

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ІННОВАЦІЙНИХ
ОСВІТНІХ ТЕХНОЛОГІЙ
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЙ

ДОПУСТИТИ ДО ЗАХИСТУ
Завідувач випускової кафедри
_____ М.М. Барановський
« ____ » _____ 20__ р.

ДИПЛОМНА РОБОТА

(ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА)

ВИПУСКНИКА ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ МАГІСТРА
ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «ФАРМАЦЕВТИЧНА БІОТЕХНОЛОГІЯ»

**Тема: «Удосконалення технології виробництва лікарського засобу
Гліцин»**

Виконавець: студентка групи 204м Кирилова Анастасія Олександрівна

Керівник: к.т.н., доцент Решетняк Людмила Расулівна

Консультант з розділу «Охорона праці»:

Павлиш В. Д.

Консультант з розділу
«Охорона навколишнього середовища»:

Бовсуновський Є. О.

Нормоконтролер:

Лазарев В. Г.

Київ 2020

НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет екологічної безпеки, інженерії та технологій

Кафедра біотехнології

Спеціальність: 162 «Біотехнології та біоінженерія»,

ОПП «Фармацевтична біотехнологія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач випускової кафедри

_____ М.М. Барановський

« ____ » _____ 20__ р.

ЗАВДАННЯ

на виконання дипломної роботи

Кирилова Анастасія Олександрівна
(П.І.Б випусника)

1. Тема роботи «Удосконалення технології виробництва лікарського засобу Гліцин» затверджена наказом ректора від «16» листопада 2019 р. № 2390/ст.
2. Термін виконання роботи: з «14» жовтня 2019р. по «29» грудня 2019 р.
3. Вихідні дані роботи: основні вимоги до фармацевтичної розробки лікарських засобів; особливості технології отримання таблеток; вплив технології отримання лікарського засобу на його якість.
4. Зміст пояснювальної записки: ВСТУП; РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД; РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ; РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ; РОЗДІЛ 4. ОХОРОНА ПРАЦІ; РОЗДІЛ 5. ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА; ВИСНОВКИ; СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ; ДОДАТКИ.
5. Перелік обов'язкового ілюстративного матеріалу: 22 таблиць, 16 рисунки, 3 додатки.

6. Календарний план-графік

№ з/п	Завдання	Термін виконання	Підпис керівника
1	Літературний огляд та збір інформації за темою дипломної роботи	14.10.19–28.11.19	
2	Написання основної частини	29.11.19–13.12.19	
3	Формулювання висновків та рекомендацій	13.12.19–17.12.19	
4	Оформлення роботи	24.12.19–14.01.20	
5	Перевірка дипломної роботи керівником	15.01.20–20.01.20	
6	Кінцеве оформлення роботи	20.01.20–31.01.20	
7	Захист дипломної роботи	03.02.2020	

7. Консультація з окремих розділів:

Назва розділу	Консультант (посада, П.І.Б.)	Дата, підпис	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Охорона праці	ст. викладач Павлиш В.Д.		
Охорона навколишнього середовища	к.т.н., доцент Бовсуновський Є. О.		

8. Дата видачі завдання « 20 » листопада 2019 р.

Керівник дипломної роботи:

_____ (підпис керівника)

Решетняк Л. Р.

_____ (П.І.Б.)

Завдання прийняв до виконання:

_____ (підпис випускника)

Кирилова А. О.

_____ (П.І.Б.)

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка до дипломної роботи «Удосконалення технології виробництва лікарського засобу Гліцин»: 130 с., 16 рис., 22 табл., 77 літературних джерела, 3 додатки.

Об'єкт дослідження: технологія отримання лікарського засобу Гліцин.

Предмет дослідження: лікарський засіб Гліцин в таблетках.

Мета дипломної роботи: удосконалити технологію отримання лікарського засобу Гліцин.

Методи дослідження: під час виконання роботи використовувалися фізико-хімічні, фармако-технологічні, математичні, мікробіологічні.

Результати магістерської роботи рекомендується використовувати під час промислового виробництва лікарського засобу.

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ, ЛІКАРСЬКИЙ ПРЕПАРАТ, ТЕХНОЛОГІЯ, АКТИВНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ІНГРЕДІЄНТ, ДОПОМІЖНА РЕЧОВИНА, ВОЛОГЕ ГРАНУЛЮВАННЯ, МЕТОД ВОЛОГОГО ГРАНУЛЮВАННЯ У ВСЕВДОЗРІДЖЕНОМУ ШАРІ

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	7
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	11
1.1. Загальна характеристика та класифікація амінокислот.....	11
1.2. Фізико-хімічні властивості та добування амінокислот	13
1.3. Біологічна роль амінокислот	17
1.4. Характеристика гліцину.....	21
1.5. Характеристика лікарського засобу ГЛІЦИН	24
1.6. Біосинтез гліцину та його біологічна роль	28
1.7. Характеристика сублінгвальних препаратів.....	31
1.8. Фармацевтична розробка. Основні принципи та мета.....	32
1.9. Висновки до розділу.....	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	37
2.1. Об`єкти дослідження.....	37
2.1.1. Характеристика промислових продуцентів.....	37
2.1.2. Умови культивування та поживні середовища	41
2.2. Методи дослідження	44
2.2.1. Методи контролю процесу культивування.....	44
2.2.2. Фармако-технологічні методи дослідження.....	49
2.3. Методи аналізу якості ЛП Гліцин.....	56
2.3.1. Супровідні домішки	56
2.3.2. Кількісне визначення	58
2.3.3. Мікробіологічна чистота	58

2.4. Висновки до розділу	59
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	60
3.1. Ферментація та очищення гліцину	60
3.2. Технологія промислового виробництва лікарського засобу Гліцин	62
3.3. Технологічні аспекти створення твердих лікарських форм: від субстанції до препарату.....	66
3.4. Аналіз допоміжних речовин, що входять до складу Гліцин.....	72
3.5. Матриця проведення експерименту.....	81
3.6. Напрацювання лабораторної серії ЛЗ Гліцин.....	86
3.7. Висновки до розділу	97
РОЗДІЛ 4. ОХОРОНА ПРАЦІ	98
4.1. Небезпечні та шкідливі виробничі фактори у технологічній лабораторії фармацевтичного підприємства.....	98
4.2. Технічні та організаційні заходи для зменшення рівня впливу небезпечних та шкідливих виробничих факторів у технологічній лабораторії фармацевтичного підприємства	100
4.2.1. Розрахунок рівня запиленості в технологічній лабораторії.....	105
4.3. Забезпечення пожежної і вибухової безпеки у технологічній лабораторії фармацевтичного підприємства.....	108
4.4. Висновки до розділу	110
РОЗДІЛ 5. ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА.....	111
5.1. Енергоефективність фармацевтичного підприємства.....	111
5.2. Розрахунок екологічно-економічного ефекту	112
5.3. Висновки до розділу	117
ВИСНОВКИ.....	118
СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	119
ДОДАТКИ.....	127

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

GMP (Good Manufacturing Practice) – Належна виробнича практика

АНД – аналітично-нормативний документ

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛЗ – лікарські засоби

ЛП – лікарський препарат

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ГЛЗ – готовий лікарський засіб

ЛС – лабораторна серія

ЛФ – лікарська форма

ДПС – дослідно-промислова серія

ПС – промислова серія

МКЯ ГЛЗ – методи контролю якості готового лікарського засобу

НД – нормативний документ

СЗ – стандартний зразок

ВСТУП

Актуальність теми. В даний час хвороби судин і нервової системи є дуже поширеними. Темп життя дуже швидкий і люди постійно знаходяться в умовах стресу та напруження, а це призводить до виникнення неврозів, депресій, порушення сну, загального виснаження організму в цілому та зниження працездатності. Саме тому препарати гліцину широко призначаються лікарями та мають великий попит в аптеках міста.

Гліцин є регулятором обміну речовин, нормалізує й активує процеси захисного гальмування в центральній нервовій системі, зменшує психоемоційну напругу, підвищує розумову працездатність, володіє ГАМК-ергічною, α_1 -адреноблокуючою, антиоксидантною, антитоксичною дією, регулює діяльність глутамінових рецепторів, за рахунок чого препарат здатний підвищувати розумову працездатність і зменшувати вегето-судинні розлади. Також гліцин полегшує засипання, нормалізує сон і зменшує виразність загально мозкових розладів при ішемічному інсульті й черепно мозковій травмі [1].

Гліцин також назначають при різних функціональних та органічних захворюваннях нервової системи, станах з підвищеною збудливістю та емоційною нестабільністю. Призначається дітям і дорослим при лікуванні астенічних станів, вегето-судинної дистонії, для підвищення розумової працездатності (як засіб, що поліпшує розумові процеси та здатність сприймати і запам'ятовувати інформацію), при психоемоційному напруженні, підвищеної дратівливості, депресивних станах, для нормалізації сну, як засіб, послаблює потяг до алкоголю, що зменшує явища абстиненції; при різних функціональних і органічних захворюваннях нервової системи (порушення мозкового кровообігу, інфекційні захворювання нервової системи, наслідки перенесених черепно-мозкових травм, перинатальні та інші форми енцефалопатії, у тому числі алкогольного походження) [1].

Препаратами, що здобули найбільшу популярність у використанні залишається тверда лікарська форма - таблетки. Введення таблеток відбувається

перорально. Пероральний шлях застосування є одним із видів ентерального шляху введення лікарських засобів, до якого відносяться також сублінгвальне, буккальне та ректальне введення лікарських засобів. При сублінгвальному шляху введення всмоктування починається досить швидко, препарати виявляють загальну дію, обминають печінковий бар'єр, не вступають у контакт з хлористоводневою кислотою шлунка і ферментами травного каналу. Цей шлях найпростіший і найзручніший для хворого, а також не вимагає умов стерильності. Крім цього, знижується частота виникнення небажаних побічних дій лікарських засобів [2].

Гліцин входить до складу різних лікарських засобів, представлених на сучасному фармацевтичному ринку. Відомі лікарські засоби на основі гліцину у вигляді таблеток по 100 мг – ГЛІЦИН, Гліцин-здоров'я, Гліцисед.

Оскільки досі значну частину фармацевтичного ринку України займають закордонні лікарські препарати (ЛП), виробництво вітчизняних ліків залишається актуальним. Удосконалення технології виробництва є економічно вигідним, так як від технології отримання продукту залежить його якість і ціна для кінцевого споживача [3].

Існуючий метод отримання ЛЗ Гліцину має низку істотних недоліків, таких як велика кількість обладнання, що експлуатується під час процесу, погіршується час розпадання таблеток, затрата великої кількості персоналу і ресурсів. Цей спосіб отримання лікарського засобу призводить до значного збільшення собівартості таблеток [3].

Актуальним є пошук технології отримання лікарського засобу, яка б була економічно-вигідною і простою, а також задовольняла б усім вимогам стандартів на готовий лікарський засіб.

Мета роботи – удосконалити технологію отримання лікарського засобу Гліцин в таблетках.

Завдання роботи полягало у вирішенні таких задач:

1. Проаналізувати діючу технологію виробництва лікарського засобу Гліцин в таблетках.

2. Удосконалити технологію отримання лікарського засобу Гліцин в таблетках.

3. Підібрати оптимальний склад компонентів лікарського засобу Гліцин для лікування захворювань нервової системи.

Об'єкт досліджень – технологія отримання лікарського засобу Гліцин.

Предмет досліджень - лікарський засіб Гліцин в таблетках.

Методи досліджень – фізико-хімічні, фармако-технологічні, математичні, мікробіологічні.

Наукова новизна. Уперше запропоновано оновлений склад таблеток з використанням технології вологої грануляції у псевдозрідженому шарі.

Практичне значення отриманих результатів. Експериментальним підтвердженням доцільного використання оновленого складу таблеток з використанням технології вологої грануляції у псевдозрідженому шарі стали порівняльні дослідження розпадання розробленого і референтного препарату. Отримані результати дозволяють використовувати технологію в промислових масштабах.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Загальна характеристика та класифікація амінокислот

Амінокислоти — органічні сполуки, які одночасно містять у своєму складі аміно- ($-NH_2$) та карбоксильну ($-COOH$) групи. Амінокислоти є мономерними одиницями білків, у складі яких залишки амінокислот з'єднані пептидними зв'язками. Більшість білків побудовані із комбінації дев'ятнадцяти «первинних» амінокислот, тобто таких, що містять первинну аміногрупу, і однієї «вторинної» амінокислоти або імідокислоти (містить вторинну аміногрупу) проліну, що кодуються генетичним кодом. Їх називають стандартними або протеїногенними амінокислотами. Крім стандартних в живих організмах зустрічаються інші амінокислоти, які можуть входити до складу білків або виконувати інші функції [4].

У залежності від того, до якого атому вуглецю приєднана аміно-група, амінокислоти поділяються на α -, β -, γ - і тощо. α -атомом вважається той атом карбону, до якого приєднана карбоксильна група, якщо біля нього ж розташована й аміногрупа, така амінокислота називається α -амінокислотою. Якщо аміногрупа приєднана до наступного (β) атому карбону, це буде β -амінокислота і так далі. Всі протеїногенні амінокислоти є α -амінокислотами [4].

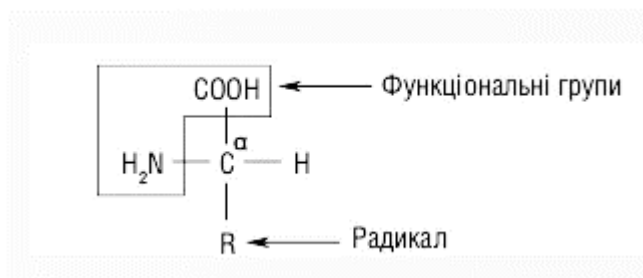


Рис.1.1. Загальна формула амінокислот.

Амінокислоти класифікуються кількома способами залежно від ознаки, за якою відбувається їх розподіл на групи. Прийнято три класифікації амінокислоти:

- **структурна** — за хімічною будовою радикалу;
- **електрохімічна** — за кислотно-основними властивостями;
- **біологічна** (фізіологічна) — за ступенем незамінності амінокислоти для організму людини [4].

Амінокислоти за хімічною будовою поділяються на:

- Амінокислоти аліфатичні (ациклічні) залежно від кількості аміно- і карбоксильних груп поділяються на моноаміномонокарбонові, діаміномонокарбонові, моноамінодикарбонові, діамінодикарбонові. Залежно від наявності тієї чи іншої групи в радикалі аліфатичні амінокислоти підрозділяють на гідрокси-, сірко-, амідовмісні та ін.

- Циклічні амінокислоти поділяють на ароматичні (карбоциклічні) та гетероциклічні, до яких належать також імінокислоти [4].

За електрохімічними (кисотно-основними) властивостями амінокислоти поділяють на три групи:

- кислотного характеру — з додатковими карбоксильними групами в боковому радикалі (моноамінодикарбонові кислоти: аспарагінова і глютамінова);
- основного характеру — діаміномонокарбонові: лізин і аргінін, а також гістидин;
- нейтральні — решта амінокислот [4].

Сучасна раціональна класифікація амінокислот ґрунтується на полярності радикалів, їх здатності до взаємодії з водою за фізіологічних значень рН ($\approx 7,0$). Вона містить 4 групи амінокислот:

- неполярні (гідрофобні), бокові радикали яких не мають спорідненості з водою. До них належать аланін, валін, лейцин, ізолейцин, метіонін, пролін, фенілаланін, триптофан;
- полярні (гідрофільні) незаряджені — гліцин, серин, треонін, цистеїн, тирозин, аспарагін, глютамін;
- полярні негативно заряджені — аспарагінова і глютамінова кислоти;

- полярні позитивно заряджені — лізин, аргінін, гістидин [4].

За біологічним (фізіологічним) значенням амінокислоти поділяють на три групи:

- **незамінні**, які не можуть синтезуватися в організмі з інших сполук, тому мають обов'язково надходити з харчовими продуктами (їх для людини вісім: треонін, метіонін, валін, лейцин, ізолейцин, лізин, фенілаланін, триптофан);

- **напівзамінні** амінокислоти можуть утворюватися в організмі, але в недостатній кількості, тому частково необхідна їх наявність у білках їжі (для людини таких три: аргінін, тирозин, гістидин);

- **замінні** амінокислоти синтезуються в організмі в достатній кількості з незамінних амінокислот та інших сполук. До них належить решта з 20 протеїногенних амінокислот [4].

1.2. Фізико-хімічні властивості та добування амінокислот

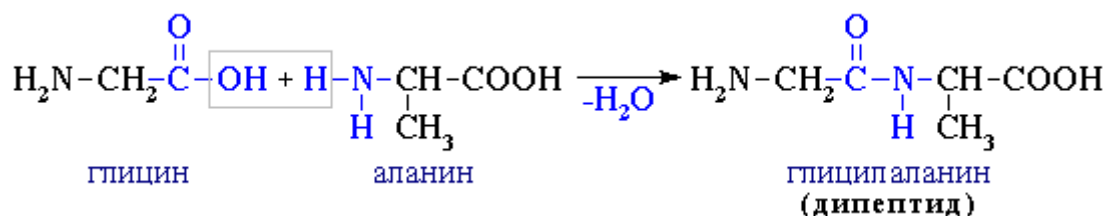
Фізичні властивості. α -Амінокислоти являють собою кристалічні речовини, що не мають чітких температур плавлення та розкладаються при температурі вищій 200 °С. Вони не розчинні в неполярних органічних розчинниках, але помітно розчинні у воді. У кристалічному стані та водних розчинах амінокислоти знаходяться у вигляді біполярних іонів (цвіттер-іонів, внутрішніх солей) [5]. Можливість утворення останніх пов'язана з амфотерністю амінокислот, зумовленою наявністю в їх молекулі кислотної (COOH) і основної (NH₂) груп. У водному розчині амінокислоти існують у вигляді рівноважної суміші, яка складається з цвіттер-іонів, катіонної та аніонної форм.

Положення такої рівноваги істотно залежить від рН середовища: в сильно кислому середовищі (рН 1-2) переважає катіонна форма, в сильно лужному (рН 13-14) — аніонна.

Якщо розчин амінокислоти помістити в електричне поле, то в кислому середовищі молекули переміщуються до катода (катіонна форма), а в лужному — до анода (аніонна форма). Проте, для кожної амінокислоти існує характерне значення

pH, при котрому молекули не переміщуються в електричному полі. При цьому значенні pH, званому ізоелектричною точкою (pI), амінокислота знаходиться у вигляді цвіттер-іонів і в цілому електронейтральна. Ізоелектрична точка залежить від співвідношення кількостей кислих і основних груп у молекулі: pI кислих амінокислот має значення менше 7, тому що в кислому середовищі стримується іонізація другої карбоксильної групи та, відповідно, pI основних амінокислот знаходиться в області більшій 7, бо в лужному середовищі стримується протонування другої аміногрупи [5].

Хімічні властивості. Хімічні властивості амінокислот визначаються наявністю двох протилежних за властивостями функціональних груп (карбоксильна група і аміногрупа), що входять до складу амінокислот, що надає їм амфотерні властивості (властивості і кислоти, і підстави одночасно). Так, амінокислоти вступають в хімічну реакцію з підставами і спиртами, при цьому утворюються хімічні сполуки, аналогічні продуктам реакції карбонових кислот з лугами і спиртами - солі та складні ефіри. Як основи, амінокислоти легко взаємодіють з кислотами, при цьому утворюються солі [6].



Хімічні властивості амінокислот дозволяють їм взаємодіяти один з одним, але така взаємодія відрізняється від звичних реакцій. В результаті хімічних реакцій можуть утворюватися сполуки з великим числом амінокислотних залишків - поліпептиди. Група атомів - CO - NH, що входять до складу амінокислот, називається пептидною групою, а зв'язок між атомами азоту і вуглецю - пептидний зв'язок або амідний зв'язок. Завдяки цим зв'язкам залишки амінокислот з'єднуються в молекулах білків і деяких волокон (наприклад, в капроні) [6].

Способи отримання. Основними способами отримання амінокислот є методи мікробіологічного (лізин, треонін, валін) і хімічного (метіонін, триптофан, фенілаланін) синтезу, однак частину дефіцитних амінокислот можна отримувати із застосуванням ферментативних методів (метіонін), екстракції (цистин, тирозин) та генної інженерії (лізин, треонін) [6].

У промислових масштабах амінокислоти отримують:

- Гідролізом сировини природного походження, що містить білок.
- Хімічним синтезом.
- Мікробіологічним синтезом.
- Біотрансформацією попередників амінокислот за допомогою мікроорганізмів або виділених з них ферментів (хіміко-мікробіологічний метод) [7].

Раніше методами гідролізу (кислотним, лужним, ферментативним) отримували амінокислоти виключно для фармацевтичних і наукових цілей. Технологія отримання амінокислот за рахунок гідролізу білків економічно не вигідна, тому і не набула широкого поширення [7].

На другому місці за обсягом виробництва амінокислот знаходиться хімічний синтез. Основним недоліком хімічного синтезу є отримання суміші амінокислот, що складається з ізомерів D- і L-форми [7].

Найбільш перспективний і економічно вигідний спосіб одержання амінокислот – це мікробіологічний синтез. Обсяги виробництва амінокислот у світі перевищують декілька мільйонів тон на рік [7], при цьому шляхом мікробіологічного синтезу отримують більше 70%. Головна перевага даного способу полягає в можливості отримання амінокислот на основі поновлюваної сировини. Мікробіологічним способом лізин одержують в Японії (Ajinomoto Co, Kyowa Nokko), США (ADM, хіміко-мікробіологічний спосіб), Німеччині (Degussa-Huels, BASF), Нідерландах, Великобританії, Китаї, Індонезії. Промислове виробництво амінокислот стало можливим після відкриття здатності деяких мікроорганізмів виділяти в культуральне середовище значні кількості певної амінокислоти. Найчастіше для мікробіологічного синтезу амінокислот використовують ауксотрофні мутантні штами, які отримують методами звичайної селекції або генної

інженерії. Це штами, що належать до роду *Brevibacterium*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Arthrobacter*.

Для культивування штамів мікроорганізмів при виробництві амінокислот як джерела вуглецю використовують найбільш доступні вуглеводи – глюкозу, сахарозу, рідше – фруктозу і мальтозу. Для зниження вартості поживного середовища в якості джерел вуглецю використовують і вторинну сировину – бурякову мелясу, молочну сироватку, гідролізати крохмалю, сульфідні луги. В якості джерел азоту використовують сечовину, солі амонію (сульфати і фосфати). Для успішного росту мікроорганізми потребують стимуляторів росту, в якості яких виступають кукурудзяні та дріжджові екстракти, солодові паростки, гідролізати висівки і дріжджів, вітаміни групи В. У поживне середовище додають деякі макро- та мікроелементи: Р, Са, Mg, Mn, Fe та ін. На процеси біосинтезу істотно впливає аерація. Мікробіологічний спосіб отримання амінокислот заснований на здатності мікроорганізмів синтезувати всі L-амінокислоти, а в певних умовах – забезпечувати їх «надсинтез» [7].

З метою отримання чистих препаратів амінокислот застосовують промислові технології одноступінчастого і двоступінчастого синтезу. При одноступінчастому синтезі в промислових культиваторах вирощують ауксотрофні мутанти. Після завершення робочого циклу їх вирощування проводять відділення культуральної рідини від клітин мікроорганізмів, згущення культуральної рідини та отримання з неї товарного продукту з високою концентрацією синтезованої амінокислоти.

При двоступінчастому синтезі, спочатку отримують попередника (часто найбільш дешевим хімічним синтезом), а потім, за допомогою ферментів, що виробляються мікроорганізмами, відбувається перетворення попередника в амінокислоту і при цьому утворюється тільки L- форма [8].

У мікробіологічного синтезу є свої переваги і свої недоліки. З одного боку, в ньому мало стадій і використовується відносно універсальне обладнання. З іншого боку, мікроорганізми чутливі до найменшої зміни умов культивування і за звичайних умов концентрація цільового продукту не висока, тому необхідно постійно витримувати оптимальні технологічні параметри ферментації і

збільшувати робочі об'єми реакторів. Значний інтерес до такого способу одержання амінокислот, зумовлений перш за все тим, що мікроорганізми утворюють амінокислоти в біологічно активній L-формі, високими техніко-економічними показниками в порівнянні з іншими способами, а також можливістю організації в межах одного підприємства виробництва як кормових препаратів, так і особливо чистих амінокислот, придатних до використання в харчовій і фармацевтичній промисловості [8].

Хіміко-мікробіологічний метод отримання амінокислот – це хімічний синтез речовини-попередника з подальшою Біотрансформацією ферментними системами відповідних штамів мікроорганізмів. Метод перспективний для отримання амінокислот, біосинтез яких з традиційних вуглецевих субстратів ускладнений або взагалі неможливий. Основна відмінність мікробіологічної ферментації від хіміко-мікробіологічного методу полягає у використанні не окремих виділених, а всіх ферментів мікроорганізмів [8].

Вивчення механізму метаболічних процесів мікроорганізмів-продуцентів дає змогу забезпечити оптимальні умови культивування та склад середовищ для підвищення продуктивності за синтезом біомаси і вмістом необхідних амінокислот.

Виробництво амінокислот включає такі технологічні стадії :

- Приготування поживного середовища.
- Культивування мікроорганізмів.
- Виробнича ферментація.
- Виділення амінокислоти:
 - Мікрофільтрація.
 - Випарювання нативного розчину.
 - Кристалізація та відділення технічних кристалів.
 - Сушіння кристалів.
- Пакування готового продукту [8].

1.3. Біологічна роль амінокислот

Біологічна роль амінокислот, передусім, полягає в їх участі в обміні речовин в живому організмі. Крім того, амінокислоти беруть участь в синтезі білку (входять до складу білкових молекул) і є складовою нуклеїнових кислот. Біологічна роль амінокислот також виражається в підтримці на постійному рівні рН.

Розглядати біологічні властивості амінокислот і їх роль окремо від білків не зовсім правильно, оскільки ці речовини тісно пов'язані один з одним. Амінокислоти мають пластичну властивість, тобто за рахунок протеїнів забезпечують формування усіх органів. Будь-яка тканина людського організму (сполучна, нервова, м'язова або епітеліальна) на 80% складається з білків [9].

Ще одна біологічна властивість амінокислот полягає в тому, що усі речовини, які відповідають за передачу нервового імпульсу, здебільшого складаються саме з білків. Отже, у разі їх дефіциту організму загрожують серйозні проблеми з боку нервової системи [9].

Деякі амінокислоти беруть участь в процесах біосинтезу глікогену в печінці. При їх відсутності певні хімічні реакції будуть порушені, внаслідок чого можуть виникнути порушення в організмі.

Не рахуючи вищезгадані біологічні властивості амінокислот, слід зазначити ще одну не менш важливу їх властивість, яка полягає в підтримці біосинтезу багатьох гормонів. Для їх біосинтезу потрібні азотисті з'єднання, у разі дефіциту яких організму погрожують серйозні наслідки, обумовлені неправильною роботою багатьох органів [10].

Амінокислоти входять до складу спортивного харчування і комбікорми. Амінокислоти застосовуються в харчовій промисловості в якості смакових добавок, наприклад, натрієва сіль глютамінової кислоти [10].

До складу природних білків – біополімерів – входять як мономерні залишки приблизно 20 різних α -L-амінокислот. Всі інші амінокислоти в складі тканин тварин, рослин та мікроорганізмів (більше 200) існують у вільному стані та у вигляді коротких пептидів чи комплексів з іншими органічними речовинами.

Знання будови та хімічних властивостей α -L-амінокислот необхідні для розуміння їх реакційної здатності, перетворень та біологічної активності в організмі

людини в нормі та патології, застосування в клінічній практиці для діагностики та лікування [10].

Порушення обміну ароматичних (фенілаланін, тирозин) та розгалужених (валін, лейцин, ізолейцин) α -L-амінокислот в організмі людини пов'язані із генетичними дефектами ферментів їхнього метаболізму (спадкові порушення). Наприклад, накопичення фенілаланіну в крові пов'язано з захворюванням, при якому спостерігається затримка розумового та фізичного розвитку дитини (фенілкетонурія), накопичення тирозину (альбінізм) також впливає на розвиток дитини (ряд ензимопатій — I, II, III тироземія). За статистичними даними відомо, що приблизно у 45 % дітей проявляється фенілкетонурія, у 35 % — тироземії, у 5 % немовлят на 7-15 день життя проявляється хвороба кленового сиропу (лейциноз). Діагностування і лікування даних патологій повинно проводитися з раннього віку дитини, що призупинить затримку загального розвитку та важких психічних порушень [10].

Амінокислоти знаходять широке застосування в якості харчових добавок. Наприклад, на лізин, триптофан, треонін і метіоніном збагачують корми сільськогосподарських тварин, додавання натрієвої солі глютамінової кислоти (глютамату натрію) надає ряду продуктів м'ясний смак. У суміші або окремо амінокислоти застосовують у медицині, у тому числі при порушеннях обміну речовин і захворюваннях органів травлення, при деяких захворюваннях центральної нервової системи (γ -аміномасляна і глютамінова кислоти, ДОФА) [10]. Амінокислоти використовуються при виготовленні лікарських препаратів, барвників, в парфумерної промисловості, у виробництві миючих засобів, синтетичних волокон і плівки і т. д.

Для господарських та медичних потреб амінокислоти отримують за допомогою мікроорганізмів шляхом так званого мікробіологічного синтезу (лізин, триптофан, треонін); їх виділяють також з гідролізатів природних білків (пролін, цистеїн, аргінін, гістидин). Але найбільш перспективні змішані способи отримання, що суміщають методи хімічного синтезу і використання ферментів.

Отже, біологічні функції амінокислот наступні:

- синтез цілого комплексу біологічно важливих речовин в організмі людини для його оптимального росту і розвитку;
- виконання будівельних обов'язків в тілі людини, стимуляція його діяльності;
- активізація розумових здібностей, координації, підтримка імунної системи;
- допомога в розпаді холестерину, переробка зайвих жирових тканин в енергію;
- запобігання захворювань нирок, печінки, органів кишкового і травного тракту;
- виконання антидепресантичних, глікогенних дій;
- амінокислоти сприяють регенерації тканин, захищають людський організм від втоми;
- стимулювання роботи мозку, поліпшення пам'яті, зір;
- заповнення недостатня кількість глюкози;
- допомога в розвитку м'язових клітин, утворення колагену, зберігають молодість організму;
- швидке загоєння ран, порізів та інших видів травм [10].

Амінокислоти знайшли самостійне застосування в якості лікарських засобів. Нижче наводиться їх коротка фармакологічна характеристика.

Глутамінова кислота стимулює процеси окислення в організмі, сприяє знешкодженню та виведенню з організму аміаку, активує синтез ацетилхоліну і АТФ, є медіатором, стимулюючим передачу збудження в синапсах ЦНС. Застосовується головним чином при лікуванні захворювань центральної нервової системи: епілепсії, реактивних станів, що протікають з явищами виснаження і депресії, церебральних паралічів, хвороби Дауна та ін [11].

Метіонін - незамінна амінокислота, необхідна для підтримки зростання і азотистого балансу організму, має ліпотропні дією, підвищує антитоксичну функцію печінки. Застосовують метіонін для лікування і попередження захворювань і

токсичних уражень печінки, а також при хронічному алкоголізмі, цукровому діабеті, атеросклерозі і інші [11].

Орнітин знижує концентрацію аміаку в плазмі крові, сприяє нормалізації кислотно-лужної рівноваги в організмі. Призначають для лікування гепатиту, цирозу печінки, печінкової енцефалопатії, печінкової коми, уражень печінки алкогольного генезу [11].

Гістидин - незамінна амінокислота, в організмі піддається декарбоксілюванню з утворенням гістаміну. Гістидину гідрохлорид запропонований для лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, а також атеросклерозу [11].

Гліцин - центральний нейромедіатор гальмівного типу, надає заспокійливу дію, покращує метаболічні процеси в тканинах мозку. Рекомендований як засіб, що послаблює потяг до алкоголю, зменшує явище абстиненції у хворих на хронічний алкоголізм [11].

Цистеїн бере участь в обміні речовин кришталика ока і запропонований для затримки розвитку катаракти і просвітління кришталика при початкових формах катаракти [11].

Таурин сприяє поліпшенню енергетичних процесів в організмі, в ЦНС грає роль гальмівного нейромедіатора, має протисудомну активність. Однією з характерних особливостей таурину є його здатність стимулювати репаративні процеси при дистрофічних порушеннях сітківки ока, травматичних ураженнях тканин ока [11].

Цитрулін - амінокислота, яка бере участь в біосинтезі сечовини в орнітіновому циклі. Сприяє нормалізації обміну речовин і активації неспецифічних захисних факторів організму. Застосовується для симптоматичної терапії функціональної астениї (при перевтомі, втоми, в післяопераційному періоді, у спортсменів і т.п.) [11].

1.4. Характеристика гліцину

Гліцин (амінооцтова кислота, аміноетанова кислота) - найпростіша аліфатична амінокислота, єдина амінокислота, яка не має оптичних ізомерів. Гліцин почали виробляти вже кілька десятиків років тому. Його продукують зі сполучної тканини сільськогосподарських тварин.

Гліцин, як проста амінокислота для початку проводиться в організмі людини, де він є у всіх клітинах, особливо високо його вміст в нервових клітинах головного мозку. У фармацевтичній промисловості організовано повне синтетичне його виробництво [13].

Гліцин входить до складу багатьох білків і біологічно активних сполук. З гліцину в живих клітинах синтезуються порфірини і пуринові основи [13].

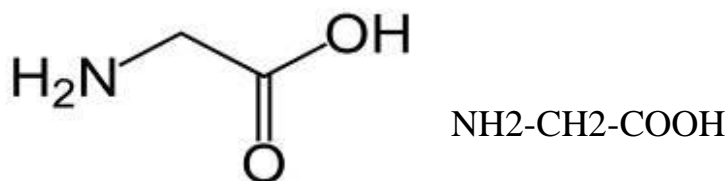


Рис.1.2. Хімічна формула.

Гліцин також є нейромедіаторної амінокислотою (це біологічно активні хімічні речовини, за допомогою яких здійснюється передача електричного імпульсу нервової клітини через синоптичні простір між нейронами). Рецептори до гліцину є в багатьох ділянках головного мозку і спинного мозку і надають «гальмівне» вплив на нейрони, зменшують виділення з нейронів «збуджуючих» амінокислот, таких, як глутамінова кислота, і підвищують виділення гаммааміномасляної кислоти [13].

Бере активну участь в забезпеченні киснем процесу утворення нових клітин. Є важливим учасником вироблення гормонів, відповідальних за посилення імунної системи. Ця амінокислота є вихідною речовиною для синтезу інших амінокислот, а також донором аміногрупи при синтезі гемоглобіну і інших речовин. Гліцин дуже важливий для створення сполучних тканин; в анаболічній фазі потреба в цій амінокислоті підвищується. Недолік її викликає порушення структури сполучної тканини. Підвищене споживання гліцину знижує вміст ферменту катепсину D і в

катаболічних ситуації перешкоджає розпаду білків. Він сприяє мобілізації глікогену з печінки і є вихідною сировиною в синтезі креатину, найважливішого енергоносія, без якого неможлива ефективна робота м'язів. Гліцин необхідний для синтезу імуноглобулінів і антитіл, а отже, має особливе значення для роботи імунної системи. Недолік цієї амінокислоти веде до зниження рівня енергії в організмі. Гліцин також сприяє прискореному синтезу гіпофізом гормону росту. Природні джерела гліцину: желатин, яловичина, печінка, арахіс, овес [13].

У нормі організм виробляє достатньо гліцину. Потреба в ньому сильно збільшується, коли відбувається загальне виснаження при фізичних навантаженнях і стресі. В такому випадку доцільно приймати гліцин.

Брак гліцину можна заповнити продуктами. У цьому питанні допомагають тільки медикаменти.

У медичній сфері гліцин часто використовується як ноотропний препарат. Речовина також включено до складу стерильного розчину, який застосовують в урологічній сфері при проведенні хірургічних процедур [14].

Виробники препаратів гліцину позиціонують таблетки як м'яке заспокійливе. Можна справедливо стверджувати, що це одне з безпечних і дієвих засобів, що налагоджують мозковий метаболізм [14].

Лікувальні властивості гліцину:

- зняття тривоги, заспокоєння, зниження депресії;
- ослаблення побічних дій протисудомних препаратів і нейролептиків;
- використовується як додатковий засіб при лікуванні залежності від наркотиків і алкоголю, полегшує абстинентний синдром;
- слабкий транквілізуючий і седативний ефект;
- ноотропну дію;
- сприятливий вплив на пам'ять [1].

Відомо, що медики нерідко поєднують з даної амінокислотою ряд вітамінів з групи В.

Завдяки позитивному впливу гліцину на ЦНС, нормалізації обміну речовин і психоемоційної сфери, збільшення продуктивності мислення, амінокислота міститься в ноотропні препарати Церебролізин.

Нашим організмом виробляється близько 3 мг гліцину щодоби. А ззовні організм отримує ще від 1.5 до 3 г амінокислоти. Деякі вчені вважають, що людям не вистачає такої кількості гліцину. Для достатнього вироблення колагену потрібно гліцин від 10 до 13 г на добу [1].

Багато гліцину необхідно людині, яка перебуває в стресі. Те ж актуально для людей з порушеннями роботи мозку, різними проблемами в ЦНС. Амінокислоту використовують при реабілітації після інсульту. Застосовують при інфаркті. Також препарат відмінно допомагає очиститися від алкогольного або медичного отруєння. З низьким тиском, при вагітності і ГВ не варто захоплюватися гліцином.

1.5. Характеристика лікарського засобу ГЛІЦИН

На сьогоднішній день форма таблеток найбільш ефективно працює. Їх необхідно розсмоктувати в роті або класти під язик. Діюча речовина швидко всмоктується на слизовій оболонки ротової порожнини і проникає в кров, поширюється по всьому тілу.

Препарат в цілому вважається безпечним і при тривалому використанні виключається звикання до нього. Завдяки вживання гліцину створюється основа для нормалізації вироблення даної амінокислоти організмом. Таблетки відпускаються без рецепта. Упаковка включає 10 або 50 штук [1].

Класичний препарат гліцину виглядає - маленькі білі таблетки, що мають приємний трохи солодкий смак, білого або майже білого кольору, круглої форми, з плоскою поверхнею та з фаскою. У кожній укладені наступні складові:

- 100 мг мікрокапсульованого гліцину (активний компонент);
- 1 мг повідон;
- 1 мг стеарата магнію [1].

Фармакодинаміка. Гліцин (амінооцтова кислота) має властивості регулятора обміну речовин і являє собою заміну амінокислоту (природний метаболіт), є нейромедіатором гальмівного типу дії та регулятором метаболічних процесів у центральній нервовій системі.

Препарат чинить гліцин- та ГАМК-ергічну, α -адреноблокуючу, антиоксидантну, антитоксичну дію, регулює діяльність глутаматних рецепторів, за рахунок чого здатний:

- зменшувати психоемоційне напруження, агресивність, конфліктність, підвищувати соціальну адаптацію;
- поліпшувати настрій;
- полегшувати засинання та нормалізувати сон;
- підвищувати розумову працездатність;
- зменшувати вираженість вегетосудинних порушень;
- зменшувати виразність загально мозкових розладів при ішемічному інсульті та черепно-мозковій травмі;
- зменшувати токсичну дію алкоголю.

Препарат не спричиняє звикання [1].

Фармакокінетика. Легко проникає у більшість біологічних рідин і тканин організму, у тому числі в головний мозок. Швидко руйнується в печінці гліцинооксидазою до води та вуглекислого газу. Накопичення гліцину в тканинах не відбувається [1].

Фармакотерапевтична група: засоби, що діють на нервову систему. Код АТС N07X X.

Таблиця 1.1

Анатомо-терапевтично-хімічна класифікація ЛЗ Гліцин

АТХ	Анатомо-терапевтично-хімічна класифікація лікарських засобів (АТС)
N	Засоби, що діють на нервову систему
N07	Інші засоби, що діють на нервову систему
N07X	Інші засоби, що діють на нервову систему

Клінічні характеристики**Показання:**

- Зниження розумової працездатності.
- При стресових ситуаціях і психоемоційному напруженні (у період екзаменів, при конфліктних ситуаціях).
- Девіантні форми поведінки дітей та дорослих.
- Функціональні та органічні захворювання нервової системи (неврози, неврозоподібні стани, вегетосудинна дистонія, наслідки нейроінфекції, черепно-мозкової травми, перинатальні та інші форми енцефалопатії, у тому числі алкогольного генезу), які супроводжуються підвищеною збудливістю, емоційною нестабільністю, зниженням розумової працездатності, порушенням сну.
- Ішемічний інсульт та порушення мозкового кровообігу.
- Як допоміжний засіб при лікуванні алкоголізму [1].

Протипоказання. Індивідуальна непереносимість препарату та підвищена чутливість до окремих його компонентів; артеріальна гіпотензія [1].

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Гліцин знижує токсичність протисудомних, антипсихотичних засобів, антидепресантів. При поєднанні зі снодійними, транквілізаторами та антипсихотичними засобами посилюється ефект гальмування центральної нервової системи [1].

Спосіб застосування та дози. Препарат застосовують трансбукально або сублінгвально (у таблетках або у вигляді порошку після подрібнення таблетки).

Дітям віком від 3 років та дорослим при зниженні розумової працездатності, пам'яті, уваги, при затримці розумового розвитку, при психоемоційному напруженні, при девіантних формах поведінки Гліцин призначають по 1 таблетці (100 мг) 2-3 рази на добу, курс лікування – 14-30 днів. Максимальна добова доза – 300 мг.

Дітям віком від 3 років та дорослим з підвищеною збудливістю, емоційною лабільністю призначають по 1 таблетці 2-3 рази на добу, курс лікування – 7-14 днів. За необхідності курс лікування повторюють.

При порушеннях сну призначають по 100 мг за 20 хвилин до сну або безпосередньо перед сном.

При ішемічному мозковому інсульті та порушеннях мозкового кровообігу призначають 1 г препарату трансбукально або сублінгвально (за необхідності таблетку розтерти) протягом перших 3-6 годин від розвитку інсульту, далі – протягом 1-5 діб по 1 г на добу, потім протягом 6-30 діб – по 1-2 таблетки 3 рази на добу.

При лікуванні алкоголізму препарат застосовують як допоміжний засіб по 1 таблетці 2-3 рази на добу протягом 14-30 днів. За необхідності курс лікування повторюють 4-6 разів на рік.

Діти. Препарат застосовують дітям віком від 3 років [1].

Побічні реакції. В окремих випадках при індивідуальній підвищеній чутливості можливий розвиток алергічних реакцій, включаючи риніт, кон'юнктивіт, кропив'янку, першіння в горлі, слабкість, висипання, свербіж.

З боку шлунково-кишкового тракту можливий розвиток диспептичних явищ, у тому числі біль в епігастрії, нудота. З боку нервової системи спостерігалися поодинокі випадки погіршення концентрації уваги, головного болю, напруженості, дратівливості [1].

Передозування. Про клінічні прояви передозування відомостей немає [1].

Побічні реакції. В окремих випадках при індивідуальній підвищеній чутливості можливий розвиток алергічних реакцій, включаючи риніт, кон'юнктивіт, кропив'янку, першіння в горлі, слабкість, висипання, свербіж.

З боку шлунково-кишкового тракту можливий розвиток диспептичних явищ, у тому числі біль в епігастрії, нудота. З боку нервової системи спостерігалися поодинокі випадки погіршення концентрації уваги, головного болю, напруженості, дратівливості [1].

Термін придатності та умови зберігання. 2 роки з дати виготовлення. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С та у недоступному для дітей місці [1].

Також у продажу є ряд варіацій препарату. Але вони дуже схожі своєю основою. Схожим дією володіє цілий ряд БАДів. Їх можна дізнатися по слову Гліцин в назві, а приставка може бути різною - Форте, Віс, Біо, Канон, Актив.

По дії гліцин схожий з препаратами з групи ноотропні засоби (вони не замінюють гліцин): Мексидол, Триптофан, Глутаминова кислота, Пірацетам, Фенотропіл.

Гліцин стимулює розумову діяльність, підходить практично всім, коштує недорого, вкрай рідко викликає побічні ефекти.

1.6. Біосинтез гліцину та його біологічна роль

В організмі людини і тварини гліцин утворюється з серину, треоніну (при його розщепленні на ацетальдегід і гліцин), при диметилюванні саркозину (метилгліцину), холіну і низки інших речовин. Гліцин входить у склад гормону інсуліну, білка щитоподібної залози — тиреоглобуліну, альбумінів і глобулінів сироватки крові, гемоглобіну, ферменту пепсину, казеїногену молока, кератину волосся, білка сполучної тканини колагену та інших. В організмі людини гліцин використовується для біосинтезу жовчних кислот (глікохолевої, глікодезоксихолевої), екстрактивної речовини м'язів — креатину, виконує важливу роль в окиснювально-відновних процесах (рис. 3). Ця амінокислота також необхідна для знешкодження в печінці продуктів гниття білків, які всмокталися з кишки [15].

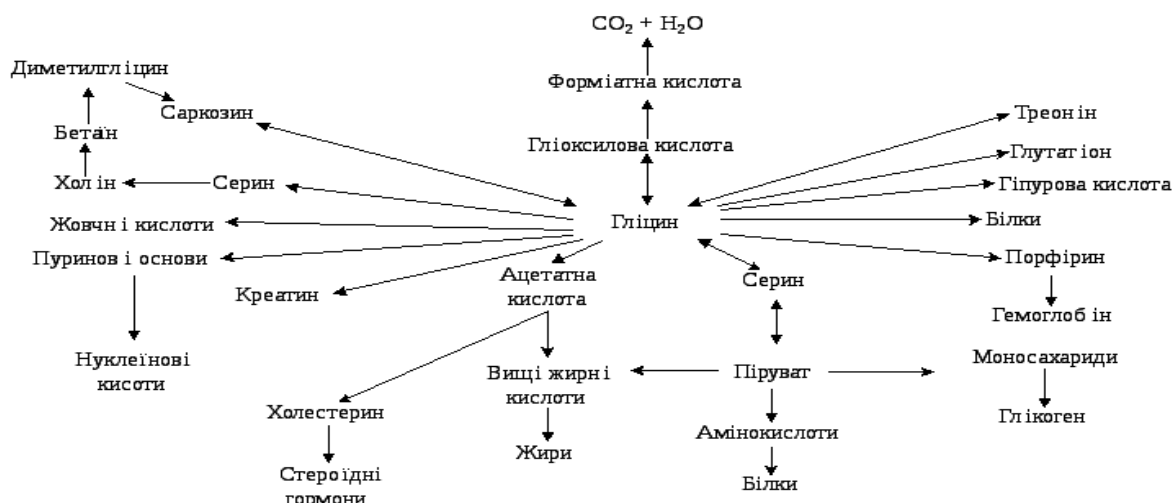


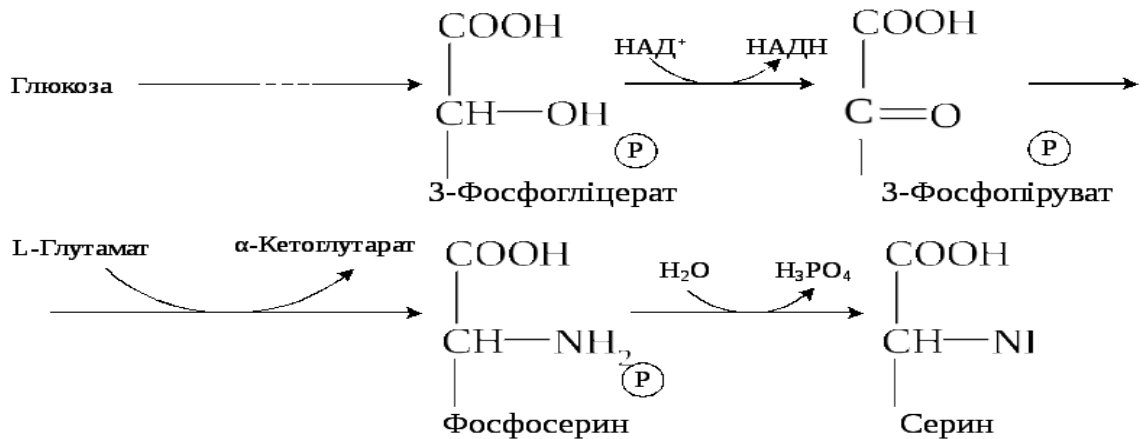
Рис.1.3. Схема біохімічних перетворень гліцину

Гліцин використовується:

- для синтезу глутатіону;
- для утворення парних жовчних кислот (глікохолевої, глікодезоксихолевої і ін.);
- для синтезу гема (конденсація гліцину із сукциніл-КоА);
- для синтезу креатину (гліцин взаємодіє з аргініном і утворює гуанідиноцетат - попередник креатину);
- для синтезу пуринових нуклеотидів (гліцин постачає 2 атоми вуглецю і атом азоту);
- для синтезу холіну (гліцин \diamond серин \diamond етаноламін \diamond холін);
- для перетворення бензойної кислоти на гіпурову;
- гліцин у значних кількостях (до 30%) входить до складу колагену [15].

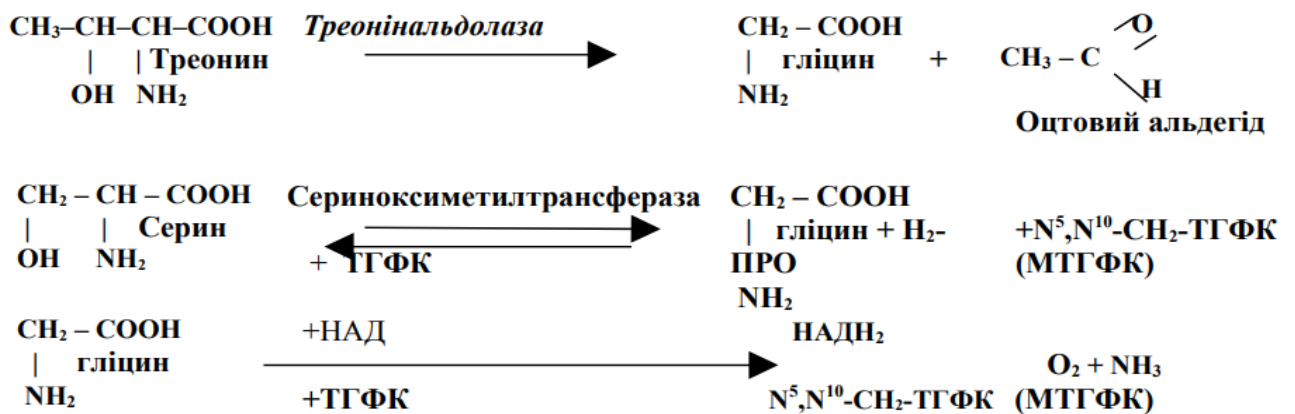
Гліцин - замінна глюкогенна амінокислота, що синтезується із серину або треоніну. При окиснювальному дезамінуванні і взаємодії з напівальдегідом глутамінової кислоти гліцин перетворюється в гліоксилову кислоту, а напівальдегід — в орнітин [15].

Гліоксилова кислота перетворюється в оксалатну і в подальшому в мурашину кислоту. Остання окислюється до CO_2 і H_2O або використовується для синтезу вуглеводів. Гліцин у тваринному організмі синтезується з амінокислоти серину, вуглецевий скелет якої утворюється з глюкози через проміжну реакцію утворення 3-фосфогліцерату, а амінну групу отримує від глутамату:



Гліцин утворюється з треонину та з серину. В останньому випадку один атом вуглецю з молекули серину переноситься на тетрагідрофолеву кислоту (ТГФК) з утворенням метилентетрагідрофолевої кислоти (МТГФК) – коферменту переносника одновуглецевих фрагментів. Гліцин і сам може окислятися до O_2 і NH_3 з утворенням МТГФК [15].

Реакція синтезу гліцину із серину каталізується ферментом сериноксиметилтрансферазою, коферментом якої є N^4 -фолат:



Біологічний роль даного шляху катаболізму гліцину складається, найімовірніше, в утворенні активного одновуглецевого фрагмента (N^5 , N^{10} - CH_2 -ТГФК), використовуваного в унікальних реакціях синтезу метіоніну, пуринових нуклеотидів, тимідилової кислоти і ін. Отримані докази, що спадкова некетогенна гліцинемія (підвищення рівня гліцину в крові) обумовлена недостатністю Р- або Т-білка гліцин-розщеплюємої ферментної системи печінки або мозку і що кожен з цих білків контролюється окремим геном [15].

1.7. Характеристика сублінгвальних препаратів

Сублінгвальний прийом препаратів, або сублінгвально (лат. Sub - під і lingua - мова) - фармакологічний термін, що означає прийом певних ліків шляхом розміщення його під язиком. При цьому ліки направляється в кровообіг через його всмоктування під язиком. Безліч препаратів виробляються для їх прийому сублінгвальним шляхом. В основному такі препарати складають кошти для серцево-судинної системи, стероїди, барбітурати, деякі ензими і певні вітаміни і мінерали [16].

При сублінгвальному (введення медикаментів під язик) і суббукальному (введення медикаментів на слизову щоки) шляхах уведення всмоктування починається досить швидко, препарати виявляють загальну дію, обминають печінковий бар'єр, не вступають у контакт з хлористоводневою кислотою шлунка і ферментами травного каналу. Сублінгвально призначають швидкодіючі препарати з високою активністю (нітрогліцерин), доза яких досить мала, а також лікарські засоби, що погано всмоктуються або руйнуються у травному каналі. Препарат має перебувати в порожнині рота до повного розсмоктування. Проковтування його зі слиною знижує переваги цього шляху введення. Часте застосування лікарських засобів сублінгвально може призвести до подразнення слизової оболонки порожнини рота [16].

Принцип прийому під язик досить простий. Коли хімічна сполука вступає в контакт зі слизовою оболонкою порожнини рота, то речовина всмоктується в

епітелій внизу мови. На цій ділянці мови висока щільність кровоносних судин і, як результат, шляхом проникнення речовина швидко вводиться в венозний кровообіг, яке повертає кров в серце і потім йде в артеріальний кровообіг по всьому організму. І, навпаки, речовини, що проходять через кишечник, схильні до «першого етапу обміну речовин» при їх обробці в печінці до того, як вони розійдуться по всьому тілу.

Теоретично, сублінгвальний спосіб має певну перевагу над звичайним оральним способом прийому препаратів. Цей шлях часто швидше, і введення ліків в організм сублінгвально гарантує лише, що речовина до надходження в кровоток вступить в контакт з ферментами в слині. Ліки, що приймаються іншим шляхом, - орально, замість цього повинні винести екстремально несприятливе середовище в шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Це може означати, що високий відсоток оригінального речовини напевно буде зруйнований великим числом ферментів в шлунково-кишковому тракті, подібно моноамінів оксидази або сильним кислотам, що містяться в ній. До того ж, після всмоктування ШКТ, ліки відправляється в печінку, де воно може бути істотно розкладено; це відомо як «ефект першого проходу» ліки в обміні речовин. Через зниження лікувального ефекту при проході ліками шлунка і кишечника або розчиненні в шлунково-кишковому тракті, оральний прийом певних речовин, подібних Сальвінорін А, включає тільки сублінгвальний спосіб прийому. Через його розміру і відносної недовговічності, сальвінорін А не може в первісному вигляді пройти через шлунково-кишкового тракту і тому замість цього повинен бути поглинений слизовою оболонкою [16].

1.8. Фармацевтична розробка. Основні принципи та мета

Фармацевтична розробка — комплексне дослідження компонентного складу ЛП (лікарських і допоміжних речовин), вибору лікарської форми, оптимізації технологічного процесу, упаковки, а також обґрунтування показників якості й відпрацювання специфікації ЛП. ФР цілеспрямовано визначає найбільш важливі стадії, що контролюються при рутинному виробництві, і формує якість ЛП. ФР гарантує високу ймовірність того, що кожна одиниця всієї серії препарату

промислового виробництва матиме якість, яка відповідатиме передбачуваний з тією ефективністю й безпекою, які встановлені при клінічних дослідженнях. На етапі ФР закладаються основи безпечності та ефективності ЛП. Ідеї та положення ФР максимально надійно реалізуються шляхом запровадження у виробництво належних практик (GMP, GLP, GCP, GDP). ФР є обов'язковою складовою технологічного регламенту і реєстраційного досьє на ЛП. Реєстраційне досьє оформлюється як у форматі Директиви 2001/83/ЄС (Частина II. Хімічна, фармацевтична та біологічна документація, розділ II А, п.4), так і у форматі Загального технічного документа (Модуль 3, Якість, розділ 3.2.P.2) [17].

Основними об'єктами досліджень ФР є складові компоненти ЛП, лікарська форма, технологічний процес, пакувальні матеріали і валідація виробничого процесу. До складових компонентів ЛП належать лікарські та допоміжні речовини, кількісні показники якості (специфікації), що встановлюються експериментально. Лікарська речовина (субстанція) при виробництві ЛП розглядається як терапевтичний АФІ, вибір якого здійснюється з урахуванням стабільності, біологічної активності та наявності домішок. Важливим є дослідження сумісності субстанції з допоміжними речовинами в ЛП як на стадії виробництва, так і протягом терміну зберігання. Залежно від складу ЛП між субстанцією і допоміжними речовинами можуть відбуватися взаємодії, за яких можливе отримання сполук-включень, комплексів тощо. Комплексне вивчення фізико-хімічних характеристик лікарської речовини на етапі ФР може використовуватися при обґрунтуванні вибору методу оцінки ефективності та безпеки ЛП [18].

ФР дає наукове обґрунтування вибору кожної допоміжної речовини, дозволеної до використання у виробництві ліків. Допоміжні речовини утворюють єдину з АФІ систему, властивості якої визначаються і спрямовані на забезпечення необхідної терапевтичної ефективності ЛП. Вибір допоміжних речовин при ФР проводиться з урахуванням відсутності токсичної дії і взаємодії з лікарською речовиною, рівня стабільності й технологічності, відсутності взаємодії з матеріалами первинної упаковки і технологічним обладнанням, впливу на органолептичні властивості ЛП і відповідності за показниками хімічної та

мікробіологічної чистоти. Вибір допоміжних речовин, їх кількісні та якісні характеристики мають відповідати передбачуваному застосуванню, технологічному процесу, умовам і терміну зберігання ЛП [18].

На підставі експериментальних даних ФР визначає склад ЛП, вид лікарської форми, що забезпечує оптимальний терапевтичний ефект ліків при мінімумі побічної дії, фармакологічну раціональність, а також зручність при їх зберіганні та використанні. В процесі ФР вивчаються мікробіологічні характеристики, категорії мікробіологічної чистоти лікарських, допоміжних речовин, обґрунтовуються посерійні або періодичні випробування мікробіологічної чистоти ЛП. Показник якості «Мікробіологічна чистота» вводиться до специфікації на ЛП [18].

ФР досліджує критичні параметри і критерії прийнятності технологічного процесу виробництва. На початкових стадіях ФР проводиться аналіз експериментальних даних, отриманих на лабораторних серіях препарату. На етапі відпрацювання технологічного процесу використовуються дослідно-промислові серії препарату, обсяг яких може становити щонайменше 10% від обсягу промислової серії. Результати досліджень наводяться в реєстраційному досьє на ЛП [18].

ФР визначає вид і придатність первинної упаковки для зберігання, транспортування та використання ЛП. Комплексні дослідження щодо підтвердження цілісності первинної упаковки, сорбції субстанцій, вивільнення та взаємодії компонентів упаковки з лікарськими і допоміжними речовинами, зручності конструкції та експлуатаційні властивості забезпечують безпечне застосування ЛП.

Валідація процесу виробництва є складовою частиною ФР і призначена для доведення аналітичними методами, що запропонований технологічний процес є прийнятним і дозволяє постійно виробляти ліки гарантованої якості, ефективності й безпечності.

Одним з ефективних методів фармацевтичної розробки є створення лікарських препаратів біоеквівалентних оригінальному препарату. У доступній документації є

всі необхідні дані – дозування, якісна характеристика зареєстрованого складу, дані досліджень клінічних випробувань [19].

Оригінальний (інноваційний) лікарський препарат - вперше введений на фармацевтичний ринок ЛП, що містить новий синтезований чи отриманий іншим способом АФІ і пройшов повний цикл доклінічних та клінічних досліджень, дозволений до медичного застосування та захищений патентом на певний строк. До закінчення терміну дії патенту ніяка інша фармацевтична компанія не має права синтезувати і використовувати цю активну речовину в комерційних і некомерційних цілях [20].

Оригінальні препарати зумовлюють більш високу ефективність при фармакотерапії багатьох захворювань. На сьогодні вони є стандартами і використовуються як референтні лікарські препарати [20].

Референтний препарат — препарат, який використовується як стандарт, що засвідчує якість, ефективність та безпеку нового відтвореного лікарського препарату, який виводиться на фармацевтичний ринок. Зазвичай як референтний препарат використовується інноваційний препарат, якість, ефективність та безпека якого всебічно вивчені, а також обґрунтований зв'язок цих основних його властивостей з особливостями фармацевтичної розробки [21].

Генеричні лікарські засоби еквівалентні оригінальним лікарським засобам, термін дії патентів яких вийшов або їх не було взагалі. Вони містять такі ж діючі речовини, що й оригінальні лікарські засоби. Генеричні лікарські засоби також еквівалентні до оригінальних препаратів щодо якості, ефективності та безпеки. Це підтверджено терапевтичною практикою, а також документацією свідцтва про реєстрацію та дослідженнями біологічної еквівалентності. Генеричні лікарські засоби також набувають більшого значення в світі, тому що пропонують ту ж саму якість, але більш привабливі за ціною, а також є прийнятною альтернативною формою лікування в порівнянні з оригінальними лікарськими засобами [21].

1.9. Висновки до розділу

Амінокислоти – це органічні сполуки, утворені з двох груп: аміно- та карбоксильної. Ці речовини входять в склад білків, які виконують роль будівельного матеріалу для створення всіх тканин. Амінокислоти добувають гідролізом білків (лужний, кислотний, ферментативний), хімічним синтезом та мікробіологічними методами. Зокрема, внаслідок кислотного гідролізу утворюється суміш амінокислот, які розділяють сучасними аналітичними методами. У промисловому масштабі амінокислоти одержують мікробіологічним синтезом, коли використовують штамп-продуценти, які здійснюють надсинтез амінокислот. Цей метод є більш дешевим та економічно ефективним.

Щорічно у світі виробляється близько 2 млн. тон амінокислот. Амінокислоти широко використовуються у харчовій промисловості як підсилювачі смаку і ароматизатори, антиоксиданти і харчові добавки, у сільському господарстві – як кормові добавки, у медицині – для терапії післяопераційних хворих, у хімічній промисловості - як вихідні речовини для синтезу полімерів і виробництва косметичних засобів.

Гліцин (амінооцтова кислота, аміноетанова кислота) - найпростіша аліфатична амінокислота, єдина протейногенна амінокислота, яка не має оптичних ізомерів. Неелектроліт. Гліцин входить до складу багатьох білків і біологічно активних сполук. З гліцину в живих клітинах синтезуються порфірини і пуринові основи. Гліцин є регулятором обміну речовин, нормалізує і активує процеси захисного гальмування в центральній нервовій системі, зменшує психоемоційне напруження, підвищує розумову працездатність. Використовується в медицині в якості ноотропного лікарського засобу.

Лікарські препарати гліцину випускаються у вигляді під'язикових таблеток. Одна таблетка містить діючу речовину гліцин мікрокапсульованого - 100 мг і допоміжні компоненти: повідон - 1 мг, магнію стеарат - 1 мг. Контурні чарункові блістери (10, 50 штук) розфасовані в картонні упаковки.

При фармацевтичній розробці закладається якість, ефективність та безпека лікарського препарату. За результатами досліджень на етапі розробки обирають склад, упаковку та умови зберігання лікарського препарату, встановлюють на нього

специфікації, обґрунтовують виробничий процес тощо. Належним чином розроблений ЛЗ, вироблений з принципами та правилами GMP із використанням належним чином валідованих процесів і методик випробувань, має постійно відповідати необхідній специфікації на готову продукцію.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об`єкти дослідження

2.1.1. Характеристика промислових продуцентів

Мікробіологічний метод синтезу амінокислот заснований на здатності багатьох мікроорганізмів накопичувати в середовищі значні кількості таких продуктів. Серед мікроорганізмів, які отримали оцінку як потенційні продуценти глютамінової кислоти, виявлено багато бактерій, ряд дріжджів та інших грибів. Незважаючи на широке поширення мікроорганізмів, що накопичують амінокислоти в процесі росту, продуцентів, що забезпечують економічно вигідний вихід цих продуктів, не так багато. Отримують їх зазвичай шляхом застосування різних мутагенних чинників. Продуцент повинен акумулювати переважно одну амінокислоту. Одночасна присутність декількох амінокислот, особливо якщо вони близькі за своїми фізико-хімічними властивостями, ускладнює їх виділення і очищення. Ауксотрофні мутанти мікроорганізмів, позбавлені в результаті дії мутагенів, ряду ферментних систем, визнані найбільш цінними продуцентами. Блокада у таких мутантів відповідних реакцій в ланцюзі обміну речовин призводить до надмірного синтезу одного з метаболітів. Найбільш поширені продуценти амінокислот – грам-позитивні безспоріві бактерії, відносяться до таких родів: *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Arthrobacter*, *Brevibacterium* і деяким іншим, але точне таксономічне становище більшості з них визначити важко, тому що в публікаціях інформація міститься явно недостатня для цього [22].

Промисловим продуцентом гліцину на вітчизняних заводах являється культура *Corinebacterium glutamicum* та *Brevibacterium spp* [23].

Brevibacterium є родом з бактерій в порядку *Actinomycetales*. Це грампозитивні ґрунтові організми. Це єдиний рід в родині *Brevibacteriaceae* [24].

Культурально-морфологічні ознаки *Brevibacterium flavum*:

- клітини овальні, розміром $1,0-1,5 \times 0,6-0,6-0,8$ мкм, нерухомі, грампозитивні, спор не утворюють;

- через 2-4 доби зростання при 30°C на середовищі МПА утворює колонії діаметром 2-4 мм, жовтувато-кремові, поверхня гладка, форма опукла, край рівний, структура однорідна тістоподібна;

- при посіві штрихом через 2-4 доби зростання помірний, край гладкий, поверхня матова [24].

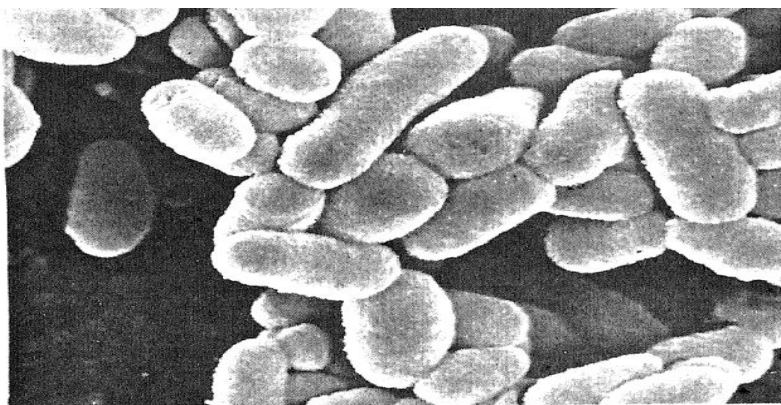


Рис.2.1. Продукент гліцину *Brevibacterium sp.22* (x22000)

Фізіолого-біохімічні ознаки:

- аероб;
- добре росте на глюкозі, сахарози, мальтози, фруктози, маноза, не росте на ксилозою, арабінозу, лактози, раффінозу і ацетат;
- засвоює азот у формі солей амонію і сечовини;
- зростає при температурі 24-37 ° С, оптимальна температура 30-32 ° С;
- зростає на середовищах з рН від 6 до 8,5, оптимальне значення рН 6,8-7,2;
- при зростанні в мінімальному середовищі потребує біотин, тіаміна L-лейцин;
- стійкий до аналогу лізину S- (2-аміноетил) -L-цистеїну (АЕЦ);
- стійкий до фузидинову кислоті;
- має підвищену, у порівнянні зі штамом *Brevibacterium flavum* ВКПМ В-5593, активністю аспартаткінази і діамінопімелатдегідрогенази [25].

Corynebacterium glutamicum (раніше відомий як *Micrococcus glutamicus*) - грампозитивна, паличкоподібна бактерія, яка використовується промислово для широкомасштабного виробництва амінокислот. Хоча спочатку ідентифіковано на екрані для організмів, що виділяють L-глутамат, також були визначені мутанти *C. glutamicum*, які продукують різні інші амінокислоти [26].

Культурально-морфологічні ознаки *Corynebacterium glutamicum*:

- клітини овальні, розміром $1,0-1,5 \times 0,6-0,6-0,8$ мкм, нерухомі, грампозитивні, спор не утворюють;

- через 1-3 доби зростання при 30°C на МПА утворює колонії діаметром 2-4 мм, кремові, поверхня гладка, форма опукла, край рівний, структура однорідна тістоподібна;

- при посіві штрихом через 1-2 доби зростання помірний, край гладкий, поверхня матова [26].

Фізіолого-біохімічні ознаки:

- аероб;

- добре росте на глюкозі, сахарози, мальтози, фруктози, маноза і ацетат, не росте на ксилозою, арабінозу, лактози, раффінозу;

- засвоює азот у формі солей амонію і сечовини;

- зростає при температурі $24-40^\circ\text{C}$, оптимальна температура $32-34^\circ\text{C}$;

- зростає на середовищах з рН від 6 до 8,5, оптимальне значення рН 6,8-7,2;

- при зростанні в мінімальному середовищі потребує біотин і тиамін;

- стійкий до аналогу лізину S- (2-аміноетил) -L-цистеїну (АЕЦ);

- стійкий до фузидинову кислоті [27].

Звичайно для підсилення продуктивності цих мікроорганізмів використовують мутагенез з наступним відбором штамів — суперпродуцентів гліцину. Такий спосіб отримання штамів вимагає багато часу, однак ефективність його невелика. Більш перспективним являється альтернативний (генно-інженерний) підхід, який заключається у виділенні і зміні альтернативних генів, які кодують ключові ферменти певних біохімічних реакцій. Нині великі надії покладаються на створення плазмідних векторів, спеціально призначених для експресії в *Corinebacterium* та *Brevibacterium spp.* Планується створити човникові вектори *E. coli* — *Corinebacterium* [28]. Та їх частина, яка походить із плазмід *E.coli*, може містити гени стійкості до тетрацикліну, хлорамфениколу або канаміцину. Оскільки *E.coli* і *Corinebacterium spp.* чутливі до цих антибіотиків, ці гени можуть слугувати селективним маркером для обох мікроорганізмів [28].

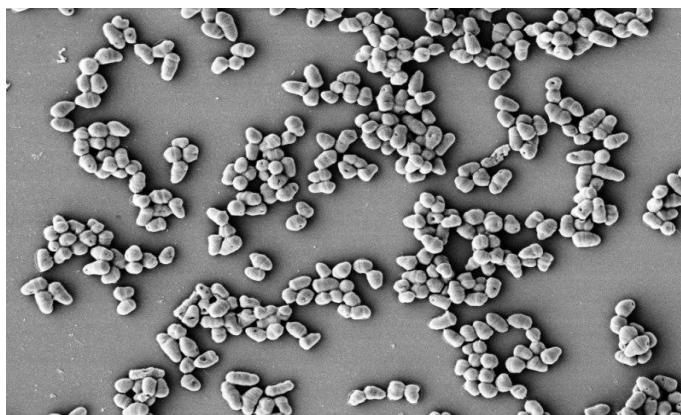


Рис.2.2. Продукт гліцину *Corynebacterium glutamicum* (x10000)

Але ефективний метод трансформації *C. glutamicum* до цього часу не розроблений. Це пояснюється тим, що багато генів *C. glutamicum* неефективно експресуються в *E. coli*; частота трансформації при введенні ДНК в *C. glutamicum* звичайним способом або електропорацією дуже низька. Проникнення екзогенної плазмідної ДНК в протопласти дещо полегшується в присутності поліетиленгліколю. Але, поки що на вітчизняних підприємствах використовують штами, створені традиційними методами селекції та відбору [28].

2.1.2. Умови культивування та поживні середовища

На ріст і розвиток продуцентів гліцину впливають інші амінокислоти, які не беруть безпосередньої участі в процесах, які протікають при біосинтезі гліцину. Для кожного продуцента гліцину амінокислотний склад середовища уточнюється експериментальним шляхом. У промислові середовища не додаються чисті амінокислоти. Їх зміст в живильному середовищі регулюється шляхом введення багатих амінокислотами відходів різних виробництв або гідролізатів з білкової сировини: кукурудзяного екстракта, гідролізату кормових дріжджів [29].

Продуценти гліцину є біотин-залежними мікроорганізмами. Оптимальна концентрація біотину в середовищі становить 10-20 мкг / л, що значно вище

концентрації, необхідної для нормального росту і розвитку мікробної клітини (4-5 мкг / л). При низькій концентрації біотину (1-2 мкг / л) рівень продукції гліцину знижується в 20-30 раз, і процес зміщується в бік накопичення глютамінової кислоти (до 30 г / л) [30].

При високій концентрації в середовищі біотин обумовлює утворення цитоплазматичної мембрани, легко проникною для основних амінокислот (зокрема, гліцину) і важко проникною для кислих і нейтральних амінокислот. Це створює сприятливі умови для накопичення позаклітинного гліцину. Продукенти гліцину роду *Brevibacterium* вимагають обов'язкової присутності в живильному середовищі вітаміну В₁ (тіаміну). При відсутності тіаміну бактерії погано розвиваються і синтезують замість гліцину переважно α -аланін. У промислових поживних середовищах джерелом біотину і тіаміну є кукурудзяний екстракт і бурякова меляса [30].

Необхідною компонентом живильного середовища є джерело вуглецю. Для продуцентів гліцину в якості джерел вуглеводів можуть бути використані моно- і дисахариди: глюкоза, сахароза, мальтоза, фруктоза. Практично не засвоюються продуцентами гліцину пентози і лактоза. Максимальний біосинтез гліцину досягається на середовищах з сахарозою. Важливе значення має концентрація джерела вуглецю в ферментаційній середовищі. Зі збільшенням його концентрації вміст гліцину в середовищі зростає, але ступінь споживання джерела вуглецю знижується. Економічно ефективно проводити ферментацію при концентрації вуглеводу 6-12%. Переважно здійснювати подачу вуглеводу в ферменстер в малих кількостях, у міру його споживання мікроорганізмами [30].

У промислових умовах в якості джерел вуглеводів використовують найчастіше бурякову мелясу. Вихід гліцину становить 25-33% від вуглеводів меляси [31].

Перспективними джерелами вуглецю є нормальні вуглеводні, оцтова кислота, етанол і метанол, етиленгліколь, на яких культивуються спеціальні види мікроорганізмів. Найбільше промислове значення має оцтова кислота, яка добре асимілюється застосовуваними продуцентами і забезпечує утворення

гліцину в кількості до 90 г/л. Особливість ацетатних середовищ полягає в тому, що ацетат пригнічує біосинтез ферментів ЦТК, і його висока концентрація в середовищі знижує гліцино-створювальну здатність мікроорганізмів. Максимально допустима концентрація ацетату в середовищі не повинна перевищувати 2%. При цьому вихід гліцину становить 25-27% від спожитого ацетата. При культивуванні мікроорганізмів-продуцентів гліцину здійснюють дробову подачу ацетату в ферментатор. Ацетатне середовище вимагає меншої кількості біотину (до 1 мкг/л) [30].

Для забезпечення нормальної життєдіяльності продуцентів гліцину в складі середовища повинні бути присутніми сполуки азоту і фосфору. Джерелом азоту можуть бути солі амонію або сечовина. Вибір джерела азоту здійснюється експериментально для кожного промислового штаму. Наприклад, для *Brevibacterium flavum* 22L максимальний вихід гліцину спостерігається при використанні NH_4Cl або $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ в кількості 1,5-2,0%. Високої рівень біосинтезу гліцину забезпечує застосування повністю асимілюючого джерела азоту - сечовини. Для кожної культури витримується певне співвідношення вуглець: азот (для *Corynebacterium glutamicum* 95 C: N = 11: 1). Недолік азоту призводить до зниження виходу гліцину, а надлишок його змінює напрямок біосинтезу в бік накопичення аланіна [32].

Джерелом фосфору є калієві солі фосфорної кислоти (дигідрофосфат більшою мірою, ніж гідрофосфат калію). Вміст сполук фосфору в середовищі строго регламентується (0,08-0,20%), в зв'язку з чим не можна використовувати фосфорнокислий амоній в якості джерела азоту [33].

Потреба продуцентів гліцину в макро- і мікроелементи (Mg, Fe, Cu, Mn і ін.) Задовольняється за рахунок таких, які містяться в достатній кількості в кукурудзяному екстракті і мелясі. При необхідності (для ацетатних середовищ) ці елементи вводять в живильне середовище, як правило, у вигляді сульфатів [33].

Для вирощування штамів-продуцентів використовували повноцінні поживні середовища: м'ясо-пептонний агар (МПА) [156] та м'ясо-пептонний агар збагачений (МПАзб.) (г/дм³): поживний бульйон – 23,0, глюкоза – 1,0, дріжджовий екстракт –

5,0, агар – 30,0, вода дистильована, рН $7,0 \pm 0,1$. В окремих експериментах у середовищі МПА замінювали глюкозу на сахарозу [33].

Як інокуляційне використовували середовище наступного складу (г/дм³): м'яса – 30,0, NH₄Cl – 5,0, дріжджовий екстракт (ДЕ) – 3,0. Інокулянт вносили у ферментаційне середовище у кількості від 10% до 20% в залежності від досліду [33].

Для визначення ауксотрофності клітин *Brevibacterium* брали дводобову культуру з концентрацією $1,5 \times 10^{10}$ КУО/дм³, переносили в мінімальне середовище (МС) наступного складу (г/дм³): сахароза (або глюкоза) – 30,0, (NH₄)₂SO₄ – 10,0, КН₂РО₄ – 2,0, MgSO₄ – 0,4, агар – 30,0 з досліджуваною амінокислотою або ферментаційне середовище наступного складу (г/дм³): м'яса – 160,0, (NH₄)₂SO₄ – 15,0; КН₂РО₄ – 0,5; К₂НРО₄ – 0,5; MgSO₄ x 7H₂O – 0,25; FeSO₄ x 7H₂O – 0,01; MnSO₄ x H₂O – 0,01; ZnSO₄ • 7H₂O – 0,001; CuSO₄ – 0,2; NiCl₂ – 0,02; ДЕ – 5,0, після стерилізації вносили суху стерильну крейду до кінцевої концентрації 1%. [157] Глюкозу, сахарозу та амінокислоти вносили в мінімальне середовище окремо після стерилізації. Розчини амінокислот готували із застосуванням стерильної дистильованої води (190 мг на 0,025 дм³), автоклали 15 хв при 0,5 атм. Стерильні розчини вносили по $0,4 \times 10^{-3}$ дм³ в розплавлене мінімальне середовище (0,05 дм³), перемішували та розподіляли на чашки Петрі [34].

Культивування протягом трьох-чотирьох діб здійснювали в колбах Ерленмейера об'ємом $0,25$ дм³ з $0,003$ дм³ середовища за температури $30 \pm 1^\circ\text{C}$ і 240 об/хв в шейкері-інкубаторі [34].

Вміст різних компонентів середовища змінювали в залежності від поставленого завдання. Джерела вуглецю – глюкозу, фруктозу, сахарозу вносили в середовище із розрахунку від 40 до 80 г/дм³ [35].

Концентрацію Na₂CO₃ варіювали від 0,1 до 0,5 г/дм³; проліну – 0,4 до 2,0 г/дм³; тіаміну НСl – $1 \cdot 5 \cdot 10^{-3}$ г/дм³; біотину – $1 \cdot 5 \cdot 10^{-4}$ г/дм³; ДЕ – 0,5-2,5 г/дм³; ізолейцину та метіоніну від 0,1 до 0,5 г/дм³ [35].

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Методи контролю процесу культивування

Виробничий етап – це сукупність послідовних операцій від початку функціонування об'єкта до завершення процесів росту, біосинтезу або біотрансформації, які можуть бути обумовлені вичерпанням компонентів живильного середовища старінням культури, зміненням характеристики об'єкта тощо. Для цього в процесі виробництва необхідно контролювати десятки фізико-хімічних параметрів середовища культивування, кількість яких може варіювати залежно від завдання виробництва. Усі необхідні параметри контролюються автоматично і в динаміці. За необхідності, у разі відхилення від заданих характеристик проводиться їх корекція: внесення необхідних компонентів, або їх видалення [36].

Параметри середовища культивування, що контролюються:

- рН середовища та окислювально-відновлювальний потенціал;
- тиск та температура у біореакторів; - рівень і маса середовища культивування;
- рівень рідини та газів;
- швидкість обертання мішалок (для регуляції рівня піни);
- концентрація катіонів і аніонів;
- концентрація солей у живильному середовищі;
- концентрація газів у повітрі.

Серед завдань, які необхідно вирішувати на виробничому етапі, можна розділити наступні:

- Підтримання і контроль асептичних (стерильних) умов.
- Створення і контроль умов росту культур (температурний режим, масо- і газообмін, якості поживного середовища – зменшення поживних речовин і збільшення продуктів метаболізму).
- Концентрація ферментів і білків у культуральній рідині.
- Відсутність сторонньої мікрофлори.
- Рівень піноутворення [36].

Підтримання і контроль асептичних (стерильних) умов. У процесі виробничого етапу постійно відбувається газообмін із середовищем і культуральними середовищами, тому необхідно дотримувати умов стерильності, що досить складно при великих об'ємах виробництва. Рішення цієї проблеми полягає:

- у застосуванні попередньо очищеного від контамінантів (іншої мікрофлори) повітря за допомогою фільтрів;
- стерилізація поживних середовищ у процесі культивування;
- контроль стерильності умов виробництва.

Температурний режим. У процесі культивування постійно змінюється температурний режим, тому постійно потрібно або відводити тепло, або (навпаки) підігрівати середовище. Так, у аеробних умовах відбувається тепловиділення, причому чим вище інтенсивність росту культури, тим більша швидкість розігріву культуральної рідини. Найбільш простим способом відводу тепла є застосування оборотної води через змішувачі, водяні сорочки тощо. Дещо простіше здійснювати контроль підвищення температури: існують різні системи підігріву – електричні, водяні [36].

Масо- і газообмін. Важливою особливістю біологічних об'єктів є їхня гетерогенність, тобто неоднорідність. Рідке середовище, у якому культивують мікроорганізми, теж є гетерогенним, бо в ньому є рідкі, тверді і газоподібні компоненти (фази). У процесі життєдіяльності клітини утилізують частину компонентів із середовища і постійно виділяють екзометаболіти, тобто вони самі створюють гетерогенність хімічного і газового складу. Таким чином сам об'єкт постійно створює відхилення від оптимальних для нього умов функціонування. Завдання біотехнолога забезпечити максимальну продуктивність об'єкта в штучних умовах шляхом усунення факторів «самознищення».

Забезпечення необхідного масо- і газообміну перемішування культур – це складне завдання, тому, що інтенсивне перемішування призводить до активного піноутворення, яке є вкрай небажаним явищем. Використання піногасників

призводить до проблем, пов'язаних з їх побічною дією і дотримання стерильності [36].

Забезпечення киснем (аеробних культур) – за рахунок гарної розчинності кисню у воді, або шляхом підвищення парціального тиску кисню у газі. (парціальний тиск – це тиск газу або пари у суміші, який мав би цей газ або пара, якщо він один займав увесь об'єм у суміші). Необхідний постійний контроль складу, вмісту кисню, вуглекислого газу у середовищі культивування, а за необхідності регулюється інтенсивність перемішування.

Склад і якість поживного середовища. Найважливішим фактором оптимального росту клітинної культури є склад і якість живильного середовища, які динамічно змінюються, що виражається у зменшенні вмісту корисних для клітин речовин і неперервному зростанню продуктів метаболізму (екзометаболітів). Крім того, компоненти, що входять до складу поживного середовища, можуть змінюватися з неоднаково швидкістю, що призводить не тільки до збіднення складу, але й до змінення співвідношення між компонентами. Контроль складу культурального середовища одна з найскладніших задач виробничого етапу [36].

Процес культивування поділяють на: періодичне культивування, неперервне культивування, напівнеперервне культивування:

- при періодичному культивування у склад поживного середовища не вводять додаткові компоненти, а після завершення циклу культивування виділяють цільовий продукт (коли цільовий продукт накопичується у процесі культивування);

- при неперервному культивування необхідна постійна підтримка заданого стаціонарного стану середовища (контролюється автоматично за допомогою комп'ютерних систем);

- напівперевний процес культивування - така система культивування при якій через певний інтервал часу відбирається частина біомаси і вноситься свіже поживне середовище, що значно збільшує термін культивування.

Для цього застосовують автоматичні системи реєстрації і подачі необхідних компонентів у біореактор. У середовищі культивування контролюють такі параметри:

- температура;
- рН середовища - за допомогою рН-електродів (скляний, мембранний електрод);
- тиск – за допомогою мембранних манометрів, що дають пневматичний сигнал, який перетворюється в електричний);
- в'язкість середовища – оцінюють потужність, яка потребує мішалка за різної швидкості обертання;
- вміст кисню – за допомогою гальванічних (потенціометричних) або полярографічних (електрод Кларка) зондів (виміряється парціальний тиск).

За періодичного процесу всі компоненти вносять на початку ферментації. Склад середовища, концентрація біомаси та метаболітів весь час змінюється як результат метаболізму клітин. Розвиток культур мікроорганізмів характеризують:

- швидкість росту культур – зміна концентрації біомаси за проміжок часу, г/год:

$$v=(x_1 - x_0)/(t_1 - t_0)=dx/dt;$$

- питома швидкість росту, год⁻¹:

$$\mu= v/x;$$

- час генерації, год:

$$g=\ln 2/\mu;$$

- економічний коефіцієнт – відношення приросту біомаси Δx до кількості спожитого субстрату Δs :

$$Y=\Delta x/\Delta s;$$

- трофічний коефіцієнт, що визначає затрати субстрату на приріст біомаси:

$$\alpha=\Delta s/\Delta x.$$

При безперервному способі культивування в апарат постійно надходить живильне середовище, а з нього виходять продукти життєдіяльності разом з надлишком клітин. Переваги безперервного культивування: висока продуктивність апарата; отримання якісно однорідного продукту; можливість повної автоматизації

процесу; зниження витрат на обслуговування та виробничі площі; підтримка культури в активному стані протягом тривалого часу [37].

Безперервний спосіб культивування характеризується такими показниками:

- швидкість потоку F , м³/год, – це кількість середовища W , що поступає в апарат за одиницю часу:

$$F = W / t;$$

- швидкість розбавлення D , год⁻¹, – відношення швидкості потоку до об'єму апарата V :

$$D = F / V;$$

- тривалість перебування мікроорганізмів в апараті, год:

$$\tau = 1 / D;$$

- При безперервному процесі питома швидкість розмноження клітин має дорівнювати швидкості розбавлення середовища:

$$\mu = D.$$

При $\mu > D$ кількість біомаси в апараті буде постійно збільшуватись до такого стану, коли настає лімітування за поживними речовинами. При $\mu < D$ відбувається вимивання клітин з апарату [37].

2.2.2. Фармако-технологічні методи дослідження

З метою науково-практичного обґрунтування складу і технології таблеток вивчені основні фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості зразків субстанцій. Ці властивості взаємозв'язані та певним чином можуть впливати на процес пресування й отримання якісних таблеток.

Технологічна характеристика маси, яка гранулюється або таблетується, знаходиться в тісному взаємозв'язку з фізико-хімічними властивостями порошкоподібних лікарських речовин. Порошки (або гранули) неоднорідні за розмірами своїх часток. Через систему сит порошок (або гранули) розділяють на фракції. Фракція – це частки, які мають однакові розміри.

Фракційний (гранулометричний) склад. Випробування проводили згідно з ДФУ 1.2 (С. 177) [38]. Розподіл часток порошку або гранул за крупністю впливає на такі технологічні властивості сипких матеріалів як плинність, спресованість, а також на стійкість і середню масу таблеток. У свою чергу, технологічні властивості впливають на ритмічну роботу таблеткових машин, стабільність маси одержуваних таблеток, точність дозування лікарської речовини, а також на якісні характеристики таблеток (зовнішній вигляд, розпадання, стійкість тощо) [39].

Фракційний (гранулометричний) склад порошкоподібної маси для одного й того ж препарату непостійний і змінюється в межах одного й того ж хіміко-фармацевтичного виробництва.

Найбільш швидким і зручним методом визначення дисперсності є ситовий аналіз. Здрібненість визначають просіюванням 100,0 г досліджуваного порошку крізь набір сит із певними номерами (діаметр отворів 2,0; 1,0; 0,5; 0,25; 0,1 мм) і виражають наступними термінами: грубий порошок, середньо-дрібний порошок, дрібний порошок, дуже дрібний порошок. Якщо такі терміни не можуть бути використані, здрібненість порошку виражають у вигляді відношення маси порошку, який пройшов крізь сито (сита), до загальної маси випробуваного порошку у відсотках (м/м) [40].

За формою та розмірами часток порошки розділяють на ізодіаметричні та анізодіаметричні. Перші мають кращу плинність, відносно велику насипну масу. Анізодіаметрична форма кристалів зумовлює добре пресування, але суттєво знижує плинність, що важливо при виборі схеми виробництва таблеток [41].

Дисперсність порошків оцінювали за сукупністю двох характеристик: середнім лінійним розміром кристалів і фракційним складом досліджуваного порошку. Середній лінійний розмір часток визначали мікроскопічним методом вимірювання не менше 500 часток у 3-5 полях зору з наступним обрахуванням і визначенням їх середнього розміру. Для характеристики ступеня ізометричності порошків розраховували формфактор за наступною формулою:

$$K = \frac{Ш}{Д},$$

де Ш – середня ширина часток;

Д – середня довжина часток.

Відомо, що для ізометричних часток $K > 0,5$ (до 1), для анізометричних – $K \leq 0,5$.

Важливим є визначення об'ємних показників порошків: насипний об'єм, насипна щільність до усадки, здатність до усадки, об'єм і щільність після усадки.

Насипний об'єм (об'єм до усадки) – випробування проводили згідно з ДФУ 1.3 (С. 53) [42] – об'єм 100,0 г порошку, насипаного без ущільнення. Насипна (об'ємна) густина (щільність) – це маса одиниці об'єму вільно насипаного порошку, залежить від щільності та вологості речовини, форми та розміру часток, їх укладання. Дозування таблеткових мас у таблеткових машинах здійснюється за об'ємом. Тому важливо знати насипну масу, від якої залежить вибір прес-інструмента, тобто діаметра матриці та пуансонів.

За значенням насипної щільності можна прогнозувати характер застосовуваних допоміжних речовин. Субстанції, як правило, легкі, похибка вимірювання їх насипного об'єму вища, ніж у важких сипких матеріалів. Тому також визначають об'єм і щільність порошків після усадки під час механічного струшування. Різниця насипного об'єму сипкого матеріалу й об'єму після усадки показує здатність матеріалу до усадки. Визначення таких показників проводять на приладі, який складається:

- з градуйованого циліндра місткістю 250 мл із ціною поділки 2 мл;
- струшувального пристрою, який забезпечує 250 ± 15 зіскоків циліндра за хвилину з висоти $(3 \pm 0,2)$ мм;
- підставки з тримачем для циліндра.

У сухий циліндр поміщають без ущільнення 100,0 г випробовуваного матеріалу. Якщо це неможливо, беруть наважку випробовуваного матеріалу, що має насипний об'єм у діапазоні 50 мл – 250 мл; цю наважку зазначають у звіті. Закріплюють циліндр на підставці та фіксують насипний об'єм до усадки (V_0). Проводять 10, 500, 1250 зіскоків циліндра та фіксують об'єми (V_{10} , V_{500} , V_{1250}) з точністю до найближчої позначки. Якщо різниця між V_{500} і V_{1250} перевищує 2 мл, здійснюють ще 1250 зіскоків циліндра [42]. Здатність порошку до усадки

визначають як різницю між V_{10} і V_{500} . Насипну щільність (ρ_n) та щільність після усадки (ρ_{yc}) розраховують за наступною формулою:

$$\rho_{n(yc)} = \frac{m}{V_0(1250,2500)},$$

де m – маса наважки сипкого матеріалу, г;

V_0 – вихідний об'єм порошку до усадки, мл;

V_{1250} – об'єм порошку після 1250 зіскоків, мл;

V_{2500} – об'єм порошку після 2500 зіскоків, мл;

ρ_n – насипна щільність порошку, г/мл;

ρ_{yc} – щільність порошку після усадки, г/мл.

При таблетуванні одними з визначальних технологічних властивостей є плинність, спресованість і ковзання, яке дозволяє легко виштовхувати таблетку з матриці.

Плинність (сипкість) – випробування проводили згідно з ДФУ 1.3 (С. 56) [42]. Цей параметр характеризує здатність матеріалу текти з ємності (лійки) у вертикальному напрямку під силою власної ваги за заданих умов і забезпечувати рівномірне заповнення матричного каналу. Матеріал, який має погану сипкість у лійці, прилипає до її стінок, що порушує ритм його надходження в матрицю. Це призводить до того, що задані маса та щільність таблеток будуть коливатися. Плинність порошоків є комплексною характеристикою, обумовленою дисперсністю та формою часток, вологістю мас, гранулометричним складом, коефіцієнтом міжчастинкового та зовнішнього тертя, насипною щільністю. Ця технологічна характеристика може бути використана при виборі технології таблетування.

Визначення плинності порошку проводять на пристрої для зняття характеристик сипучих матеріалів.

Для визначення сипучості застосовують наступні методи: швидкість плину через насадку; кут природного укусу; показник стисливості або коефіцієнт Гауснера; зсувної комірки. Контроль швидкості плину матеріалу через насадку вважається одним із кращих методів вимірювання сипучості порошку. Проте цей метод використовують лише для вільно сипких матеріалів. Швидкість плину через насадку звичайно вимірюють як співвідношення маси та часу висипання з будь-

якого різного типу контейнерів (лійок, циліндрів) на спеціальних приладах. Важливими експериментальними змінними є: використаний тип контейнера, який містить порошок; діаметр і форма використаної насадки; тип матеріалу контейнера (метал, скло); діаметр і висота стовпчика порошку; спосіб вимірювання швидкості плинину. Швидкість плинину можна виміряти, використовуючи електронні ваги з реєструючим пристроєм (стрічковим самописцем, комп'ютером). Швидкість також можна вимірювати в дискретних зразках. Для цього зважують 30-100 г порошку з точністю 0,5 % і поміщають без ущільнення в контейнер із закритим отвором. Кількість матеріалу залежить від його насипної щільності. Відкривають вихідний отвір і фіксують час повного висипання зразка. Результат подається як час, необхідний для проходження 100 г порошку через насадку з точністю до однієї десятої секунди, або як кількість порошку, що проходить через насадку за 1 с з точністю до однієї десятої грама. Іноді для покращення плинину з контейнера використовують вібратор. Проте це може ускладнити інтерпретацію результатів [43].

Непряма характеристика сипкості – кут природного укосу між твірною конуса сипкого матеріалу та горизонтальною площиною. Кут природного укосу змінюється в широких межах – від 25 до 30° для добре сипких порошоків, 60-70° – для зв'язаних матеріалів. Звідси, чим менший кут укосу, тим вища плинність.

Взаємодія між частинками, які впливають на насипні властивості порошку, також позначається на плинності матеріалу. Для вільно плинного порошку характерна менша взаємодія між частинками, а значення насипної щільності та щільності після усадки будуть близькими. Для менш плинних матеріалів спостерігаються значні відмінності між насипною щільністю та щільністю після усадки. Тому плинність може бути оцінена за показником стисливості порошку та коефіцієнтом Гауснера. Чим більше порошок ущільнюється в циліндрі на струшувальному пристрої, тим менша його плинність.

Спресованість – здатність часток порошоків або гранул під тиском пресування приймати та зберігати визначену форму і розмір. Тобто вона показує здатність часток речовини при наявності тиску під впливом електромагнітної природи

(молекулярних, адсорбційних, електричних сил) до взаємного тяжіння та механічного зчеплення (когезії) з утворенням міцної структури [39].

Знання цієї величини дозволяє прогнозувати типорозміри таблеток (підбирати відповідний прес-інструмент), правильно вибирати величину тиску пресування для одержання таблеток і підбирати оптимальний склад таблеток (допоміжні речовини) та їх технологію.

Безпосередніх методів визначення спресованості немає. Непрямою пробою на спресованість є визначення стійкості модельної таблетки. Чим вища стійкість таблетки, тим кращі спресованість і сформованість таблеткових мас.

Для визначення спресованості матеріалу наважку порошку масою 0,3 г або 0,5 г пресують у матриці з діаметром отворів 9 або 11 мм відповідно на гідравлічному пресі при тиску 120 МПа. Наважку порошку відважують на ручних вагах, поміщають у матрицю, підтримувану на нижньому пуансоні, вставляють верхній пуансон. Усю прес-форму поміщають на середину плунжера гідравлічного преса та пресують до зазначеного тиску, відзначеного на манометрі. Після запресовування таблетку виштовхують з матриці нижнім пуансоном на тому самому гідропресі. Отриману таблетку зважують на торсійних вагах, висоту вимірюють мікрометром.

Спресованість може бути оцінена за стійкістю таблетки до стискання. Стійкість визначають на приладах, які дозволяють вимірювати силу, необхідну для руйнування таблеток. Чим вища стійкість таблетки до роздавлювання, тим краща спресованість і сформованість таблеткової маси.

Встановлено, що для речовин зі стійкістю таблеток до роздавлювання понад 70 Н застосовують чисті розчинники для процесу грануляції. Якщо це великодисперсні порошки з доброю сипкістю, то їх пресують безпосередньо, тобто прямим пресуванням [39].

Для речовин зі стійкістю таблеток до роздавлювання 40-70 Н достатньо застосування звичайних зв'язувальних речовин, а від 10 до 40 Н – необхідно застосування високоефективних зв'язувальних речовин. За результатами визначення спресованості таблеткових мас роблять висновок про технологію таблетування.

Сила виштовхування таблеток з матриці визначається з метою забезпечення виштовхувального зусилля таблеток із матриць. Виникнення опору при виштовхуванні обумовлено тертям і зчепленням (адгезією) між бічною поверхнею таблетки та стінкою матриці. Із урахуванням величини сили виштовхування прогнозують додавання антифрикційних (ковзаючих або змащувальних) речовин.

Для визначення тиску виштовхування наважку порошку масою 0,3 або 0,5 г пресують у матриці з діаметром отворів 9 або 11 мм відповідно на гідравлічному пресі при тиску 120 МПа. Виштовхування запресованої таблетки виконують нижнім пуансоном. При цьому на манометрі преса реєструється зусилля, яке виштовхує.

Втрата маси при висушуванні – проводили згідно з ДФУ 1.4 (С. 39). Даний тест є важливим для контролю якості субстанцій, рослинної лікарської сировини та деяких готових лікарських засобів.

Для цього дві наважки порошку масою 1-3 г поміщають у попередньо висушені та зважені разом із кришками бюкси. Кожну наважку порошку сушать у сушильній шафі при температурі 100-105°C до постійної маси.

Постійна маса вважається досягнутою, якщо різниця між двома наступними зважуваннями після 30 хв висушування та 30 хв охолодження в ексікаторі не перевищує 0,01 г.

За остаточний результат визначення приймають середнє арифметичне двох рівнобіжних визначень, обчислених до десятих часток відсотка. Розбіжність, яка припускається між результатами двох рівнобіжних визначень, не повинна перевищувати 0,5 %. Вологість матеріалів, які використовуються для виробництва таблеток, лежить у межах 3-5 %.

Випробування щодо міцності дозволяє визначити стійкість таблеток до роздавлювання за певних умов шляхом вимірювання сили, необхідної для руйнування таблеток.

Визначення міцності на стирання – випробування проводили згідно з ДФУ 2.2 (С. 146) [44] на пристрої для визначення стирання таблеток при швидкості 20 обертів за хв. У барабан завантажували по 20 заздалегідь зважених таблеток. Після

100 обертів барабана таблетки виймали та ретельно видаляли пил. Стирання визначали за наступною формулою:

$$П = \frac{P_{\text{поч}} - P_{\text{кін}}}{P_{\text{поч}}} \times 100,$$

де П – стиранність, %;

$P_{\text{поч}}$ – маса таблеток до стирання, г;

$P_{\text{кін}}$ – маса таблеток після стирання, г.

Зовнішній вигляд, середню масу таблеток визначали за методикою ДФУ 1.2 (С. 335). Відхилення середньої маси таблетки від маси, зазначеної в розділі “Склад”, не має перевищувати ± 5 %, якщо немає інших зазначень в окремій статті. Визначення середньої маси таблетки проводять, як зазначено у статті.

2.3. Методи аналізу якості ЛП Гліцин

Вибір випробувань кількісного визначення діючої речовини і окремих допоміжних речовин визначається складом лікарського препарату. Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (ДФУ, 2.2.27). Розчини використовують відразу після приготування [45].

2.3.1. Супровідні домішки

Визначення проводять методом тонкошарової хроматографії (ДФУ 2.2.27) [45], використовуючи пластинку Silica Gel 60 або Silica Gel 60 F₂₅₄ розміром 15*15 см.

Випробувальний розчин. 0,010 г порошку розтертих таблеток збовтують з 10,0 мл 500 г/л етанолу Р протягом 5 хв і фільтрують крізь паперовий фільтр.

Розчин порівняння (а). 0,025 г гліцину в перерахунку на 100% речовину (ДФУ, с. 359) розчиняють у 5,0 мл води Р і доводять об’єм розчину 96% спиртом Р до 25,0 мл. Термін придатності розчину 10 діб.

Розчин порівняння (б). 1,0 мл розчину порівняння (а) доводять 96% спиртом Р до об’єму 100,0 мл. Термін придатності розчину 1 доба.

Розчин порівняння (с). 0,025 г 6-аміногексанової кислоти Р розчиняють у 5 мл поди Р і доводять об'єм розчину 96% спиртом Р до 25,0 мл. Термін придатності розчину 10 діб.

2 г/л розчин нінгідрину в ацетоні. 0,20 г нінгідрину Р розчиняють у ацетоні Р і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100,0 мл. Розчин використовуються свіжоприготовленим.

На лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл (близько 10 мкг гліцину) випробувального розчину, 10 мкл розчину порівняння (а), 10 мкл (0,1 мкг) розчину порівняння (b), в одну точку 10 мкл (10мкг) розчину порівняння (а) і 10 мкл розчину порівняння (с).

Пластинку сушать на повітрі протягом 10 хв, потім поміщають у камеру із сумішшю розчинників: бутанол Р – оцтова кислота льодяна Р – вода Р (2:1:1) і хроматографують висхідним способом. Коли фронт розчинників пройде до кінця пластинки, її виймають з камери, сушать на повітрі або у струмені холодного повітря до зникнення запаху розчинників, потім обприскують 2 г/л розчином нінгідрину в ацетоні і витримують у сушильній шафі при температурі 80оС протягом 10 хв [45].

На хроматографі випробувального розчину має бути одна основна пляма розташована на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння (а).

Результати аналізу вважають вірогідними, якщо:

- На хроматограмі їх загальної точки нанесення розчину порівняння (а) і розчину порівняння (с) чітко діляться 2 плями;
- На хроматограмі розчину порівняння (b) чітко видно пляму.

Домішки в ЛП можуть бути ідентифіковані з встановленою хімічною будовою, і неідентифіковані, структура яких не встановлена. Супутні домішки визначають відповідно до вимог, зазначених в фармакопейній статті або НД з якості на конкретний ЛП. Для визначення супутніх домішок використовують специфічні методи кількісного аналізу, наприклад метод високоефективної рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29). Якщо вміст домішок перевищує встановлені норми, то аналізу піддають контрольний розчин, для приготування якого використовують всі

допоміжні речовини в тій же кількості і співвідношенні, в якому вони включені до складу ЛП [45].

2.3.2. Кількісне визначення

70,0 мг порошку розтертих таблеток розчиняють у 3 мл кислоти мурашиної безводної Р, доводять 30 мл кислоти оцтової льодяної Р, і відразу титрують 0,1 М розчином хлорної кислоти потенціометрично (ДФУ, 2.2.20) [45].

Паралельно проводять контрольний дослід.

Вміст гліцину (X) в одній таблетці, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X = \frac{V - V_0 * k * 7.51 * b}{m},$$

V – об'єм 0,1 М розчину хлорної кислоти, витрачений на титрування випробувального розчину, у мілілітрах;

V₀ – об'єм 0,1 М розчину хлорної кислоти, витрачений на титрування в контрольному досліді, у мілілітрах;

k – поправковий коефіцієнт до молярності 0,1 М розчину хлорної кислоти;

7,51 – кількість гліцину, що відповідає 1 мл 0,1 М розчину хлорної кислоти, в міліграмах;

m – маса наважки препарату, у міліграмах;

b – середня маса таблетки, міліграмах.

Вміст гліцину (C₂H₅NO₂) в одній таблетці має бути від 92,5 мг до 107,5 мг, в перерахуванні на середню масу таблетки [45].

2.3.3. Мікробіологічна чистота

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 [45].

Визначення загального числа мікроорганізмів (ДФУ, 2.6.12) [45]. Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10³ КУО в 1 г. Загальне число дріжджових і цвілевих грибів (ТУМС) – 10² КУО в 1 г.

Число життєздатних мікроорганізмів повинно становити не більше 10^3 бактерій і не більше 10^2 грибів у грамі. Необхідно дослідити відсутність бактерій *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* в одному грамі речовини [45].

2.4. Висновки до розділу

Промисловим продуцентом гліцину на вітчизняних заводах являється культура *Corinebacterium glutamicum* та *Brevibacterium spp.* Поживні середовища, які використовуються для вирощування мікроорганізмів і біосинтезу гліцину, містять як джерело вуглеводів бурякову мелясу, кукурудзяний екстракт або білкові гідролізати - джерела амінокислот. Джерелами азоту можуть служити солі амонію, сечовина.

Технологія одержання кристалічного гліцину складається із двох основних стадій: культивування продуцента й виділення кінцевого продукту. На стадії культивування відбувається двоступінчасте вирощування посівної культури в інокуляторах і посівних апаратах. Попередньо вирощеною культурою засівається ферментатор, у якому в стерильних аеробних умовах при безперервному перемішуванні здійснюється біосинтез. Отримана після біосинтезу культуральна рідина направляється на освітлення, у результаті відокремлюється біомаса. Осад відокремлюють фільтрацією, упарюють під вакуумом і кристалізують гліцин у водно-спиртовому розчині. Вихід гліцину на стадії виділення його з культуральної рідини становить 75%.

Діюча технологія виробництва Гліцину включає стадії змішування сировини, зволоження суміші розчином повідону, отримання вологих гранул, сушка вологих гранул, отримання сухих гранул, опудрювання сухих гранул, таблетування, знепилення, фасування, маркування та пакування. Технологія має ряд суттєвих недоліків: погіршення швидкості розчинення таблеток; тривалість процесу; трудомісткість процесу; використання великої кількості устаткування та енергоємність процесу.

З метою контролю якості лікарського засобу Гліцин в таблетках проводять

аналіз маси для таблетування за такими показниками: здрібненість порошку, насипна густина та насипний об'єм, плинність, кут природного укосу та втрата в масі при висушуванні. Готові таблетки також слід контролювати за такими показниками: зовнішній вигляд, міцність, час розпадання, стиранність, супутні домішки, розчинення, мікробіологічна чистота. Описано методики, згідно Державної фармакопеї України, за допомогою яких здійснюється контроль якості ЛЗ.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Ферментація та очищення гліцину

При культивуванні продуцентів гліцину накопичення біомаси і синтез гліцину не збігаються за часом. Перша стадія - нарощування біомаси продуцента - триває 12-20 ч. У цей період клітини інтенсивно споживають із середовища треонін і метіонін. Коли зміст треоніну в середовищі стає незначним, синтез біомаси припиняється і клітини починають синтезувати гліцин. Характерною ознакою початку біосинтезу гліцину являється майже повне споживання з середовища треоніну [46].

Синтез гліцину здійснюється з 12-20 ч від початку процесу культивування до 60-72 ч. У період накопичення біомаси клітини продуцента мають великий розмір. З часу початку створення гліцину клітини сильно зменшуються в розмірах. Найбільша швидкість біосинтезу гліцину спостерігається на 20-30-й годині зростання і досягає 0,8-1,0 г / (л · год) [46].

Друга стадія ферментації характеризується зменшенням кількості біомаси продуцента за рахунок часткового автолізу клітин.

При періодичному культивуванні продуцента концентрація гліцину в культуральній рідині становить 40-48 г / л при вмісті біомаси 10-15 г / л по сухій

речовині. Зміст гліцину в культуральній рідині можна значно підвищити, якщо в міру виснаження середовища вводити в ферментер невеликі порції свіжої живильного середовища (подрібнене підживлення). Підживлення активує біосинтетичну діяльність продуцентів гліцину, і концентрація його в культуральній рідині може досягати 60 г / л [46].

На основі культуральної рідини отримують препарати гліцину з різним вмістом цільового компонента: рідкий концентрат гліцину - РКГ (7-8% гліцину); сухий концентрат гліцину - СКГ (7-10%); кристалічний гліцин (70-72%); висококонцентрований кристалічний гліцин (92-95%) [8].

Технологія виробництва РКГ заснована на упарюванні культуральної рідини в 3-4-корпусних вакуум-випарної установки з стікає плівкою до змісту сухих речовин 40-45%. При тривалому нагріванні мають місце суттєві втрати гліцину, пов'язані з окисненням і конденсацією аміногруп гліцину з редукуючими речовинами (вуглеводами). Ці процеси призводять до утворення забарвлених продуктів - меланоидинов.

Тому вихідну культуральну рідину попередньо стабілізують 25% -ним розчином бісульфита натрію (0,4% від обсягу культуральної рідини), який блокує альдегідні групи вуглеводів, і підкисляють соляною кислотою до рН 4,5-5,0. Утворений при цьому монохлоргідрату гліцину більш стійкий до термічної дії. РКГ зберігає свою якість без змін протягом 3-х місяців. Вважається, що він володіє більшою біологічною цінністю, ніж СКГ [8].

Препарат СКГ отримують висушуванням РКГ. Розпилювальна сушка для цих цілей непридатна через великі відкладення продукту на внутрішній поверхні сушарки, його високу гігроскопічність. Ці недоліки усуваються введенням в упарену культуральну рідину наповнювача - пшеничних висівок в співвідношенні 1: 1 по масі. Суміш має вологість 30-35% і легко гранулюється. Гранули висушують в сушарках киплячого шару при низьких втратах гліцину (0,8-1,5%). Продукт негігроскопічний, має термін придатності 6 місяців [8].

Кристалічні препарати отримують іонообмінним виділенням гліцину з культуральної рідини на сульфокатіоні КУ 2-8 в NH_4^+ -формі. Сорбційна ємність

катіоніту близько 100 кг гліцину на 1 м³ вологого іоніта. Ефективна сорбція л гліцину на катіоні забезпечується попередніми переведенням молекули в форму двозарядного катіона за рахунок підкислення культуральної рідини сірчаною кислотою до рН 1,6-2,0 [8].

Іонообмінне виділення гліцину здійснюють без попереднього видалення біомаси продуцента з культуральної рідини з наступним промиванням катіона теплою водою і використанням промивної води, що містить клітинну масу, для виробництва побічного продукту. Елюють гліцин 3-5% -вим розчином аміаку, елюат випарюють під вакуумом до 40-45% сухих речовин, підкисляють соляною кислотою до рН 4,5-5,0. Концентрат сушать в розпилювальній сушарці в м'яких умовах. Кристалічний гліцин містить не менше 70% основної речовини [8].

Висококонцентровані кристалічні препарати гліцину також отримують на основі елюата, який після розпарювання і підкислення соляною кислотою піддають кристалізації при температурі 10-12 ° С і рН 4,5-5,0. Висушені кристали містять 92-95% гліцину.

Для отримання високоочищеного препарату кристали розчиняють у воді, упарюють під вакуумом і кристалізують гліцину у водно-спиртовому розчині. Етиловий спирт додають до концентрату в співвідношенні 3: 1 за обсягом. Кристали промивають деіонізованою водою і сушать під вакуумом при температурі до 60 ° С. Продукт містить 97-98% гліцину. Вихід гліцину на стадії виділення його з культуральної рідини становить 75% [8].

3.2. Технологія промислового виробництва лікарського засобу Гліцин

Технологія виробництва Гліцину наведена в додатку 1.

Підготовка сировини. Для виробництва таблеток використовується лише та сировина, яка пройшла вхідний контроль за показниками якості, відповідно до вимог АНД, відповідає всім показникам якості та дозволена відділом контролю якості до використання у виробництві [47].

Всі приміщення, задіяні в технологічному процесі виробництва таблеток відносяться до класу чистоти D [48].

У приміщенні підготовки сировини здійснюють розтарювання сировини. Операції зважування та просіювання здійснюють в відповідних приміщеннях зважування і просіювання. Вся необхідна тара проходить обробку дезінфікуючим розчином і передається за допомогою шлюзу в приміщення змішування. Всі необхідні компоненти необхідно просіяти через сито 0,5 мм [47].

Приготування зволожувача. В якості зволожувача використовують 20% розчин повідону. Необхідну кількість повідону (3,3 кг) перемішують з необхідною кількістю води очищеної (13,2 л) до отримання візуально однорідної суміші. Тривалість зберігання цього зволожувача не більше 24 годин [49].

Приготування маси для таблетування. Для отримання маси для таблетування необхідно провести такі операції: сухе змішування компонентів, зволоження компонентів, вологе гранулювання, сушіння, сухе гранулювання та обпудрювання компонентів [49].

Сухе змішування компонентів. Сухе змішування відбувається за допомогою високошвидкісного змішувача-гранулятора. Для цього необхідні кількості гліцину та повідону подаються до змішувача [50].

Під час технологічного процесу контролюється послідовність завантаження компонентів, режим змішувача, тривалість перемішування, кількість та однорідність отриманої маси. Необхідно перевірити масу на відсутність комків [47].

Зволоження компонентів. Для отримання грануляту сухої суміші необхідно зволожити розчином повідону. Проводиться візуальний контроль однорідності маси та контроль маси для таблетування за показником «Вміст вологи» [47].

Вологе гранулювання. Для здійснення грануляції використовують високошвидкісний змішувач - гранулятор. Велике значення має розмір отворів сита і швидкість гранулювання. На цій стадії отримана маса повинна бути щільною, не злипатися і не розсипатися. Таким чином, досягається необхідна пластичність маси та рівномірний розподіл складових в грануляті [51].

Сушіння грануляту. Висушування грануляту гліцину проводять у сушильній шафі, встановивши температуру $45 \pm 2^\circ\text{C}$ до вологи не більше 0,5% [50]. Після завершення стадії слід здійснити контроль маси для таблетування за показниками «Вміст вологи» та «Опис маси для таблетування». Термін придатності маси для таблетування після зволоження у сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C , не більше 3-х годин [47].

Сухе гранулювання. Суха грануляція відбувається в приміщенні подрібнення за допомогою ротаційного млина [52]. Отримана маса повинна візуально контролюватися.

Обпудрювання грануляту. Обпудрювання грануляту здійснюють за допомогою високошвидкісного змішувача-гранулятора [52].

На початку операції проводять калібрування терезів для зважування сировини і грануляту. Обпудрюючі речовини (магнію стеарат) зважують на вагах та розраховують необхідні кількості на основі кількості отриманої маси для таблетування [50]. До змішувача поміщають отриману масу для таблетування, додають магнію стеарат.

Процес обпудрювання грануляту проводиться протягом регламентованого часу. Приготовану масу для таблетування після опудрювання допускається зберігати у сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C не більше 3-х діб [47].

Таблетування та знепилення. До початку технологічного процесу здійснюють збірку та налагодження таблетпресу. Встановлюють на таблетпресі регламентований пресінструмент. Слід провести калібрування вагів для зважування таблеток в процесі таблетування [50].

До бункера ротаційного таблеткового пресу завантажують масу для таблетування та вмикають таблетковий прес. Необхідно вийти на регламентовані параметри маси, висоти та сили пресування, які мають значний вплив на якість отриманих таблеток [52]. Знепилення таблеток відбувається автоматично при їх виході з зони пресування при зборі. На цій стадії здійснюють періодичний контроль показників: «Зовнішній вигляд таблетки», «Однорідність маси», «Діаметр

таблетки», «Висота таблетки», «Розпадання», «Стійкість до роздавлювання», «Стиранність» [47].

Дозволяється зберігання таблеток у сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C, не більше 3-х діб [47].

Фасування, маркування та упаковка. На початку технологічного процесу здійснюють налагодження машини для пакування в блістери. На обладнанні для регулювання роботі машини встановлюють параметри процесу фасування: температуру формування лунок плівки ПВХ, температуру зварювання плівки ПВХ з фольгою, перевіряють тиск стисненого повітря в системі. Перед проведенням процесу фасування встановлюють штамп для нанесення маркування на блістер (номер серії і дату закінчення терміну придатності ГЛЗ) [49].

Таблетки розфасовують по 10 штук в блістери з подівінілхлоридної (ПВХ) плівки та фольгою алюмінієвої друкованої лакованої з нанесеним маркуванням.

До бункера фасувальної машини засипають таблетки та виставляють параметри технологічного процесу. Отримані в процесі фасування кондиційні блістери з таблетками поступають в приміщення ручного знімання, з ненормованим складом в повітрі механічних часток та мікроорганізмів, де складаються в контейнери [49].

Під час технологічного процесу здійснюється контроль опис таблеток в блістерах, зовнішній вигляд блістерів, цілісність блістерної упаковки.

Упаковку блістерів в пачку проводять в приміщенні упаковки, з використанням картонуючої машини. Або в приміщенні ручного пакування на столі для пакування.

На початку технологічного процесу перевіряють наявність необхідної кількості матеріалів (пачок, інструкцій по медичному застосуванню) для пакування блістерів з ЛЗ [49].

Упаковують по 5 блістерів № 10 с таблетками в пачку (з відповідним маркуванням) разом з однією інструкцією по медичному застосуванню, попередньо складеною на картонуючій машині або автоматі для складання проспектів.

Під час проведення операції контролюють комплектність упаковки, якість первинної (блістер) і вторинної (пачка) упаковки, якість складання інструкцій по

медичному застосуванню, правильність та чіткість нанесення маркувальних реквізитів на первинну (блістер) і вторинну(пачка) упаковки [51].

3.3. Технологічні аспекти створення твердих лікарських форм: від субстанції до препарату

Розробка ЛЗ базується на багатьох складових, однією з яких є фармако-технологічні дослідження як вихідних речовин, так і напівпродуктів, отриманих у ході досліджень, та кінцевого продукту [41].

У фармації лікарська форма розглядається як засіб транспортування лікарської речовини в організм. При цьому частіше враховується зручність введення лікарських речовин природнім шляхом. Тому пероральним шляхом вводяться 70-80 % усіх лікарських засобів. При цьому, як показує практика, найбільш популярними залишаються таблетки (приблизно 50 % усіх готових лікарських засобів) [53].

Таблетки – тверда лікарська форма, яку отримують шляхом обробки та пресування лікарських і допоміжних речовин та яка використовується для внутрішнього, зовнішнього, сублінгвального, імплантаційного або парентерального застосування [39].

Таблетки частіше за все являють собою однодозову лікарську форму. До них висуваються такі основні вимоги:

- точність дозування, під якою розуміють вірність ваги як самої таблетки, так і лікарських речовин, що входять до її складу;
- механічна міцність – таблетка не повинна кришитися та повинна мати достатню міцність;
- розпадання – здатність розпадатися або розчинятися за певний час, який встановлюється для різних типів таблеток.

Таблетки повинні мати правильну форму, бути цілими, без надщерблених країв, їх поверхня має бути гладкою та однорідною. Таблетки повинні бути достатньо міцними та не кришитися. Геометрична форма і розміри таблеток визначаються стандартом. Діаметр визначається в залежності від їх маси.

У зв'язку з тим, що медикаментозне лікування нерозривно поєднане з лікарською формою, а його ефективність також залежить від неї, то до таблеток пред'являються наступні додаткові вимоги:

- відповідність лікувальному призначенню, біодоступність лікарської речовини в таблетці та відповідна фармакокінетика;
- стабільність в процесі зберігання;
- відповідність нормам мікробної контамінації.

Використання допоміжних речовин надає масі, яка таблетується, необхідних властивостей, завдяки яким забезпечується точність дозування, механічна міцність і стабільність у процесі зберігання [39].

Першим етапом при розробці технології твердої лікарської форми є вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей активного фармацевтичного інгредієнту. Компоненти, які входять до складу, можуть бути кристалічними або аморфними твердими речовинами, або це може бути суміш з рідкими компонентами. Речовини, які підлягають таблетуванню, мають різні механічні властивості з міцності, пружності, еластичності та пластичності. Значення механічних характеристик лікарських порошків визначається їх фізичними властивостями тощо [54].

Форма часток визначає важливі технологічні властивості речовин, які пресуються. Від неї залежать спресованість, міцність та пористість таблеток.

Технологію виробництва таблеток обирають згідно з фізико-хімічними та фармако-технологічними властивостями діючих речовин, їх кількості у складі майбутньої таблетки. В наш час на фармацевтичних заводах таблетки виготовляють трьома основними способами:

- прямим пресуванням речовин;
- пресуванням із попереднім гранулюванням брикетуванням;
- пресуванням із попереднім вологим гранулюванням [39]. Кожний із методів має свої переваги та недоліки.

Пряме пресування дає змогу отримати лікарську форму з вологотермолабільних і несумісних речовин, які складаються з ізодіаметричних

часток приблизно однакового фракційного складу та не містять великої кількості дрібних фракцій.

Сухе гранулювання – процес стиснення сухого продукту, формування пластини або брикету, який потім подрібнюється в гранули необхідного розміру. При сухому гранулюванні частинки компактуються в точках контакту, потім деякі з них руйнуються на більш дрібні, які заповнюють пори між частинками, сприяючи подальшому ущільненню маси, яка пресується.

Вологий метод гранулювання – протирання вологої маси через перфоровану поверхню з метою ущільнення порошку й отримання рівномірних гранул-зерен, які мають гарну плинність. Цим способом обробляють порошки, які мають незадовільну плинність та недостатні властивості до зчеплення між частинками.

Найбільш перспективною є структурна грануляція, яка забезпечує утворення округлих та однорідних за розміром гранул. Це покращує якість таблеток, збільшує точність дозування лікарської речовини. До структурної грануляції належить гранулювання розпиленням сушінням та в дражувальному котлі [55].

Останнім часом велику увагу привертає до себе спосіб гранулювання в псевдозрідженому шарі. Грануляція в псевдозрідженому шарі дозволяє поєднувати операції змішування, грануляції, сушки та обпудрювання в одному апараті. Тому цей спосіб грануляції все частіше застосовується в сучасній фармацевтичній промисловості [39].

Процес полягає в змішуванні порошкоподібних інгредієнтів у зрідженому шарі з подальшим їх зволоженням гранулюючою рідиною при триваючому змішуванні.

Псевдозріджений шар утворюється, коли спрямоване вгору повітря піднімає шар твердих часток, який починає “кипіти” подібно до рідини. Шар знаходиться в стані псевдозрідження. Сили, які діють на частинки в такому стані, знаходяться у рівновазі. Частки в псевдозрідженому шарі змішуються настільки ефективно, що температура по всій висоті шару залишається сталою. Процес в апараті псевдозрідження складається з чотирьох стадій [56]:

- змішування – перша технологічна операція, яка впливає на якість грануляту. Рівномірність змішування залежить від аеродинамічного режиму роботи апарата, співвідношення компонентів суміші, форми та щільності часток;

- на стадії додавання гранулюючої рідини відбувається грудкування частинок маси, яка гранулюється, за рахунок склеювальних сил як самої рідини, так і розчину, який утворюється при змочуванні цією рідиною поверхневого шару матеріалу, що оброблюється;

- на стадії сушіння грудки перетворюються в тверді агломерати, які частково руйнуються в результаті тертя між собою та зі стінками апарату. Процес гранулювання в псевдозрідженому шарі відбувається одночасно з сушінням отриманих гранул гарячим повітрям. Сушка готового грануляту проводиться до оптимального значення вологості;

- обпудрювання висушеного грануляту відбувається в тому ж апараті. Отримані висушені гранули можуть мати шорстку поверхню, що в подальшому ускладнює їх висипання з завантажувальної воронки в матрицю таблеткової машини в процесі таблетування, тобто показник плинності грануляту має дуже незадовільні значення. Крім того, гранули можуть прилипати до матриці та пуансонів таблетпресу, що може викликати як порушення ваги таблеток, так і появу деяких дефектів у них. Щоб уникнути цих небажаних явищ, застосовують операцію “обпудрювання” грануляту. Ця операція здійснюється вільним нанесенням тонкоподрібнених речовин на поверхню гранул у періодичному режимі. Шляхом обпудрювання до таблеткової маси вводять ковзні та розпушуючі речовини.

Утворення та зростання гранул у псевдозрідженому шарі відбувається за рахунок двох фізичних процесів: грудкування при змочуванні та злипання з подальшою агломерацією. Якість гранул та їх фракційний склад залежать від багатьох факторів, які визначають хід процесу грануляції, основним із яких є швидкість зріджуючого газу, склад і швидкість подачі гранулюючої рідини, а також температура в шарі [57].

Існують дві гіпотези щодо механізму утворення гранул у псевдозрідженому шарі:

- центрами грануляції в дрібнодисперсному порошку є крапельки гранулюючої рідини;
- центрами грануляції є частки визначеного розміру, внесені в дисперсний склад порошку.

В обох випадках передбачається наявність дрібнодисперсного порошку, який знаходиться в псевдозрідженому стані, та гранулюючої рідини, яка розпилена до необхідного ступеня дисперсності. Гранулююча рідина розпилюється за допомогою форсунок, які є дуже важливою складовою будь-якого суміщеного устаткування грануляції та сушіння в псевдозрідженому шарі. У виробництві використовуються форсунки різноманітних типів [39].

Розробка лікарського засобу Гліцин проводилась як генеричного лікарського засобу біологічно і терапевтично еквівалентного референтному лікарському засобу ГЛІЦИН, таблетки сублінгвальні по 100 мг, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Лікарський засіб ГЛІЦИН є зареєстрованим в Україні за реєстраційним посвідченням UA/16293/01/01 від 22.09.2017 до 20.09.2022 [1].

Метою розробки було створення сублінгвального лікарського засобу з фармакологічною дією, нормалізуючим обмінними процесами, ноотропним, протиепілептичним, антистресовим.

Фармацевтична розробка проводилась в декілька етапів. Рішення щодо вдосконалення технології виробництва лікарського засобу приймали на основі отриманих результатів на кожному етапі розробки.

Метою фармацевтичної розробки лікарського засобу Гліцин в таблетованій формі було [39]:

- Отримання стабільного лікарського засобу, що відповідає вимогам ДФУ/ЕФ та специфікацій критичним показникам якості;
- Відтворюваність від серії до серії стадій технологічного процесу отримання лікарського засобу.

Було здійснено підбір оптимального співвідношення допоміжних речовин в готовій лікарській формі. Для цього було визначено технологічні характеристики (плинність, здатність до пресування, насипна густина, форма і розмір частинок,

фракційний склад), що традиційно використовуються у фармацевтичному виробництві. Були проведені фармако-технологічні випробування таблеток – час розпадання, стиранисть, стійкість до роздавлювання. При виборі форми орієнтувалися на якість маси для таблетування і якість одержаних таблеток [39].

Сутність розробки полягає в тому, що лікарський засіб ГЛІЦИН володів кращими фармако-технологічними властивостями та був більш стабільний при зберіганні, тому містить такі інгредієнти: гліцин, віск вмонтований гліколевий, повідон, амонійно-метакрилатного сополімера дисперсію та кальцію стеарат, підібрані в співвідношеннях. Які дозволяють отримати якісний лікарський засіб.

При фармацевтичній розробці була встановлена нижня межа по показнику «Розпадання»: не менше 5 хв. та не більше 30 хв. Отримані вимоги обґрунтовані фармакологічною дією препарату.

Діюча технологія отримання Гліцину – отримання таблеток методом вологої грануляції. Гранулювання — цілеспрямоване укрупнення частинок, тобто — процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини. У складі лікарського засобу використовується: гліцин – діюча речовина; повідон – зв’язуюча речовина; магнію стеарат – лубрикант.

Грануляція необхідна для поліпшення сипкості таблеткової маси, яке відбувається внаслідок значного зменшення сумарної поверхні частинок при їх злипанні в гранули і, отже, зменшення тертя, що виникає між цими частинками під час руху. Розшарування багатокомпонентної порошкоподібної суміші відбувається за рахунок різниці в розмірах частинок і значеннях питомої густини лікарських і допоміжних компонентів, що входять у її склад. Таке розшарування можливе при різних вібраціях таблеткової машини або її лійки. Розшарування таблеткової маси — це небезпечний і неприпустимий процес, який спричиняє в деяких випадках майже повне виділення компонента з найбільшою питомою густиною із суміші і порушення її дозування. Грануляція запобігає цій небезпеці, оскільки в її процесі відбувається злипання частинок різного розміру і питомої густини. Утворений при цьому гранулят, за умови одержання гранул однакових розмірів, набуває досить

сталої насипної маси. Важливу роль відіграє також міцність гранул: міцні гранули менше схильні до стирання і мають кращу сипкість.

Іншим методом отримання таблеток є метод вологої грануляції в псевдозрідженому шарі, що має ряд помітних переваг. Він дозволяє досягти високої продуктивності праці, значно скоротити час циклу технологічних процесів за рахунок об'єднання ряду операцій і стадій, виключити використання декількох одиниць обладнання, зменшити виробничі площі, знизити енерго- і трудовитрати. Метод вологої грануляції в псевдозрідженому шарі дає можливість отримати таблетки з волого-, термолабільних та несумісних речовин [58].

Досліджено, що при використанні діючого відсоткового співвідношення допоміжних речовин препарату, що використовується при отриманні таблеток Гліцин методом вологої грануляції при зміні технології на метод вологої грануляції в псевдозрідженому шарі неможливо досягти необхідних властивостей препарату, які б задовольняли всі вимоги НД.

Тому необхідно знайти оптимальне відсоткове співвідношення використовуючи математичне планування експерименту [59].

Метод вологої грануляції в псевдозрідженому шарі дозволяє значно скоротити виробничий процес за рахунок об'єднання таких стадій технологічного процесу, як зволоження, вологого гранулювання, сушіння, сухої грануляції в одному устаткуванні. Використання цього методу дозволяє поліпшити санітарно-гігієнічні умови, підвищити якість готової продукції, збільшує стабільність препаратів у процесі зберігання. Гранули, отримані у псевдозрідженому шарі, порівняно з гранулами, отриманими механічним гранулюванням зі зволоженням, мають більш округлу форму. Відрізняються кращою сипучістю і кращою спресованістю, більш збалансованим фракційним складом [43].

Удосконалення технології виробництва Гліцину є необхідним для одержання якісних показників продукції, підвищення ефективності її виробництва та конкурентоспроможності.

3.4. Аналіз допоміжних речовин, що входять до складу Гліцин

Виробництво таблеток, як правило, пов'язано з використанням допоміжних речовин незалежно від способу отримання таблеток (пряме пресування або таблетування після попереднього гранулювання) [54].

Допоміжні речовини — це умовна група компонентів, що входять до фармацевтичної системи (за винятком активних речовин), яка визначається метою їх використання й виробництва. Вони можуть бути природними (органічні, неорганічні) та синтетичного походження, низькомолекулярними та високомолекулярними сполуками, володіти або не володіти поверхнево-активними властивостями (ПАВ) та виконувати різне призначення у виробництві лікарських засобів [54].

Характер впливу допоміжних речовин може бути різним і головним чином визначається наявністю активних груп у молекулі допоміжних речовин, її розмірами, просторовими властивостями, схильністю до міжмолекулярної асоціації, ступенем сольватації, значенням гідрофільно-ліпофільного балансу та ін. Допоміжні речовини активно впливають на швидкість і повноту вивільнення та всмоктування активних речовин, забезпечують їх швидку, повільну або пролонговану дію, обумовлюють механізми взаємодії з рецепторами організму, впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку їх дії.

Допоміжні речовини, що входять до складу будь-якої лікарської форми, суттєво впливають на якість готового препарату, це змушує виробників лікарських препаратів постійно працювати над вдосконаленням їх властивостей та підвищенням якості.

Доведено, що форма і розмір частинок допоміжних речовин визначає їхні технологічні характеристики, що також необхідно брати до уваги при виборі складу і технології ЛФ [54].

Відповідно до концепції біофармації ефективний ЛП можна отримати тільки при оптимальному сполученні активних і допоміжних речовин, так як останні суттєво впливають на локалізацію дії АФІ. Допоміжні речовини можуть взаємодіяти з діючими речовинами, внаслідок чого значно змінюються не тільки фізико-хімічні

властивості (стабільність, реологічні та інші показники), але й терапевтична ефективність (всмоктування, локалізація дії, фармакокінетика) ЛП [54].

Склад лікарського засобу, що перебуває у розробці, удосконалюють для покращення його фізико-хімічних властивостей (стабільність, розчинність та інші показники) та терапевтичної ефективності (всмоктування, фармакокінетика), то до складу Гліцину входять такі допоміжні речовини як амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія, віск монтований гліколевий, повідон та кальцію стеарат [1].

Всі допоміжні речовини, що входять до складу ЛЗ дозволені до використання по всьому світу і широко застосовуються у виробництві лікарських засобів. АФІ сумісний з усіма допоміжними речовинами, які використані у виробництві готового лікарського засобу [60].

Для отримання бажаних фізичних та технологічних властивостей лікарського засобу були відібрані допоміжні речовини, які наведені у табл.3.1.

Таблиця 3.1

Функціональне призначення допоміжних речовин

Найменування компонентів	Функціональне призначення компонентів	Склад, %
Амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія, в перерахунку на 100% речовини	Зв'язуюча речовина	1,06
Віск монтований гліколевий	Компенсатор, пластифікатор	3,93
Повідон	Дезінтегрант	0,90
Кальцію стеарат	Лубрикант	0,34

Амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія – аніонний полімер на основі метакрилової кислоти, метакрилату та метилметакрилату. Має гарні зв'язуючі властивостями та надає грануляту необхідної спресованості [54].

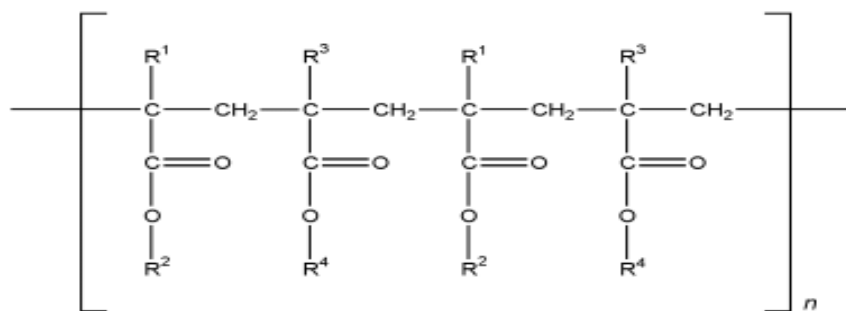


Рис.3.1. Структурна формула амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія.

Поліметакрилати - це синтетичні катіонні та аніонні полімери диметиламиноетилметакрилата, метакрилової кислоти та складних ефірів метакрилової кислоти в різних співвідношеннях. Кілька різних типів є комерційно доступними і можуть бути отримані у вигляді сухого порошку, у вигляді водної дисперсії або у вигляді органічного розчину. В якості органічного розчинника найчастіше використовують суміш ацетону та пропан-2-олу (60:40) [54].

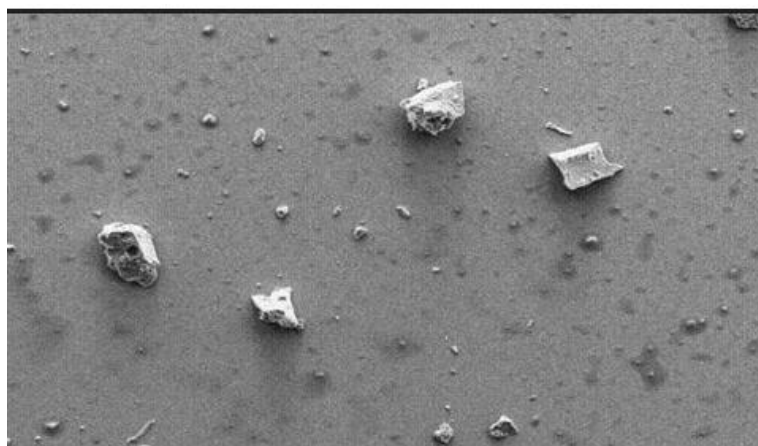


Рис.3.2. Скануюча електронна мікроскопія амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія, збільшення 200

Даний полімер використовується, головним чином, для виробництва пероральних фармацевтичних дозованих форм з уповільненим вивільненням діючої речовини.

Несумісність виникає з певними поліметакрилатними дисперсіями залежно від іонних та фізичних властивостей полімеру та розчинника. Наприклад, коагуляція може бути спричинена розчинними електролітами, зміною рН, деякими органічними розчинниками та перепадами температури.

Поліметакрилати також використовуються як сполучні речовини як у водних, так і в органічних процесах вологого гранулювання. Більші кількості (5–20%) сухого полімеру використовуються для контролю вивільнення активної речовини з матриці таблеток. Можлива взаємодія між поліметакрилатами та деякими лікарськими засобами, хоча тверді поліметакрилати та органічні розчини, як правило, більш сумісні, ніж водні дисперсії [54].

Поліметакрилатні сополімери широко використовуються як матеріали для покриття плівками у пероральних фармацевтичних рецептурах. Вони також використовуються в місцевих рецептурах і, як правило, розглядаються як нетоксичні та неанітарні речовини. На підставі відповідних досліджень хронічної оральної токсичності на щурах та, звичайно, розрахованих із коефіцієнтом безпеки 100, щоденний прийом 2–200 мг / кг маси тіла залежно від сорту Eudragit може вважатися по суті безпечним для людини [54].

Властивості: рН — 6,5 (30% водна суспензія); $T_{\text{зневодн.}}$ — 109 °С; густина — 1,047–1,057 г/см³; в'язкість - <200 мПа*с; насипна густина до усадки — 0,887 г/см³; насипна густина після усадки — 1,09 г/см³; плинність — 24,3 г/с. Розчиняється у воді; малорозчинний в етанолі та етері. Стійкий при кімнатній температурі, проте може дегідратуватися. Сухі порошкові полімерні форми стабільні при температурі нижче 30°С. Вища цієї температури порошки, як правило, утворюють скупчення, хоча це не впливає на якість речовини, а грудки можуть легко розпадатися. Сухі порошки стійкі принаймні 3 роки, якщо зберігати їх у щільно закритому контейнері при температурі менше 30°С. Дисперсії чутливі до екстремальних температур і поділ фаз відбувається нижче 0°С. Отже, дисперсії слід зберігати при температурі від 5 до 25 ° С і стабільними протягом принаймні 18 місяців після доставки зі складу виробника, якщо зберігати їх у щільно закритому контейнері при вищезазначених умовах [54].

Віск монтановий гліколевий – суміш довго ланцюгових (C₂₀-C₃₀) ефірів (62-68wt%), довго ланцюгових кислот (22-26wt%) та довго ланцюгових спиртів, кетонів та вуглеводів (7-15wt%). Її колір коливається від темно-коричневого до світло-жовтого при сирому, або білого при рафінованому. Діапазон його плавлення становить 82 – 95 °С. Практично нерозчинний у воді, метиленхлориді, 96% спирті, легко розчинний в хлороформі при нагріванні до температури 30°С. Густина – 1,02 г/см³, число омилення = 130-160; кислотне число = 15-20; йодне число = 16-20. Зберігається в оригінальній упаковці при температурі 25°С [54].

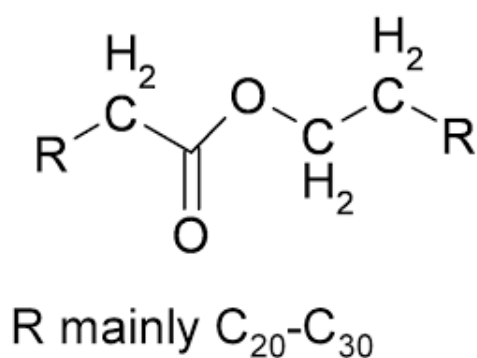


Рис.3.3. Структурна формула воску монтанового гліколевого.

Віск монтановий вперше вироблявся в північній Чехії (Чехія). Сирий монтановий віск отримують з лігніту (бурого вугілля) шляхом екстрагування його відповідним розчинником. Лігніт подрібнюють або гранулюють і сушать до вмісту вологи 10-12%. Потім гранули просівають для видалення з неї порошку, а гранули без порошку екстрагують сумішшю, що містить близько 85% бензолу та 15% нерафінованого деревного спирту, що містить метиловий та ізопропіловий спирти. Ця екстракція зазвичай проводиться при температурі 90 - 100 ° С. спирти розчиняють клітинні стінки гранул бурого вугілля і звільняють з нього віск, тим самим дозволяючи воску розчинити бензол. Розчин воску відокремлюють, а розчинник відганяють, залишаючи неочищений віск як залишок. Вихід воску 10-18% Хоча сирий продукт темно-коричневий, віск після очищення екстрактами розчинника стає білим. Він містить складні ефіри монтанової кислоти (C₂₇H₅₅COOH) [54].



Рис.3.4. Віск монтановий гліколевий порошкоподібний

Віск монтановий гліколевий відноситься до восків мінерального походження. У складі лікарської форми використовується як пластифікатор, для покращення еластичності та пластичності полімеру. Пластифікатор полегшує диспергування інгредієнтів, знижує температуру технологічної обробки композиції, покращують морозостійкість полімера.

Повідон – синтетичний полімер, зі середньою молекулярною масою від 10000 до 700000, що складається головним чином з лінійних 1-вініл-2піроліднинових груп, які відрізняються ступеню полімеризації, впливає на молекулярну масу повідону, характеризується певною в'язкістю водних розчинів, яка виражається коефіцієнтом (К) в в'язкості і знаходиться в межах від 10 до 120 [54].

У промисловості повідон одержують із N-вінілпіролідону шляхом приєднання ацетилену до α -піролідону при 150–170°C за наявності лужного каталізатора радикальною полімеризацією мономерів (найчастіше — у розчині води або спирту), періодичним або безперервним методами [60].



Рис.3.5. Скануюча електронна мікроскопія повідону, збільшення 600

Повідон – без кольору або жовтувато-білий аморфний порошок, або пластівці зі специфічним запахом. Звичайно має наступні властивості: рН 3,0-7,0 (5% водного розчину), насипна густина – 0,29 – 0,39 г/см³, коефіцієнт густини -0,39 – 0,54 г/см³, істинна густина – 1,180 г/см³, плинність 16-20 г/с. Гідроскопічний (поглинає до 15% вологи), термопластичний, легко розчинний у воді, метанолі, етанолі, гліцерині, етиленгліколі, ПЕГ, фенолі, хлороформі; малорозчинний в ацетоні, практично нерозчинний в ефірі, аліфатичних та ароматичних вуглеводнях. Повідон пом'якшується (плавиться) при тривалому нагріванні, втрачує здатність до розчинення у воді, при 230-270°C розкладається. В слабкокислом середовищі гідролізується до полі-N-вініл-γ-аміномасляна кислота. Використовується як дезінтегрант [60].

Кальцію стеарат – це суміш кальційових солей стеаринової кислоти і суміші стеаринової кислоти з синтетичними жирними кислотами. Отримують кальцію стеарат за реакцією кальцій хлориду із сумішшю натрієвих солей стеаринової та пальмітинової кислот. Отриманий продукт звільняється від натрій хлориду і висушується; являє собою дрібнодисперсний жирний на дотик порошок білого або жовтувато-білого кольору з незначним характерним запахом [60].

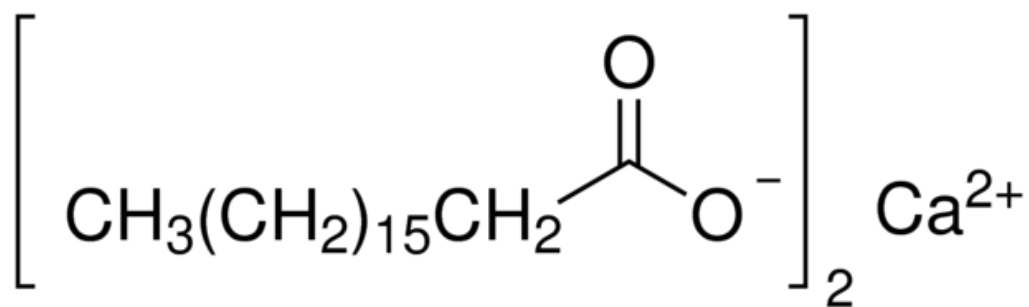


Рис.3.6. Структурна формула кальцію стеарату.

Властивості: $T_{\text{пл}}$ — 149–160 °С; кислотне число — 191–203; вміст золи — 9,9–10,3%; вміст хлоридів $\leq 0,1\%$; вміст сульфатів $< 0,25\%$; вміст вільних жирних кислот — 0,3–0,5%; насипна густина до усадки — 0,16 г/см³; насипна густина після усадки — 0,20 г/см³; щільність справжня — 1,064–1,096 г/см³; вологість — 2,96%; розмір часток — 1,7–60 мкм; питома поверхня — 4,73–8,03 м²/г; практично не розчиняється в етанолі (95%), етері, хлороформі, ацетоні та воді; помірно розчиняється в підігрітих спирті етиловому та рослинних і мінеральних оліях; добре розчиняється в піридині. При нагріванні до 120–130 °С пом'якшується за рахунок руйнування кристалічної решітки та перетворюється на в'язку масу при 160 °С [60].

Кальцію стеарат характеризується вираженою ковзкістю та відсутністю змащувальних властивостей і використовується у фармацевтичній технології як ковзка речовина у кількості 1,0% при виготовленні таблеток та капсул, а також як емульгатор та стабілізатор у складі емульсій і суспензій фармацевтичних та косметичних виробів; як термостабілізатор при виготовленні пакувальних виробів з полівінілхлориду в кількості 0,3–5,0% та як пластифікатор (2,0–5,0%) і речовина для обпудрювання гумових виробів [60].

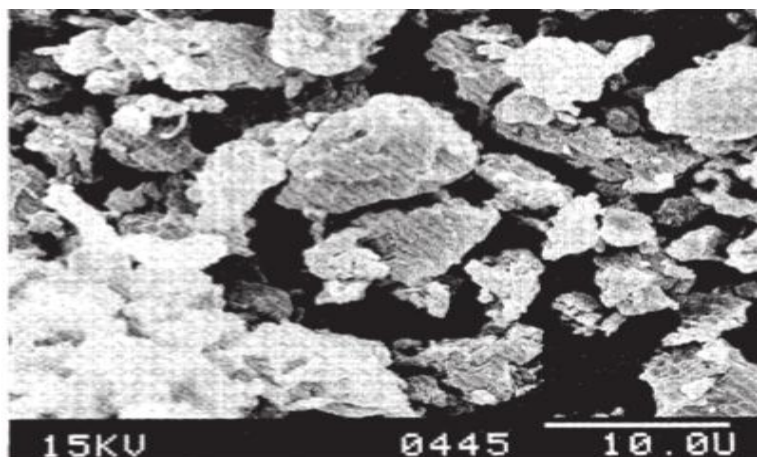


Рис. 3.7. Скануюча електронна мікроскопія кальцію стеарату, збільшення 600

Являє собою нерозчинний у воді порошок однорідного дрібно дисперсного складу, з наявним відтінком від білого до жовтуватого кольору. Речовина не токсична та безпечна. Наявні деякими роздратованими властивостями. В лікарській формі виконує роль лубриканта.

3.5. Матриця проведення експерименту

Всі вимоги пред'явлені до якості готового лікарського засобу були враховані в процесі планування експерименту, а саме повнота вивільнення і розпадання таблеток, рівномірність їх розподілу та точність дозування в лікарській формі [61].

Таким чином, визначення оптимального кількісного складу лікарського засобу Гліцин в таблетках, було проведене з використанням:

- методу математичного планування експерименту [59];
- інформації про об'єкт дослідження та фізико-хімічні властивості компонентів та їх впливу на якісні характеристики даного лікарського засобу [61].

Перелік параметрів оптимізації та їх характеристики наведено в таблиці 3.2.

Фармацевтична розробка передбачає створення оптимальної ЛФ та технології її отримання. Досягти цих вимог можна тільки за рахунок проведення великої

кількості досліджень, які дозволять здійснити науково обґрунтоване вивчення якісних і кількісних факторів [61].

Таблиця 3.2

Вибір параметрів оптимізації

Параметр оптимізації	Характеристика параметра
y^1	Стійкість до роздавлювання
y^2	Стиранність
y^3	Розпадання

Допоміжними речовинами, які мають бути підібрані в чітких кількостях є амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія (полімер для модифікованого вивільнення, розріджувач), віск монтановий гліколевий (компенсатор, пластифікатор), повідон (ковзна та розпушуюча речовина, що скорочує час розпадання таблеток та впливає на їх міцність), кальцію стеарат (уповільнює швидкість розчинення твердих лікарських форм, що зумовлює його використання у мінімальних концентраціях). Перелік факторів, які впливають на процес та їх рівні наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Вибір факторів, які впливають на процес, що досліджується

Фактори	Рівні факторів	
А – відсотковий вміст амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія	$a_1 - 1,0 \%$	$a_2 - 1,06 \%$
В – відсотковий вміст воску монтанового гліколевого	$b_1 - 3,93 \%$	$b_2 - 4,03 \%$
С – відсотковий вміст повідону	$c_1 - 0,85 \%$	$c_2 - 0,90 \%$
Д – відсотковий вміст кальцію стеарату	$d_1 - 0,28 \%$	$d_2 - 0,34 \%$

В умовах конкуренції необхідно створити лікарський засіб в найкоротший термін з високими фармакокінетичними та фармакодинамічними показниками, тривалою стабільністю діючої речовини в готовій лікарській формі в процесі зберігання та оптимальним вирішенням технологічних проблем (обладнання, технологія) [61].

Для оптимізації розробки складу і технології лікарських засобів в умовах лабораторії промислової фармації необхідно використовувати найефективніші методи математичного планування експерименту [59].

Створення нового лікарського засобу або нової ЛФ є складним багатоступеневим процесом експериментальних досліджень, що може містити тривалі стадії, потребує використання методу математичного планування [59].

За допомогою цього методу можна розділити загальну суму квадратів спостережень на складові, що зумовлені впливом різних факторів та їх взаємодією [59].

Таблиця 3.4

Побудова робочої матриці

C	A	a ₁		a ₂	
	B/D	b ₁	b ₂	b ₁	b ₂
c ₁	d ₁	a ₁ b ₁ c ₁ d ₁	a ₁ b ₂ c ₁ d ₁	a ₂ b ₁ c ₁ d ₁	a ₂ b ₂ c ₁ d ₁
	d ₂	a ₁ b ₁ c ₁ d ₂	a ₁ b ₂ c ₁ d ₂	a ₂ b ₁ c ₁ d ₂	a ₂ b ₂ c ₁ d ₂
c ₂	d ₁	a ₁ b ₁ c ₂ d ₁	a ₁ b ₂ c ₂ d ₁	a ₂ b ₁ c ₂ d ₁	a ₂ b ₂ c ₂ d ₁
	d ₂	a ₁ b ₁ c ₂ d ₂	a ₁ b ₂ c ₂ d ₂	a ₂ b ₁ c ₂ d ₂	a ₂ b ₂ c ₂ d ₂

На етапі фармрозробки необхідно провести оцінку ризиків, притаманних кожній стадії виробництва, розрахунок необхідного устаткування [62].

Початком фармрозробки є формування цільового профілю продукту так званого набору показників якості лікарського засобу, досягнення яких забезпечить необхідну якість лікарського засобу з урахуванням його безпеки та ефективності [52].

З метою здійснення добору раціонального складу композиції допоміжних речовин для таблеток-ядер Гліцину було використано метод математичного планування експерименту – чотирьох-факторний дисперсійний аналіз на основі методу латинського квадрату [59].

Матриця планування експерименту та результати досліджень за чотирьох-факторним експериментом на основі латинського квадрату 4x4 наведено у таблиці 3.5 [59].

Матриця планування експерименту при розробці лікарського засобу Гліцин

№ п/п	Співвідношення компонентів у відсотках	у ₁ – Стійкість до роздавлювання	у ₂ – Стиранність	у ₃ – Розчинення
1	a ₁ b ₁ c ₁ d ₁	40 – 55 Н	0,05%	Не відповідає
2	a ₁ b ₁ c ₁ d ₂	35 – 50 Н	0,20%	Не відповідає
3	a ₁ b ₁ c ₂ d ₁	20 – 30 Н	0,35%	Не відповідає
4	a ₁ b ₁ c ₂ d ₂	25 – 40 Н	0,30%	Не відповідає
5	a ₁ b ₂ c ₁ d ₁	45 – 60 Н	0,50%	Не відповідає
6	a ₁ b ₂ c ₁ d ₂	50 – 65 Н	0,10%	Не відповідає
7	a ₁ b ₂ c ₂ d ₁	55 – 65 Н	0,20%	Не відповідає
8	a ₁ b ₂ c ₂ d ₂	20 – 30 Н	0,80%	Не відповідає
9	a ₂ b ₁ c ₁ d ₁	25 – 40 Н	0,45%	Не відповідає
10	a ₂ b ₁ c ₁ d ₂	35 – 45 Н	0,64%	Не відповідає
11	a ₂ b ₁ c ₂ d ₁	35 – 45 Н	0,35%	Не відповідає
12	a ₂ b ₁ c ₂ d ₂	60 – 95 Н	0,25%	Відповідає
13	a ₂ b ₂ c ₁ d ₁	40 – 50 Н	0,50%	Не відповідає
14	a ₂ b ₂ c ₁ d ₂	35 – 40 Н	0,80%	Не відповідає
15	a ₂ b ₂ c ₂ d ₁	25 – 30 Н	1,10%	Не відповідає
16	a ₂ b ₂ c ₂ d ₂	20 – 30 Н	0,50%	Не відповідає

При виборі найкращого відсоткового співвідношення допоміжних речовин (амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія, віск монтановий гліколевий, повідон, кальцію стеарат) керувалися показниками, які найкраще задовольняють вимоги НД, а також володіють необхідними характеристиками для подальшого їх використання.

В результаті проведеного математичного планування експерименту і дослідно-практичних робіт з розробки складу лікарського засобу Гліцин, був розроблений і

апробований оптимальний відсотковий склад компонентів препарату (таблиця 3.6) [62].

Так як масу таблетки на 93,77% становить саме гліцин при виробництві таблеток мають випадки сколів на таблетках, зменшення їх міцності на стирання (через відсутність необхідної еластичності). Введення до складу допоміжних речовин - воску монтанового гліколевого, повідону дозволяє забезпечити технологію виробництва і отримати таблетки відповідні за показником "Міцність на стирання".

Таблиця 3.6

Оптимальний склад препарату Гліцину

№ п/п	Найменування компонентів	Вміст на одну таблетку		Функціональне призначення компонентів
		Гліцину в таблетках		
		в мг	в %	
1.	Гліцин	100,0	93,77	АФІ
2.	Амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія	1,12	1,06	Зв'язувальна речовина
3.	Віск монтановий гліколевий	3,71	3,93	Компенсатор, пластифікатор
4.	Повідон	0,85	0,90	Дезінтегрант
5.	Кальцію стеарат	0,32	0,34	Лубрикант
Маса таблетки:		106,00	100,00	

Технологія отримання таблеток основана на використанні методу вологої грануляції в псевдозрідженому шарі. Завдяки підбраного оптимального складу допоміжних речовин покращилась міцність таблеток та їх розчинення.

Властивості допоміжних речовин – здатність до пресування, плинність, здатність до хорошого змішування – дозволяють замінити діючу технологію препарату на технологію вологої грануляції в псевдозрідженому шарі [50].

Отримання таблеток методом вологої грануляції в псевдозрідженому шарі – сучасна технологія отримання лікарських препаратів, яка має ряд переваг: зменшення числа технологічних операцій, висока продуктивність праці, менша мікробна забрудненість, економія виробничих площ, витрат на обладнання, енергію, зменшення чисельності залученого персоналу [50].

Оптимізація технології отримання таблеток Гліцину методом вологої грануляції в псевдозрідженому шарі призвела до скорочення часу технологічного процесу у 3,5 рази та виробничих площ на 45%. Відбулося збільшення міцності таблеток.

Обраний склад Гліцину у таблетках забезпечує високі технологічні характеристики таблеток і високу точність дозування – міцність таблеток - 55 – 70 Н, стиранність – 0,25%.

Дослідження розчинення таблеток Гліцину показало, що використанні зразки розчинились протягом 10 – 15 хвилин, що відповідає вимогам ДФУ.

Оптимізація технології шляхом використання методу вологої грануляції в псевдозрідженому шарі і заміною складу допоміжних речовин забезпечила отримання препарату Гліцину, сублінгвальних таблеток, 100 мг з належними фармацевтичними показниками і стабільним при зберіганні.

3.6. Напрацювання лабораторної серії ЛЗ Гліцин

На етапі напрацювання лабораторних серій (ЛС) проводяться дослідження формування гранулометричного складу маси для таблетування, що в свою чергу впливає на фармако-технологічні властивості маси для таблетування і якісні характеристики отриманих таблеток [63].

Проведення технологічного процесу отримання ЛЗ Гліцин розміром 3,00 кг.

Підготовка сировини.

Зважування та просіювання діючої та допоміжної сировини проводять у кваліфікованому приміщенні, Зважування сировини (гліцин, віск монтановий гліколевий, повідон, кальцію стеарат, амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія) проводиться за допомогою лабораторних ваг у чисті відтаровані ємності.

Просіювання сировини здійснюється за допомогою лабораторного сита з діаметром отворів 500 мкм. На цьому етапі необхідно провести візуальний контроль якості просіювання сировини. Проводять просіювання усіх компонентів окрім амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія.

Отримання маси для таблетування.

Проведення технологічного процесу отримання маси для таблетування складається з наступних етапів: приготування тритураційної суміші; змішування та зволоження маси для таблетування, сушка, гранулювання, калібрування та опудрювання грануляту [50].

Відважені компоненти (гліцин, віск монтановий гліколевий, повідон) завантажують у сушку-гранулятор, где проходять наступні операції:

- Фаза підготовки обладнання (попередній нагрів сушки-гранулятора);
- Фаза завантаження сировини;
- Фаза підсушування та змішування сировини;
- Фаза зволоження;
- Фаза сушіння зволоженої маси;
- Фаза калібрування та вивантаження.

Встановлюють параметри технологічного процесу на сушці-грануляторі: температура вхідного повітря 30 – 40 °С, температура вихідного повітря 20 – 30 °С, тиск стисненого повітря – 5 бар, відсоток відкриття вихідного клапану – 30 – 33%, періодичність очищення фільтрів – 22-25%.

Наважки сировини завантажують за допомогою вакууму у сушку-гранулятор послідовно. Після 2-3 хвилин перемішування відбувається перехід до фази зволоження та грануляції. Для цього занурюємо завантажувальний шланг насосу у ємність зі зволожувачем (амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія 30%).

Під час фази зволоження контролюють швидкість подачі зволожувача – від 22 до 25% (260 – 280 г/хв). Процес зволоження маси для таблетування продовжується до повної подачі зволожувача.

Після подачі всього зволожувача здійснюють відбір проби через пробовідбірник, та контролюють проміжну продукцію на вміст вологи. Якщо вміст вологи в грануляті перевищує 0,5%, то переходять на фазу сушіння зволоженої маси. Якщо вміст вологи в масі відповідає регламентованому, то переходять на фазу вивантаження та калібрування.

Вивантаження маси для таблетування із сушки-гранулятора здійснюють через калібратор-гранулятор у ємності. Калібрування маси для таблетування проводять у калібраторі-грануляторі зі встановленим ситом діаметром отворів 1,5 мм. масу для таблетування вивантажують та контролюють по показнику «зовнішній вигляд» за вимогами АНД [41].

Після стадії калібрування, масу для таблетування завантажують у змішувач, встановлюють параметри технологічного процесу (швидкість, час змішування) та проводять опудрювання завантажених компонентів. На цій операції забезпечується гомогенізація грануляту. Масу для таблетування після опудрювання контролюють за показником «зміст діючої речовини (гліцин)» відповідно до АНД [41].

Необхідно провести фармако-технологічні дослідження отриманої маси для таблетування.

Проведення дослідження за показником «Насипна густина»

Використано устаткування: Прилад для визначення насипного об'єму та густини ERWEKA. Отримана маса для таблетування має хороший показник плинності.

Таблиця 3.7

Результати дослідження за показником «Насипна густина»

Показник	Результат
Насипна густина (до усадки) мл	76
Насипна густина (після усадки) мл	70
Здатність до усадки ($V_{10}-V_{500}$), мл	4

$$\text{Індекс Гауснера} = \frac{\text{НГПУ}}{\text{НГДУ}} = \frac{0,823}{0,695} = 1,18$$

Значення насипного об'єму залежить від гранулометричного складу, вологи та густини маси для таблетування [50]. Воно впливає на плинність маси для таблетування та, відповідно, на процес таблетування. Дана маса для таблетування має добрий показник плинності.

Проведення досліджень за показником «Плинність»

Використано устаткування: Прилад для визначення плинності порошоків/гранул ERWEKA [52].

Таблиця 3.8

Результати дослідження за показником «Плинність порошоків»

№ досліджу	Маса зразка, г	Час витікання зразка, с.	Плинність, с/100 г
1	100	10,4	10,4
2	100	10,5	
3	100	10,3	

Плинність являється комплексним показником, який характеризує здатність матеріалу до плинності під дією власної ваги, утворюючи безперервний потік [52]. Залежить від форми часток та коефіцієнта тертя між частками. Плинність досліджуваної маси для таблетування хороша.

Проведення досліджень за показником «Кут природного укусу».

Використано устаткування: Прилад для визначення плинності порошоків/гранул ERWEKA.

Таблиця 3.9

Результати дослідження за показником «Кут природного укусу»

№ досліджу	Результат	Середнє значення
1	42,8 °	42,0°
2	41,3 °	
3	41,9 °	

Кут природного укусу є показником, який визначає потенційну плинність сипучого матеріалу [52]. Значення в межах 41 - 45° характеризує допустимою плинність отриманої маси для таблетування.

Проведення дослідження за показником «Здрібненість порошку».

Використано устаткування: Прилад для визначення здрібненості порошку.

Номер сита	0	90	180	355
Залишок на ситі, %	3,7	18,6	44,5	33,2

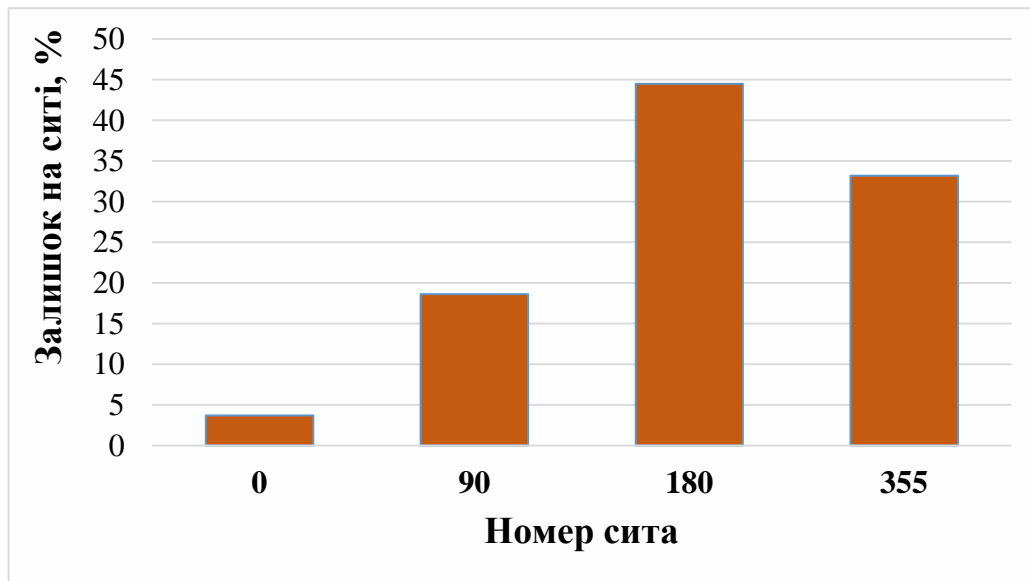


Рис. 3.8. Результати ситового аналізу

Фракційний склад маси для таблетування впливає на плинність отриманого гранулята, ритмічну роботу таблетпресу, однорідність маси отриманих таблеток, точність дозування ЛЗ, а також на якісні характеристики отриманих таблеток [52]. Отримані результати випробування (рис. 3.9) показують однорідне розподілення гранул середньої фракції та маса для таблетування має однорідну гранулу.

Таблетування та обезпилення.

На початку технологічного процесу встановлюють відповідний прес-інструмент, здійснюють збирання та налагодження всіх вузлів та механізмів ротаційного таблетпресу, згідно з відповідною інструкцією з експлуатації [52]. Ротаційний таблетпрес укомплектований системою вакуумного завантаження та системою для обезпилення таблеток. До бункера ротаційного таблетпресу завантажити масу для таблетування після опудрювання. Після включення і налагодження роботи таблетпресу, необхідно в ручному режимі вийти на необхідні показники таблеток, згідно з відповідною АНД (табл.3.9).

Отримані зразки упаковуються в герметично закриті ємності і мають бути передані в аналітичну лабораторію з метою контролю за критичними показниками якості [47].

Таблиця 3.9

Таблиця отриманих результатів контролю за критичними показниками якості
ЛЗ Гліцин

Найменування показника		Результат
Маса таблетки, мг	Середнє	106,2 мг
	min	104,9 мг
	max	107,6 мг
Зовнішній вигляд таблетки	Таблетки майже білого кольору, круглої форми з пласкою поверхнею та фаскою, не мають сколів, тріщин, розшарувань, механічних включень.	
Діаметр таблетки, мм	Середнє	5,84
	min	5,79
	max	5,89
Висота таблетки, мм	Середнє	2,71
	min	2,68
	max	2,73
Стиранність, %	0,25	
Стійкість до роздавлювання, Н	Середнє	77
	min	60
	max	94
Розпадання таблеток, хв.	Середнє	7,45
	min	6,87
	max	8,03

Під час проведення операції таблетування проводили періодичний контроль таблеток за показниками:

- Однорідність маси – за допомогою лабораторних ваг;
- Діаметр та висота таблеток - за допомогою штангель-циркуля або комбінованого приладу ERWEKA;
- Стиранність – за допомогою тестера для визначення стираності таблеток ERWEKA;
- Розпадання – за допомогою приладу SOTAX;
- Зовнішній вигляд – візуально.

Підібрані параметри проведення технологічного процесу стадії таблетування таблеток лікарського препарату Гліцин, таблетки по 100 мг, дозволяють отримати напівпродукт, відповідний вимогам НД.

3.5. Масштабування технології

Одним з важливих етапів трансферу технології від розробки до виробництва є масштабування. У міжнародній практиці виділяють три послідовні стадії масштабування. Лабораторна стадія — це стадія, на якій у лабораторних умовах проводяться наукові дослідження по розробці технологічного процесу лікарського препарату. Крім того, завданням цієї стадії є напрацювання дослідних зразків препарату для біологічних і перших фаз клінічних випробувань. Як правило, лабораторний масштаб серії складає від 1/1000 до 1/100 від промислового масштабу. Для серій проміжного масштабу, які необхідні для клінічних досліджень, часто використовують пілотну стадію, в ході якої лікарський препарат виробляється за допомогою процедури, що повністю відтворюється процес, який використовується для промислових серій. Зазвичай пілотний масштаб складає 1/10 промислової серії. Для виробництва комерційних (товарних) серій процес масштабується до остаточного промислового об'єму (промислова стадія) [64].

Уникаючи повторення тривалих і дорогих випробувань необхідно зібрати інформацію в ході ретельно спланованих досліджень із розробки та оптимізації процесу при його масштабуванні від лабораторного до дослідно-промислового та промислового. Така інформація надає підстави для обґрунтування того, що масштабування може бути досягнуте без втрати якості. Ті частини процесу, що можуть бути критичними при масштабуванні, мають бути зазначені у п. 3.2.P.2.2 та п. 3.2.P.2.3 реєстраційного досьє. Якщо розміри серій пропонують в певних діапазонах, то слід підтвердити, що зміна розміру серії не матиме негативного впливу на критичні показники якості готової продукції. Якщо не доведено, що процес не залежить від масштабу, або якщо не застосовують постійну верифікацію

процесу, то ті параметри, що зазначені в схемі валідації процесу, необхідно піддати повторній валідації одразу після подальшого масштабування після реєстрації [64].

Масштабування технологічного процесу для різних лікарських форм має свої особливості, правильне його проведення повинно гарантувати, що технологічний процес промислового виробництва препарату забезпечує відтворюваність лікарської форми від серії до серії, а випуск продукції відбувається із заданими показниками якості. Для твердих лікарських форм масштабування з малого об'єму обладнання на велике — процес складний та може призводити до змін характеристик препарату, що характерно, як для виробництва в лабораторних умовах, так і для промислового виробництва. Вважається, що такі проблеми, головним чином, викликані використанням різних видів обладнання, а також можуть бути наслідком неправильної екстраполяції результатів, що отримані в ході проведення досліджень дрібномасштабних процесів в лабораторії. Для коректного проведення масштабування необхідно враховувати критерії масштабування [64].

У процесі масштабування проводився якісний і кількісний контроль зразків препарату. Як показники, що характеризують якість лікарського засобу, досліджували вологу, супровідні домішки, кількісне визначення діючих речовин. Фармако-технологічні властивості напрацьованих таблеток визначали згідно методик ДФУ [38]. Порівняння профілів розчинення досліджуваного й оригінального препарату проводили згідно з методичними рекомендаціями ДЕЦ МОЗ України [17]. Для коректного масштабування нами враховувалися такі важливі критерії масштабування, як:

- використання обладнання з однаковими принципами роботи як в лабораторії, так і в промислових умовах;
- виявлення критичних властивостей компонентів та рецептури на ранніх стадіях розробки;
- ідентифікація критичних параметрів процесу на стадії пілотного виробництва;
- використання технічних моделей або коефіцієнтів масштабування;

- збір адекватних даних процесів та якості продукту, щоб повністю охарактеризувати кожне операційне обладнання (функціональну одиницю) [64].

На самому початку проведення масштабування технологічного процесу лікарського препарату Гліцин, в лабораторії було визначено критичні технологічні параметри для кожної стадії виготовлення ЛЗ Гліцин, таблеток сублінгвальних по 100мг:

— на стадії отримання маси для таблетування: кількість гранулюючої рідини (зволожувача); швидкість подачі зволожувача; температура припливного повітря в процесі сушки грануляту та температура продукту; тиск повітря при розпиленні; час зволоження; час грануляції; витрати повітря при сушці; оптимальне значення залишкової вологи в грануляті під час сушки; діаметр отворів сита для калібрування грануляту;

— на стадії таблетування: швидкість таблетування; зусилля пресування.

Для отримання лабораторних, пілотних, а також промислових серій препарату нами використовувалося обладнання однакового принципу роботи та дизайну: сушка псевдо-зрідженого шару, сито-гранулятор, таблетпрес роторного типу. Напрацювання пілотних серій препарату та серій виробничого масштабу проводилися на виробничій ділянці цеху.

Препарат було напрацьовано в різних масштабах (3,00 кг – лабораторна серія, 10,00 кг – пілотна серія, 100,00 кг – виробнича серія) та отримано майже однакові значення показників гранулюючої здатності, а також здатності до таблетування. При масштабуванні:

- в процесі отримання грануляту в обладнанні великого розміру час зволоження був пропорційно збільшено в зв'язку з обмеженою кількістю портів (форсунок) зволоження, кількість розчинника було скореговано, виходячи з розміру завантаження;

- час грануляції після додавання гранулюючої рідини може залишатися незмінним, проте при використанні обладнання великих об'ємів час грануляції було збільшено при масштабуванні серій розміром 10, 00 кг (94 339 таблеток) та 100,00 кг (943 396 таблеток);

- при сушці грануляту була проведена оптимізація розрахункових значень витрати повітря; ідеальний тиск повітря при розпиленні залежав від таких факторів, як: швидкість розпилення, концентрація та в'язкість зволожувача; температура вхідного повітря та температура продукту і значення залишкової вологи в грануляті в процесі масштабування залишалися незмінними незалежно від масштабів виробництва;

- процес таблетування усіх напрацьованих серій було здійснено на однакових таблетпресах роторного типу, які відрізнялися лише кількістю робочих станцій (32 та 47). Незважаючи на об'єм серії (3,00, 10,00 та 100,00 кг), нами було отримано таблетки-ядра з практично однаковими показниками параметрів таблетування.

На кожному етапі напрацювання нами проведено контроль показників якості, отримані результати наведено в табл.3.10.

Таблиця 3.10

Показники якості маси для таблетування та таблеток–ядер, що отримані в процесі масштабування

Найменування показників, од. вим.	Критерій прийнятності	Отримані результати, розмір серії, кг/шт		
		3,00 / 28 300	10, 00 / 94 339	100,00 / 943 396
		лабораторна	дослідно-промислова	промислова
Маса для таблетування				
Плинність, г/с	6 – 12	10,4	10,3	10,6
Кут відхилення, град	41 – 45	42°	43,2°	41,9°
Насипна густина, г/мл	0,6 – 0,8	0,695	0,694	0,699
Насипна густина ущільнена, г/мл	0,7 – 0,9	0,823	0,819	0,826
Індекс Гауснера	1,12 – 1,19	1,18	1,18	1,18
Таблетки-ядра				
Середня маса таблеток-ядер, мг ± %	106 ± 5	106,2	105,9	106,5
Стійкість до роздавлювання, Н	50 – 100	60 – 95	65 – 95	65 – 90
Стиранність, %	Не більше 1,0	0,25	0,48	0,31
Висота, мм ± %	2,6 ± 0,3	2,71	2,64	2,69

Діаметр, мм ± %	6,0 ± 0,2	5,84	6,01	5,93
Розпадання, хв.	Не менше 5 и не більше 30	7,45	8	9,8

Результати контролю показників якості отриманого ЛПГ Гліцин, таблеток сублінгвальних по 100 мг (лабораторна, дослідно-промислова, промислова серії), наведено в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Показники якості ЛПГ Гліцин, таблеток сублінгвальних по 100 мг, що отримані в процесі масштабування технологічного процесу

Показники якості	Вимоги специфікації	Розмір серії, кг		
		3,00 / 28 300	10, 00 / 94 339	100,00 / 943 396
		лабораторна	дослідно-промислова	промислова
Опис	Таблетки майже білого кольору, круглої форми з пласкою поверхнею та фаскою, не мають сколів, тріщин, розшарувань, механічних включень.	Відповідає	Відповідає	Відповідає
Вода,%	Не більше 0,5	0,34	0,41	0,39
Кількісне визначення (гліцин), %	89,63 – 99,5	93,77	94,24	94,06
Розчинення таблеток (гліцин), %	не менше 50 - 70 % протягом 20 хвилин	55,3	62	59,9
Супутні домішки	Супровідні домішки мають бути відсутні	-	-	-

З даних, що надані в табл. 1 і 2, видно, що показники якості маси для таблетування, таблеток-ядер, серій різного масштабу відповідають необхідним критеріям. Таблетки, виготовленні при різних масштабах, показали майже співпадаючі характеристики розпадання.

Отже, розроблена технологія отримання таблеток і масштабування даної технології в виробництво дозволяють виробляти препарат, відповідний всім вимогам ДФУ.

3.7. Висновки до розділу

Розробка лікарського засобу Гліцин проводилась як генеричного лікарського засобу біологічно і терапевтично еквівалентного референтному лікарському засобу ГЛІЦИН, таблетки сублінгвальні по 100 мг, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка».

При розробці ЛП важливу роль відіграли допоміжні речовини, вибір яких для кожної ЛФ був обґрунтований оцінкою фізико-хімічних і технологічних характеристик, вивченням їх впливу на ефективність, безпеку і стабільність лікарських засобів. В результаті експериментальних досліджень розроблено технологію отримання ЛЗ Гліцин, в лабораторних умовах. Визначено, що отримані таблетки відповідають вимогам ДФУ та НД: стійкість до роздавлювання – 60 – 95 Н, стиранність – 0,25%, розпадання – від 8 - 10 хв.

Також проведено апробацію і масштабування технологічного процесу. Отримано порівняльні результати за показниками якості досліджуваного ЛЗ Гліцин, ЛП, отриманих в лабораторних умовах, і дослідно-промислових серій, напрацьованих в ході масштабування процесу. Процес масштабування проведено з виконанням всіх вище перерахованих вимог, а технологія отримання препарату є ідентичною для серій розміром 3 кг, 27,5 кг і 275 кг.

На основі результатів дослідження профілю вивільнення діючої речовини встановлена еквівалентність трьох дослідно-промислових серій розміром 275 кг ЛЗ Гліцин до референтного лікарського засобу ГЛІЦИН.

РОЗДІЛ 4

ОХОРОНА ПРАЦІ

4.1. Небезпечні та шкідливі виробничі фактори у технологічній лабораторії фармацевтичного підприємства

Небезпечні та шкідливі виробничі фактори за природою дії поділяються на фізичні, хімічні, біологічні та психофізіологічні.

На працівників технологічної лабораторії фармацевтичного підприємства згідно з ГОСТ 12.0.003-74 діють фізичні, хімічні та психофізіологічні небезпечні та шкідливі виробничі фактори [65].

До фізичних небезпечних та шкідливих виробничих факторів відносяться фактори, що характеризують технологічний процес: рухомі машини і механізми; рухомі частини виробничого обладнання; пересуваються вироби, заготовки, матеріали; підвищена запиленість та загазованість повітря робочої зони; підвищена або знижена температура поверхонь обладнання, матеріалів; підвищений рівень шуму на робочому місці; підвищений рівень вібрації; підвищена або знижена вологість повітря [65].

Виробниче обладнання, яке має рухомі частини, механізми, та обладнання, яке пересувається, являється одним з найбезпечних виробничих факторів для персоналу. До рухомих частин фармацевтичного обладнання відносять мішалки, матричні столи та пресінструменти таблеткового пресу, барабани машини для покриття таблеток плівковими оболонками, перемішуючі частини обладнання, автоматичні клапани та ін. Рухомі частини устаткування, які являють собою небезпеку, необхідно огорожувати, за винятком тих частин, огороження яких не допускається з огляду на їх функціональне призначення. У такому випадку

необхідно передбачати спеціальні заходи чи засоби захисту, щоб уникнути механічних пошкоджень [66].

Забруднення повітря робочих приміщень пилом спостерігається на всьому технологічному процесі отримання лікарських речовин, оскільки використовуються порошокподібні матеріали. Основними джерелами забруднення повітря можуть бути сировина, допоміжні, проміжні побічні товарні продукти і відходи виробництва, а також готова продукція. Для багатьох речовин встановлено певні гранично допустимі концентрації згідно з ГОСТ 12.1.005-88 [66].

Найчастіше високі рівні забруднення повітря пилом готового лікарського засобу у декілька разів перевищують допустимі, що спостерігається в процесі таблетування, дражування, сушіння, помелу, просіювання сумішей, фасування і пакування готових ліків. У цих умовах лікарський пил слід розглядати як виробничу шкідливість і вважати промисловою отрутою [66].

На підприємствах фармацевтичної галузі широко використовують апарати, які працюють за підвищеної температури (сушарки, випарювальні установки). Виділення та поглинання устаткуванням тепла, не повинні перевищувати гранично допустимих рівнів (концентрацій) у межах робочої зони. Тому необхідно виключити можливість випадкового дотику працюючих до устаткування, що має температуру понад 45°C. Якщо це неможливо, поверхні устаткування повинні мати теплоізоляцію або огороження [67].

Джерелом виробничого шуму на робочих місцях при виготовленні лікарських засобів є багато технологічних апаратів. До них відносяться компресори, вакуум-фільтри, барабанні сушарки, центрифуги, дробарки, вібросита, вакуум-насоси, вентилятори, та ін. Рівень шуму у ряді випадків може перевищувати допустимий. Гігієнічні норми допустимих рівнів звуку на робочих місцях приведені в ДСН 3.3.6.037-99 [69].

Вібрація машин, майданчиків, ручних інструментів має широкий спектр частоти, справляє несприятливий вплив на функціональні системи організму. Джерелами вібрацій є: вібросито, таблетпрес, сушка-гранулятор з псевдозрідженим шаром, оюладнання для покриття, фасувальна машина. За характером впливу на

організм вібрація передається на все тіло людини. Тривалі вібрації завдають великої шкоди здоров'ю – від сильної втоми й незначних змін функцій організму. Основними нормативними документами, що регламентують рівні вібрації, є ГОСТ 12.1.0.12-90 ССБТ "Вібраційна хвороба. Загальні вимоги" і ДСН 3.3.6-039-99 [69].

На підприємствах хіміко-фармацевтичної промисловості мікроклімат виробничих приміщень повинен відповідати вимогам, встановленим ДСН 3.3.6.042-99. Проте дослідження показують, що при недостатній теплоізоляції нагрітих поверхонь апаратів і комунікаційних теплових мереж можлива дія на працюючих одночасно з хімічним чинником і мікроклімату. Підвищена температура повітря є головним чинником в сушільних відділеннях, біля апаратів, в яких реакція протікає з виділенням тепла або при високій температурі (кристалізатори, розчинники, гідролізатори та ін.). Таким чином, теплий мікроклімат на окремих робочих місцях підприємств фармацевтичної промисловості є додатковим фактором, що посилює дію хімічного чинника [70].

До хімічних факторів належать хімічні речовини та сполуки, які потрапляють в організм людини через органи дихання, шкіряний покрив та слизові оболонки. За характером впливу на організм людини лікарські засоби поділяються на подразнюючі та сенсibiliзуючі (викликають алергію) [68].

До психофізіологічних факторів відносяться розумові перенапруження, втома, пов'язана з монотонною працею [68].

4.2. Технічні та організаційні заходи для зменшення рівня впливу небезпечних та шкідливих виробничих факторів у технологічній лабораторії фармацевтичного підприємства

Небезпечні і шкідливі виробничі фактори (НШВФ) є головними причинами виникнення реальних, а також існування потенційних небезпек на підприємстві. Повне виключення НШВФ в умовах виробництва неможливе, але зниження їх негативного впливу, а в деяких випадках усунення окремих, необхідне завдання, яке слід вирішувати шляхом розробки і застосування відповідних заходів [68].

Рухомі машини і механізми. Для того щоб запобігти появі людини в небезпечній зоні, а також локалізувати цю зону і зменшити її розміри до можливого мінімуму, використовують різні засоби Захисту. Засоби захисту можуть бути об'єктивні (огороження, блокування, запобіжні пристрої та клапани, ізоляція та герметизація, заземлення тощо) і суб'єктивні (запобіжні знаки і надписи, сигнальні пристрої, контрольно-вимірювальні прилади, умовне забарвлення об'єктів тощо) [68].

- Огороджуючі пристрої застосовують для ізоляції людини, її частин тіла, одягу від механізмів, що рухаються та обертаються, від небезпечних струмоведучих частин обладнання, яке знаходиться під напругою, а також зон високих температур, шкідливих випромінювань і місць, де можливий виліт деталей при їх обробці або внаслідок вибуху [66].

Вони повинні мати міцне кріплення до основного обладнання, надійно закриватися та легко відкриватися. При його зніманні зусилля не повинно перевищувати 80Н. Огородження із сіток (решіток) розміщують на відстані понад 50 мм від рухомих частин технологічного обладнання. Огороджувальні пристрої не повинні погіршувати спостереження за роботою технологічного обладнання, вони мають максимально захищати від проникнення небезпечних або шкідливих чинників у виробниче середовище. Огородження повинно мати гладку поверхню, бути пофарбованим в один колір із технологічним обладнанням. Внутрішня поверхня огороження і нанесення на нього знаків безпеки виконується відповідно до вимог стандартів [66].

Для безпечного підходу до механізмів під час монтажу, демонтажу та експлуатації технологічного обладнання на металоконструкціях влаштовують площадки, галереї та драбини [66].

- Запобіжні пристрої служать для попередження аварій і поломок окремих частин обладнання і пов'язаною з цим небезпекою травматизму. При порушенні встановлених параметрів запобіжні пристрої спрацьовують автоматично, відключаючи відповідне обладнання чи його вузол.

- Сигналізаційні пристрої призначені для інформації персоналу про роботу обладнання і виникаючих при цьому небезпечних і шкідливих виробничих факторів. До попереджувальної сигналізації відносяться також написи, що вивішуються на обладнанні: "Не включати - працюють люди!", "Обережно!" і т.п.

- Системи дистанційного управління дозволяють усунути дію на організм людини теплових випромінювань, запиленості, вібрації, шуму та інших шкідливих і небезпечних факторів. Впровадження в фармацевтичну промисловість потоково-механізованих ліній з пультами дистанційного управління дозволяє не тільки покращити умови праці, але і підвищити її продуктивність [66].

Запиленість та загазованість повітря робочої зони. Існує багато різних способів та заходів, призначених для підтримання чистоти повітря виробничих приміщень у відповідності до вимог санітарних норм. Всі вони зводяться до конкретних заходів:

- Запобігання проникненню шкідливих речовин у повітря робочої зони за рахунок герметизації обладнання, ущільнення з'єднань, люків та отворів, удосконалення технологічного процесу. Застосування автоматизації дає змогу вивести людину із забрудненого приміщення в приміщення з чистим повітрям. Удосконалення технологічних процесів дозволяє замінювати шкідливі речовини нешкідливими, відмовлятися від застосування пилоутворюючих процесів, встановлювати пилоуловлювачі в технологічний цикл та інших [67].

- Видалення шкідливих речовин, що потрапляють у повітря робочої зони, за рахунок вентиляції, аспірації або очищення і нормалізації повітря за допомогою кондиціонерів. Оскільки пиловиделенню повністю запобігти неможливо, застосовують їх інтенсивне видалення за допомогою вентиляційних систем (газ, пара, аерозолі) або аспіраційних систем (тверді аерозолі). Встановлення кондиціонерів повітря в приміщеннях, де є особливі вимоги до його якості, створює нормальні мікрокліматичні умови для працюючих [67].

- Особливі вимоги висуваються до приміщень, де проводяться роботи зі шкідливими речовинами, що пилять. Так, підлога, стіни, стеля повинні бути

гладкими, легко митися. В цехах, де виділяється пи́л, регулярно роблять вологе або вакуумне прибирання [67].

- Застосування засобів захисту людини. Індивідуальними засобами захисту від пи́лу каталізатора є протизапорошений респіратор типу «Пелюстка» (або інші, дозволені до застосування на підприємствах хімічної промисловості), захисні окуляри, рукавички, спецодяг [67].

Шум і вібрація

Зниження шуму в джерелі здійснюється за рахунок поліпшення конструкції машини або зміни технологічного процесу. Методи і засоби колективного захисту, в залежності від способу реалізації, поділяються на будівельно-акустичні, архітектурно-планувальні та організаційно-технічні і включають в себе:

- зміну спрямованості випромінювання шуму;
- раціональне планування підприємств і виробничих приміщень;
- акустичну обробку приміщень;
- застосування звукоізоляції [69].

У низці випадків величина показника спрямованості досягає 10-15 дБ, що необхідно враховувати при використанні установок з направленим випромінюванням, орієнтуючи ці установки так, щоб максимум випромінюваного шуму був спрямований у протилежний бік від робочого місця [69].

Раціональне планування підприємств і виробничих приміщень дозволяє знизити рівень шуму на робочих місцях за рахунок збільшення відстані до джерел шуму.

Засоби індивідуального захисту (ЗІЗ) застосовуються в тому разі, якщо іншими способами забезпечити допустимий рівень шуму на робочому місці не вдається. Принцип дії ЗІЗ — захистити найбільш чутливий канал впливу шуму на організм людини — вухо. Застосування ЗІЗ дозволяє попередити розлад не тільки органів слуху, а й нервової системи від дії надмірного подразника.

Найбільш ефективні ЗІЗ, як правило, в області високих частот. ЗІЗ включають в себе протишумні вкладиші (беруші), навушники, шоломи і каски, спеціальні костюми.

Мікроклімат і повітря робочої зони

Нормалізація несприятливих мікрокліматичних умов здійснюється за допомогою комплексу заходів та способів, які включають: будівельно-планувальні, організаційно-технологічні, санітарно-технічні та ін. заходи колективного захисту [70].

- Формовані параметри мікроклімату на робочих місцях повинні бути досягнені, в першу чергу, за рахунок раціонального планування виробничих приміщень і оптимального розміщення в них устаткування з тепло-, холодо- та вологовиділеннями. Для зменшення термічних навантажень на працюючих передбачається максимальна механізація, автоматизація та дистанційне управління технологічними процесами і устаткуванням [70].

- У приміщеннях із значними площами застелених поверхонь передбачаються заходи щодо захисту від перегрівання при попаданні прямих сонячних променів в теплий період року (орієнтація віконних прорізів схід - захід, улаштування жалюзі та ін.), від радіаційного охолодження - в зимовий (екранування робочих місць). При температурі внутрішніх поверхонь огорожуючих конструкцій, застелення нижче або вище допустимих величин робочі місця повинні бути віддалені від них на відстань не менше 1 м [70].

- У виробничих приміщеннях з надлишком (явного) тепла використовують природну вентиляцію (аерацію).

- При наявності джерел тепловипромінювання вживають комплекс заходів з теплоізоляції устаткування та нагрітих поверхонь за допомогою теплозахисного обладнання [66].

- При неможливості технічними засобами забезпечити допустимі гігієнічні нормативи опромінення на робочих місцях використовуються засоби індивідуального захисту (ЗІЗ) - спецодяг, спецвзуття, ЗІЗ для захисту голови, очей, обличчя, рук.

4.2.1. Розрахунок рівня запиленості в технологічній лабораторії

Одним з негативних факторів, які різко погіршують умови праці робітників фармацевтичного виробництва, є пил, який несприятливо впливає на внутрішні органи і центральну нервову систему працюючих, сприяючи виникненню і швидкому розвитку професійних захворювань, а також пил може бути причиною виробничого травматизму. Тому боротьба з пилом на підприємствах, особливо в останні роки, набуває величезного значення.

Концентрація пилу та токсичних речовин у припливному повітрі, яке подається до приміщень виробничих та адміністративно-побутових комбінатів системами вентиляції, не може перевищувати 0,3 ГДК для повітря робочої зони стосовно речовин з установленою середньозмінною ГДК згідно з ГОСТ 12.1.005-88. При перевищенні цих величин системи вентиляції обладнуються засобами очищення повітря або змінюється система забору повітря [67].

Гравіметричний метод вимірювання запиленості повітря - сукупність прийомів і правил визначення маси пилових частинок в одиниці об'єму повітря. Сутність гравіметричного методу вимірювання запиленості повітря полягає у виділенні пилових частинок з відомого обсягу запиленого повітря з подальшим їх зважуванням. Виділення здійснюється протягуванням повітря через фільтр, на якому пилинки затримуються; наважка фільтру визначає загальна кількість пилу, що міститься в даному обсязі повітря. Концентрація пилу C_{II} визначається по формулі:

$$C_{II} = \frac{M_1 - M_2}{V},$$

M_1 мг – маса фільтру після експерименту;

M_2 , мг - маса фільтру до експерименту;

V – об'єм пропущеного повітря, м³ [71].

Розрахуємо запиленість повітряу кімнатах лабораторії, де проводився експеримент (№ 208 – Вагова; № 213 – Змішування, сушіння, гранулювання та калібрування; № 214 – Таблетування; № 204 – Фасування; №216 – Пакування).

Перш ніж почати експеримент на електронних терезах вимірюємо вагу пилового фільтру без пилу, за результатами експерименту записуємо вагу фільтру без пилу. Далі визначення маси пилового фільтру з пилом, виконується прокачування заданого об'єму повітря з пилом з джерела викиду, через пиловий фільтр, за допомогою насоса, контролюючи витрату проби ротаметром. Після прокачування проби пиловий фільтр з масою M_1 виймаємо з пробовідбірного зонду і зважуємо його на цифрових терезах [71].

В ході експериментальних досліджень запиленості повітря за алгоритмом вимірювання пилу в технологічній лабораторії були отримані наступні результати наведені в таблиці .

Таблиця 4.1

Результати експериментальних досліджень при вимірюванні концентрації пилу

№ з.п.	Маса фільтру до досліду (г)	Маса фільтру після досліду (г)	Об'єм прокачаного повітря (л/хв)	Тиск (мм. рт. ст.)	Час вимірювання (хв.)	Температура (°C)
1	0,0025	0,2116	20	750	20	21
2	0,0019	0,0094	20	750	20	20
3	0,0011	0,0241	20	740	20	19
4	0,0027	0,1587	20	750	20	20
5	0,0016	0,0352	20	750	20	20

Концентрацію пилу X_1 в 1 м^3 повітря визначаємо за формулою

$$X_1 = \frac{M_1 - M_2}{V_1}, (\text{мг/м}^3),$$

M_1, M_2 – вага фільтра до експерименту M_2 і після експерименту M_1 , мг;

V_1 – об'єм повітря, яке протягнене через фільтри, визначаємо за формулою

$$V_1 = V \cdot T, (\text{л}),$$

V – покази ротаметра аспіратора, об'ємна швидкість, л/хв;

T – час проведення досліду, хв.

Об'єм повітря V_0 наведено до нормальних умов (до такого об'єму, який би він займав при температурі 0°C і тиску 760 мм.рт.ст.) дорівнює

$$V_0 = \frac{V_1 \cdot 273 \cdot B}{(273 + t) \cdot 760}, (\text{м}^3),$$

B – барометричний тиск у зоні де проводиться відбір проби, мм.рт.ст.;

t – температура повітря у зоні де проводиться відбір проби, $^{\circ}\text{C}$.

Концентрація пилу X_0 в 1 м^3 повітря за нормальних умов буде дорівнювати

$$X_0 = \frac{M_1 - M_2}{V_0}, (\text{мг}/\text{м}^3),$$

Отримані дані розрахунків записують в таблицю, та проводять оцінку показників запиленості у виробничому приміщенні шляхом порівняння результатів досліджень з вимогами ГОСТ 12.1.005-88 (табл.4.2) [67].

Таблиця 4.2

Результати експериментальних досліджень

Об'єм повітря, який протягується при даній температурі V_1	Концентрація пилу X_1 , $\text{мг}/\text{м}^3$	Наведений об'єм повітря V_0	Концентрація пилу в 1 м^3 при нормальних умовах X_0 , $\text{мг}/\text{м}^3$	Назва пилу	ГДК пилу згідно з нормами ГОСТ 12.1.005-88 в $\text{мм}/\text{м}^3$	Перевищення норми, абсолютне	Перевищення норми, відносне
400,0	0,000522	366,54	0,00057	2	150,0	Не перевищує	Не перевищує
400,0	0,000018	367,79	0,00002	3	150,0	Не перевищує	Не перевищує
400,0	0,000057	369,05	0,000062	2	150,0	Не перевищує	Не перевищує
400,0	0,00039	367,79	0,00042	2	150,0	Не перевищує	Не перевищує
400,0	0,000084	367,79	0,000091	3	150,0	Не перевищує	Не перевищує

Проаналізувавши отримані данні можна зробити висновок, що концентрація пилу в технологічній лабораторії не перевищує граничних норм згідно вимог ГОСТ

12.1.005-88. Також бачимо що концентрація пилу до та після проходження повітря через фільтри значно відрізняється, що вказує на те що фільтруючі установки підприємства функціонують на належному рівні та не потребують заміни.

4.3. Забезпечення пожежної і вибухової безпеки у технологічній лабораторії фармацевтичного підприємства

Заходи пожежної та вибухової безпеки – це комплекс технічних і організаційних заходів, направлених на попередження і локалізацію запалень, вибухів, пожеж [72]. Вони встановлені згідно з відповідними стандартами (ГОСТ 12.1.004-91, ГОСТ 12.1.010-76) [72, 73].

Основними причинами пожежі у технологічній лабораторії фармацевтичного підприємства можуть стати:

- порушення пожежних норм і правил;
- порушення забезпечення первинними засобами пожежогасіння;
- несправність електроустаткування і порушення правил їх експлуатації;
- перегрівання обладнання;
- використання відкритого вогню або паління у заборонених місцях;
- погане знання персоналом основ пожежної безпеки;
- порушення вимог протипожежного інструктажу під час виконання робіт [72].

Особи, відповідальні за пожежну безпеку, повинні суворо стежити за справністю обладнання, розміщенням засобів пожежогасіння, регулярно роз'яснювати працівникам правила пожежної безпеки і вимагати їх суворого дотримання [72].

Для запобігання пожежі у технологічній лабораторії необхідно:

- Дотримуватись протипожежних вимог, стандартів, норм, правил, а також виконання вимог приписів і постанов органів державного пожежного нагляду;
- Дотримуватись порядку зберігання в приміщенні сировини, напівфабрикатів та готової продукції;

- Підтримувати у справному стані системи опалення, вентиляції, обладнання;
- Дотримуватись порядку огляду, вимкнення електроустановок, приведення в пожежобезпечний стан приміщень та робочих місць, закриття приміщень після закінчення роботи;
- Утримувати у справному стані засоби протипожежного захисту і зв'язку, пожежну техніку, обладнання та інвентар, не допускати їх використання не за призначенням;
- Дотримуватись вимог щодо утримання евакуаційних шляхів та виходів.
- Проводити навчання працівників правилам пожежної безпеки та пропаганду заходів щодо їх забезпечення;
- Створювати у разі потреби згідно із встановленим порядком підрозділи пожежної охорони та необхідну для їх функціонування матеріально-технічну базу;
- Забезпечити споруду та лабораторні кімнати засобами пожежно-охоронної сигналізації та пожежогасіння.

Усі працівники при прийнятті на роботу і за місцем здійснення професійної діяльності повинні проходити інструктаж з питань пожежної безпеки (вступний, первинний, повторний на робочому місці, позаплановий та цільовий). Посадові особи до початку виконання своїх обов'язків і періодично один раз на 3 роки мають проходити навчання і перевірку знань з питань пожежної безпеки [73].

Припливно-витяжна вентиляція в усіх приміщеннях хімічних лабораторій вмикається за 5 хвилин до початку робочого дня і вимикається після закінчення роботи. Відповідальний за експлуатацію вентиляційних систем зобов'язаний за графіком перевіряти за допомогою спеціальних приладів ефективність їх функціонування [73].

У разі виявлення пожежі або її ознак (задимлення, запах горіння або тління різних матеріалів тощо), кожен працівник зобов'язаний:

- оцінити обстановку і негайно повідомити про це найближчий пожежнорятувальний підрозділ за тел. 101 (112). При цьому необхідно назвати:

адресу об'єкта, вказати кількість поверхів будівлі, місце виникнення пожежі, обстановку на пожежі, наявність людей, а також повідомити своє прізвище;

- вимкнути з мережі прилади електропостачання та систему вентиляції;

- задіяти систему оповіщення людей про пожежу;

- повідомити про виникнення пожежі керівника або особу, що його заміщує і відділ сторожової охорони;

- вжити (по можливості) заходів до евакуації людей та збереження матеріальних цінностей, розпочати гасіння пожежі наявними первинними засобами пожежогасіння;

- організувати зустріч пожежно-рятувальних підрозділів [73].

Також необхідно знеструмити електропроводи і електроприлади, що знаходяться під напругою. Приступити до гасіння пожежі первинними засобами пожежогасіння, а при неможливості здійснення даних дій, вийти з приміщення, щільно зачинити за собою двері. Усі працівники лабораторії зобов'язані вміти користуватися вогнегасниками, іншими первинними засобами пожежогасіння та знати місця їх розташування [72].

4.4. Висновки до розділу

Проаналізовано небезпечні та шкідливі виробничі фактори, які впливають на працівників під час роботи та запропоновані технічно-організаційні заходи для зменшення їх впливу в технологічній лабораторії фармацевтичного підприємства.

Одним з негативних факторів, які різко погіршують умови праці робітників фармацевтичного виробництва, є пил, який несприятливо впливає на внутрішні органи і центральну нервову систему працюючих та може бути причиною виробничого травматизму. Саме тому рознахували кількість пилу в лабораторних приміщеннях та для зменшення його рівня, а саме видалення пилу з використанням аспіраційних систем встановлених в місцях утворення пилу аспіраційних укриттів з відсмоктуючою вентиляцією та провести герметизацію обладнання, ущільнення з'єднань, люків та отворів.

РОЗДІЛ 5

ОХОРОНА НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

5.1. Енергоефективність фармацевтичного підприємства

Вітчизняна фармацевтична промисловість відноситься до енергоємних галузей економіки. У технологічному процесі виробництва лікарських засобів задіяні енергоємні багатоступеневі дистиляційні установки, теплообмінні апарати, сушарки, стерилізаційні тунелі, обладнання для вентиляції та кондиціонування повітря, одержання пари, стислого повітря. Експлуатація чистих приміщень також вимагає високих енерговитрат. Питомі енерговитрати на виробництво лікарських засобів на вітчизняних підприємствах значно вище, ніж в західноєвропейських країнах [74].

Однією з головних причин такого положення є енерговитратні технології, обладнання та прилади. Довгий час питання енергозбереження та енергетичної ефективності відходило на другий план для вітчизняних виробників лікарських засобів. Але в умовах зростаючої нестачі природних енергетичних ресурсів, вони стають першочерговими для кожного підприємства. Енергозбереження в фармацевтичній промисловості передбачає, насамперед, модернізацію діючих та впровадження нових

енергозберігаючих і ресурсозберігаючих технологій і потребує інженерних кадрів, здатних ефективно їх експлуатувати [74].

Фармацевтичне виробництво базується на широкому використанні машин, апаратів, технологічних ліній і застосуванні специфічних способів очищення сировини та утилізації відходів виробництва. Однією з особливостей фармацевтичного виробництва є, з одного боку, необхідність захисту самого лікарського засобу від забруднення (часток пилу, мікробної контамінації тощо, а, з іншого боку, захисту персоналу і навколишнього середовища від впливу шкідливих факторів виробництва [75].

Одним з найбільш економічних напрямків є реконструкція діючого виробництва. Вона дозволяє збільшити випуск і підвищити якість продукції; створювати маловідходні та безвідходні виробництва; поліпшувати техніко-економічні показники з меншими витратами і в коротші терміни, ніж при будівництві нових виробництв. Проблемою виробництва є застаріле обладнання, яке і пропонується замінити в рамках роботи [76].

5.2. Розрахунок екологічно-економічного ефекту

Розробка лікарського засобу Гліцин проводилась як генеричного лікарського засобу біологічно і терапевтично еквівалентного референтному лікарському засобу ГЛІЦИН, тому проаналізуємо ресурсо- та енергозатратність даних технологій виробництва ЛП. Розрахуємо витрати на сировину необхідну для виробництва ЛЗ Гліцин різних технологій.

Діюча технологія виробництва референтного ЛЗ ГЛІЦИН – це волога грануляція. У рецептурі даного ЛП міститься 100 мг мікрокапсульованого гліцину (активний компонент), повідон та стеарата магнію. Собівартість компонентів та допоміжних матеріалів наведено у табл.5.1.

Таблиця 5.1

Розрахунок витрат по сировині по діючій технології виробництва ЛЗ Гліцин

Назва сировини	Одиниці	Оптова ціна,	Затрати на серію,
----------------	---------	--------------	-------------------

	виміру	грн	грн
Мікрокапсульований гліцин	кг	1303,56	122 234,82
Повідон	кг	799,20	2 637,36
Стеарат магнію	кг	226,80	748,44
Фольга з друком	кг	517,66	12 111,29
Плівка ПВП шир. 204 мм	кг	68,00	8 621,88
Інструкція	шт	0,24	4 528,30
Упаковка	шт	0,71	13 405,09
Всього		2916,17	164287,18

Фармацевтична розробка ЛЗ Гліцин передбачає удосконалення технології виробництва на вологу грануляцію у псевдозрідженому шарі. Досліджено, що при використанні діючого відсоткового співвідношення допоміжних речовин препарату, що використовується при отриманні таблеток Гліцин методом вологої грануляції при зміні технології на метод вологої грануляції в псевдозрідженому шарі неможливо досягти необхідних властивостей препарату, які б задовольняли всі вимоги НД. Тому допоміжний склад був оптимізований. Дані наведені у табл.5.2.

Таблиця 5.2

Розрахунок витрат по сировині по удосконаленій технології виробництва ЛЗ

Гліцин

Назва сировини	Одиниці виміру	Оптова ціна за 1 кг, грн	Затрати на серію, грн
Гліцин	кг	1303,56	122 234,82
Амонійно-метакрилатного сополімера дисперсія	кг	983,28	1 042,28
Віск монтановий гліколевий	кг	981,37	3 856,78
Повідон	кг	799,20	719,28
Кальцію стеарат	кг	106,90	36,35
Фольга з друком	кг	517,66	12 111,29
Плівка ПВП шир. 204 мм	кг	68,00	8 621,88
Інструкція	шт	0,24	4 528,30
Упаковка	шт	0,71	13 405,09
Всього		4760,92	166 556,07

Одним з найбільш економічних напрямків є реконструкція діючого виробництва. Вона дозволяє збільшити випуск і підвищити якість продукції; створювати маловідходні та безвідходні виробництва; поліпшувати техніко-

економічні показники з меншими витратами і в коротші терміни, ніж при будівництві нових виробництв. Проблемою виробництва є застаріле обладнання, яке і пропонується замінити в рамках роботи.

Оскільки напрацювання ЛП Гліцин проводилося за двома технологіями, що потребувало використання обладнання, необхідного для досягнення поставленої мети, тоді розрахуємо енергозатрати. Витрата електроенергії W технологічним обладнанням визначається за формулою:

$$W=P \cdot K_v \cdot T \cdot N,$$

P - встановлена (номінальна) потужність обладнання, кВт;

K_v - коефіцієнт використання встановленої потужності;

T - число годин роботи устаткування за розрахунковий період, год;

N - кількість однотипного обладнання, шт [76].

Таблиця 5.3

Витрати електроенергії діючої технології виробництва ЛЗ Гліцин

Найменування обладнання	Кількість одиниць	Потужність обладнання (P), кВт	Коефіцієнт використання встановленої потужності (K_v)	Кількість годин роботи (T), год	Витрата електроенергії (W), кВт*год
Ваги електронні	7	$6 \cdot 10^3$	0,2	26	0,2184
Вібросито S-350	1	0,55	0,8	1,5	0,66
Змішувач CM-150	1	3,6	0,9	2,5	8,1
Сушильна шафа СВ-2000	2	7,5	0,8	5	60
Гранулятор ГР-3027	1	20,4	0,9	2	36,72
Ротаційний млин Romill	1	2,5	0,8	1,5	3
Змішувач HD-600	1	18,5	0,9	1,5	24,975
Ротаційний таблетпрес В-4-30	1	4,8	0,8	15	57,6
Знепилювач TD-2200	1	2,5	0,9	15	33,75
Упаковочная машина блистер Mediseal CP600	в 1	35	0,35	2,5	30,625
Всього					255,6484

Таблиця 5.4

Витрати електроенергії оптимізованої технології виробництва ЛЗ Гліцин

Найменування обладнання	Кількість одиниць	Потужність обладнання (P), кВт	Коефіцієнт використання встановленої потужності (Кв)	Кількість годин роботи (T), год	Витрата електроенергії (W), кВт*год
Ваги електронні	5	6*10 ⁻³	0,2	20	0,12
Вібросито S-350	1	0,55	0,8	1,5	0,66
Сушка-гранулятор AEROMATIC S6 в псевдозрідженому шарі	1	15,5	0,9	3,0	41,85
Ротаційний млин Romill	1	2,5	0,8	1,5	3
Змішувач Zanchetta J-600	1	1,5	0,9	1,5	2,025
Ротаційний таблетпрес В-4-30	1	4,8	0,8	15	57,6
Знепилувач TD-2200	1	2,5	0,9	15	33,75
Упаковочная машина в блистер Mediseal CP600	1	35	0,35	2,5	30,625
Всього					169,63

Таблиця 5.5

Розрахунок енергетичних витрат

Найменування енергозатрат	Основний тариф, грн	Витрати на діючу технологію, грн	Витрати на оптимізовану технологію, грн
Електроенергія, кВт*ч	2,09	417,61	354,53
Вода, м ³	21,756	287,18	-
Всього		704,79	354,53

Важливою складовою оцінки діяльності фармацевтичних підприємств (ФП) є визначення їх негативного впливу на довкілля та аналіз його наслідків. Це пов'язано з тим, що неправильне поводження з відходами, утвореними в процесі діяльності ФП, може призвести до погіршення екологічного стану в регіоні, де розташоване підприємство, умов життя населення самого регіону, а також умов функціонування кожного ФП [77].

Як будь-якій продукції фармацевтичній властиві відповідні етапи її життєвого циклу. Відповідно на практиці людство стикається з проблемою поводження з відходами під час виробництва і використання ФП.

За пріоритетами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за керівництвом «Безпечне управління відходами медичних закладів» («Safe

management of wastes from health-care activities», 2013), особливої уваги приділяється таким аспектам, як нормативно-правова база, планування, мінімізація відходів, переробка з метою повторного використання, поводження, зберігання та транспортування, варіанти обробки та утилізації, а також спеціальна підготовка [77].

Прийнято вважати, що фармацевтичні відходи (ФВ) — це відходи лікувально-профілактичних закладів, що являють собою матеріали, речовини, вироби, що втратили частково чи повністю свої первинні споживчі властивості під час здійснення технологічних процесів, виконуваних під час фармацевтичних виробництв [77].

Утилізація ліків, медичних відходів, лікарських і фармацевтичних препаратів, засобів, продукції і матеріалів виникає, коли строки зберігання вже пройшли або ось-ось закінчаться, порушена упаковка або складу продукції не відповідає необхідним характеристикам і стандартам. Також в процесі виробництва лікарських та фармпрепаратів виникають відходи, які належать до категорії небезпечних або особливо небезпечних [77].

Медичні та фармацевтичні відходи / препарати / засоби / ліки утилізуються і знищуються підприємством з утилізації методом спалювання в печах, при цьому транспортування проводиться від місць їх тимчасового зберігання по всій Україні до місця утилізації [77].

Вартість і ціна утилізації ліків, лікарських та фармацевтичних препаратів / засобів і медичних відходів в Україні:

- Ціна варіюється в залежності від кількості / обсягу. Ціна стартує від 20 грн за 1 кг ліків / лікарських засобів і препаратів.
- Підсумком послуг з утилізації ліків / лікарських препаратів для списання є акт виконаних робіт з утилізації ліків і лікарських засобів, до якого також додаються відповідні ліцензії, акти прийому-передачі обладнання, податкова накладна в електронному вигляді для підприємств [77].

Таблиця 5.6

Витрати на утилізацію фармацевтичних відходів

Найменування	Кількість фармацевтичних	Ціна,
--------------	--------------------------	-------

	відходів, кг	грн
Діюча технологія	3,63	72,6
Оптимізована технологія	1,78	35,6

Першочерговими завданнями щодо забезпечення населення лікарськими засобами залишаються: підвищення рівня доступності ліків для населення; оптимізація системи державних закупівель лікарських засобів; подальше налагодження виробництва нових вітчизняних ліків; реструктуризація виробництва згідно зі стандартами GMP [74].

Розрахуємо собівартість технологій:

Собівартість діючої технології = 164287,18 + 704,79 + 72,6 = 165 064,57 грн.

Собівартість оптимізованої технології = 166 556,07 + 354,53 + 35,6 = 166 946,2 грн.

Оскільки фармацевтичних відходів, виходячи з матеріального балансу, в оптимізованій технології в 2 рази менше, то кількість готової продукції більше на 369 упаковок, тоді:

Прибуток = Кількість упаковок (штук) * Ціна за 1 одиницю (грн) = 369 * 35,5 = 136 463,58 грн.

Так як собівартість оптимізованої технології перевищує на 1 881,63 грн, тоді екологічно-економічний ефект з оптимізованої технології буде дорівнювати:

Екологічно-економічний ефект = 136 463,58 – 1 881,63 = 134 581,95 грн.

5.3. Висновки до розділу

Отже, розроблена технологічна схема виробництва ЛЗ Гліцин є економічно доцільною, так як спостерігається зниження собівартості препарату і збільшення рентабельності виробництва; екологічно-економічний ефект від реалізації проекту більше на 134 194,69 грн, ніж виробництво ЛЗ Гліцин за діючою технологією.

З'ясовано, що виробництво ЛЗ Гліцин за оптимізованої технології потребує менше енергозатрат та накопичує меншу кількість фармацевтичних відходів, що

забезпечує зменшення можливих негативних наслідків впливу на навколишнє середовище.

ВИСНОВКИ

1. Фармако-технологічний аналіз референтного препарату ГЛІЦИН, таблетки сублінгвальні по 100 мг, виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», показав, що показники відповідають таким значенням: розпадання – 11-15 хв., стійкість до роздавлювання – 20 - 40 Н, стиранність – 0,57%.

2. Запропонована технологія отримання лікарського засобу Гліцину шляхом застосування методу вологої грануляції у псевдозрідженому шарі дає можливість скорочення часу технологічного процесу у 3,5 рази та виробничих площ на 45%. При використанні методу вологої грануляції у псевдозрідженому шарі відбулося збільшення міцності таблеток ГЛФ Гліцин у 2,6 рази.

3. Підібрано оптимальний склад компонентів та співвідношення допоміжних речовин лікарського засобу Гліцину, що відповідає нормам ДФУ та НД: стійкість до роздавлювання – збільшилось у 2,6 рази (60 - 95 Н), стиранність – зменшилось у 2,3 рази (0,25%), розпадання – зменшилось у 1,4 рази (8 - 10 хв.)

СПИСОК БІБЛОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Інструкція до медичного застосування препарату Гліцин. Затверджено. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 13.10.2009. №739. Реєстраційне посвідчення № UA/2003/01/01. Зміни внесено. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 13.05.2013 №367.
2. Ших Е. В. Біодоступність пероральних препаратів [Електронний ресурс] / Е. В. Ших // Medical informational portal. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: <http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=17258>.
3. Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене / [О. А. Рубан та ін.]. – Харків : НФаУ, 2015. – 120 с.
4. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 784 с.: ил. - (Серия "XXI" век"). ISBN 5-9231-0390-7 (с. 494, 515)

5. Бобрівник Л.Д., Руденко В.М., Лезенко Г.О. Органічна хімія. – К.: “Перун”, 2002. – 544 с.
6. Геваза Ю.І. Основи органічної хімії : навч. посіб. / Ю.І. Геваза, Ю.П. Гетьманчук. – К. : Київ. нац. торг.-екон. ун-т, 2013. – 356 с. ISBN 978-966-629-642-2
7. Бейли Дж. Основы биохимической инженерии. Пер. с англ. В 2-х частях. Ч. 1 / Дж. Бейли, Д. Оллис. // М.: Мир, 1989. – 692 с.
8. Faurie R. Microbial Production of L-Amino Acids / R. Faurie, J. Thommel // USA: Springer Science & Business Media, 2003. – Т. 79. – 185 p.
9. Пирог Т. П. Загальна біотехнологія / Т. П. Пирог, О. А. Ігнатова // К.: НУХТ, 2009. – 336 с.
10. Guoyao W. Amino Acids: Biochemistry and Nutrition / W. Guoyao // USA: CRC Press, 2013. – 503 p.
11. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия: Учебник.– 3-е изд., перераб. и доп.– М.: Медицина, 1998.– 704 с.: ил.– (Учеб. лит. Для студентов мед. вузов). ISBN 5-225-02709-1 (с. 33, 451)
12. Гонський Я.І. Біохімія людини: Підручник // Я. І. Гонський, Т. П. Максимчук // Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с.
13. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина. – 2-е изд., испр. // М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.: ил. – (Серия «XXI век»).
14. Ivano Amelio, Francesca Cutruzzolá, Alexey Antonov, Massimiliano Agostini, Gerry Melino. (2014). Serine and glycine metabolism in cancer. *Trends in Biochemical Sciences*. 39, 191-198.
15. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина. – 2-е изд., испр. // М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.: ил. – (Серия «XXI век»).
16. Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова и др. — Х., 2001; Кулес В.Г. Клиническая фармакология. — М., 1999
17. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 124/96-ВР (із змінами і доповненнями, внесеними Законами України від 14.02.1997 р. № 70/97-ВР, від 30.06.1999 р. № 783-XIV, від 19.01.2006 р. № 3370-IV, від 16.11.2006 р. № 362-V,

від 17.05.2007 р. № 1034-V, від 20.05.2009 р. № 1364-VI, від 11.05.2010 р. № 2165-VI);

18. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководство по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — К., 2001;

19. Фармацевтическая разработка — основа качества генерического препарата // «Еженедельник АПТЕКА». — 2006. — № 35 (556)

20. Перцев І. М. Оригінальний лікарський препарат [Електронний ресурс] / І. М. Перцев // Фармацевтична енциклопедія – Режим доступу до ресурсу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3171/originalnij-innovacijnij-likarskij-preparat>.

21. Перцев І. М. Референтний препарат [Електронний ресурс] / І. М. Перцев // Фармацевтична енциклопедія – Режим доступу до ресурсу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1089/referentnij-preparat>.

22. Васильківська М. К. Сучасний стан та перспективи біотехнологічних методів виробництва амінокислот / М. К. Васильківська, Ю. М. Пенчук // Ukrainian food journal. – 2012. – № 2. – С. 51-54.

23. Дебабов В. Г. Генетика микроорганизмов и микробиологическая промышленность / В. Г. Дебабов // Биотехнология, М.: Наука. – 1984. – С. 20-28.

24. Yetti M. I. Strain improvement of *Brevibacterium sp* ATCC 21866 for L-lysine production using ultra violet irradiation / M. I. Yetti, S. Pudjiraharti // Technology Indonesia. – 2004. – №27. – P. 9-16.

25. Некоторые результаты селекции штамма-продуцента лизина *Brevibacterium sp.* 22 / Г. А. Удровский, Л. Б. Шкагале [и др.] // Технология микробиологического синтеза. – 1978. – С. 11-17.

26. Haleem A. S. Nutritional and mutational aspects of lysine production by *Corynebacterium glutamicum* auxotrophs / S. A. Haleem, S. R. Hameed A., J. A. Hamid // Pakistan J. Zool. – 2012. – V. 44, №1 – P. 141-149.

27. A genome based approach to create a minimally mutated *Corynebacterium glutamicum* for efficient L-lysine production / M. Ikeda, J. Ohnishi, M. Hayashi [et al.] // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. – 2006. – V. 33. №7 – P. 610-615.
28. Дебабов В. Г. Современные методы создания промышленных штаммов микроорганизмов / В. Г. Дебабов, В. А. Лившиц // М.: Высш. шк., 1988. – 208 с.
29. Підгорський В. С. Інтенсифікація технологій мікробного синтезу / В. С. Підгорський, Г. О. Іутинська, Т. П. Пирог // К.: Наук. думка, 2010. – 328 с.
30. Виестур У. Э. Биотехнология – биологические агенты, технология, аппаратура / У. Э. Виестур, И. А. Шмите, А. В. Жилевич // Рига: Зинатне, 1987. – 261 с.
31. Шлегель Г. Современная микробиология в 2-х томах. Том 2. Прокариоты / Г. Шлегель, Й. Ленгелер, Г. Древис; под ред Г. Шлегеля // М.: Мир, 2005. – 496 с. – Серия: Лучший зарубежный ученик, Т. 2.
32. Lessard P. Corynebacteria, brevibacteria / P. Lessard, A. S. Guillouet, L. B. Willis, A. J. Sinskey // The encyclopedia of bioprocess technology: fermentation, biocatalysis and bioseparation. – 1999. – V. 2 – P. 729-740.
33. Biotechnology in the production of pharmaceutical Industry ingredients: amini acids [Електронний ресурс] / К. Ivanov, A. Stoimenova, D. Obreshkova, L. Saso // Biotechnology&Biotechnology equipment, 2013. – V. 27, №2. – P. 3620-3626. – Режим доступу до журн.: <http://dx.doi.org/10.5504/BBEQ.2012.0134>
34. Industrial Microbiology: An Introduction / M. J. Waites, N. L. Morgan, J. S. Rockey, G. Highton // USA: Wiley, 2001. – 304 p.
35. Жданова Н. И. Современные тенденции развития селекционных работ с продуцентами аминокислот / сборн. Генетика промышленных микроорганизмов и биотехнология; под ред. проф. В. Г. Дебабова // М.: Высш. шк., 1990 – С. 14-31.
36. Егоров Н. С. Промышленная микробиология /Н. С. Егоров //М.:Высш.шк.,1989. – 688 с.
37. Лысак В. В. Микробиология : учеб. пособие / В. В. Лысак // Минск: БГУ, 2007. – 469 с.

38. Державна Фармакопея України. Допов. 2 : введ. в дію з 1 лют. 2008 р. 144 наказом М-ва охорони здоров'я України від 29 січ. 2008 р. № 33 / Держ. служба лікар. засобів і виробів мед. призначення. – 1-е вид. – Харків, 2008. – 617 с.
39. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : у 2 ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко [та ін.]. – 2-ге вид., переробл. і допов. – Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 2. – 638 с.
40. Борзунов Е. Е. Исследования в области физико-химической механики таблетирования лекарственных порошкообразных веществ : автореф. дис... д-ра фарм. наук : (790) / Е. Е. Борзунов ; Львов. гос. мед. институт. – Львов, 1972. – 40 с.
41. Технология и стандартизация лекарств / под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Харьков : РИРЕГ, 2000. – Т. 2. – 784 с.
42. Державна Фармакопея України. Допов. 3 : введ. в дію з 1 січ. 2010 р. наказом М-ва охорони здоров'я України від 19 жовт. 2009 р. № 746 / Держ. інспекція з контролю якості лікар. засобів. – 1-е вид. – Харків, 2009. – 279 с.
43. Encyclopedia of pharmaceutical technology / ed. by J. Swarbrick. – 3rd ed. – 154 New York : Informa Healthcare, 2007. – Vol. 6 : Stat-Zeta. – LV, 3483-4128, 1170 p.
44. Державна Фармакопея України. Допов. 2 : введ. в дію з 1 лют. 2008 р. 144 наказом М-ва охорони здоров'я України від 29 січ. 2008 р. № 33 / Держ. служба лікар. засобів і виробів мед. призначення. – 1-е вид. – Харків, 2008. – 617 с.
45. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — Т. 2. — 169 с.
46. Food biotechnology. Second Edition / A. Pometto, K. Shetty, G. Paliyath, R. E. Levin // USA: Taylor Francis In., 2005. – 189 p.
47. Гармонов С. Ю. Контроль качества и безопасность лекарственных препаратов: учебное пособие / С. Ю. Гармонов, Н. С. Шитова, Л. М. Юсупова. – Казань : Изд-во Казан. гос. техн. ун-та, 2008. – 171 с.
48. Technical guide for the elaboration of monographs. European Pharmacopoeia [Електронний ресурс] // 7 th. – 2015. – Режим доступу до ресурсу :

https://www.edqm.eu/sites/default/files/technical_guide_for_the_elaboration_of_monographs_7th_edition_2015.pdf.

49. Shailesh K. Singh. Dosage forms: non parenterals. Encyclopedia of pharmaceutical technology / Shailesh K. Singh; edited by James Shwarbric. - Vol. 1. - New York: Informa healthcare, 2007. – p. 988-1001.

50. Чуешов В. И. Промышленная технология лекарств: у 2 т. / В. И. Чуешов. – Харьков: НФАУ МТК, 2002. – Т. 1. – 560 с.

51. Штейнгарт М. В. Кристалличность смеси, как показатель качества при разработке генерических лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах / М. В. Штейнгарт, Т. Г. Ярных, Е. С. Шакин // Укр. мед. альм. - 2014. Т. 17, № 1. - с. 120-121.

52. Окаи Д. Я. Системный анализ современных технологий производства твердых лекарственных форм и автоматизирование управления производством / Д. Я. Окаи, А. Ю. Ключин, В. Н. Богатиков. // Программные продукты, системы и алгоритмы. – 2014. – №1. – с. 1–8.

53. Тверді лікарські форми: підсумки та перспективи розробок технологічних лабораторій ДП ДНЦЛЗ / М. О. Казарінов, М. Ф. Штейнгарт, Р. О. Пашнєва [та ін.] // Фармаком. – 2005. – № 2/3. – С. 18–24.

54. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И. В. Воскобойникова, С. Б. Авакян, Т. А. Сокольская [и др.] // Химикофармацевт. журнал. – 2005. – № 1. – С. 22–28.

55. Compressibility and compactibility of granules produced by wet and dry granulation / С. Bacher, Р. М. Olsen, Р. Bertelsen, J. М. Sonnergaard // Int. J. Pharm. – 2008. – Vol. 358, N 1/2. – P. 69–74.

56. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / за ред. І. М. Перцева. – 2-е вид., перероб. та доп. – Вінниця : Нова кн., 2007. – 728 с.

57. Алексеев К. В. Технологические аспекты производства современных твердых лекарственных форм [Электронный ресурс] / К. В. Алексеев. – Режим доступа : URL : <http://www.medbusiness.ru/70.php> . – Название с экрана.
58. Bharate S. S. Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review / Bharate S. S., Bharate S. B., Bajaj A. N. – Т. : Journal of Excipients and Food Chem. – 2010. - № 1 (3). – 24 p.
59. Гуреева С. М. Використання методів математичного планування для підбору оптимальної композиції полімерної оболонки таблеток "Антраль" / С. М. Гуреева // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №2. – с. 69–72.
60. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.- уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. — Х. : Золоті сторінки, 2010. — 600 с.
61. Ищенко В. И. Промышленная технология лекарственных средств пособие / В. И. Ищенко. – Витебск: УО Витебский государственный медицинский университет, 2012. – 568 с.
62. ЕМА/СНМР/600958/2010/Сorr. «Appendix IV of Guideline on the Investigation of Bioequivalence (СРМР/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1», 2011 (Додаток 4 до Керівництва щодо досліджень біоеквівалентності (СРМР/QWP/EWP/1401/98 Rev.1): Представлення даних біофармацевтичних та біоаналітичних досліджень у Модулі 2.7.1, 2012)
63. Надлежащая производственная практика лекарственных средств (GMP). Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства : Руководство по качеству. Рекомендации PIC/S / под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. К. : Морион, 2001. – 472 с.
64. Жидкова Т. М. Масштабування при трансфері технології від розробки до виробництва таблеток комплексу вітамінів групи в, вкритих оболонкою / Т. М. Жидкова, Т. В. Крутських. // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – №6. – с. 4–8.

65. ГОСТ 12.0.003-74 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация. – Введ. 1976-01-01. – М. : ИПК: Издательство стандартов, 2002. – 3 с.
66. Обладнання виробниче. Загальні вимоги безпеки : ДСТУ 33.5 003-74 — [Чинний від 1993-09-01]. — К. : Держспоживстандарт України, 2006. — 175 с. — (Національні стандарти України).
67. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда. Воздух рабочей зоны. Общие санитарно-гигиенические требования. - Введ. 1989-01-01. – М. : Стандартиформ, 2008. – 95 с.
68. Жидецький В. Ц. Основи охорони праці : [підруч. для студ. вищ. навч. закл.] / В. Ц. Жидецький. – Л. : Українська академія друкарства, 2006. – 336 с.
69. ДСН 3.3.6.037-99 Державні санітарні норми. Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку. – Введ. 1999-12-01. – К. : Головне санітарно-епідеміологічне управління, 1999. – 34 с.
70. ДСН 3.3.6.042-99. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень. – Введ. 1999-12-01. - К. : Головне санітарно-епідеміологічне управління, 1999. – 12 с.
71. ГОСТ 12.1.016-79. Воздух рабочей зоны. Требования и методика измерения концентрации вредных веществ. – М.:Изд.-востандартов, 1984, – 52с.
72. Желібо Є. П. Безпека життєдіяльності: [навч. посібник] / Є. П. Желібо, Н. М. Заверуха, В. В. Зацарний. – 4-те вид. – К.: Каравела, 2005. – 344 с.
73. ГОСТ 12.1.004-91 Система стандартов безопасности труда. Пожарная безопасность. Общие требования. – Введ. 1992-07-01. – М. : Стандартиформ, 2006. – 95 с.
74. Енергетична стратегія України на період до 2030 року: Кабінет міністрів України, 2006. – № 145-р . – (Нормативний документ КМУ України. Розпорядження).
75. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки: МОЗ України, 2010. – №769 (Нормативний документ МОЗ України. Наказ).

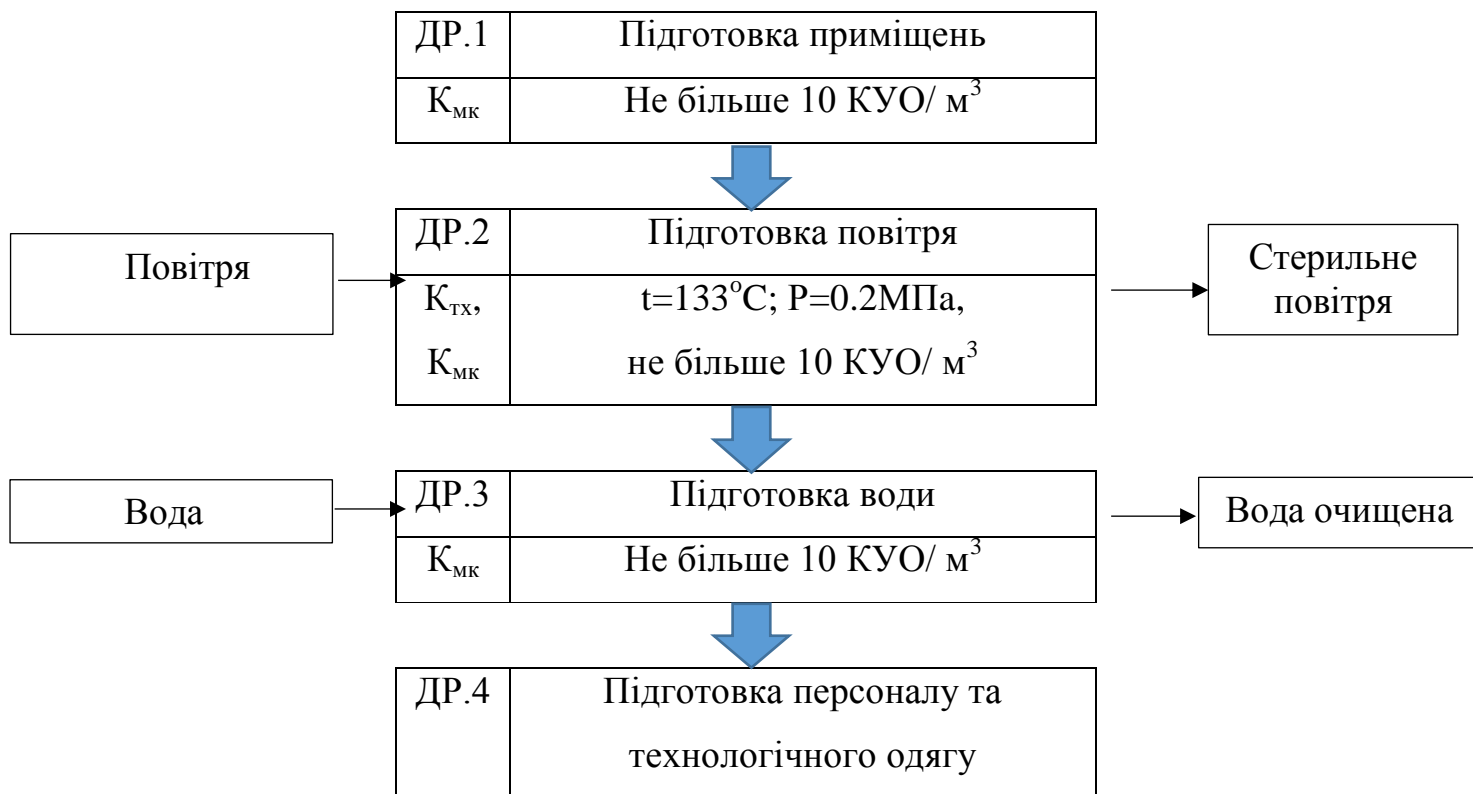
76. Коцарь О.В. Управление режимами электропотребления фармацевтического предприятия с помощью АСКУЭ / О.В. Коцарь, Ю.А. Кот, Ю.А. Расько, С.В. Полевик // Фармацевтическая отрасль. - 2010.- № 6 (23). – С.74-77.

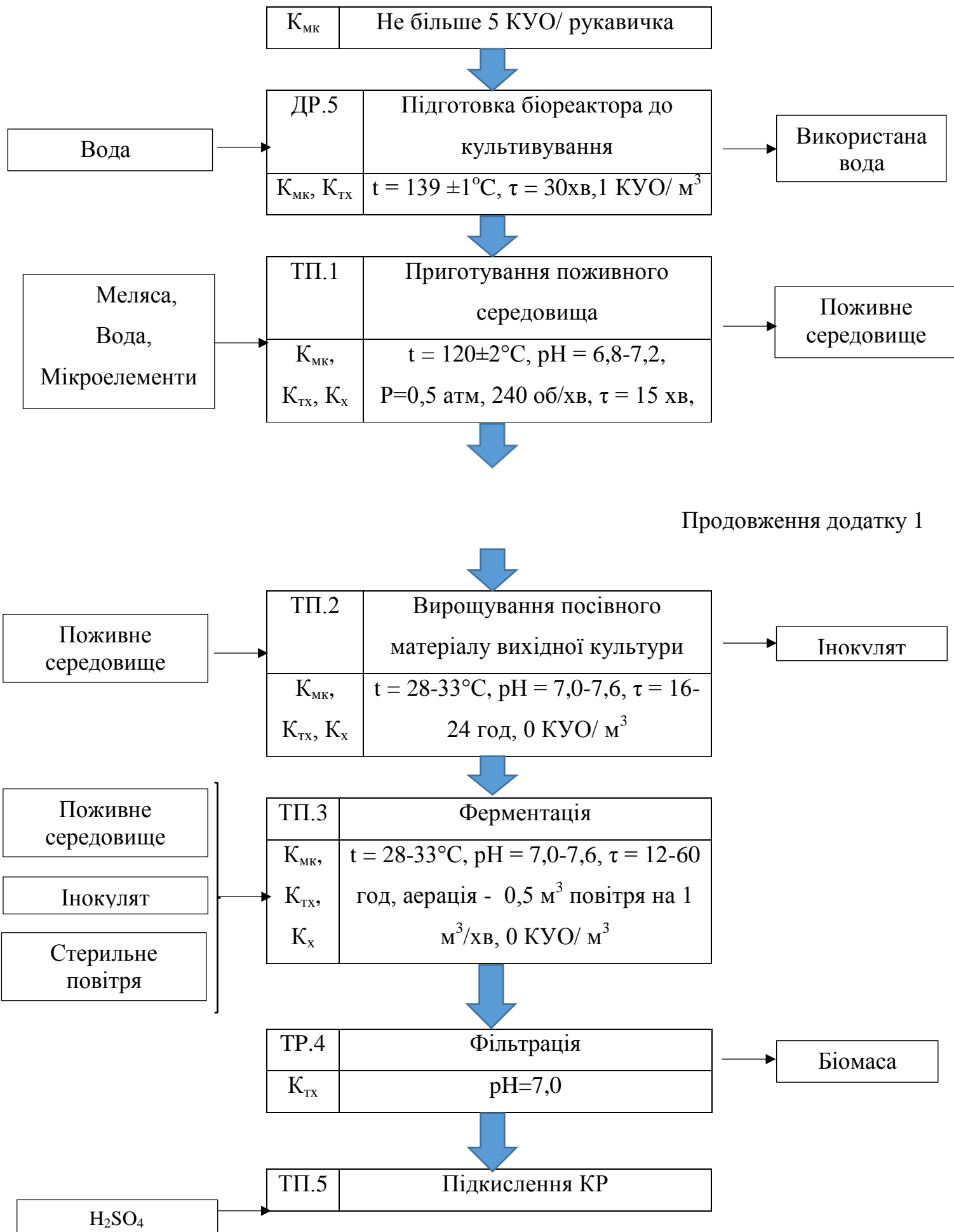
77. Косяченко К. Проблеми поводження з медичними і фармацевтичними відходами [Електронний ресурс]. / К. Косяченко. – 2015. – Режим доступу до ресурсу : <https://www.apteka.ua/article/333743>.

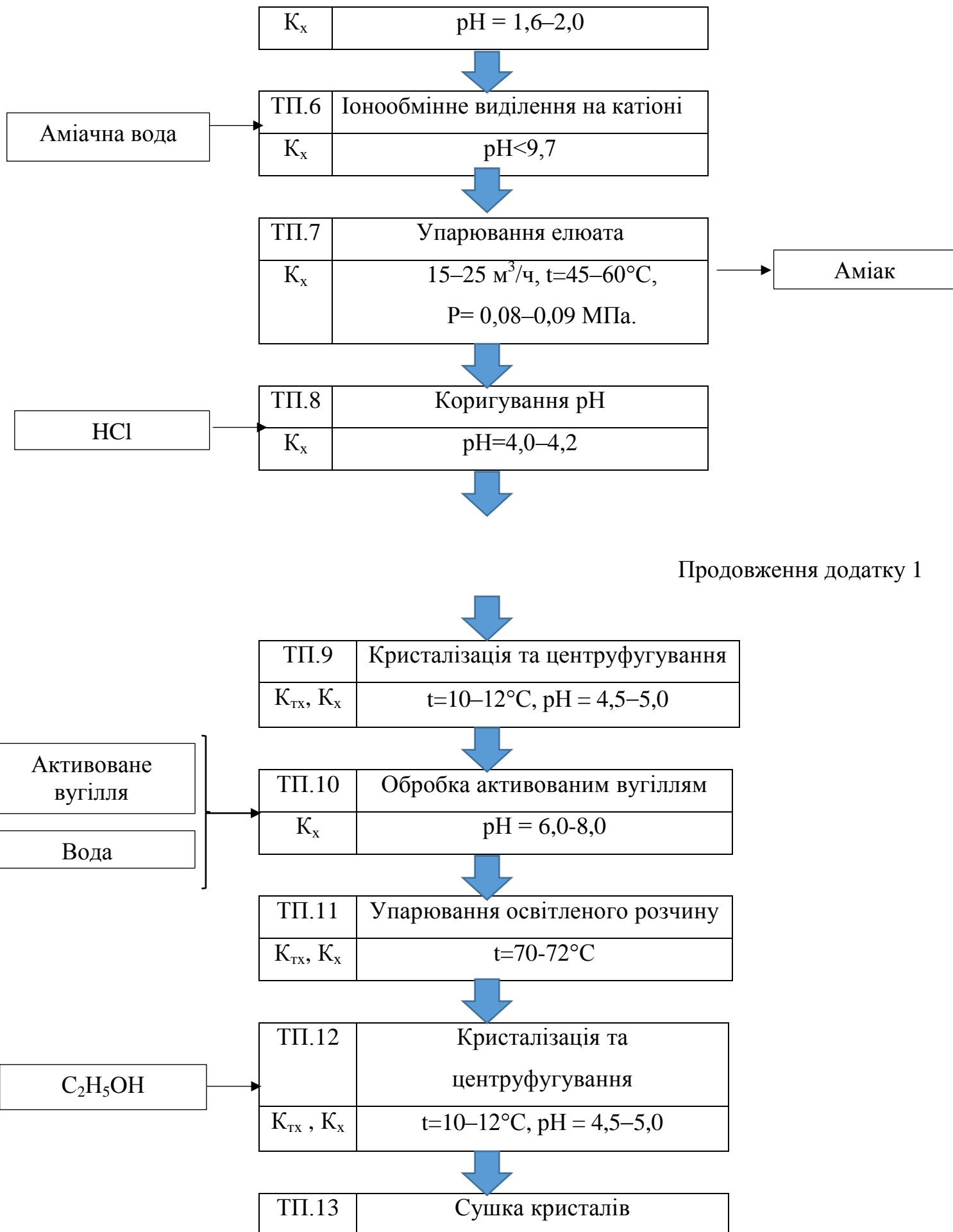
ДОДАТКИ

Додаток 1

Схема отримання високоочищеного кристалічного гліцину







Продовження додатку 1

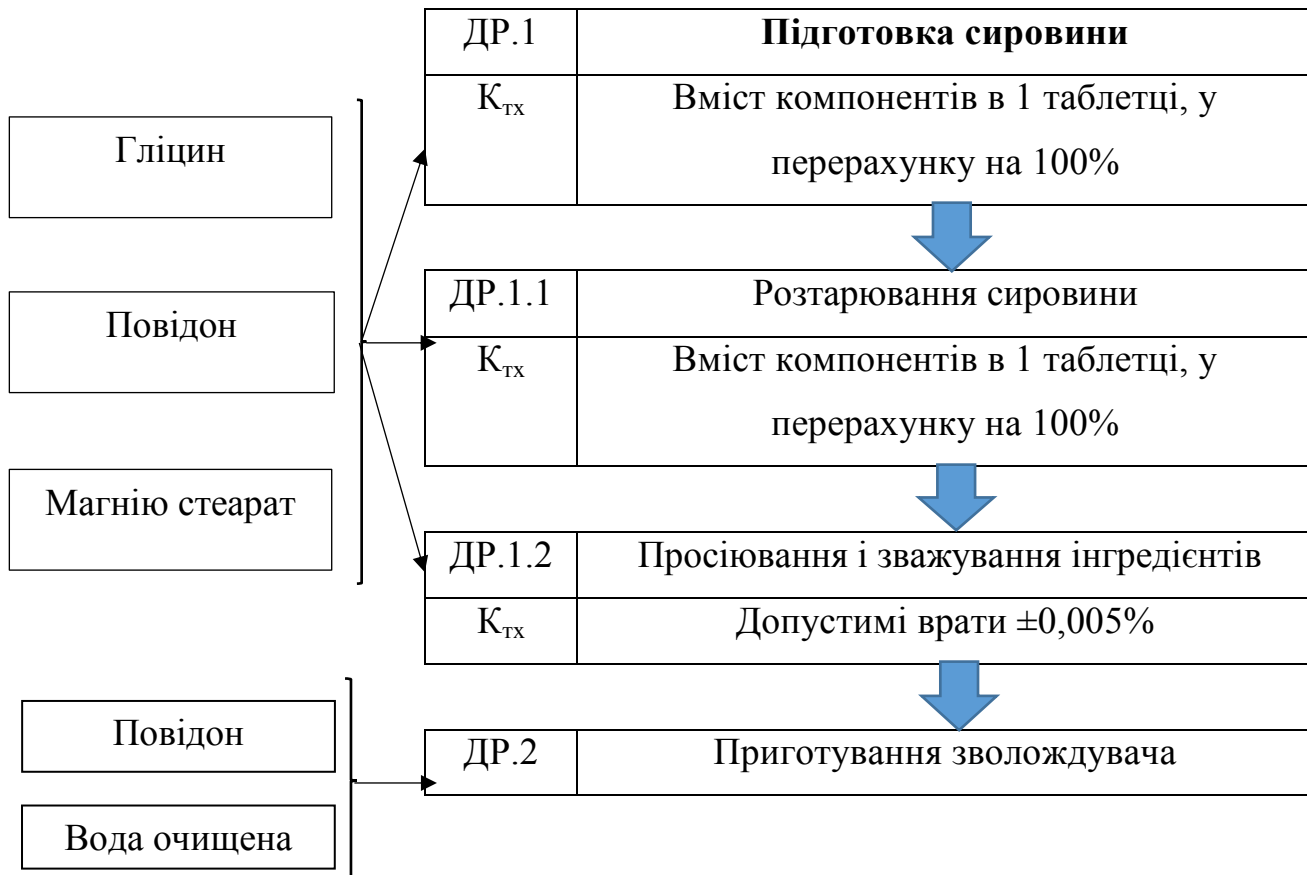
K_{TX}	$t=60^{\circ}C$
----------	-----------------

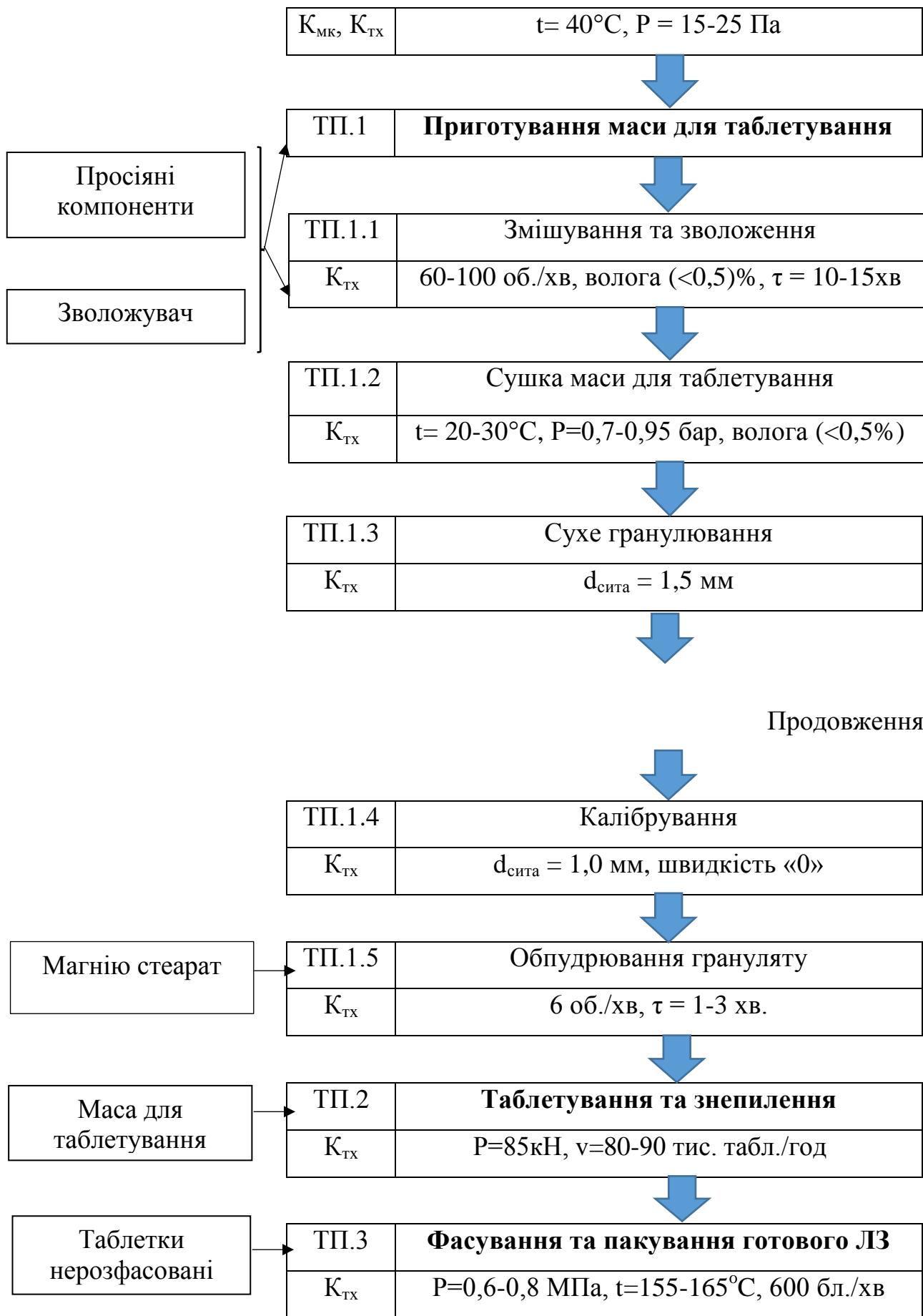


**Високоочищений
кристалічний гліцин**

Додаток 2

Діюча технологія виробництва ЛЗ Гліцин





Удосконалена технологія виробництва ЛЗ Гліцин



