

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

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра аптечної та промислової технології ліків

КВАЛІФІКАЦІЙНА ВИПУСКНА РОБОТА

На тему: «Вдосконалення технологічного процесу виробництва таблеток
левоміцетину»

Виконала: здобувачка вищої освіти 6 курсу, групи 882А

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Іванюк Анна Вікторівна

Науковий керівник: к. фарм. н, доцент Шумейко М.В.

Рецензент: д.фарм.н., професор Гала Л.О.

Київ-2023

ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1 ОСОБЛИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ ЛЕВОМІЦЕТИНУ.....	6
1.1 Історія і походження левоміцетину.....	6
1.2 Форми випуску хлорамфеніколу.....	
1.3 Особливості виробництва таблеток хлорамфеніколу.....	10
1.2.1 Просіювання.....	12
1.2.2 Змішування.....	14
Висновки розділу 1.....	17
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	18
2.1 Дослідні матеріали.....	18
2.2 Використані методи досліджень.....	19
Висновки розділу 2.....	20
РОЗДІЛ 3 ОПТИМІЗАЦІЯ ВИРОБНИЧИХ ПРОЦЕСІ ПРИ ОДЕРЖАННІ ТАБЛЕТОК ЛЕВОМІЦЕТИНУ.....	21
3.1 Транспортування, просіювання та відмірювання компонентів.....	21
3.2 Змішування та змішування із грануляцією компонентів.....	27
3.3 Доведення грануляту до стандартних показників.....	30
3.4 Формування грануляту належної якості.....	33
3.5 Дозування та формування таблеток.....	35
3.6 Фасування та пакування.....	39
3.7 Узагальнене порівняння обладнання у виробництві таблеток Левоміцетину.....	41
Висновки розділу 3.....	43
ВИСНОВКИ.....	44
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ.....	45
ДОДАТКИ.....	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- ТЛФ - тверда лікарська форма;
- ЛФ - лікарська форма;
- АФІ - активний фармацевтичний інгредієнт;
- GMP - Належна Виробнича Практика;
- кВт - кіло Ват.

ВСТУП

Препарати Левоміцетину використовуються для лікування інфекційних захворювань, таких як тиф, паратифи, сальмонельоз, дизентерія та інші. Цей системний антибактеріальний засіб належить до класу амфеніколів. Препарат доступний у вигляді твердих лікарських форм та розчинів для внутрішнього застосування, а також у формах для місцевого застосування. Основною перевагою даного препарату є його широкий спектр дії та висока ефективність, що вирізняє його серед багатьох новіших антибіотиків старших класів. Крім того при використанні антибіотиків нових генерації необхідно враховувати значне зростання кількості побічних ефектів, які можуть бути викликані їх застосуванням, введенням допоміжних компонентів та зміною технологічного порядку одержання препарату. [1,2]

Крім сталості показників фармакотерапії протягом десятиліть постійним фактором є тип лікарської форми (ЛФ), що використовують для цього активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ). Компактні форми левоміцетину є традиційними препаратами, які широко використовуються в терапевтичній практиці протягом багатьох років. Завдяки своїй ефективності та можливості застосування протягом усього року, їх попит залишається стійким протягом тривалого періоду. Оскільки захворювання, які вразливі до дії левоміцетину, не піддані сезонній динаміці, попит на цей препарат може залишатися стабільним або навіть постійно зростаючим, залежно від соціокультурних та соці економічних умов.

Залишаючись популярною така ЛФ, як таблетка не могла лишатися осторонь тенденцій по розвитку технологій. І, якщо сутність технології лишилася не змінною, змінилися матеріали та методи, що використовують у виробничих процесах, а відповідно змінилися окремі вузли та агрегати а часом відбувалося і повне пере облаштування виробничих площ, особливо при переході на стандарти Належної Виробничої Практики (GMP).

Метою нашої роботи був аналіз та оптимізація з визначенням оптимального обладнання для виробництва твердих лікарських форм (ТЛФ), на прикладі таблеток Левоміцетину.

Розробка матеріалів теми здійснювалася, шляхом виконання таких завдань:

- Вивчення досвіду використання та виробництва таблеток левоміцетину в Україні та світу;
- Визначення специфіки технології одержання препаратів левоміцетину на сучасному фармацевтичному підприємстві;
- Розробка оптимізованої моделі виробництва таблеток левоміцетину на для потреб вітчизняного фармацевтичного виробництва.

Практична значимість даної роботи полягає у з'ясуванні сучасної моделі виробництва твердих лікарських форм компактного типу – таблеток з подальшою екстраполяцією на подібні виробництва.

Наукова новина даної розробки полягає у вивченні новітніх технологічних підходів по виробництву таблеток Левоміцетину в умовах національної практики Належних Фармацевтичних Практик. Результати проведених досліджень опубліковані у матеріалах конференцій, а саме конференції 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 ОСОБЛИВОСТІ ПРЕПАРАТІВ ЛЕВОМІЦЕТИНУ

Появі нових і ефективних засобів у протидії хворобам людство, часто завдячує випадку або дуже скрупульозній роботі. І якщо другий варіант видається абсолютно виправданим сьогоднішнім, позаяк чимала кількість захворювань, як і препарати поти них завдячують людині. Перший варіант, радше, данина попереднім часам. Хоча історія говорить про невичерпність препаратів, що ще можуть стати ліками проти чогось невідомого. Однак, саме левоміцетин мав зовсім природне походження.

1.1 Історія і походження левоміцетину

Левоміцетин був відкритий у ґрунті та компості як природний продукт метаболізму бактерії *Streptomyces venezuelae*. Невдовзі після цього новий антибіотик продемонстрував вражаючу ефективність, подолавши два випадки тифу в Болівії та Малайзії у 1948 році.

У 1949 році левоміцетин був схвалений для використання Управлінням з контролю за продуктами та ліками США як перший антибіотик широкого спектру дії. Його застосування швидко поширилося по всьому світу, і препарат використовувався для лікування різних інфекцій, від акне до бронхіту та бактеріального менінгіту.

Виявлення механізму токсичності левоміцетину у новонароджених (дефіцит глюкуронізації) розкриває важливі аспекти фармакології новонароджених. Незважаючи на те, що левоміцетин вважався безпечним для дітей старшого віку та дорослих, його використання у новонароджених призводило до несподівано високих доз, ігноруючи незрілість системи глюкуронідації у новонароджених. Виявлення того, що дози 100-165 мг/кг на день левоміцетину можуть бути смертельними для новонароджених, було відкрито у 1959 році.

У 60-х роках популярність левоміцетинів зменшилась через їх пов'язаність із смертельними наслідками, викликаними токсичним впливом на кістковий мозок та синдрому «сірого малюка» у дітей молодшого віку. Наразі

його застосування, рідко зустрічається через токсичність та наявність ефективних альтернативних антибіотиків. [3] але необхідно зважати на той факт, що застосування будь-якого препарату пов'язане з окремими випадками чи системою побічних афектів, що можуть чи виникають обов'язково при його застосуванні. Тому призначення леваміцетину – хлорамфеніколу повинно ґрунтуватися на неможливості застосуванні інших менш токсичних препаратів. Тому прирахуванні таких обставин призначення цього вискооефективного та добре дослідженого препарату буде мати сенс.

Крім того важливим є вибір правильного способу використання препарату хлорамфеніколу. Існують різні лікарські форми даного засобу і їх застосування завжди супроводжується наявністю у пацієнта конкретної патології, чи відсутності можливості застосовувати ту чи іншу лікарську форму.

1.2 Форми випуску хлорамфеніколу

Вітчизняний ринок наповнено препаратами різного походження, а номенклатура лікарських форм у вигляді яких представлено той чи інший препарат залежить від багатьох факторів. Основним визначним можна вважати зручність застосування, власне він і формує визначення для лікарської форми.

Іншим фактором може бути попит на препарат, особливо якщо реалізація його буде дозволена без рецепту. Ку нашому випадку. Самостійне призначення левоміцетину є прерогативою людей старшого віку, чия життєва практика чи досвід нагадують про колишнє ефективне застосування того чи іншого препарату. Молодші пацієнти схильні спиратися на джерела, що приваблюють соєю інформативністю та можливістю вибору. Серед таких в Україні можна вважати електронний ресурс Tabletki.ua, що дозволяє обирати не лише місце придбання, а й зручний формат – форму лікарського засобу, звісно, при наявності альтернативи.

Спираючись на дані наведеного вище ресурсу нами було розглянуто асортимент чи номенклатуру препаратів хлорамфеніколу, що реалізуються в Україні за рецептом та без.

Дані проведеного моніторингу наведено у таблиці 1.1

Таблиця 1.1

Типи лікарських форм та дозування для левоміцетину

	Форма випуску	Доза	
1.	Таблетки	0,25 г	
		0,5 г	
2.	Таблетки-ретард	0,65 г	
3.	Капсули	0,1 г	
		0,25 г	
		0,5 г	
4.	Спиртовий розчин для зовнішнього застосування	Флакони 25 мл	0,25 %
			1 %
		Флакони 40 мл	3 %
			5 %
5.	Очні краплі	Флакони 5 мл	0,25 %
		Флакони 10 мл	
6.	Лінімент у тубах	25 г	1 %
			2,5 %
		30 г	5 %
7.	Мазь у баночках	25 г	2,5 %
		60 г	
8.	Порошок у флаконах для ін'єкцій	0,5 г	
		1,0 г	

Таблиця 1.1 вказує на наявність різноманіття для препарату хлорамфеніколу у формах випуску та дозуванні. Однак необхідно враховувати яка кількість виробників здійснює виробництво або серійне виготовлення. Необхідно також враховувати, що популярність препарату може визначуватися й кількістю виписуваних рецептів на цей АФІ спеціалістами в чію діяльність включено не лише можливість, а й обов'язок виписувати рецепти на подібні препарати. Але варто пам'ятати, що деякі з лікарських форм не призначені для виписування з метою самостійного чи амбулаторного використання, що може бути пов'язано із необхідністю залучення при використанні кваліфікованого

чи спеціалізованого персоналу, як наприклад зі зразками левоміцетину, що виготовляються у флаконах для ін'єкцій, але натомість є порошками. На рисунку 1.1 наведено діаграму розподілу типу лікарських форм що реалізуються населенню з аптек, що побудовано на даних, згадуваного вище ресурсу Tabletki.ua.

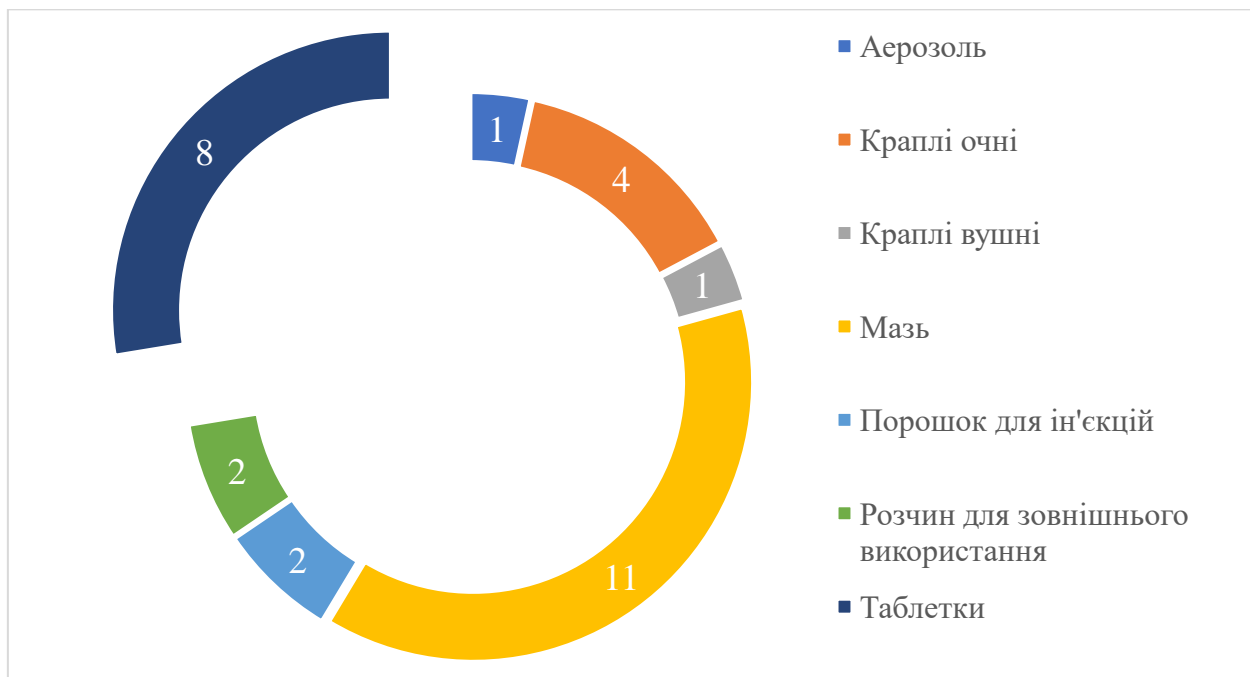


Рисунок 1.1 – Різноманіття лікарських форм хлорамфеніколу за даними ресурсу Tabletki.ua

Як визначено на рисунку 1.1 значний сегмент на вітчизняному фармацевтичному ринку припадає на таблетки левоміцетину. Хоча варто також розуміти, що не всі препарати можуть бути відображені одним вітчизняним ресурсом. Згідно з реєстраційною базою, дозволів на виробництво таких таблеток, більше, але у зв'язку з війною, деякі підприємства-лідери, особливо, ті що розміщені на окупованих чи прифронтових територіях не здійснюють виробництво із зрозумілих причин. Крім того частина вітчизняного виробництва орієнтована не лише на задоволення потреб вітчизняних споживачів, що перебувають в Україні, а й тих, які знаходяться за кордоном нашої Держави, і звикли до використання саме цих препаратів. Так компанія АТ «КИЇВМЕДПРЕПАРАТ» (КМП) здійснює реалізацію своєї продукції – таблеток левоміцетину здебільшого до країн з добросусідськими намірами, та

дальші за розташуванням країни, тому продукцію цієї компанії складніше побачити в українських аптеках.

Також варто зазначити, що ці препарати кожним виробником виробляються за власною документацією, яка, однак, гармонізована з галузевими стандартами, що мають відношення до таблеток левоміцетину. Тому нами було прийнято рішення розглянути основні положення, що включає практика виробництва таблеток левоміцетину.

1.3 Особливості виробництва таблеток хлорамфеніколу

Виробництво препаратів є складним високоорганізованим процесом, метою якого є виробництво чи виготовлення засобу якості якого відповідатиме існуючим вимогам та стандартам. Не виключенням є виробництво таблеток левоміцетину, яке не можна назвати простим та одно векторним.

Як і будь-яку виробництво таблеток схема виробництва таблеток левоміцетину має свої особливості, хоча і підкоряється загальним правилам виробничого процесу, що охоплюють стадії від підготовки сировини до стадії фасування у індивідуальне чи стандартне упакування.

На рисунку 1.2 наведена узагальнена схема на як ми спиралися при розгляді поліпшень виробничого процесу, що відбувався протягом останніх 20-30 років. Такий великий крок у термінах зазначений, тямучо здійснювався перехід від технологічно застарілого обладнання, що не відповідав внутрішнім вимогам Національного галузевого стандарту, через обладнання, що частково відповідало міжнародним вимогам якості та повністю українським, до обладнання використання якого дозволило перейти на рейки сучасного міжнародного стандарту якості готової продукції, через відповідність виробничим вимогам і Технологічному процесу у рамках Належної Виробничої практики. Про що часто свідчать дипломи та сертифікати відповідності та інша документація, що надає можливість реалізації продукції вітчизняних фармацевтичних підприємств лише в Україні, а й далеко за її межами.

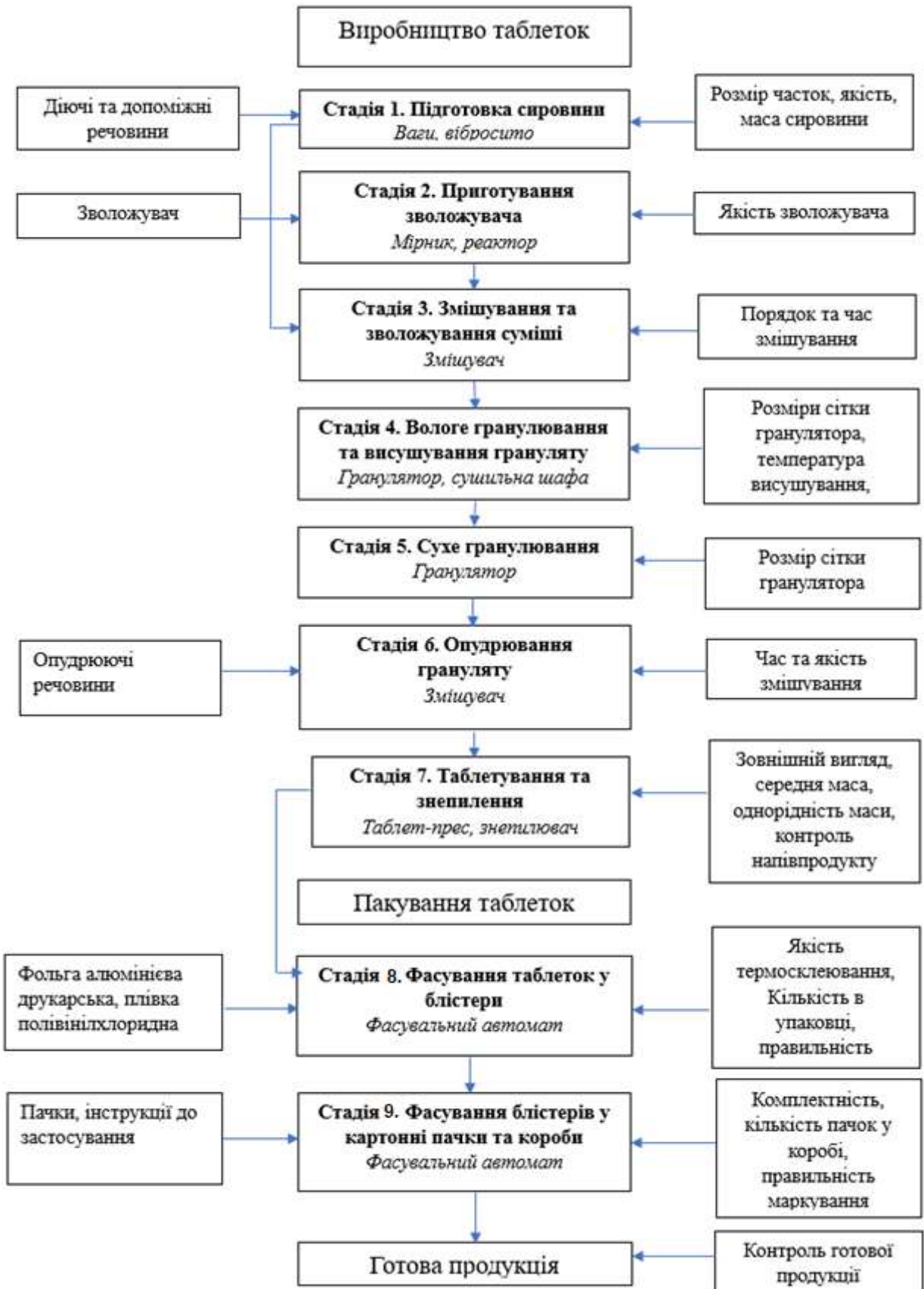


Рисунок 1.2 – Базова технологічна схема виробництва таблеток левоміцетину

Виробництво таблеток левоміцетину відповідно до рисунку 1.2 включає 7 стадій. Частина з цих стадій, дійсно є технологічним процесом пов'язаним з зміною фізичного стану чи геометрії чи інших характеристик активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин та компонентів, що використовуються не лише для формування ЛФ, а й використовуються для одержання проміжних продуктів і які у подальшому будуть відсутні у фінальній формі. Однак своїм завданням ми бачили саме розгляд технологічного обладнання, що використовується у формуванні готового засобу. Тому необхідно було розглянути які є види обладнання для забезпечення того чи іншого виробничого етапу в одержанні нестерильних таблеток левоміцетину у сучасних умовах.

1.2.1 Просіювання

Просіювання це складний процес диференціювання часток за ступенем подрібнення та формою. Розділяти частинки виключно за розмірами не доречно у сучасній технології, тому що існують варіанти технологічних рішень, що ґрунтуються на забезпеченні міцності конструкції таблеток, саме за рахунок формування «пазлу» компонентів, що утворюватимуть щільну структуру, або структуру з певними проміжками, а виконання цього задуму з однакових симетричних частинок не можливе. Причиною неможливості формування готової ЛФ з правильних за геометрією частинок ґрунтується на властивостях самих АФІ та допоміжних речовин. Вони рідко є абсолютно симетричними в розумінні геометричного поняття симетрії. Часто зустрічаються компоненти з анізодіаметричною формою – несхожою не симетричні об'єкти зовсім. [5] Така особливість структури вимагає застосування особливих технологій у просіюванні та подальшій переробці компонентів.

У ході фармацевтичного виробництва необхідно, щоб сировина та її похідні відповідали конкретним фізико-хімічним характеристикам, які визначають технологічні особливості виготовлення лікарських препаратів.

Зазвичай розмірні параметри встановлюються технологічними стандартами, що відносяться до конкретного виробництва. Наприклад, для проведення процесів висушування у киплячому шарі рекомендується, щоб розмір частинок був не менший за 0,1 мм. [6]

Під час подрібнення твердих матеріалів рідко вдається отримати продукт з необхідними розмірами відразу, тому його доводиться фракціонувати та розділяти відповідно до розмірів утворених частинок. У виробництві таблеток різномірність частинок за розміром може спричинити нерівномірність поверхні готового продукту, якщо це не передбачено. На етапі грануляції вибір певної фракції компонентів може поліпшити характеристики готового грануляту. Такий гранулятор, у свою чергу, дозволяє формувати таблеткову масу та готовий лікарський препарат із необхідними характеристиками. Відсутність частинок занадто малого розміру також створює сприятливі умови для забезпечення однорідності поверхні таблеток.

У фармацевтичній промисловості використовують три основні методи розділення сипких матеріалів:

1. Механічна класифікація через сита;
2. Гідравлічна класифікація, яка полягає у відокремленні частинок у воді в залежності від їхньої швидкості осідання;
3. Повітряна класифікація або сепарація, що розділяє тверді частинки в повітрі за їхньою швидкістю осідання після збурювання.

Серед широко використовуваних пристроїв можна виділити обертальні вібраційні сита, вібраційні сита, повітряно-лабіринтні сепаратори, повітряні спіральні сепаратори та інші. Кожен з цих класифікаторів дозволяє отримати масу з розподілом за розмірами із різною продуктивністю. На сьогоднішній день найбільш продуктивними вважаються вібраційні сита, незважаючи на їхні недоліки, такі як значні розміри та велике шумове навантаження. У сучасних умовах фармацевтичного виробництва процеси просіювання є максимально автоматизованими, що дозволяє уникнути або мінімізувати негативний вплив на здоров'я робітників. [5, 6]

Вибір продуктивності сит дуже часто залежить від того на які об'єми розраховано виробництвом.

Варто пам'ятати щоб розсіювання зазвичай буває другим або навіть третім етапом у виробничих процесах. Але може бути і Одним із перших етапів при можливості використання сировини що вже мала попереднє подрібнення. Також можливо використання сировини одержане від інших постачальників, які забезпечили необхідний технологічні характеристики для матеріалів які у подальшому будуть просіюватися та використовуватися з метою виготовлення лікарських форм.

1.2.2 Змішування

Для отримання таблетованої маси, що зазвичай складається з декількох порошкоподібних компонентів, необхідно їх, попередньо, ретельно перемішати. У результаті цього процесу компоненти з різним походженням та фізико-хімічними характеристиками повинні рівно розподілитися, утворюючи таблеткову масу, яка не має відмінностей у складі по всьому об'єму. Цей процес отримав назву "змішування". Однорідність маси чи її гомогенність є важливою з точки зору вимог до якості готового препарату. [7,11-17]

Змішувачі, що застосовуються при виготовленні таблеток, можна класифікувати за декількома параметрами: за характером процесу (відкрите або закрите, періодичне або безперервне); за характером процесу змішування (конвективний або дифузний); за конструкційною ознакою (барабанний із обертальним корпусом, черв'ячно-лопатевий закритий); за способом завантаження (ручне, частково механізоване, автоматизоване та дистанційне); за способом впливу на суміш (гравітаційний та центробіжний). [8, 18-21]

У таблетковому виробництві особливу групу становлять апарати, де, крім змішування, виконується ряд інших технологічних операцій, що спрощують технологічний процес, такі як гранулювання, висушування, опудрювання та інші.

Барабанні змішувачі з обертальним корпусом в широкому вживанні в фармацевтичному виробництві. Вони застосовуються для змішування сипких сухих та помірно зволжених матеріалів. Структура таких змішувачів включає обертальний барабан, всередині якого розміщені лопаті, що забезпечують перемішування та переміщення завантажених матеріалів у барабані.

До переваг барабанних змішувачів можна віднести їхню простоту конструкції, можливість змішувати компоненти без стирання та руйнування форми частинок, економічність та легкість виготовлення. Проте, до недоліків таких змішувачів можна відзначити низьку якість змішування, тривалість циклу та значні габарити.

Черв'ячно-лопатеві змішувачі призначені для змішування як сухих порошкових та гранульованих матеріалів, так і зволжених сипких мас. У них один або декілька роторних змішувальних елементів, а особливістю порівняно з барабанними версіями є наявність додаткових кожухів для охолодження чи нагрівання маси в залежності від технологічних потреб. Недоліками цієї системи є складність обслуговування, особливо при очищенні та заміні робочих елементів.

Стрічкові змішувачі використовуються для змішування сухих та зволжених порошкоподібних та гранульованих матеріалів. Вони представляють собою циліндричний барабан, схожий на барабанні та черв'ячно-лопатеві змішувачі, але відрізняються конструкцією ротору. Недоліками цього типу змішувачів є значна кількість ущільнень, які виникають в окремих елементах змішувача під час приготування сумішей, а також наявність "мертвих зон", де змішування матеріалу практично не відбувається.

Центробіжні змішувачі використовують обертовий корпус як основний робочий елемент. При перемішуванні маса у конічному корпусі, обертаючись при великій швидкості, пересипається через краї та потрапляє у простір між корпусом та обертовим конусом. Змішування матеріалів відбувається у зоні, де розташовані змішувальні лопаті. Недоліками цього типу змішувачів є складність структури та важкість обслуговування.

Планетарна мішалка представляє собою конус, у якому розташована мішалка шнекового типу, що рухається вздовж внутрішнього конусу. Це дозволяє перемішувати матеріал у всьому об'ємі шляхом переміщення його вгору по шнеку. Вивантаження матеріалу відбувається після завершення формування однорідної маси, проте неможливо додавання нових порцій матеріалу до завершення процесу перемішування.

У таблиці 1.2 представлені приклади змішувачів, які використовувалися в Україні до кінця 1990-х та на початку 2000-х років.

Таблиця 1.2

Основні ретроспективні змішувачі в українській фармацевтичній промисловості

Модель	Робочий об'єм, л	Кількість циклів, ц/год	Габаритні розміри, мм			Споживана потужність кВт	Маса, кг
			довжина	ширина	висота		
СМП-200	200×2	4	2400	1950	1250	2,2	2300
СГК-200	200	3	2090	1480	1430	7,5	2695
СМК-50	50	3	1415	1160	1330	4,0	1333
MS-2	200	1,5	2015	2160	4047	5,5	1436
НУ-200	300	1,5	1420	1420	3215	3,0	600
Т-200	200	3	2200	2000	2300	4,0	2000
КМ-70	350	1,5	2400	1000	1330	8,5	2500
МК-400	400	3	3000	3200	2800	15,0	3590

Як демонструє нам таблиця 1.2 [9] все обладнання що використовувалося в Україні на початку 2000-х років та в кінці минулого тисячоліття мала значні габарити, великі витрати по електропотужності та по середню продуктивність.

Всі ці критичні зауваження висловлюються у порівнянні із сучасними технологіями. Де у випадку використання таких площ, які займали названі зразки обладнання можуть бути розташовані декілька вузлів, що будуть здійснювати різні операції пов'язані із технологічним процесом одержання готової лікарської форми.

Висновки до розділу 1.

У результаті проведених ретроспективних досліджень та вивчення особливостей виробництва таблеткових лікарських форм було виявлено специфічну витратну схему одержання твердих лікарських форм левоміцетину, що потребували коректив та осучаснення.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Методи дослідження, використані під час розробки даної теми, базуються на статистичній обробці та методах прогностичного оцінювання можливості використання різних матеріалів та обладнання з них для формування таблеток левоміцетину.

Для проведення досліджень використовувались матеріали, засоби, обладнання та прилади, що були попередньо повірені, мали тому підтвердження з вказівкою термінів актуальності перевірки. Усе обладнання що залучалося до експериментальної роботи використовувалося із дозволу власників та за їх патронажу при участі наладчиків інженерних спеціальностей та технологів фармацевтичного виробництва.

У розділах роботи розглядається сутність основних методів дослідження, використаних для досягнення поставленої мети.

Отримані під час експериментальних досліджень результати групувалися, узагальнювалися у таблицях та піддавалися статистичній обробці методами варіаційної і кореляційної статистики. В процесі дослідження використовувались програмні компоненти та продукти компаній Microsoft, ParaTechCorp. та інших.

2.1 Дослідні матеріали

Матеріали для проведення досліджень включали в себе зразки обладнання, яке застосовується на різних етапах виробничого процесу в різні періоди для отримання таблеток. Аналізувалися каталоги доступного обладнання на вітчизняному фармацевтичному ринку. При проведенні аналізу використовувалися відкриті торговельні площадки, спеціалізовані в наданні допомоги у виробництві засобів важкої механізації для фармацевтичної чи хіміко-фармацевтичної продукції.

Досліджувалися також прилади, що входили до складу виробничих ліній для упакування, дозування, маркування, штрихкодуювання та інших функцій, які забезпечують формування упакування, що відповідає міжнародним

вимогам до якості готової продукції. Обладнання, що використовувалося для створення дослідної апаратурної схеми, мало як вітчизняне, так і закордонне походження, що дозволило розробити схему, яка високо ймовірно може бути використана в реальній фармацевтичній виробничій практиці після адаптації до необхідних показників виробництва.

2.2 Використані методи досліджень

Порівняльний аналіз був основним методом дослідження ефективності застосування різних видів обладнання для отримання продукту з необхідними фармако-технологічними характеристиками в обсягах, визначених виробничою потребою. Порівнювалися показники виробничої здатності відносно компонентів, що забезпечують необхідні технічні та фармако-технологічні характеристики.

Розглядалися можливості модернізації окремих вузлів та агрегатів без зміни основної апаратної частини, яка забезпечує виробництво готового продукту або напівфабрикату, що використовувався б для отримання готового продукту. Вивчалися показники продуктивності при різних ступенях завантаження обладнання. Здійснювалось порівняльне оцінювання технологічної вигідності та економічної доступності обладнання, а також вивчалися відгуки щодо практичного використання такого обладнання у виробничому процесі при отриманні схожих лікарських форм, які досліджувалися у роботі.

Проводився ретроспективний аналіз характеристик обладнання, що застосовувалося для виробництва таблеток та інших ЛФ з левоміцетином виробництво, яких здійснювалося в умовах та на виробничих площах і потужностях одного з сучасних виробничих фармацевтичних підприємств.

Отримані дані оброблялися за допомогою загальних показників статистики, таких як середнє арифметичне значення, яке слугувало вихідною точкою для визначення ефективності чи неефективності застосування різних

видів обладнання з різними видами покриттів, що можуть бути використані у виробництві шипучих лікарських форм твердої консистенції.

Висновки до розділу 2.

Матеріали та методи використані при дослідженні поставлених завдань дозволили оптимально обробити одержані результати при створенні прогностичної версії осучаснення виробництва таблеток левоміцетину з огляду на наявний попит та конкуренцію в умовах обмеженого фармацевтичного ринку препаратів левоміцетину.

РОЗДІЛ 3 ОПТИМІЗАЦІЯ ВИРОБНИЧИХ ПРОЦЕСІ ПРИ ОДЕРЖАННІ ТАБЛЕТОК ЛЕВОМІЦЕТИНУ

Як було вже зазначено, виробництво будь-якого препарату включає в себе виробничі та невиробничі етапи. Виробничі етапи можна розподілити на технологічні та контрольні, а невиробничі - на підготовчі та ті, що призводять до отримання готового препарату, який подається на ринок у вигляді лікарського засобу, запакованого та готового до відпуску.

Ми прийняли рішення ґрунтувати на логічній схемі виробництва таблеток Левоміцетину, яка представлена на рисунку 1.2. Ми розглядали всі зміни, що відбулися у сфері обладнання з метою вдосконалення технології отримання готового засобу. Для цього детально проаналізували окремі сектори виробництва та зміни, що виникли під впливом національної практики виробництва лікарських засобів.

3.1 Транспортування, просіювання та відмірювання компонентів

Розділення підприємства на окремі зони чистоти вимагає виконання маніпуляцій з активними фармацевтичними інгредієнтами та допоміжними компонентами в зонах, що відповідають технічним вимогам за габаритами, можливістю маніпуляції об'єктами, доступом до розвантажувальних та перевантажувальних систем, із запобіганням перехресного контакту з іншими зонами. Перш за все, слід забезпечити можливість вивантаження великих об'ємів матеріалів та інгредієнтів, які будуть використовуватися для виготовлення різних типів лікарських форм. Також слід враховувати, що підприємство може виробляти не тільки один тип продукції, тому важливо уникати контакту різних типів матеріалів для запобігання контамінації та утворення непридатних півпродуктів.

Забезпечення цих вимог можливе шляхом розгалуження періодів надходження різних типів компонентів або розмежування територій, на яких проводяться маніпуляції з компонентами. Однак важливо врахувати, що обрана стратегія може вплинути на площу приміщень та потребу в персоналі

для маніпуляцій з матеріалами та продуктами. Перший варіант дозволяє зберегти обмеженість території та зменшити кількість персоналу, але потребує ретельної обробки приміщень після маніпуляцій з матеріалами. Другий варіант призводить до збільшення площі та кількості персоналу, але спрощує обробку приміщень.

Київські підприємства, часто розташовані поряд із жилими забудовами, а іноді і у нинішніх центральних районах міста. З урахуванням різноманіття лікарських форм, компанії довелося створити окремі зони зберігання для інгредієнтів, що використовуються при виробництві різних лікарських форм. У випадку виробництва лише таблеток Левоміцетину, ми вивчали, як можна полегшити транспортування компонентів та оптимізувати процеси виробництва.

Крім місця розвантаження важливим елементом забезпечення якості є транспортери які забезпечують міграцію спрямованого типу, матеріалів від місця їх зберігання перед використанням, до місць де здійснюється процес їх переробки чи використання з певною робочою метою. Пересування матеріалів здійснюється завдячуючи транспортерам різного типу.

У фармацевтичній промисловості використовують спеціальні транспортери, що відповідають високим стандартам гігієни, безпеки та якості. Основні види транспортерів, що застосовуються в цій галузі, включають [10]:

1. Плоскі транспортери: Вони мають горизонтальну плоску поверхню та використовуються для переміщення контейнерів, коробок, палет та інших продуктів. Для забезпечення стабільності та безпеки транспортування можуть використовуватися спеціальні ролики або ланцюги.

2. Ленточні транспортери: Застосовуються для переміщення контейнерів з фармацевтичними продуктами. Для надійного утримання контейнерів під час транспортування можуть використовуватися спеціальні ролики або металеві пластини.

3. Вібраційні транспортери: Використовуються для розсіювання, сортування та подачі фармацевтичних матеріалів, забезпечуючи рівномірне розподілення на певних поверхнях.

4. Пневматичні транспортери: Використовують струмінь стисненого повітря для переміщення матеріалів, що дозволяє швидко та безпечно транспортувати порошки, гранули та інші дрібні матеріали.

5. Бігові транспортери: Складаються з конвеєрних стрічок, які рухаються великою швидкістю і часто використовуються для перевезення упакованого товару, дозволяючи ефективно переміщати великі об'єми товарів.

6. Спіральні транспортери: Мають спіральну форму і використовуються для переміщення матеріалів по вертикальній площині, особливо корисні у вузьких просторах.

7. Поворотні транспортери: Дозволяють повертати матеріали на 90 або 180 градусів і часто використовуються для зміни напрямку руху на лініях виробництва.

8. Ленточні транспортери: Використовуються для переміщення контейнерів та упаковки з фармацевтичними товарами, забезпечуючи їх надійне утримання за допомогою спеціальних механізмів.

Для забезпечення потрапляння сухих компонентів на переробні станції у практиці виробництва таблеток левоміцетину використовували різні типи ліній з рівнем автоматизації від неавтоматизованих (ручних), до продуктивно автоматизованих, на поточний момент.

На початку 90-х років минулого століття, коли відбувався поступовий перехід від виробництв із залученням значного об'єму персоналу до переходу на автоматизацію виробництва компанії фармацевтичні виробники забезпечувала процес введення АФІ у технологічний процес виробництва таблеток після розвантаження тари – мішків, тюків, контейнерів – тощо із сипким матеріалами у сита вібраційного або іншого типу, залежно від фізико-хімічних характеристик інгредієнтів при

використанні окремо встановлених агрегатів, що, зрізка, поєднувалися стрічковими або спіральними транспортерами. Серед агрегатів для диференціювання та подальшого дозування були типові (рис. 3.1) типи просіювальних систем.



Рисунок 3.1 - Вібраційне сито «МП-800ВС»

На рисунку 3.1 наведено марку вібраційного сита, що використовувалося у фармацевтичній практиці кінця 90-х – початку 2000-х років на більшості пострадянських фармацевтичних підприємств. Автоматизація для таких систем базувалася на забезпеченні дистанційного пуску і використанні електроструму для приведення у рух обладнання. У таблиці 3.1 наведені порівняльні характеристики обладнання для просіювання, які використовувалися попередньо, використовуються зараз та можуть стати у виробничий цикл ближчим часом.

Використання однотипного обладнання створює можливість для підприємства міняти окремі ланки виробництва без тривалої зупинки та інших технічних труднощів, з якими пов'язане виробництво. Особливо це важливо для умов перехідної економіки підприємства та ситуації скрути із можливостями використання сучасного обладнання, яке вартує великих коштів та не є фінальним у ланці переходу на сучасні технології. Оскільки не було жодної доцільності у підприємства, що не має кінцевого розуміння, що за вимоги висуватимуться Належною Виробничою Практикою в Україні. Тому фармацевтичні підприємства приймали обґрунтоване рішення вибору

потужнішого та якіснішого обладнання по відношенню до попередніх зразків. І у 2000-х роках одне з таких підприємств встановило систему прямого завантаження, для позбавлення від необхідності здійснення окремих транспортних дій в межах одного цеху, Станції розвантаження мішків Comi Condor з віброситом моделі S VM900. Зразок подібної моделі наведено на рисунку 3.2. На рисунку наведена світлина, що використовується іншим підприємством. Порівняльна характеристика потужностей даного зразка наведено у таблиці 3.1.



Рисунок 3.2 – Зразок моделі S VM900 компанії Comi Condor

Переваги Моделі S VM900 на фоні МП-800ВС є у функціоналі, а саме:

- Поєднання транспортера та диференціатора з розвантажувачем;
- більша потужність при порівняно нижчих витратах;
- вищий коефіцієнт корисної дії при збереженні площ, що задіяні для розміщення;
- технологічність процесу;
- порівняна легкість обслуговування, шляхом заміни вузлів без повного розбору агрегату;
- використання сучасних матеріалів у структурі обладнання;

- можливість моделювання умов просіювання та транспортування;
- можливість інтеграції у загальну систему електронного управління (підключення до загального пульта управління процесами лінії).

Однак на даному етапі розвитку технологій існують сучасніші моделі з більшим функціоналом та потужностями, які мають компактніші розміри та дозволяють здійснювати більше функцій. Хоча варто розуміти, що більша потужність не завжди економічність, що легко визначити за порівняльною характеристикою, наприклад апарату компанії VAC-U-Max Vacuum Conveing 60 (рис 3.3)



Рисунок 3.3 – Апарат VC (Vacuum Conveing) 60

Таблиця 3.1

Порівняльна характеристика просіювачів

Модель	Робочий об'єм, л	Кількість циклів, ц/год	Габаритні розміри, мм			Споживана потужність кВт	Маса, кг
			довжина	ширина	висота		
МП-800BC	800	3.5	2015	189	166	0,55	1300
SVM900	900	12	1420	1420	3515	0,55	1100
VC 60	60	20	2200	800	3565	0,89	850

Вибір обладнання, як ми вже згадували залежить від потреб, що воно має забезпечувати тому перехід від одного типу чи виду до іншого повинен включати обґрунтування.

3.2 Змішування та змішування із грануляцією компонентів

У розділі 1.3 ми згадували про змішування сипких і зволжених компонентів, які входять до складу таблеток або півпродуктів, що формуються з АФІ та допоміжних речовин.

Змішувачі різних типів використовуються у одержанні таблеток Левоміцетину на декількох стадіях. Відповідності до рисунку 1.2 змішування здійснюється на стадії три з метою формування маси що буде перетворюватися на гранулят і У подальшому формувати Основну масу таблетки. Також змішування відбувається на стадії б яка відповідає опудрюванню грануляту, оскільки також відбувається змішування гранулята з речовинами які будуть надавати таблетки і масі відповідних характеристик для утворення таблеток правильної маси та форми і структури.

Для досягнення мети на обидвох стадіях можуть використовуватися змішувачі, що будуть обережно перемішувати матеріал до утворення маси і з потрібними технологічними характеристиками. Однак у випадку гранулятор необхідно враховувати, що маса попередньо не була перетворена у певну щільну структуру. Матеріал який в подальшому перетворюється на гранули, фактично, є сумішшю компонентів поєднання яких призведе до утворення напівфабрикату, що, по суті, вже, є лікарською формою, яка б при належних умовах могла використовуватися із терапевтичною метою. Однак у більшості випадків такі гранули не можуть бути кінцевим продуктом, оскільки мають ряд ват, що сформовані технологічним завданням, яке не передбачає застосування цих напівфабрикатів, як готового продукту.

У випадку опудрювання гранул маса що утвориться дозволить забезпечити відповідність готової лікарської форми, якою будуть таблетки, вимогам, які висуваються до кожних лікарських засобів, що будуть

застосовуватися у традиційний спосіб із використанням рідини для проковтування. Тому лікарські форми які будуть утворюватися із грануляту, а відповідно допоміжні компоненти, якими будуть опудрюватися гранули повинні забезпечувати можливість готові лікарській формі розчинитися у тій ділянці шлунково-кишкового тракту, для якої вони призначені із вивільненням оптимальної терапевтичної дози активного фармацевтичного інгредієнта чи інгредієнтів у заплановані терміни. Саме для цього необхідно забезпечити належне змішування компонентів розподіл, яких сформує фармако-технологічні характеристики готового лікарського засобу, що відповідатиме вимогам державної фармакопеї України або іншим стандартам, дотримання яких повинно бути здійснене.

На стадії три поставлена мета досягається шляхом використання змішувачів при використанні вологи що дозволяє сформувати пластичну масу, яка у подальшому зможе бути перетворена на гранулят і з необхідними характеристиками. Для виконання цього функціонального завдання окремі підприємства наприкінці 1990-х років почали використовувати гранулятори типу СМ-150 виготовлений у Маріуполі – батьківщини важкого машинобудування (рис3.4).



Рисунок 3.4 – Гранулятор СМ-150

Із 2000-х років на таких виробничих ланках здійснювалася модернізація та встановленого змішувач-гомогенізатор YC-SMGD-600 (рис. Б.1), який спростив процес уодноріднення маси, але прибрав із стадії грануляцію. Таке технічне рішення ґрунтувалося на негативнім досвіді застосування комбінованого але малоефективного знаряддя для одержання грануляту належної якості. У таблиці 3.2 наведено порівняльні характеристики двох названих систем, що знайшли своє застосування у різні роки на сучасних фармацевтичних підприємствах для яких існує альтернативна заміна у більш сучасній версії змішувача порівнянні характеристики якого також наведені у таблиці 3.2.

Оптимальне змішування яке може бути забезпечено моноприладом не завжди може бути відповідним тим характеристикам, що висувається до кінцевого продукту сьогоднішнім. Тому для забезпечення конкурентоздатності та високої якості готових лікарських засобів доречним є періодичне переоснащення обладнання з метою поліпшення результатів виробництва. Крім того необхідно розуміти, що з часом обладнання, що використовувалося втрачає підтримку виробника, що спричинено неможливістю підтримки або недоречністю здійснення підтримки одного приладу, за умов, що всі решта вже зняті з експлуатації. У наше століття швидких змін та модернізацій, те що було виготовлено вчора післязавтра вже буде вважатися застарілим, тому необхідно оновлювати парк обладнання.

Таблиця 3.2

Порівняння потужностей обладнання для змішування маси для формування гранул

Модель	Робочий об'єм, л	Кількість циклів, ц/год	Габаритні розміри, мм			Споживана потужність кВт	Маса, кг
			довжина	ширина	висота		
CM-150	150	4	600	600	1750	8,1	200
YC-SMGD-600	600	8	2400	2400	4420	9,3	4600

Дані таблиці 3.2 свідчать, що ефективність здійснюваних дій на грануляторі змішувачі CM-150 дозволяють протягом години обробити 600 л

матеріалу перетворивши його на гранули циліндричної форми з діаметром від 2 до 5 мм, Залежно від типу матриці що встановлена на гранулятор. Водночас новіший гранулятор дозволяє обробити протягом години 4800 л, оскільки вимірювання ведеться в об'ємних одиницях грануляту, хоча саме обладнання займає площу у декілька разів більшу ніж більш старе обладнання. Крім габаритних особливостей також необхідно врахувати що енерговитрати на здійснення маніпуляцій із гранулятом для більш нового обладнання в рази менше по відношенню до витрат які будуть використовуватися чи здійснюватися для обладнання см 150 на поточному етапі розвитку технологічної науки обладнання компанії YENCHEN MACHINERY не потребує заміни та оптимізації, оскільки є сучасним, а його модернізація може здійснюватися шляхом заміни окремих вузлів та агрегатів, оскільки компанія на поточний момент активно реалізує аналогічне.

3.3 Доведення грануляту до стандартних показників

Для трансформації зволоженого грануляту, який утворюється на початковому етапі, в матеріал, який не втрачатиме своїх властивостей під час зберігання чи транспортування між апаратами, необхідно провести процес висушування. Відомо, що зволожена маса має еластичні властивості, що може призводити до злипання окремих частинок в більш грубі маси, які в подальшому стають важкими для перетворення в інші форми лікарських препаратів. Таким чином, цей етап грануляції не є завершальним перед утворенням готової лікарської форми.

Висушування матеріалу є критичним кроком для поліпшення його фармако-технологічних характеристик. Цей процес дозволяє видалити зайву вологу, зменшити еластичність та забезпечити необхідний ступінь сухості, щоб матеріал міг бути легко оброблений та зберігатися без втрати якості.

Для виконання процесу висушування можна використовувати різноманітні типи сушарок, при цьому необхідно враховувати можливість руйнування активних фармацевтичних інгредієнтів чи допоміжних речовин

під впливом різних факторів, які можуть бути відрегульовані. Раніше для висушування використовувалися сушарки із псевдозрідженим шаром, зокрема моделі СП-30 виробництва пензенського заводу, яке було введено в експлуатацію ще в 1975 році. Проте це обладнання втратило актуальність через труднощі його обслуговування та старіння елементів.

Відомо, що технологія висушування в киплячому або псевдозрідженому шарі є ефективною, але у даному випадку виявилися проблеми з руйнацією гранул Левоміцетину та втратою дози активного фармацевтичного інгредієнту. Цей недолік міг бути усунений за допомогою додавання додаткових доз активних фармацевтичних інгредієнтів, але це ускладнювало процес.

У зв'язку із змінами в економічній ситуації та переходом до міжнародних стандартів якості, компанія вирішила використовувати більш сучасне обладнання для мінімізації втрат. Таким чином, була введена в експлуатацію вакуумна горизонтальна сушильна шафа СВ 2000 виробництва товариства "Рива Сталь" з міста Київ. Це обладнання було впроваджено на початку 2000-х років і залишається в експлуатації до сьогоднішнього часу. Технологічні характеристики останнього приладу наведені у таблиці 3.3. Вакуумна шафа СВ-2000 призначена для проведення досліджень та висушування зразків в умовах технічного вакууму з максимальним тиском 0,002 бара. Максимальна температура нагрівання досягає 200 °С. Процес нагрівання в шафі здійснюється за допомогою передачі тепла через полицю.[22]

Таблиця 3.3

Технічні характеристики сушильної шафи СВ 2000

Характеристика	Значення
1	2
Діапазон температур від 5 °С вище кімнатної до, °С	200
Дискретність завдання температури, °С	1
Максимальна корисна площа завантаження, м ² .	22,7070

1	2
Вага шафи (без завантаження), кг	3600
Внутрішній об'єм камери, л	2200
Розміри камери (ШхВхГ), мм	4500×2500×6500
Діапазон вимірювань вакууметра	-1 ... 0 бар
Ціна поділки вакууметра	50 мбарів
Клас точності вакууметра	1.6
Штуцер під'єднання вакууму (діаметр, мм)	12
Штуцер подавання інертного газу (діаметр, мм)	12
Граничне значення вакууму	5 мбарів
Напруга живлення, В	380 В, 50 Гц
Номінальна потужність, Вт	45000

Фактично дана сушильна шафа (СВ-2000) є окремою «кімнатою», що дозволяє здійснювати висушування значних об'ємів гранулята або інших матеріалів та форм, що відповідають технічним можливостям приладу.

Нажаль порівняльну характеристику із машиною СП-30 проводити складно, чи недоречно в наслідок використання даним агрегатом дизельгенеруючих потужностей, що й було однією з істотних причин відмови від застосування даного обладнання. Історія висушування на вітчизняних підприємствах мала проміжні етапи використання інших систем висушування, чие застосування у постійному форматі не знайшло ефективного варіанту.

У виробничих потужностях СВ2000 існує потенціал, оскільки завантаження цього обладнання, левоміцетином у форматі гранул та таблеток (при необхідності) використовує потужність лише на 50 з невеличким %. Розвиток енергозберігаючих технологій дозволив модернізувати обладнання компаній «Рива-Сталь» лише у сегменті малих об'ємів, наприклад, такого обладнання як СВ-150, СВ-300 тощо. Однак таке обладнання має нижчу

продуктивність у порівнянні з СВ2000, тому використання його на заміні не доречне. Пошук Альтернативного рішення на ринку машинобудівельної галузі, що опікується питанням сушильної техніки не дало результатів на жодній з міжнародних чи вітчизняних торговельних площ, тому СВ2000 лишається оптимальним для даного виробництва.

3.4 Формування грануляту належної якості

На попередньому етапі було детально описано процеси змішування та формування проміжного грануляту, який використовується для подальшого отримання високоякісних півпродуктів, що є основою для виготовлення таблеток Левоміцетину. Незважаючи на готовність грануляту із циліндричною формою та діаметром від 2 до 5 мм, такі розмірні характеристики не вважаються прийнятними якісними показниками.

Для досягнення необхідних характеристик грануляту використовувався гранулятор виробництва компанії «Натабел» з міста Маріуполь моделі ГР-400. Цей гранулятор був експлуатований в період з 1997 по 2003 рік. Після цього його замінила система, що складалася з ротаційного млина Romill та змішувача Zanchetta. Використання цих компонентів дозволяло створити масу високої якості, яка слугувала основою для подальшої формування таблеткової маси.

Використання системи декількох приладів для забезпечення належного ступеню подрібнення компонентів що будуть складати таблеткову масу може бути доволі ефективним та виступати альтернативою утворення гранулятор з характеристиками які не відповідають технологічним вимогам наступного обладнання що буде використовуватися для формування. Розглядати порівняння гранулятора з двома окремими приладами можна за показниками що характеризують вихід готового продукту. Також систематизація порівнянь можлива за енерговитратами, які будуть здійснюватися для досягнення поставленої мети. Іншою ознакою є кількість продукту що буде одержана в результаті переробки за період часу, який буде не потрібен для досягнення граничної величини розміру часток, після якої їх можна вважати такими що

придатні для подальшої експлуатації чи формування напівфабрикатів. Саме за цими показниками ми її здійснили порівняння у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Порівняльна характеристика приладів на стадії змішування

	ГР-400	млина Romill та змішувача Zanchetta
Пропускна здатність за 1 годину, кг	400	600<
Витрати енергії за повний виробничий цикл, кВт	12	6+3
Час між повторним використанням (без урахування санобробки)	60 хв	5 хв>

Особливістю гранулятора ГР-400 є можливість здійснення сухої грануляції компонентів що потребують ущільнення та додавання до них опудрюючих речовин, які будуть забезпечувати фармако-технологічні характеристики. Використання млина та змішувача як системи елементів що задіяні при одержанні однорідної маси що буде піддаватися таблетуванню дозволяє формувати однорідну масу як за вмістом так і за розмірними характеристиками, чого важко досягти при сухому гранулюванні з опудрюванням, оскільки частина матеріалу який здійснюється опудрювання буде втрачатися.

Крім того важливою перевагою млина Romill та змішувача Zanchetta є те, що вони можуть бути об'єднані у єдину систему комунікації підприємства та приєднуватися до єдиної мережі що контролює виробничі процеси дистанційно, що важливо при здійсненні виробництва при участі або під керуванням елементів штучного інтелекту, що є сучасною тенденцією розвитку промисловості і не лише фармацевтичної.

3.5 Дозування та формування таблеток

Здійснення виробництва таблеток без використання машин, які можуть сформувати таблетку певного розміру, виглядає незвичайно. Саме тому використання таблет-пресів різних типів є необхідним засобом для формування таблеток з належним дозуванням, форми та органолептичних характеристик, які є типовими для даного типу твердої лікарської форми.

Одноматричні таблет-преси є ефективними засобами для малосерійного виробництва, здатні отримати одну таблетку за короткий цикл виробництва. Вони можуть бути обладнані активуючими приводами різних типів, від ручної тяги до електродвигуна.

У велико серійному виробництві виробника таблеток Левоміцетину застосування одноматричних таблет-пресів було припинено наприкінці 90-х років минулого століття. Раніше використовувалося декілька одноматричних пресів для отримання невеликої кількості важких стандартизованих таблеток. Введення барабанних або револьверних таблет-пресів позначило значний прогрес у швидкості та якості виробництва таблеток. Один з перших прогресивних револьверних таблет-пресів, який застосовувався у виробництві Левоміцетину, був Manesty B4 або B44 (рис. 3.5).



Рисунок 3.4 - Таблетковий прес Manesty B4

ВВ4 є складовою лінійки планшетних пресів від Manesty і відрізняється високою надійністю, простотою експлуатації та міцністю для виробництва різноманітних таблеток за доступною ціною. Завдяки концепції ВВ4, клієнти можуть виготовляти планшети у різноманітних формах. Простий доступ до всіх зон машини та гладкі поверхні гарантують швидке та ефективне очищення та налаштування.

Основні характеристики виробничого процесу включають:

- Висота машини: 1850 мм
- Розміри (площа підлоги): 1053 x 1006 мм
- Вага машини: 1150 кг
- Продуктивність: 70 000-210 000 таблеток на годину
- Кількість станцій: 35
- Максимальний діаметр планшета: 16 мм
- Максимальна глибина заповнення: 17,5 мм
- Робочий тиск: 65 кН

Як гарантує власник бреду компанія Bosch - його компактні розміри дозволяють встановлювати його в будь-яких виробничих зонах за мінімальними вимогами до займаної площі. У комплекті йде захисний кожух для забезпечення безпеки. Модель ВВ4 широко використовується як у фармацевтичній, так і в нефармацевтичній промисловості [23].

Однак його потужності на початку 2000-х років із зростанням попиту стало недостатньо і було встановлено Таблетковий прес ІМА PREXIMA 300, ІМА S.p.A., Італія чия потужність при рівних розмірних характеристиках та вимогах до умов експлуатації дозволяло активну заміну без значного переоблаштування. Переоблаштування вимагалося за загальними правилами Національної практики GMP. Крім того необхідно було враховувати тенденції по переоблаштуванню підприємств під сучасні екологічні вимоги та норми техніки безпеки робочого місця, що у останньої моделі має певну перевагу над попередніми зразками.

Prexima 300 (рис.3.5) від IMA Active - це таблетувальна машина середньої продуктивності, заснована на впізнаній концепції Comprima. Вона забезпечує повне відокремлення між обробними та механічними зонами завдяки спеціально розробленим ущільненням та захисту. Окрім цього, конструкція має високу доступність: зона обробки повністю доступна при відкритті зовнішніх дверей, і доступ до підвалу машини потрібен лише для обслуговування.



Рисунок 3.5 – Демо-зразок таблеткового пресу Prexima 300

Підтримка стискання Prexima 300 ґрунтується на трьох колонах, які з'єднані двома міцними чавунними конструкціями. Стискаючі ролики вбудовані в ці конструкції та підтримуються з обох боків, забезпечуючи надійність попереднього та основного стискання до 100 кН. Обертовий кронштейн у верхньому механічному відсіку дозволяє швидко та легко знімати башту.

Система НМІ (інтерфейсу людини та машини) керує оператором крок за кроком під час кожного етапу вилучення башти. Також, Prexima обладнана ХІМА НМІ, який отримав нагороду «Design Award» за зручність використання та стратегічну роль у підвищенні ефективності операторів. Що дозволяє стверджувати його високу безпечність та ефективність експлуатації.

Порівняльна характеристика, що дозволяє оцінити фактичні відмінності таблеткових пресів Manesty B4 та Manesty B4 наведена у таблиці 3.5

Таблиця 3.5

Особливості різних моделей таблеткових пресів револьверного типу

Технічні дані	Manesty B4	Prexima 300
Тип штампу	ВВ	ВВ
Тип інструменту	В	В
Кількість прес-станцій	30	41
Максимальний діаметр таблетки (мм)	13	13
Максимальне заповнення матриці (мм)	17,5	19
Максимальний вихід (таблетки/година)	90000	295200
Максимальне зусилля пресування (кН)	65	100
Максимальне зусилля ущільнення (кН)	20	100
Максимальна встановлена потужність (кВт)	12,24	13,5
Стандартна напруга	380V 50Hz	400V (+/- 10%) 50-60 Hz

Як зазначено у таблиці за всіма показниками Prexima 300 переважає Manesty B4. Звичайно і по потужностях які витрачаються для забезпечення функціоналу перша модель витратніша. Однак максимальний вихід таблеток за годину у Prexima 300 переважає опонента більший як у три рази . Крім того маса може бути спресована із більшим зусиллям, що дозволяє сформувати більш міцні таблетки або вирішити питання часу розчинення при використанні у бік збільшення або механічної пролонгації , що може зменшити гостре токсичне ураження від активного фармацевтичного інгредієнта який виділяється з часом.

Таким чином можна стверджувати, що Prexima 300 є кращим вибором у порівнянні з Manesty B4, хоча межі покращенню не існує.

3.6 Фасування та пакування

Ще одним аспектом осучаснення є заміна систем пакування на сучасних підприємствах і перехід від ручного чи півавтоматичного, до повністю автоматизованого пакування з витісненням людського фактору, як критичною ознакою можливості непередбачуваних наслідків.

Використання ручної праці, в умовах вітчизняного ринку послуг та оплати не є високовартісним, як факт. Однак наслідки недолугого пакування, причиною якого може бути абсолютизований людський фактор, або критична ситуація на самому підприємстві, або постійні повітряні небезпеки із якими и стикаємося постійно можуть значною мірою погіршити якість пакування та маркування, що залежить від дій персоналу задіяного на пакувальній ділянці.

Звичайно повністю відмовитися від участі людини у виробничих процесах пакування неможливе. Оскільки, навіть, найсучасніші моделі пакувального обладнання лійній блістерування та картонажу періодично потребують втручання людини. Наприклад, при заміні постачальника матеріалів для пакування. Але це є професійним та обмеженим інженерним втручанням без повномасштабного застосування виключно ручної роботи.

У 2000-х роках на ринку України з'явилися сучасні зразки повністю автоматизованих ліній MediSeal GmbH, Німеччина (рис. 3.6)



Рисунок 3.6 – Фасувальна лінія на базі моделі CP600 Картонажна машина MediSeal мод. P3000 з машиною для перевірки ваги HC та машиною пакування в поліетиленову плівку PEWO-pack 250 Compact

Така система має ряд переваг у порівнянні з півавтоматичними пакувальними системами, а саме:

1. Висока продуктивність у сегменті машин з однією та двома робочими доріжками - це свідчить про те, що система розрахована на велику кількість операцій чи високий обсяг виробництва. Дві робочі доріжки можуть забезпечити ще більшу продуктивність.

2. Блок попереднього натягу alu-alu, керується натисканням кнопки – це може бути автоматизований процес для натягування матеріалу упаковки, і його керування може бути здійснюватися простими операціями, такими як натискання кнопки.

3. Висока ефективність – це загальний показник того, наскільки добре система виконує свої функції. Висока ефективність може означати економію часу та ресурсів.

4. Транспортувальна система без форматних частин та накопичувальних жолобів - це вказує на простоту конструкції та зменшення шансів на виникнення проблем при роботі.

5. Прості інструменти без механічних модифікацій – це означає, що обслуговування та обслуговування системи є легкими та не потребує складних механічних втручань.

6. Версії з роликовою або пластинчастою запайкою – це вказує на те, що існують різні конфігурації апарату для різних потреб, наприклад, роликова або пластинчаста запайка для різних видів упаковки.

Загалом, такі характеристики вказують на те, що CP600 є сучасною, ефективною та високопродуктивною у сегменті упакування з врахуванням різних можливостей конфігурації для різних вимог клієнтів. І застосування такої частини пакувальної лінії значно пришвидшує та спрощує виробничі пакувальні процеси та підвищує якість лікарського препарату, що і є головною метою виробництва, у нашому випадку, таблеток левоміцетину на сучасному фармацевтичному підприємстві в карні, що потребує постійного забезпечення попиту на вказаний препарат. Наведений вище перелік переваг доповнюється

легкістю та одноступінчастістю пакування індивідуального – первинного блістерного упакування в картонні коробки, як індивідуального, так і серійного форматів. Тобто використання такої частин пакувальної лінії, як картонажна машина MediSeal P3000 дозволяє повністю відійти від необхідності застосування переривного виробничого циклу, що зменшує навантаження на енерговитрати.

Розгляд окремих апаратів, ліній, вузлів, моделей цехового розміщення має сенс при здійсненні порівняння з виявленням переваг та недоліків та здійснення корекції прогалів.

3.7 Узагальнене порівняння обладнання у виробництві таблеток Левоміцетину

Для проведення порівняння ми відібрали позиції, що вказують на витратну складову з огляду на необхідність залучення АФІ, допоміжних речовин та води для формування напівфабрикатів та готового препарату.

Нами не враховувалися габаритні розміри обладнання, а застосовувався аналіз саме виробничої потужності для одержання однакової кількості продукту на кожній із стадій одержані результати для заміненого обладнання наведені у таблиці 3.6, а для нового у 3.7

Таблиця 3.6

Дані для одержання серії таблеток левоміцетину на давнішому обладнанні

Назва	Кількість	Потужність кВт	Коефіцієнт використання	Термін роботи, год.	Витрата енергії кВт•год
1	2	3	4	5	6
Ваги	5	$6 \cdot 10^{-3}$	0,2	20	0,12
Вібросито МП-800BC	1	0,55	0,8	3	1,65
Змішувач см-150	1	3,6	0,9	2,5	8,1
Сушарка СП-30	50	9,3	0,9	50	28,0

Продовження таблиці 3.6

1	2	3	4	5	6
Гранулятор ГР-400	5	20,4	0,9	5	102,0
Таблетковий прес Manesty B4	1	4,8	0,8	15	57,6
Знепилювач	1	2,5	0,9	15	33,75
Пакувальна лінія - стіл	3	1,5	1,0	72	108,0
Загалом	69	182,5			338,92

Використання новішого обладнання не завжди є економічнішим, однак потужність і витрати не завжди призводять до матеріальних втрат, що робить оновлення доцільним.

Таблиця 3.7

Дані для одержання серії таблеток левоміцетину на новому обладнанні

Назва	Кількість	Потужність кВт	Коефіцієнт використання	Термін роботи, год.	Витрата енергії кВт•год
Ваги	5	$6 \cdot 10^{-3}$	0,2	20	0,12
Вібросито SVM900	1	0,55	0,3	0,5	0,55
Сушарка гранулятор УС-SMGD-600	1	4,2	0,4	1,1	9,3
Сушарка СВ-2000	1	7,5	0,8	5	60
Млина Romill та змішувач Zanchetta	1+1	1,5+2,5	0,8	2+1,5	39,72
Прехіма 300	1	5,0	0,8	4	60
Знепилювач	1	2,5	0,9	15	33,75
Фасувальна лінія на базі моделі CP600	1	35	0,35	2,5	30,625
Картонажна машина MediSeal мод. P3000	1	25	0,5	2,5	22,3
Загалом	14	54,1			278,665

Результати порівняю двох схем минулої та модернізованої мають значні відмінності. На перевагу запропонованої нами свідчить економічність по енерговитратам, що буде у 1,5 рази меншою у порівнянні з більш архаїчною організацією виробництва та скорочення термінів виробництва майже у 4 рази. Така модель (рис. 3.7) робить виробництво продуктивнішим за менші терміни та при менших витратах.

Висновки до розділу 3.

Застосування сучасних досягнень технології та інженерної думки може перетворити кожне виробництво на ефективне за умов спокійної оптимізації, не виключенням є і виробництво таблеток левоміцетину.

ВИСНОВКИ

Гуртуючись на відкритих даних про використання обладнання в Україні та за її межами було вивчено досвід організації виробничої лінії для одержання таблеток левоміцетину.

Аналіз структури виробництва твердих лікарських форм левоміцетину дозволив визначити неоптимізовані ділянки виробничих ліній для таблеток левоміцетину, на підґрунті відкритих джерел.

Спираючись на аналітичні дані продуктивності обладнання для формування таблеток було запропоновано коректну модель лінії, виробництва таблеток левоміцетину з доступного в Україні обладнання

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ НАУКОВИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Іванюк А.В., Шумейко М.В. Вдосконалення процесу виробництва таблеток левоміцетину/ 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.
2. Іванюк А.В., Шумейко М.В., Полова Ж.М. Перспективна модернізації виробництва таблеток левоміцетину /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. 343-344.
3. Oong GC, Tadi P. Chloramphenicol. [Updated 2023 Jul 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555966/>
4. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Chloramphenicol. 2017 Jan 24. PMID: 31643435.
5. Syroeshkin AV, Uspenskaya EV, Pleteneva TV, Morozova MA, Zlatskiy IA, Koldina AM, Nikiforova MV. Mechanical Transformation of Compounds Leading to Physical, Chemical, and Biological Changes in Pharmaceutical Substances. ScientificWorldJournal. 2018 Dec 13;2018:8905471. doi: 10.1155/2018/8905471. PMID: 30643492; PMCID: PMC6311245.
6. Deli M, Ndjantou EB, Ngatchic Metsagang JT, Petit J, Njintang Yanou N, Scher J. Successive grinding and sieving as a new tool to fractionate polyphenols and antioxidants of plants powders: Application to *Boscia senegalensis* seeds, *Dichrostachys glomerata* fruits, and *Hibiscus sabdariffa* calyx powders. Food Sci

Nutr. 2019 Apr 22;7(5):1795-1806. doi: 10.1002/fsn3.1022. PMID: 31139393; PMCID: PMC6526627.

7. Watson CJ, Whitley JD, Siani AM, Burns MM. Pharmaceutical Compounding: a History, Regulatory Overview, and Systematic Review of Compounding Errors. *J Med Toxicol.* 2021 Apr;17(2):197-217. doi: 10.1007/s13181-020-00814-3. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33140232; PMCID: PMC7605468.

8. Bakri B, Weimer M, Hauck G, Reich G. Assessment of powder blend uniformity: Comparison of real-time NIR blend monitoring with stratified sampling in combination with HPLC and at-line NIR Chemical Imaging. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Nov;97(Pt A):78-89. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.10.002. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26455421.

9. Гридасов В.І. та ін. Г83 Фармацевтичне і медичне товарознавство: Посіб. для студ. вищ. навч. закл. / В. І. Гридасов, Л. М. Оридорога, О.В. Вин'ник.— Х.: Вид'во НФАУ; Золоті сторінки, 2002.— 160 с.

10. Roberts AG. The Structure and Mechanism of Drug Transporters. *Methods Mol Biol.* 2021;2342:193-234. doi: 10.1007/978-1-0716-1554-6_8. PMID: 34272696; PMCID: PMC8542452.

11. Gaikwad, S.S., Kshirsagar, S.J. Review on Tablet in Tablet techniques. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci* 9, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43088-019-0027-7>

12. Meka VS, Yee P, Sheshala R. Identification of pharmaceutical excipient behavior of chickpea (*cicer arietinum*) starch in gliclazide immediate release tablets. *Acta Pol Pharm.* 2016 Mar-Apr;73(2):469-78. PMID: 27180440.

13. Vercruyssen J, Peeters E, Fonteyne M, Cappuyns P, Delaet U, Van Assche I, De Beer T, Remon JP, Vervaet C. Use of a continuous twin screw granulation and drying system during formulation development and process optimization. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015 Jan;89:239-47. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.12.017. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25528462.

14. Yang B, Wei C, Yang Y, Wang Q, Li S. Evaluation about wettability, water absorption or swelling of excipients through various methods and the correlation between these parameters and tablet disintegration. *Drug Dev Ind Pharm.* 2018 Sep;44(9):1417-1425. doi: 10.1080/03639045.2018.1453519. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29557692.
15. Newman A, Zografi G. Perspectives on the Wetting of Solids in Pharmaceutical Systems. *Pharm Res.* 2023 Mar 24. doi: 10.1007/s11095-023-03491-3. Epub ahead of print. PMID: 36964300.
16. Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Investigation into the Solid-State Properties and Dissolution Profile of Spray-Dried Ternary Amorphous Solid Dispersions: A Rational Step toward the Design and Development of a Multicomponent Amorphous System. *Mol Pharm.* 2018 Sep 4;15(9):3796-3812. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00306. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30020788.
17. Butreddy A. Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate as an exceptional polymer for amorphous solid dispersion formulations: A review from bench to clinic. *Eur J Pharm Biopharm.* 2022 Aug;177:289-307. doi: 10.1016/j.ejpb.2022.07.010. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35872180.
18. Zhang J, Guo M, Luo M, Cai T. Advances in the development of amorphous solid dispersions: The role of polymeric carriers. *Asian J Pharm Sci.* 2023 Jul;18(4):100834. doi: 10.1016/j.ajps.2023.100834. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37635801; PMCID: PMC10450425.
19. Poka MS, Milne M, Wessels A, Aucamp M. Sugars and Polyols of Natural Origin as Carriers for Solubility and Dissolution Enhancement. *Pharmaceutics.* 2023 Oct 30;15(11):2557. doi: 10.3390/pharmaceutics15112557. PMID: 38004536; PMCID: PMC10675835.
20. Mehta S, De Beer T, Remon JP, Vervaet C. Effect of disintegrants on the properties of multiparticulate tablets comprising starch pellets and excipient granules. *Int J Pharm.* 2022 Jan 17;422(1-2):310-7. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.11.017. Epub 2011 Nov 11. PMID: 22102283.

21. Hong Y, Liu G, Gu Z. Recent advances of starch-based excipients used in extended-release tablets: a review. *Drug Deliv.* 2016;23(1):12-20. doi: 10.3109/10717544.2014.913324. Epub 2014 May 15. PMID: 24833274.
22. <https://ua.all.biz/uk/>
23. <https://www.outsourcing-pharma.com/Suppliers/Manesty>

ДОДАТКИ



Рисунок А.1 – Сертифікат учасника конференції



Рисунок Б.1 - YC-SMGD-600 (YENCHEN MACHINERY)



Рисунок Б.2 – Вакуумна сушарка ВС-200 «Рива-Сталь»

		Загрузка - выгрузка ручная.	
ТП.2. Таблетирование.			
"ТФ"16. Таблеточный пресс	I	н/сталь чугун, сталь Х18Г, Х12М	ГОСТ 5980-73. Тип РТМ-41 М2В. Изготовитель: Ждановский завод технологического оборудования, г. Жданов. Производительность 85,3-363 $\frac{\text{тыс.т.}}{\text{час}}$, мощность главного привода 4 квт. Габаритные размеры: площадь основания - - 950x950 мм, высота /с бункером/- 1640 мм; масса - не более 2000 кг. Напряжение питания: /220/380+10 %/В, /220/380-5 %/ В. Диаметр таблеток: 8; 9; 10; 11; 12 мм. Глубина заполнения матрицы: 7 + 17 мм. Усилия пресования - 100 кН. Частота вращения ротора 13 + 55 об/мин. Загрузка - выгрузка ручная.

Рисунок Б.3 – Зразок документації на таблетпрес, що використовувався до 1997 року

SUMMERY

Levomycesin medications are employed in the treatment of infectious ailments such as typhus, paratyphoid, salmonellosis, dysentery, and similar conditions. Belonging to the amphenicol class, this systemic antibacterial agent is accessible in solid dosage forms and internal use solutions, as well as local use formulations. Its primary benefit lies in its broad spectrum of activity and notable effectiveness, setting it apart from many newer antibiotics of advanced classes. Moreover, the utilization of modern-generation antibiotics demands consideration of the substantial rise in potential side effects stemming from their use, the incorporation of supplementary components, and alterations in the technological process of drug production.

The goal of our work was analysis and optimization with the determination of optimal equipment for the production of solid dosage forms (SDF), using Levomycesin tablets as an example.

The development of topic materials was carried out by performing the following tasks:

- Studying the experience of using and producing chloramphenicol tablets in Ukraine and the world;
- Determination of the specifics of the technology for obtaining chloramphenicol preparations at a modern pharmaceutical enterprise;
- Development of an optimized model for the production of chloramphenicol tablets for the needs of domestic pharmaceutical production.

Based on open data on the use of equipment in Ukraine and abroad, the experience of organizing a production line for receiving chloramphenicol tablets was studied.

Analysis of the structure of the production of solid dosage forms of chloramphenicol allowed to identify non-optimized areas of production lines for chloramphenicol tablets, based on open sources.

Conclsion. Based on the analytical data of the productivity of the equipment for the formation of tablets, a correct model of the line for the production of chloramphenicol tablets from the equipment available in Ukraine was proposed