного призначення у виробничому циклі, до появи перших ознак корозії.

Таблиця 3.8

Корозійна стійкість поверхонь при роботі з активованим вугіллям

Матеріал поверхні	Вологість			
	5%>	5-10%	10-25%	25%<
Неметалеві полімери	Лише механічне зношування			
Сплави з алюмінієм	Лише механічне зношування	Можлива електрокорозія при збереженні значного механічного зносу		
Низьковуглецеві сталі (0,025- 0,25% вуглецю)	20-30 циклів	До 20 циклів при малих перервах	10-15 циклів	До 5 циклів
Середньо вуглецеві сталі (0,25-0,6% вуглецю)	До 60 циклів	До 40 циклів при малих перервах	До 30 циклів при малих перервах	До 15 циклів
Високо вуглецеві сталі (0,6-2,14%)	До 100 циклів	До 60 циклів при малих перервах	До 40 циклів при малих перервах	До 20 циклів
Чавуни	До 5 циклів	Наявна корозія поверхнева	Глибока корозія	
Хромове покриття	До механічного зносу – 5-30 циклів, залежно від об'єму			
Титанове покриття	До 800 циклів*			
Сплави з титаном	Понад 800 циклів*			

Примітка: * - дані одержано від Відділу засобів та методів сорбційної терапії, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

Власні експериментальні результати та дані одержані з інших джерел, що приведені у таблиці 3.8 свідчать про необхідність використання дуже специфічного обладнання, солівісті якого має бути мінімізація взаємодії препаратів вугілля активованого як максимально висушеного так і зволоженого із металевими поверхнями з яких складається більшість приладів, а особливо їх основна несуча частина, яка в переважній більшості складається з низьковуглецевих сталей та чавуну. Запорукою формування гранул постійної якості є використання титанових сплавів або покриттів для робочих

поверхонь, що безпосередньо контактують із препаратом. Однак Необхідно пам'ятати що будь-які сплави, навіть із найбільш стійкими компонентами, можуть піддаватися корозії внаслідок невірної експлуатації та некоректного підбору технології.

Важливим фактором при формуванні будь-якого підприємства є не лише захист робочих поверхонь, що безпосередньо контактують із матеріалом, а й захист робочих механізмів, щоб призводять до рухових дій, а також нагріву чи охолодження як самих приладів, так і приміщень. Однією з умов належної роботи обладнання, що буде використовуватися з метою виготовлення препаратів вугілля активованого є захист електромереж та електро пускових установок які в своєму складі мають чимало елементів, що вміщують залізо. Тому необхідно подбати про належне забезпечення вентиляції та використання значного об'єму фільтруючих систем для запобігання потрапляння пилу вуглецю у магнітно-релейні простори. Магнітно-релейні системи передбачають застосування значної кількості елементів що містять високу концентрацію заліза, а тому є ймовірною зоною потенційної реакції із металами, що призведе до корозії та, відповідно, до зламу обладнання. Не зайвим буде захист моторів, незалежно від їх типів, що забезпечують рухову активність окремих елементів та апаратів у цілому. Захист потрібен не лише у зонах де відбувається активний технологічний процес, а і для транспортерів, які будуть переміщувати відповідні матеріали безпосередньо до робочої зони, де будуть формуватися лікарські препарати.

Обов'язковим є наявність у цехах засобів захисту від матеріалів що зважені у повітрі, оскільки вугілля має значну рухливість, а його часточки спроможні накопичувати значну кількість статичної енергії що може призвести до втрати експлуатаційних характеристик не лише виробничого обладнання, а й систем захисту та елементів що забезпечують освітлення. Використання ламп-розжарювання, енергозберігаючих та інших сучасних освітлювальних систем які мають цокольний тип фіксації неприпустимий, скільки ці елементи (цоколь ламп) також містять сплави заліза (у більш

доступних версіях). З наукової і ненаукової літератури відомо що вугільний пил є дуже шкідливим -канцерогенним фактором, що вимагає від виробництва організації системи заходів по запобіганню проникнення вугілля активованого у легені персоналу, а також на поверхню шкіри. Загалом вважати виробництвом препаратів активоване вугілля нешкідливим не можна, тому необхідно дотримуватися всіх необхідних заходів для запобіганню впливу на здоров'я персоналу та на екосистему поза межами виробництва.

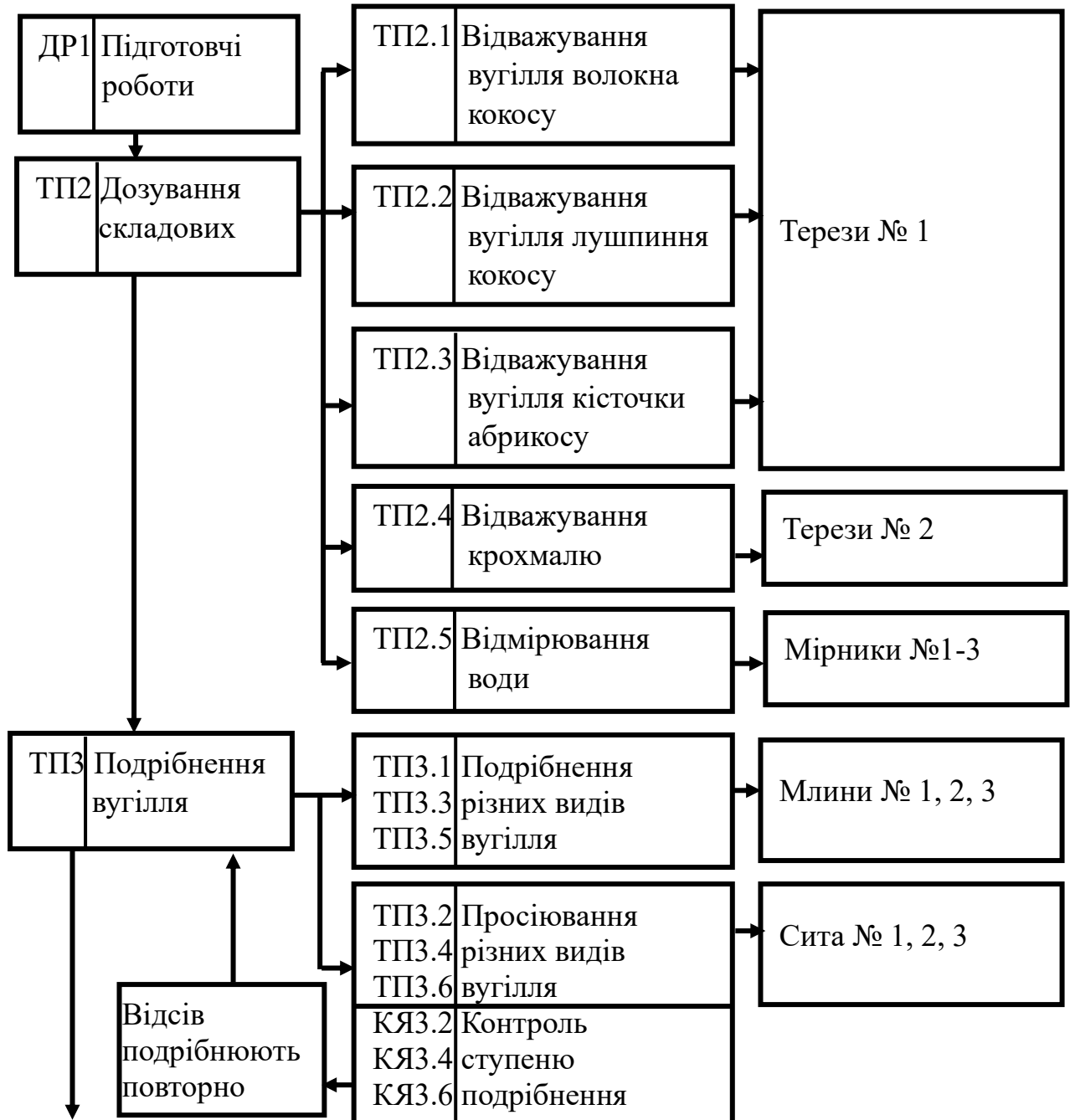


Рисунок 3.3 – Блок-схема виробництва гранул вугільних сорбентів (частина №1)

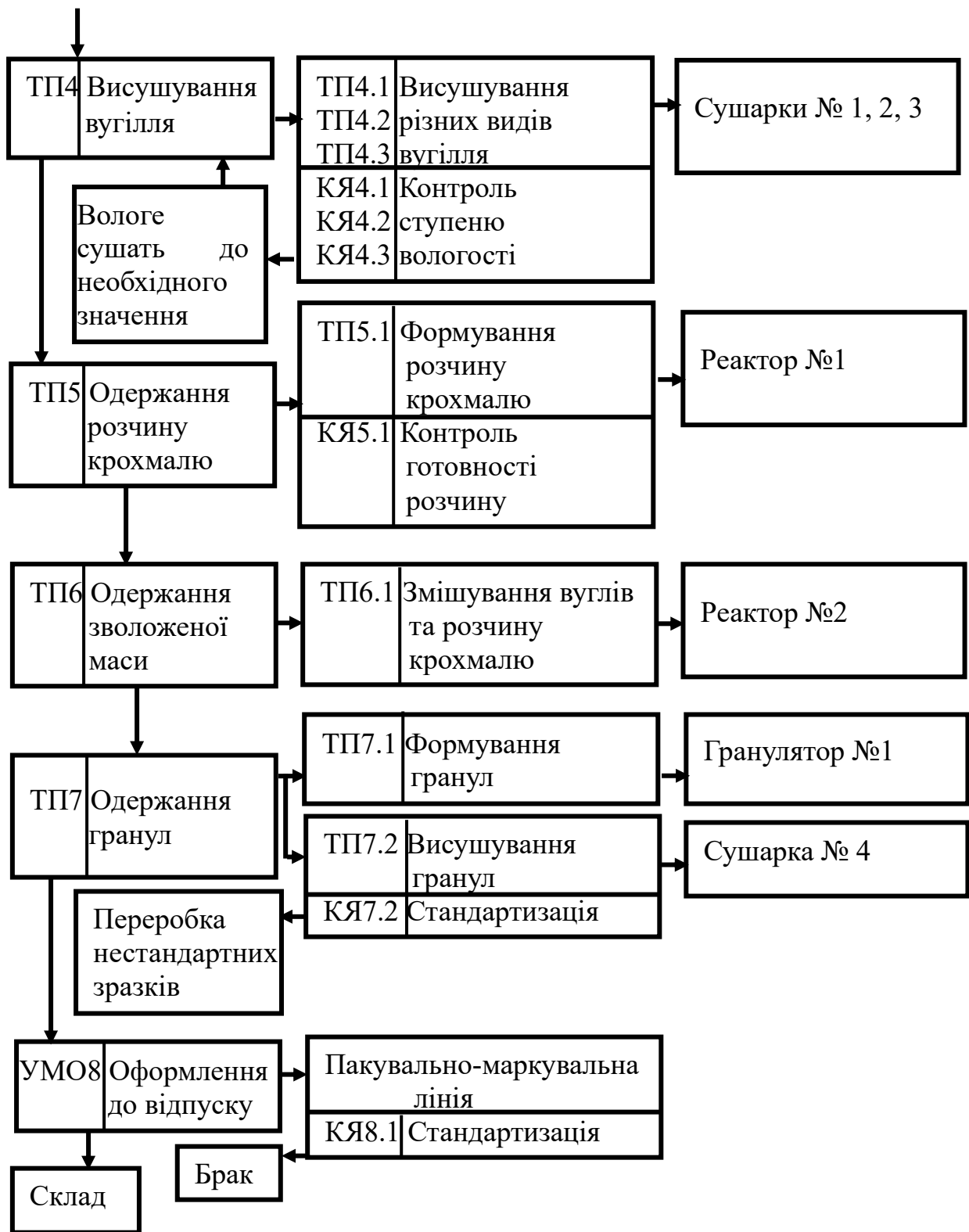


Рисунок 3.3 – Блок-схема виробництва гранул вугільних сорбентів (частина №2)

3.4.1 Допоміжні роботи

Підготовчі роботи ДР.1. Допоміжні роботи для одержання гранул містять заходи описані вище, однак необхідно зазначити, що на цьому етапі відбувається вибір обладнання, у відповідності до потужності кому необхідних для одержання грануляту заданої кількості та якості. Все обладнання яке використовується у виробничих та невиробничих процесах піддається детальному налаштуванню, а після цього здійснюється створення тимчасового регламенту, у відповідності до якого відбувається подальше виробництво препарату.

На етапах створення тимчасового регламенту та його дослідження відбувається формування пробної серії грануляту та калібрування обладнання що застосовується на етапі одержання сумішей та кінцевого продукту. При необхідності здійснюється заміна елементів обладнання на більш стійкі до матеріалу грануляту, а також готується упакування та документи що додаються до готового препарату.

У випадку необхідності здійснюється підбір більш потужного обладнання, обробка антикорозійними покриттями робочих елементів обладнання кому або їх заміна; здійснюється підготовка обладнання для одержання води; проводиться підготовка системи очистки повітря та інших неспецифічних видів обладнання та апаратури. Також на підготовчому етапі забезпечується вибір та калібрування обладнання що використовується з метою контролю якості проміжних та кінцевих продуктів.

3.4.2 Технологічний процес

Стадія *ТП 2 - Дозування складових* передбачає здійснення метрологічних операцій по відважуванню та відмірюванню окремих компонентів з яких складається засіб. Ускладнення у цьому процесі, чи, точніше кажучи, при відмінюванні води полягає у необхідності визначення показників вологості сировини перед тим як здійснювати решту технологічних операцій. Попереднє дослідження вказали що надлишкове зволоженість матеріалу може призвести

до активної корозії та руйнування машин та апаратів, окремих вузлів та агрегатів які задіяні у виробничих процесах. Також необхідно Враховувати що абсолютно суху сировину перетворити на гранулят не виявилася можливим, тому відмірювання води належної якості здійснюється постійно та безперебійно у процесі виробництва. Однак для того щоб не навантажувати технологічно блок-схему окремими етапами вимірювання води цей процес був зазначено єдиний раз на етапі відмірювання та відважування компонентів. Для забезпечення вимірювання води використовується проточні системи дозування за об'ємом, а також лабораторне обладнання при здійсненні контрольних операцій із окремими зразками напівпродуктів та готовими до відпуску зразками.

Відважування сухих компонентів відбувається у традиційний спосіб із використанням терезів які за своїми потужностями та іншими характеристиками дозволяють провести масу вимірювальні операції з найменшими втратами та похибками. Вимірювання може відбуватися почергово або паралельно. У випадку почергово вимірювання можливе використання терезів одного типу після їх обробки у відповідності з вимогами що висуваються до терезів такого типу, що використовується та з урахуванням властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів відважування яких здійснюється. Відважування крохмалю здійснюється окремо оскільки цей компонент використовується для виготовлення окремого напівфабрикату, що буде використовуватися з метою формування щільної стійкої маси із заданими технологічними характеристиками. У випадку паралельного відважування компонентів відбувається використання терезів з характеристиками описаними вище Та при дотриманні вказаних вище правил. Вибір типу відважування залежатиме від типу циклічності що використовується у виробництві гранул, який обирається виробником. Відважування також передбачає використання допоміжних матеріалів та маніпулятивного обладнання для здійснення дій пов'язаних із навантаженням та розвантаженням терезів.

Персонал який буде задіяний у ваго- та об'ємно-вимірювальних операціях повинен мати відповідну кваліфікацію та вміти користуватися наявним обладнанням, а також калібрувати його у відповідності до потреб.

У випадку лабораторних відважувань та вимірювань обладнання яке використовується має бути відповідним до призначення та бути повіреним і каліброваним для забезпечення максимальної точності операції.

Стадія *ТП 3 - Подрібнення вугілля* передбачає формування з одержаної маси різних видів вугілля порошоків з належними розмірними характеристиками які у подальшому будуть використовуватися з метою одержання напівфабрикатів гранул та безпосередньо гранул. Ступінь подрібнення кожна з видів вугілля активованого незалежно від його походження має бути тотожним до інших видів та візуально не вирізнятися за своїми характеристиками. Така однорідність за ступенем подрібнення та іншими технологічними характеристиками може бути досягнення при використанні різних типів дробарок. Однак, необхідно враховувати, що активоване вугілля є легко рухливим та таким що утворює сталі зависі у повітрі і може забезпечити ускладнення процесу подрібнення, за рахунок впливу не лише на механічні частини апаратів та машин, а й на агрегати які призводять до руху названих вище елементів. Тому обладнані які використовуються з метою подрібнення вугілля обов'язково має бути герметичним, складатися з корозійно-стійких матеріалів або мати захисні поверхні та за конструкційними особливостями повинні передбачати можливість втручання у технологічний процес подрібнення при наявності виявленої напруги, що утворюється внаслідок механічного подрібнення окремих частинок активованого вугілля різних типів. Обов'язковому порядку всі частини які контактують із вугіллям та не є електрозахищеними повинні бути заземленими для запобігання налипанню матеріалу на робочі елементи та поверхні названих робочих інструментів. Перевага надається використанню кульових Млинів при наявності сировини яка подрібнюється від розмірних характеристик до 6 мм у діаметрі. При розмірах вихідної сировини більших за

зазначений числовий показник доречно використовувати комбінований тип подрібнення що може включати в себе грохочіння та помол кульовим млином. Використання молоткових дробарок недоцільне оскільки його коефіцієнт корисної дії та гранулят, що утворюється не відповідатимуть технологічним вимогам що висуваються до матеріалу.

Після завершення процесу подрібнення у нецикловому чи у перервному технологічному процесі здійснюється обов'язково обробка всіх поверхонь, знепилення, перевірка на корозію та інші заходи що підтвердять належний стан обладнання. У випадку виявлення технологічних недоліків обладнання необхідно змінити зношені деталі та провести калібровку і обробку пробної партії матеріалу. Лише після таких дій можна буде здійснювати стандартні операційні процедури пов'язані із виробничою діяльністю при роботі з препаратами вугілля активованого.

Персонал який буде задіяний у роботі з обладнанням яке використовується з метою подрібнення повинен мати відповідну кваліфікацію та бути ознайомленим із основним завданням на даному виробничому етапі.

Процес просіювання покликаний провести диференціацію належно і неналежно подрібнених часток препаратів вугілля а також забезпечити контроль якості з метою визначення необхідності додаткової обробки зразків матеріалу за допомогою подрібнювачів. Це те що використовуватимуться у процесі просіювання подрібнених матеріалів вугілля повинні бути обов'язково заземленими незважаючи на їх тип. Інтенсивність просіювання має знаходитися у межах що не дозволятимуть просіяному матеріалу пилити та створювати стійкі аерозольні зависі, що можуть вивести з ладу обладнання. Перевага надається полотнам сит що виконані із полімерних матеріалів, які не підтримують утворення статичної напруги або які можливо заземлити. Використання штапованих, плетених сит є обґрунтованим, а застосування колосникових припускається лише на етапах первинної диференціації для відсіювання найкрупніших частинок ступінь подрібнення яких не відповідає розробленим нормативам. Використання сит вироблених з природних

матеріалів таких, як шовк, на жаль, неприпустимо унаслідок малої продуктивності та швидкого забруднення і неможливості швидкої обробки після використання.

Після диференціації при необхідності здійснюється додаткове подрібнення відсіяного матеріалу. Окреме сито використовується для кожного з видів вугілля активованого, а відсієний матеріал передається на повторне подрібнення. У тому випадку коли у відсвіві визначається сторонні включення забруднений матеріал утилізується, оскільки при його невеликій кількості це буде економічно обґрунтовано, а при значних кількостях буде втрачатися можливість виробляти готовий препарат належної якості.

Крім технологічної мети просіювання включає в себе і контрольні функції, які дозволяють стандартизувати сировину за показником розмірності. Однак таку диференціацію не можна вважати повномірно контрольною. Тому з метою проведення повного детального контролю відбувається проведення світового аналізу із метою визначення фракційного складу подрібненого матеріалу. За результатами формуються висновки про відповідність чи невідповідність розмірних характеристик існуючим нормативам.

Стадія *ТП 4 - Висушування вугілля* передбачає підготовку сировини до подальших маніпуляцій при забезпеченні належного рівня вологості. Висушування може бути мігруючою стадією оскільки може здійснюватися до початку ваговимірних операцій у тому випадку якщо в нормативній документації зазначається що процес відважування має здійснюватися лише для висушеного матеріалу. Однак гігроскопічність різних видів вугілля активованого дозволяє стверджувати, що під час відважування матеріал може накопичувати вологу яку він буде відбирати із довкілля, що призведе в подальшому до необхідності додаткового висушування після відважування. Зі зрозумілих причин не можна передбачити на якому етапі буде доречніше провести висушування. Тому цю операцію ми зазначаємо, як таку що може здійснюватися періодично з усіма зразками вихідних матеріалів та напівфабрикатів що будуть утворюватися Під час виробництва та переробки

компонентів у гранули. Окремо розглядається стадія висушування готових гранул, яка має на меті формування швидкорозчинного грануляту, тому вона виведена в окремий етап.

Висушування матеріалу передбачає доведення його до показників вмісту вологи що відповідає нормативу розробленому на підприємстві та здійснюється за допомогою сухожарового обладнання горизонтального типу на якому можливо забезпечити обробку значних кількостей матеріалу. Конструкційні особливості сушильних пристроїв повинні передбачати можливість застосування фільтрів для очистки конвективного потоку повітря від дрібних часточок зваженого у повітрі вугілля, що може утворюватися внаслідок підняття найдрібніших часточок, повного знепилення від яких неможливо досягти. Сушіння здійснюється на піддонах із щільних матеріалів що витримують високі температури та таких що не вступають у взаємодію із активованим вугіллям. Зважаючи на низьку концентрацію води у такому матеріалі може використовуватися система піддонів з алюмінію та його сплавів при мінімальній кількості заліза у таких матеріалах. Використання титану, цинку та інших типів покриттів не є доречним. Для забезпечення всебічного висушування матеріалу періодично, але не рідше зараз на 15 хвилин протягом всього періоду висушування повинно здійснюватися перемішування матеріалу. Для перемішування матеріалу має витягатися із сушильних шаф на короткий термін що не перевищує 1-2 хвилини. Витягування матеріалу для перемішування та кінцевого контролю і подальшого експлуатування повинна здійснюватися із дотриманням правил техніки безпеки. В наших попередніх дослідженнях було продемонстровано спосіб який дозволяє одержати матеріал найвищої якості, Що дозволить формувати гранули із значною швидкістю розчинення.

Не допускається використання випромінювальних елементів з метою пришвидшення висушування кому оскільки це може призвести до займання, а в окремих випадках до вибуху обладнання яке буде містити об'єкти що піддаються висушуванню. Персонал задіяний в експлуатацію обладнання має

бути кваліфікованим та ознайомленим із правилами техніки безпеки і Основними завданнями поточного етапу. Контроль зразків на вміст вологості Може здійснюватися як місцево, не відходячи від сушарок, так і при перевантаженні зразків у герметичні контейнери з подальшим аналізом у лабораторних умовах. У відповідності до одержаних результатів контролю здійснюється передача матеріалу на подальшу обробку з метою формування вуглів належної якості за вмістом вологи або передачі У подальший технологічний процес.

Стадія *ТП 5 - Одержання розчину крохмалю* передбачає розведення названої високомолекулярної сполуки у відповідності із концентраціями що необхідні для формування розчину зв'язувального компоненту, який буде забезпечувати щільність матеріалу та його механічну стійкість після висушування гранулятор, що утвориться. Процес розчинення крохмалю здійснюється у реакторі необхідної ємності із механічними перемішувачами що дозволяють під вакуумом здійснити швидке розчинення крохмалю з можливістю контролю ступені однорідності розчину що утвориться та відсутності осаду або фракцій що будуть знаходитися на поверхні розчину та не зважуватимуться у його масі. З метою контролю готовності розчину здійснюється візуальний контроль, а також контроль консистенції за показником щільності одержаного розчину. Необхідно зважати на те що розчин крохмалю є неньютонівською рідиною тому загальні правила змішування мають передбачати використання якірних мішалок на відміну від лопатевих використання яких буде мати Низький коефіцієнт корисної дії та призводитиме до надмірних енергетичних витрат пов'язаних із подоланням супротиву розчину що утвориться. Низька концентрація розчину неньютонівської рідини не дає можливості застосувати спрощену технологію розчинення у швидкий спосіб, але терміни формування розчину значною мірою не збільшуватимуться Незважаючи на всі фізико-хімічні характеристики компоненти, які розчиняється. Персонал, що буде задіяний у процесі формування даного розчину повинен розумітися на базових фізико-хімічних основах формування

розчину високомолекулярних сполук, які мають неньютонівську течію, а також мати навички по експлуатації відповідного обладнання, яке використовується з метою виробництва напівфабрикату та з метою контролю якості готового півпродукту. Додаткових вимог по стійкості до корозії у даному випадку не буде.

Стадія *ТП 6 - Одержання зволоженої маси* передбачає формування маси з якою буде утворюватися гранулят, в основі якого буде лежати співвідношення трьох видів вугілля активованого відповідності до рецептури та суміш зв'язувального компоненту. Процес змішування вуглів із зволожувачем відбувається у реакторі з системою мішалок, що дозволять перемішати належний об'єм сировини до утворення однорідного зволоженої маси рівномірної за складом та показником вологості. Обладнання що буде використовуватися повинна мати Найвищий рівень стійкості до хімічної корозії, а також передбачати заземлення, з метою профілактики електрокорозії, яка може виникнути внаслідок взаємодії твердих частинок вугілля активованого різного типу із робочими органами при наявності тертя матеріалу. Подача зволожувача повинна відбуватися рівномірно, тому доречно використовувати форсункове розпилення або струменеве розпилення при різних векторах струменів. Перевішування повинно відбуватися до тих пір поки маса не буде еластичності, але при цьому не буде налипати на елементи реактора змішалками. Також не допускається наявності надлишкової кількості води яка буде стікати із маси. Зразки зволоженої маси повинні легко склеюватися та формувати тістоподібну масу яка в подальшому може бути перетворена на гранули потрібної геометричної форми. Вимоги до персоналу є аналогічними до попередніх розділів та передбачають високу кваліфікацію та вміння користуватися обладнанням, а також знання поточної стадії та розуміння необхідних результатів.

Стадія *ТП 7 - Одержання гранул* передбачає формування із матеріалу одержаного на попередній стадії гранул належної геометричної форми із заданими розмірними характеристиками та подальшим висушуванням

одержаного гранулятор. З метою формування гранул круглої форми може використовуватися та сітчатий гранулятор потужність якого має відповідати заданим виробничим потребам. У випадку надвеликих об'ємів виробництва з метою інтенсифікації допускається здійснення попередньої проміжної грануляції на сітчатому грануляторі діаметр отворів якого буде наближений за розмірними характеристиками до діаметру круглого гранулятор. Недоліком проміжної технології одержання циліндричного грануляту може вважатися значний відсів відкаліброваного дрібного субгрануляту що утворюється при зламі окремих циліндричних гранул у процесі обкатки матеріалу. Однак такий відкалібрований матеріал може бути повернений у виробництво та перероблений на гранули потрібного розміру протягом поточного циклу. Для цього необхідно забезпечити періодичне регулювання куту нахилу дисків тарільчатого гранулятора та швидкість його обертів. У випадку неможливості одержання гранул належного розміру за період короткотривалого циклу він може бути подовжений. Кут нахилу та більше того гранулятора має становити не більше 60° для попередження вивалювання несформованого грануляту на опірну стінку. Матеріали з яких повинен складатися гранулятор мають відповідати технологічним вимогам що висуваються до обладнання яке використовується при роботі з вугіллям активованим. Всі поверхні мають бути захищені від корозії. Апарат має бути герметичним і мати оглядові віконця з метою контролю якості грануляту, що одержується, у візуальний спосіб.

Готовий гранулят піддають висушуванню до необхідного показника вологи у сушарках відповідного об'єму та потужності. Контроль якості грануляту здійснюється за аналогічною метою, що використовувалася під час контролю висушування активних фармацевтичних інгредієнтів на стадіях вище. У випадку невідповідності рівню вологості, тобто її надлишковості проводиться подальше висушування зразків. Після досягнення належного значення сушіння припиняється, матеріал охолоджується у приміщеннях чи системах які дозволяють зберегти вологу у належному об'ємі. Персонал що

здіяний у маніпуляціях має бути кваліфікованим та розумітися на основних технологічних процесах пов'язаних з поточним етапом.

3.4.3 Підготовка грануляту до збереження та відпуску

Для забезпечення належної якості збереження готового грануляту на стадії умо 8 оформлення до відпуску проводяться маніпуляції по дозуванню фасування пакуванню та оформленню готового гранулята у тару що відповідає технологічним та експлуатаційним характеристикам що висуваються до тари для сипких матеріалів. З метою забезпечення споживацьких характеристик доречно використовувати тару що дозволяє запобігти проникненню вологи усередину, з метою запобігання несанкціонованого розчинення детоксикаційних гранул вугілля активованого. Серед матеріалів які розглядаються у якості пакувальних можна виділити полімерні а саме, поліетилен високої щільності, з якого складається основний контейнер герметично закупорений фольговою мембраною у складі якої не міститься залізо і яка з контактного по відношенню до гранул боку вкрита полімером що не взаємодіє із матеріалами гранули. Для зручності застосування кінцевим користувачем у якості додаткового Таро пакувального матеріалу доречно використовувати кришку яка нагвинчується на первинне упакування. Матеріали кришки та матеріали контейнеру можуть бути тотожними, а можуть відрізнятися за кольором та деякими іншими органолептичними характеристиками, наприклад, Бути прозорими чи не прозорими. Первинне упакування маркується у відповідності до нормативів які розроблені виробником і включають в себе повний об'єм інформації про склад способи дозування та застосування засобу. Крім того може наводитись інформація про можливе поєднання з метою досягнення більш високої терапевтичної серубційної дії у якості додаткової інформації може бути наявною штрих-кодування та qr-кодування, яке дозволить користувачеві потрапити на інформаційний ресурс з метою обміну інформацією із виробником чи дистриб'ютором даної продукції у регіоні. Наявність чи відсутність

вторинного пакування залежить від вимог що наведені в нормативні документації та правил, що діятимуть на момент виробництва поточної продукції.

По упакуванню та нанесенню відповідної інформації на первинну чи вторинну тару здійснюється на окремій лінії, яка може бути вбудована в загальну структуру виробничої лінії або винесена за межі. Персонал який буде задіяний У даній виробничої операції має мати відповідну кваліфікацію та навички з метою здійснення операції по упакуванню та контролю якості одержаного препарату.

Після здійснення всіх операцій по упакуванню проводиться бракераж, з метою виявлення неякісних зразків, порушення упакування порушення якості упакування та виявлення інших факторів що не дозволяють реалізувати дану продукцію споживачеві.

По завершенню виробничих процесів продукція передається на складу зону карантину де зберігається до моменту доведення належного рівня якості та подальшої реалізації.

Висновки до розділу 3.

В результаті проведених досліджень було розроблено технологію А на її основі технологічний блок-схему по виробництву швидкорозчинних гранул вугілля активованого в умовах Малої та великої серії.

ВИСНОВКИ

1. Було проведено пошук сучасних сорбентів що складається з активованого вугілля та виявлено широку номенклатуру яка не включала такий вид лікарської форми як гранули.
2. У результаті проведених досліджень було обґрунтовано вибір гранул як лікарської форми для створення препаратів вуглецевих сорбентів.
3. На базі проведених експериментальних досліджень була розроблена технологія для серійного виробництва препарату вуглецевих сорбентів у формі швидкорозчинних гранул для якої була розроблена технологічна блок-схема.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ:




1. Беляков Н.А., Соломенніков А.В. Ентеросорбція - механізм лікувальної дії //Еферентна терапія. 1997. Т. 3. № 2.
2. Гуріна Н. М., Бардахівська К. Ентеросорбенти, як засіб детоксикації організму // Довкілля та здоров'я. — 2007.— Вип. 42, № 3. — С. 64-66.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид., допов. 1. — Х. : РІРЕГ, 2007. — 520 с.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид., допов. 2. — Х. : РІРЕГ, 2008. — 620 с.
5. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид., допов. 3. — Х. : РІРЕГ, 2009. — 280 с.
6. Державна фармакопея України /Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».- 1-е вид.- Доповнення 4.- Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. - 540 с.
7. Доклінічне вивчення ентеросорбентів: хіміко-фармацевтичний аспект / В.Г. Ніколаєв, І.І. Геращенко, Н.Т. Картель, Н.М. Гуріна, О.Н. Бакалінська, В.В. Сарнацька, Е.А. Снежкова, К.І. Бардахівська, Л.А. Сахно // Поверхня. — 2011. — Вип. 3 (18). — С. 310. — Бібліогр.: 17 назв. — рос.
8. ЕНТЕРОСОРБЕНТИ, як ЗАСІБ ДЕТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ . УДК 616.37-002:615.246.9, Н.М. Гуріна, К.І. Бардахівська.
9. Ентеросорбція / Під. ред. Н.А. Белякова. Л., Центр сорбційних технологій, 1991, 329 с.
10. Клінічне застосування препарату ентеросгель у хворих з патологією органів травлення // Нові підходи до терапії: Метод. рекомендації. М., 2000, 89 с.
11. Лікарські засоби. Технологічний процес : настанова 42-01:2003 / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. — Офіц. вид. — К. : Моріон, 2003. — 32 с.


12. Миколаїв В.Г. та ін. Ентеросорбція: стан питання та перспективи на майбутнє //Вісник проблем біології і медицини. 2007. № 4. С. 7-17.
13. Наказ МОЗ України від 26.06.2002 р. № 235.
14. Настанова 42-3.4:2004. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів.
15. Поглинальна активність засобів детоксикації відносно деяких основних протитуберкульозних препаратів/К. І. Бардахівська, Н. М. Гуріна, А. С. Шаламай, В.Г. Ніколаєв // Український пульмонологічний журнал, 2009,№ № 2.-С.70-72.
16. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В. І. Чуєшов, Є.В.Гладух, І.В.Сайко та ін. / за ред. проф. В. І. Чуєшова. – Х. : Вид-во НФаУ, друге видання, перероб. та доп., Ч. 1, 2012. – 694 с
17. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В. І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О. О. Ляпунова та ін. / за ред. проф. В. І. Чуєшова. – Х. : Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2003. – 720 с.
18. Учайкін В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В. Ентеросорбція - ефективний метод етіопатогенетичної терапії гострих кишкових інфекцій //Дет. інфекції. 2005. № 3. С. 39-43.
19. Учайкін В.Ф., Новокшенов А.А., Соколова Н.В., Бережкова Т.В. Ентеросорбція - роль ентеросорбентів в комплексній терапії гострої і хронічної гастроентерологічної патології. Посібник для лікарів. М., 2008. 24с.
20. Хотімченко Ю.С., Кропотов А.В. Застосування ентеросорбентів в медицині //Тихоокеанський медичний журнал. 1999. № 2. С. 84-89.
21. <http://www.agro-mash.ru/>
22. <http://granmix.ru>
23. <http://sorbex.ua/ua>

24. Носик А. В., Савченко Д. С., Полова Ж. М., Шумейко М. В. Дослідження розчинності гранул вугільних сорбентів/ Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: Збірник наукових матеріалів III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д.П. Сала (м. Харків, 24 листопада 2023 р.). Х.: Вид-во НФаУ, 2023.- с. 382-384.

25. Носик А.В., Шумейко М.В., Савченко Д.С., Полова Ж.М. Особливості технологічного процесу одержання швидкорозчинних вуглецевих сорбентів /Фармацевтична освіта, наука та практика: стан, проблеми, перспективи розвитку : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 25-річчю фармацевт. ф-ту Нац. мед. ун-ту імені О. О. Богомольця, 19-20 груд. 2023 р. м. Київ / Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Фармацевт. ф-т; уклад. та відп. за вип.: Т. Д. Рева, І. А. Костюк. – Київ, 2023. – с. 338-339.

ДОДАТКИ

 TABLETKI.UA  Каталог  Пошук...


 Бронюйте товари в аптеках, економте до 30% [Дізнатись більше](#)


[Каталог товарів](#) [Ліки та профілактичні засоби](#) [Шлунок, кишечник, печінка](#)

Сорбенти та антидоти


209 РЕЗУЛЬТАТІВ ПО ЗАПИТУ


[Список товарів](#) [Ціни в аптеках](#)

ТОРГОВА НАЗВА 

ФОРМА ВИПУСКУ 

- гель (22)
- капсули (43)
- паста (11)
- порошок (44)
- рідина (3)
- розчин (19)
- сироп (2)
- суспензія (1)
- таблетки (64)

 Популярні



Сорбі-норм вугілля активоване таблетки №10
 Фармаком, ПТФ, ТОВ
 Сорбі-норм
 від **6.90** грн
 • у 169 аптеках

[ЦІНИ В АПТЕКАХ](#)

Рисунок А.1 – Скрін сайту таблетки.ua

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра аптечної технології ліків
Кафедра заводської технології ліків

Сертифікат №297

Даний сертифікат засвідчує, що

Носик А. В.

брав(ла) участь у III Міжнародній науково-практичній конференції
**"ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ", ПРИСВЯЧЕНІЙ 100-РІЧЧЮ З ДНЯ
НАРОДЖЕННЯ Д. П. САЛА**

24 листопада 2023 р., м. Харків, Україна

Проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ, проф.



Інна ВЛАДИМИРОВА



SUMMERY

It is difficult to overestimate the impact of the environment on human health and the well-being of the population. A significant number of pollution factors that people encounter on a daily basis are harmful factors that have a detrimental effect on the body, both in acute and chronic aspects. However, it is not possible to claim that only external factors formed by the environment are harmful, food products, drinks, cosmetic and hygiene products, reagents used in household chemicals, etc. can be no less harmful. One of the options for counteracting such factors toxic to the body is the use of detoxification products and measures. The fashion for such means marked the beginning of enterosorption. Its popularity is connected with the desire to carry out the so-called detoxification of the body, whereby detoxification can be carried out as a person affected by various toxic factors of komataks as a result of its popularization by people who do not suffer from the toxic effects of environmental pollutants such as heavy metals, radionuclides, axenobiotics, etc. Researchers believe that detoxification, which will be carried out without the use of specific sorption components, may be ineffective, which may be caused by factors that cannot be predicted because they can be both exo- and endotoxic.

The goal of our work was the development of a sound technology of a selection drug in a granular form that is convenient for use.

The goal was achieved by solving the following tasks: conducting monitoring in the field of development of modern sorption drugs in the form of solid dosage forms; make a justified choice of the type of dosage form for carbon sorbent preparations; draw up and substantiate the technological scheme for the production of a sectional preparation in the form of fast-dissolving granules.

A search for modern sorbents consisting of activated carbon was conducted and a wide nomenclature was found that did not include such a dosage form as granules. As a result of the conducted research, the choice of granules as a dosage form for the creation of carbon sorbent preparations was substantiated.

Conclusion: On the basis of the conducted experimental studies, a technology was developed for the serial production of carbon sorbents in the form of fast-dissolving granules, for which a technological block diagram was developed.

Keywords: sorbent, granules, production