

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Разработка технологии получения твердой дозированной лекарственной формы Грамицидина С методом влажной грануляции во взвешенном слое

УДК 615.464:678:615.373.32

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Ватлин Иван Сергеевич		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Трусова Марина Евгеньевна	Д.Х.Н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Якимова Татьяна Борисовна	К.Э.Н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ООД	Горбенко Михаил Владимирович	К.Т.Н.		

Раздел на английском языке

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИЯ ШБИП	Степура Светлана Николаевна	к.ф.н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Романенко С.В.	Д.Х.Н.		

Томск – 2020 г.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП
 18.04.01 Химическая технология
 _____ С.В. Романенко
 09.03.2020 г.

**ЗАДАНИЕ
 на выполнение выпускной квалификационной работы**

В форме:

магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ81	Ватлину Ивану Сергеевичу

Тема работы:

Разработка технологии получения твердой дозированной лекарственной формы Грамицидина С методом влажной грануляции во взвешенном слое
--

Утверждена приказом директора (дата, номер)	
---	--

Срок сдачи студентом выполненной работы:	05.06.2020 г.
--	---------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p>Объектом исследования является комплексное соединение грамицидина С и β-циклодекстрина. Затраты на выполнение исследовательской работы минимальны, что говорит об экономической выгоде проведенного исследования. Выполнение работы сопровождается минимальными выбросами отравляющих веществ в окружающую среду.</p>				
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов <i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Обзор литературы; 2. Объекты и методы исследования; 3. Описание экспериментальной части; 4. Результаты проведенного исследования; 5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение; 6. Социальная ответственность; 7. Заключение; 				
<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i></p>					
<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center">Раздел</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и</td> </tr> </tbody> </table>	Раздел	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и	<table border="1"> <thead> <tr> <th align="center">Консультант</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Доцент ОСГН ШБИП, к.э.н., Якимова Татьяна Борисовна</td> </tr> </tbody> </table>	Консультант	Доцент ОСГН ШБИП, к.э.н., Якимова Татьяна Борисовна
Раздел					
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и					
Консультант					
Доцент ОСГН ШБИП, к.э.н., Якимова Татьяна Борисовна					

ресурсосбережение	
Социальная ответственность	Доцент ООД ШБИП, к.т.н., Горбенко Михаил Владимирович
Раздел на иностранном языке	Доцент ОИЯ ШБИП, к.ф.н., Степура Светлана Николаевна
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
На русском: 1. Литературный обзор	
На английском: 1 Literature review	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	09.03.2020 г.
---	---------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Трусова Марина Евгеньевна	д.х.н.		09.03.2020 г.

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Ватлин Иван Сергеевич		09.03.2020 г.

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ81	Ватлину Ивану Сергеевичу

Школа	ИШХБМТ	Отделение школы (НОЦ)	
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. <i>Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих</i>	Стоимость исходного сырья, материалов, спецоборудования, комплектующих изделий и покупных полуфабрикатов с учетом рыночных цен.
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	- районный коэффициент- 1,3; - коэффициент доплат – 0,2; - накладные расходы – 16%; - норма амортизации - 10%.
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	В соответствии с Налоговым кодексом РФ. Отчисления во внебюджетные фонды – 30,2 %

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ</i>	Анализ потенциальных потребителей, анализ конкурентных технических решений, оценка готовности проекта к коммерциализации
2. <i>Разработка устава научно-технического проекта</i>	Определение целей исследования, заинтересованных сторон. Анализ факторов, ограничительных для исследования.
3. <i>Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок</i>	Определение этапов работ, разработка графика Ганта. Определение затрат на проектирование (смета затрат)
4. <i>Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности</i>	Расчет сравнительной эффективности проекта

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. Карта сегментирования рынка
2. Оценка конкурентоспособности технических решений
3. Диаграмма FAST
4. Матрица SWOT
5. Календарный план-график
6. Бюджет НИ
7. Потенциальные риски

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	02.03.2020
---	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Якимова Татьяна Борисовна	к.э.н		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Ватлин Иван Сергеевич		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ81	Ватлину Ивану Сергеевичу

Школа	ИШХБМТ	Подразделение	
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

Тема ВКР:

Разработка технологии получения твердой дозированной лекарственной формы Грамицидина С методом влажной грануляции во взвешенном слое	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
<p>1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения</p>	<p><i>Объект исследования – порошкообразная смесь грамицидина С и β-циклодекстрина.</i></p> <p><i>Рабочая зона - химическая лаборатория с вытяжкой. Лаборатория имеет площадь 84м². Окраска потолка светлая, стены и пол – темные, освещение смешанное.</i></p> <p><i>Технологический процесс включает в себя следующие виды работ: работу с мелкодисперсными порошками грамицидина С и β-циклодекстрина; работу с оборудованием (сушилкой-гранулятором, тестером сыпучести и прессуемости).</i></p> <p><i>Применяется объект исследования в фармацевтической промышленности.</i></p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</p>	<p><i>Правовое обеспечение и организационные мероприятия согласно ГОСТ 12.4.299-2015 и Трудовой кодекс Российской Федерации" от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 16.12.2019):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • режим рабочего времени, отдыха, технического перерыва; • обеспечение работников средствами индивидуальной защиты. <p><i>Законодательные и нормативные документы по теме:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Федеральный закон № 426-ФЗ от 28.12.2013 г. 2. ГОСТ 12.1.005-88. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. 3. ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация 4. СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений 5. ГОСТ 12.1.007–76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. 6. ГОСТ 12.1.003-2014 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности (с Изменением N 1) 7. СанПиН 2.2.1/2.1.1.1278-03 Гигиенические требования к естественному, искусственному и совмещенному освещению жилых и общественных зданий 8.ГОСТ 12.1.038–82 ССБТ. Электробезопасность. Предельно допустимые уровни напряжений прикосновения и токов. 9. ГОСТ 12.2.003–91 ССБТ. Оборудование производственное. Общие требования безопасности. 10. ГН 2.2.5.3532–18. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. 11. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение.

2. Производственная безопасность:	<p>Выявить вредные факторы при производстве фильтрующей керамики: запыленность помещений, наличие производственного шума и вибраций, микроклимат, освещенность, вредные вещества.</p> <p>Рассмотреть:</p> <ul style="list-style-type: none"> • требования к технике безопасности при работе с электрооборудованием; • влияние трудового процесса: шум, вибрации, физические перегрузки. • предлагаемые средства защиты для работы в лаборатории: коллективная (вытяжки, вентиляция); индивидуальные средства защиты: маски, респираторы, спецодежда, перчатки. <p>Выявить опасные факторы, относящиеся к оборудованию: электрический ток, короткое замыкание, термические ожоги, механические повреждения. Предлагаемые средства защиты: перчатки, ухваты, спецодежда.</p>
3. Экологическая безопасность:	<p>Рассмотреть:</p> <ul style="list-style-type: none"> • выбросы вредных веществ в атмосферу; • загрязнение водостоков в результате промывки оборудования в канализационную сеть: взвешенные твердые частицы (например, микродисперсные порошки грамицидина С, циклодекстрина); • необходимость осуществлять раздельный сбор и хранение отходов, таких как брак гранулята, подвергать переработке или утилизации. • Утилизация ТБО, люминесцентных ламп, металлоконструкции (замена сломанного оборудования).
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	<p>Определить перечень наиболее возможных ЧС: пожар, взрыв, разрушение зданий в результате разрядов атмосферного электричества. Наиболее актуальная ЧС – возникновение пожара. Рассмотреть профилактические мероприятия, требования к безопасности и меры по ликвидации её последствий:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. использование огнетушителей, песка, пожарного крана и пожарного щита; 2. обеспечение средствами индивидуальной защиты; 3. организационная эвакуация работников.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	02.03.2020
---	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Горбенко Михаил Владимирович	к.т.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Ватлин Иван Сергеевич		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное образовательное учреждение
 высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
 ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
 Уровень образования магистратура
 Период выполнения весенний семестр 2019/2020 учебного года

Форма представления работы:

магистерская диссертация

**КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
 выполнения выпускной квалификационной работы**

Срок сдачи студентом выполненной работы:	05.06.2020 г.
--	---------------

Дата контроля	Название раздела, вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела
23.03.2020 г.	Проведение литературного обзора по теме исследования	10
06.04.2020 г.	Проведение экспериментальной части	10
20.04.2020 г.	Проведение физико-химических, технологических исследований полученных образцов	10
04.05.2020 г.	Обработка результатов исследования, формирование основной части исследовательской работы	10
18.05.2020 г.	Разработка разделов «Социальная ответственность» и «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение», раздела ВКР на иностранном языке	10
05.06.2020 г.	Оформление ВКР	10
19.06.2020 г.	Представление ВКР	40

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Трусова М.Е.	д.х.н.		09.03.2020 г.

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Романенко С.В.	д.х.н.		09.03.2020 г.

*Результаты обучения
по направлению 18.04.01 Химическая технология, программа «Перспективные химические и
биомедицинские технологии»*

Код	Результат обучения
Универсальные компетенции	
P1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, выработать стратегию действий
P2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
P3	Способен организовывать и руководить работой команды, выработывая командную стратегию для достижения поставленной цели
P4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном языке, для академического и профессионального взаимодействия
P5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
P6	Способен определить и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные и профессиональные компетенции	
P7	Способен использовать глубокие естественно-научные, математические и инженерные знания в области современных технологий химического производства для решения междисциплинарных инженерных задач
P8	Способен формулировать и решать научные задачи, проводить теоретические и экспериментальные исследования в области создания новых соединений, материалов и изделий биомедицинского назначения и их физико-химического анализа, с использованием современных подходов к обработке и анализу информации
P9	Способен оптимизировать химико-технологические процессы и управлять ими для создания новых соединений, материалов и изделий биомедицинского назначения и их физико-химического анализа, конкурентоспособных на мировом рынке, соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда, выполнять требования по защите окружающей среды в качестве члена и/или руководителя коллектива
P10	Способен осуществлять педагогическую деятельность в области профессиональной подготовки

Реферат

Выпускная квалификационная работа включает 108 с., 14 рис., 31 табл., 46 источников, 1 прил.

Ключевые слова: грамицидин С, циклодекстрины, псевдооживленный слой, комплексообразование

Объектом исследования является комплексное соединение грамицидина С и β -циклодекстрина, полученные при грануляции во взвешенном слое.

Цель работы: провести исследование процесса грануляции во взвешенном слое, исследовать получаемое комплексное соединение, установить профиль высвобождения, получить готовую лекарственную форму.

В процессе работы проводились исследования технологических параметров промежуточного продукта, исследовался профиль высвобождения грамицидина С из комплекса в средах с различным рН, подтверждалось образование комплексного соединения методом спектроскопии.

В результате исследования был получен комплекс включения грамицидина С, из которого была изготовлена твердая дозированная форма – таблетка.

Степень внедрения: полученная твердая дозированная лекарственная форма находится на этапе исследования стабильности.

Область применения: фармацевтическая отрасль по производству твердых дозированных лекарственных форм.

Экономическая эффективность/значимость работы: технология получения твердой дозированной лекарственной формы методом грануляции во взвешенном слое позволит сократить время производства, уменьшить трудо- и энергозатраты.

В будущем планируется провести детальный анализ получаемого при грануляции во взвешенном слое комплексного соединения.

Обозначения и сокращения

ВКР – выпускная квалификационная работа

НИР – научно исследовательская работа

ЛП – лекарственный препарат

ФС – фармакопейная статья

ОФС – общая фармакопейная статья

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ИК – инфракрасная спектроскопия

ГФ РФ – Государственная фармакопея

ВВ – вспомогательные вещества

АФС – активная фармацевтическая субстанция

Содержание

Реферат.....	9
Обозначения и сокращения.....	10
Введение.....	15
1 Литературный обзор	18
1.1 Способы организации комплексов включения с циклодекстринами	18
1.1.1 Сведения о циклодекстринах.....	18
1.1.2 Технологии комплексообразования с циклодекстринами.....	19
1.1.2 Образование комплексов с пептидами	23
1.2 Грануляция в производстве комплекса	25
1.2.1 Технологии производства	25
1.2.2 Гранулирование во взвешенном слое	26
1.2.3 Образование комплексов включения методом грануляции во взвешенном слое.....	28
2 Объекты и методы исследования	30
2.1 Материалы	30
2.2 Методы.....	30
2.2.1 Получение смеси методом влажного гранулирования в псевдооживленном слое	30
2.2.2 Оптическая микроскопия и исследование технологических параметров смеси	31
2.2.3 ИК-спектроскопия образцов.....	31
2.2.4 Исследование профиля высвобождения.....	32
2.2.5 Таблетирование полученного соединения с циклодекстрином	33

3	Анализ и интерпретация полученных результатов	34
3.1	Микроскопия и анализ технологических параметров.....	34
3.2	Анализ ИК спектров	35
3.3	Профиль растворения полученной.....	37
3.4	Анализ полученной твердой дозированной лекарственной формы	39
4	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение.....	42
4.1	Предпроектный анализ.....	42
4.1.1	Потенциальные потребители результатов исследования	42
4.1.2	Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.....	43
4.1.3	Диаграмма Исикава	46
4.1.4	SWOT-анализ.....	47
4.1.5	Оценка готовности проекта к коммерциализации	49
4.1.6	Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования.....	51
4.2	Инициация проекта.....	51
4.2.1	Цели и результаты проекта.....	51
4.2.2	Организационная структура проекта.....	52
4.2.3	Ограничения и допущения проекта	53
4.3	Планирование научно-исследовательских работ	53
4.3.1	Иерархическая структура работ проекта.....	53
4.3.2	Контрольные события проекта.....	54
4.3.3	План проекта	54

4.3.4. Бюджет научно-технического исследования (НТИ)	57
4.3.5 Организационная структура проекта	64
4.3.6 Матрица ответственности	65
4.3.7 План управления коммуникациями проекта.....	66
4.3.8 Реестр рисков проекта	67
4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	68
Заключение по разделу.....	71
5 Социальная ответственность	72
Введение.....	72
5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	72
5.2 Производственная безопасность	74
5.2.1 Описание рабочего места.....	76
5.2.2 Анализ вредных факторов при исследовании материалов.....	77
5.2.3 Анализ опасных производственных факторов	83
5.3 Экологическая безопасность	85
5.3.1 Защита селитебной зоны	86
5.3.2 Защита атмосферы	87
5.3.3 Защита гидросферы	87
5.3.4 Защита литосферы	87
5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	87
Выводы по разделу	91
Заключение	92
Список использованных источников	93

Введение

На сегодняшний день, в связи с растущей антибиотикорезистентностью, поиск новых противомикробных препаратов является стратегической задачей. В последнее время все большее внимание уделяется низкомолекулярным пептидам, обладающими широким спектром противомикробной активности [1, 2].

Грамицидин С антимикробный пептид, является оригинальным отечественным антибиотиком, который активен по отношению к широкому спектру патогенных микроорганизмов. Успешно применяется в терапии гнойных и воспалительных заболеваниях, способен усиливать эффекты других бактерицидных средств, активен в малых дозировках [3-5].

В производстве твердой дозированной лекарственной формы грамицидина С, в настоящее время, в качестве наполнителя используется лактоза, сахароза [6]. Использование лактозы является нежелательным в связи с распространенной лактозопереносимостью у населения [7]. Потенциальным заменителем лактозы в составе являются циклодекстрины, применение которых в фармацевтической промышленности с каждым годом возрастает. Связано это с тем, что циклические олигосахариды обладают следующими характерными преимуществами [8-11]:

1. способность маскировать нежелательные органолептические свойства;
2. способность образовывать устойчивые комплексы включения, которые способствуют увеличению растворимости и биодоступности активного ингредиента;
3. повышать стабильность лекарственного препарата и, как следствие, увеличивать срок годности.

В настоящее время, в литературе описано несколько способов получения комплексов включения с использованием циклодекстринов, это: затирка в пасте [12], механическое втирание в ступке либо в мельнице [13], совместное выпаривание из раствора, лиофильная сушка, либо распылительная

сушка [13, 14]. Данные способы являются энергозатратными и плохо масштабируемыми. Стоит отметить, что при производстве лекарственных препаратов, в которых используется циклодекстрин в качестве наполнителя, используется технология прямого прессования [15].

Использование технологии прямого прессования позволяет сократить время, количество используемого оборудования и соответственно производственные площади. Данная технология позволяет получать твердую дозированную форму из влаго-, термолабильных материалов и несовместимых веществ, однако в процессе таблетирования возможно расслаивание таблеточной массы, что отразится на однородности распределения действующего вещества. Это является одним из значимых недостатков при прессовании препаратов с незначительным количеством действующего вещества [16].

Применение влажной грануляции позволяет нивелировать недостатки при работе с препаратами с малой дозировкой действующего вещества. Но количество стадий значительно увеличивается, а, следовательно, энерго- и трудозатраты возрастают. Минимизировать недостатки влажного гранулирования позволяет применение современной технологии грануляции во взвешенном слое. Распыление в качестве увлажнителя активного ингредиента позволяет добиться однородного его распределения по всей массе [17].

Перспективное использование грануляции во взвешенном слое лекарственного вещества с использованием циклодекстрина в качестве наполнителя является, практически, не исследованной в литературе технологией получения комплексов включения с циклодекстринами.

В рамках данной работы была поставлена **цель**: провести исследование процесса грануляции во взвешенном слое, исследовать получаемое комплексное соединение, установить профиль высвобождения, получить готовую лекарственную форму.

Для достижения поставленной цели, были сформулированы следующие задачи:

1. Установить оптимальные параметры грануляции;
2. Провести анализ технологических параметров полученной смеси (сыпучесть, угол откоса, насыпная плотность, гранулометрический состав);
3. Исследовать полученное комплексное соединение;
4. Проанализировать профиль растворения комплексного соединения в различных средах;
5. Исследовать технологические характеристики получения таблетированной лекарственной формы грамицидина С.

1 Литературный обзор

1.1 Способы организации комплексов включения с циклодекстринами

1.1.1 Сведения о циклодекстринах

На данный момент в качестве наполнителя перспективно использовать циклодекстрины, которые способны образовывать нековалентно связанные комплексы включения (комплексы «хозяин-гость») с лекарственными средствами в растворенном или твердом состоянии [8, 10].

Циклодекстрины представляют собой кольцевые олигосахариды, содержащие 6-12 единиц глюкозы, соединенных вместе 1, 4 связями. Они имеют форму усеченного конуса (рисунок 1) с липофильной полостью, в которую могут быть включены различные молекулы, что приводит к образованию стабильного комплекса включения [9].

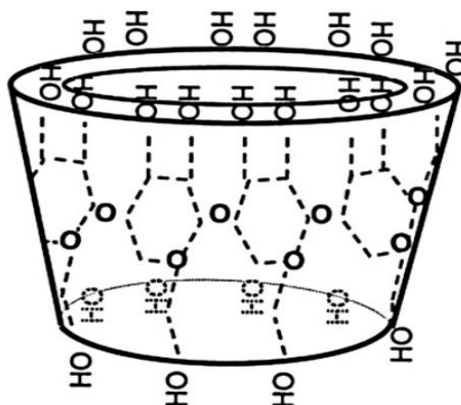


Рисунок 1 – Торроидная структура β -циклодекстрина

В настоящее время, на фармацевтическом рынке представлено порядка тридцати различных препаратов, которые содержат циклодекстрины, а также множество пищевых продуктов, косметических и других, содержащих циклодекстрины. В них циклодекстрины в основном используются в качестве солюбилизующих агентов для повышения растворимости в воде липофильных соединений. Однако циклодекстрины также могут быть использованы для повышения как химической, так и физической стабильности различных соединений, включая белки. Например, повысить доступность

соединений; для улучшения вкуса или для повышения биодоступности лекарств. Циклодекстрины могут быть использованы для превращения жидкостей в порошки, для уменьшения местного раздражения, для предотвращения поглощения кожей нанесенных на кожу соединений (например, солнцезащитных агентов) и для обеспечения длительного высвобождения, например, лекарств или ароматизаторов [8-11].

Циклодекстрины широко применяются в фармацевтической промышленности с целью повышения растворимости, стабильности и биодоступности лекарств в различных формах. С целью получения таблеток, жидкие дисперсии в виде комплекса лекарственного средства / циклодекстрина обычно подвергают различным процессам сушки, таким как сушка распылением, сублимационная или медленное выпаривание, при этом этот сухой материал добавляют к ряду наполнителей [14]. Такие процессы сушки могут генерировать материалы в виде частиц, которые имеют проблемы с текучестью и сжимаемостью, что требует их превращения в грануляты путем смачивания грануляционной жидкостью с последующей дополнительной сушкой [18].

1.1.2 Технологии комплексообразования с циклодекстринами

В литературе описаны способы получения комплексов включения с использованием различных технологий, таких как затирка в пасте, распылительная и лиофильная сушка совместное выпаривание в и другие [11-14]. Некоторые имеют преимущество перед другими.

Обычно, предпочтительными являются следующие методы:

I. Смешивание порошковых компонентов

Данный способ был рассмотрен группой ученых из Египта во главе с Аммаром [19]. Комплекс включения в исследовании был приготовлен путем добавления глимепирида к мольному соотношению циклодекстрина, эквивалентному его соответствующему стехиометрическому соотношению в комплексе, тщательно перемешивали с наименьшим количеством воды (до

получения пасты). Затем ее высушивали в вакууме при комнатной температуре в присутствии оксида фосфора (V) в качестве осушающего агента.

ИК-спектры полученного соединения доказывают образование комплекса (рисунок 2).

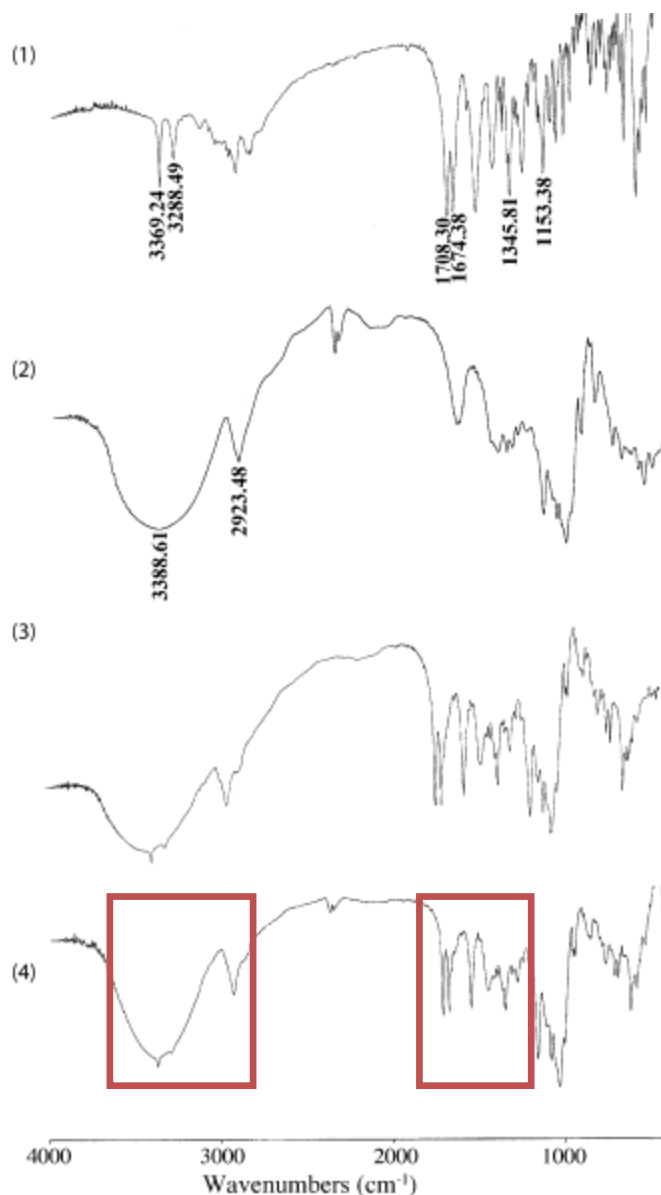


Рисунок 2 – ИК-спектры: (1) глимепирид; (2) β-циклодекстрин; (3) физическая смесь глимепирид β-циклодекстрин; (4) комплекс глимепирид-β-циклодекстрин

ИК-спектры комплекса показывают значительные различия по сравнению с соответствующими компонентами и смесью. Уменьшение частоты специфического пика обычно наблюдается при комплексообразовании, что указывает на упорядочение молекулы. Модификации спектра указывают на

наличие взаимодействий хозяин-гость и предполагают образование стабильных водородных связей между глимепиридом и циклодекстрином.

Образование комплекса включения заметно влияет на профиль растворения, что было подтверждено в работе исследованием профиля растворения комплексных соединений с семейством циклодекстринов (рисунок 3).

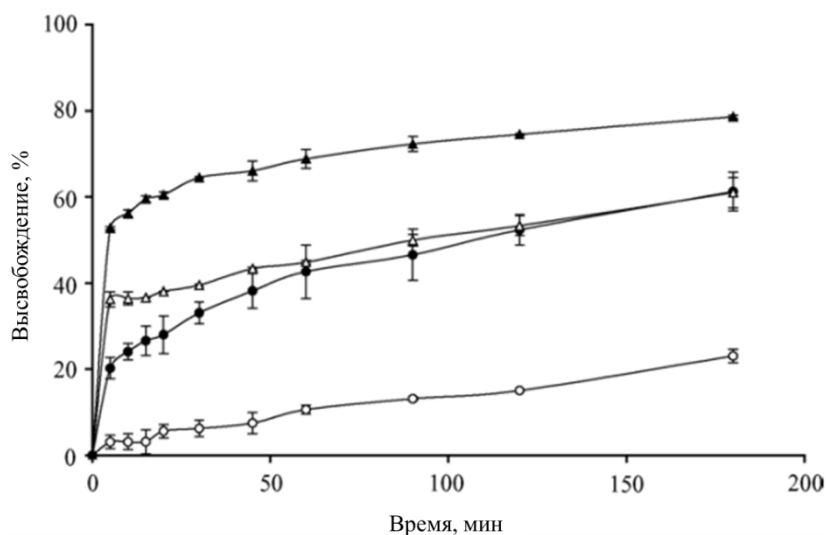


Рисунок 3 – Влияние циклодекстринов на скорость растворения глимепирида: глимепирид (○); и бета-циклодекстрина (●); гидроксипропил-бета-циклодекстрина (▲); сульфобутиловый эфир-бета-циклодекстрина (Δ).

Минусами рассматриваемого способа получения комплексного соединения являются многостадийность, использование вакуума, ограниченное количество разового получения.

II. Дисперсия с улучшенными растворами в сверхкритических средах

Это одностадийный метод, который позволяет получать твердые лекарственные комплексы циклодекстрина в одну стадию. Однако минусами метода являются низкий выход конечного продукта, порядка 40%, и высокая энергозатратность [20].

III. Метод выпаривания растворителя / соиспарение

В технологии получения данным методом, к спиртовому раствору «гостя» добавляют водный раствор «хозяина» и перемешивают. Затем

полученную массу упаривают при комнатной температуре до стабильной массы [21].

IV. Метод сублимационной сушки / лиофилизации

Требуемое стехиометрическое количество хозяина и гостя добавляли к водному раствору циклодекстрина. Полученную суспензию перемешивали на магнитной мешалке в течение 24 часов, после полученную смесь сушили вымораживанием в течение 24 часов [22].

Минусами рассмотренных способов являются низкая селективность, большие потери (в основном при выделении) и отсутствие масштабируемости процесса, а также время полного цикла производства конечного продукта. Тем не менее, стоит отметить, что комплексообразование с циклодекстринами обладает целым рядом преимуществ [8-22]:

1. повышение растворимости в воде, растворения и биодоступности лекарственных средств;
2. повышение физико-химической стабильности лекарственного средства, а также для увеличения срока хранения лекарственных средств;
3. изменение профиля растворения лекарственных средств;
4. минимизация побочных действий, таких как раздражение желудочно-кишечного тракта и др.;
5. выступает в роли корригента вкуса и запаха;

Получение комплекса включения различными методами сушки, такими как распылительная, лиофильная позволяют получать готовый продукт в опытно-промышленном масштабе в зависимости от производительности оборудования, но является энергозатратным процессом, что, безусловно, отразится на конечной стоимости получаемого продукта [8, 11, 14, 20].

В литературе, помимо вышеупомянутых, описывается еще один метод получения комплекса включения – метод покрытия в псевдооживленном слое. Данный метод позволяет получать комплекс включения во взвешенном слое, как покрытия, нанесенные на носитель (чаще всего пеллеты) [11].

Таким образом, перспективным, с точки зрения масштабируемости и эффективности получения комплексов включения является способ гранулирования во взвешенном слое.

Применение грануляции в псевдооживленном слое с использованием циклодекстрина в качестве наполнителя и основного носителя является перспективным направлением, которое в литературе, на данный момент, является малоизученным.

1.1.2 Образование комплексов с пептидами

Агрегация белковых молекул является и остается фундаментальным препятствием для их использования в пролонгированных терапевтических системах. Происходит она в основном за счет взаимодействия гидрофобных остатков в белковых молекулах и часто сопровождается резким снижением биологической активности, что создает серьезные проблемы при разработке систем доставки [23].

Комплексообразование с циклодекстринами представляет собой уникальную и эффективную стратегию улучшения терапии препаратами, активным веществом в котором является пептид, путем стабилизации их от агрегации, термической денатурации и деградации. Нековалентные формы комплекса включения с циклодекстрином лекарств белковой структуры часто изменяют физико-химические и биологические свойства веществ, являющиеся гостем в комплексе [24]. Стоит отметить, что белковая молекула достаточно громоздкая для полного включения ее в полость циклодекстрина, однако, гидрофобные боковые цепи в пептидах проникают в полость торроидальной структуры, что приводит к образованию комплекса включения (рисунок 4).

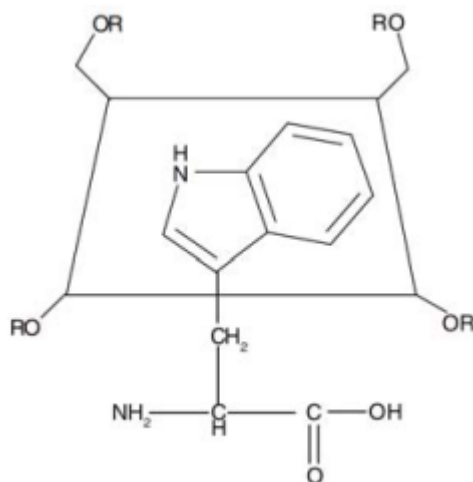


Рисунок 4 – Гидрофобный центр циклодекстрина содержащий гидрофобную аминокислоту триптофан [25]

Способность циклодекстринов к связи с гидрофобными фрагментами способствует повышению стабильности белков [26]. Комплексообразование позволяет снижать барьерную функцию мембран, что усиливает абсорбцию лекарств через биологические барьеры [27].

Добавление боковых цепей к внешним групповым циклам может значительно изменить его свойства. В одном из таких работ было показано, что можно контролировать высвобождение гидрофильных белковых молекул (инсулина) из цикла [28]. Исследование показывает, как конечная скорость высвобождения инсулина зависит от состава определенного циклодекстрина, а также от pH раствор, в котором присутствуют частицы. Такие исследования показывают, что потенциал для нацеливания на стадии контроль высвобождения лекарств [28].

Образование комплексов с пептидами способствует увеличению стабильности и биодоступности действующего вещества. Перспективный способ получения достаточно количества комплекса будет толчком к развитию и активному применению в промышленности стабильных комплексов в функциональной лекарственной форме.

1.2 Грануляция в производстве комплекса

1.2.1 Технологии производства

В технологии производства твердых дозированных лекарственных форм выделяют три метода получения массы для таблетирования: прямое прессование массы для таблетирования после сухого смешивания, сухое гранулирование (или компактирование) и влажное гранулирование [16].

Прямое прессование негранулированных порошков обладает рядом преимуществ. Данный метод позволяет исключить разложение лекарственного вещества от влаги в процессе гранулирования и/или от температуры в процессе сушки, сократить время производства, тем самым понизить себестоимость продукта. Используется данный метод для веществ с изомерической формой частиц. Не каждый состав лекарственного средства пригоден для данного вида технологии получения [16].

Грануляция – это процесс увеличения размера частиц, при котором мелкие частицы порошка агломерируют в более крупные постоянные структуры. Широко применяются два основных метода грануляции, а именно влажная и сухая грануляция. Как следует из названия, влажная грануляция включает использование связующей жидкости, которая вводится в смесь сухого порошка при перемешивании, связывая частицы вместе посредством комбинации капиллярных и вязких сил. В процессе сушки, следующей за увлажнением, растворитель удаляют и устанавливают более постоянные связи между частицами [16].

Методы сухой грануляции основаны на уплотнении порошковой массы до ее дробления и фракционирования. Следовательно, увеличение размера частиц достигается без использования связующей жидкости, что делает этот процесс особенно подходящим для чувствительных к влаге или теплу лекарств. По сравнению с процессами сухой грануляции влажная грануляция обеспечивает соответствующее однородное распределение активного компонента лекарственного средства, насыпной плотности, однородности

гранулометрического состава, сыпучести смеси. Однако процесс является более сложным для проверки и контроля каждой стадии производства из-за дополнительных стадий подготовки связующей жидкости, сушки, что соответственно сказывается на себестоимости конечного продукта, величине трудозатрат, количества используемого оборудования, энергии и пространства [16, 17, 21, 22].

1.2.2 Гранулирование во взвешенном слое

Гранулирование во взвешенном слое представляет собой широко применяемый метод влажного гранулирования в фармацевтической промышленности, демонстрирующий технологические преимущества по сравнению с многостадийными способами влажного гранулирования (например, грануляция с большим сдвигом, грануляция с низким сдвигом и экструзионная сферонизация). Сухое смешивание, увлажнение и сушка осуществляются в одном операционном блоке, что упрощает процесс производства и повышает соответствие требованиям GMP. Также экономит затраты на оплату труда, потери при переносе и сокращает время получения готовой продукции [21]. Непрерывный тепломассоперенос между псевдоожижающим воздухом и частицами создает равномерное распределение температуры продукта и относительно короткое время обработки. Устройство аппарата для проведения грануляции представлено на рисунке 5.

Процесс грануляции условно разделяют на стадии:

1. Смачивание – способствует зарождению мелких порошков, на которые сильно влияет распределение связующей жидкости и свойства порошка;
2. Стадия роста включает столкновения между двумя (частично) увлажненными гранулами или гранулами и исходным порошком, что приводит к образованию более крупных гранул, состоящих из нескольких частиц.

Увеличение масштабов производства и скорости производства в сочетании с требованиями GMP требует разработки строго контролируемых

процессов грануляции. Традиционно, процесс гранулирования в псевдоожиженном слое контролируется путем мониторинга нескольких параметров процесса (например, расход воздуха, температуры, влажности и т. д.) [22].

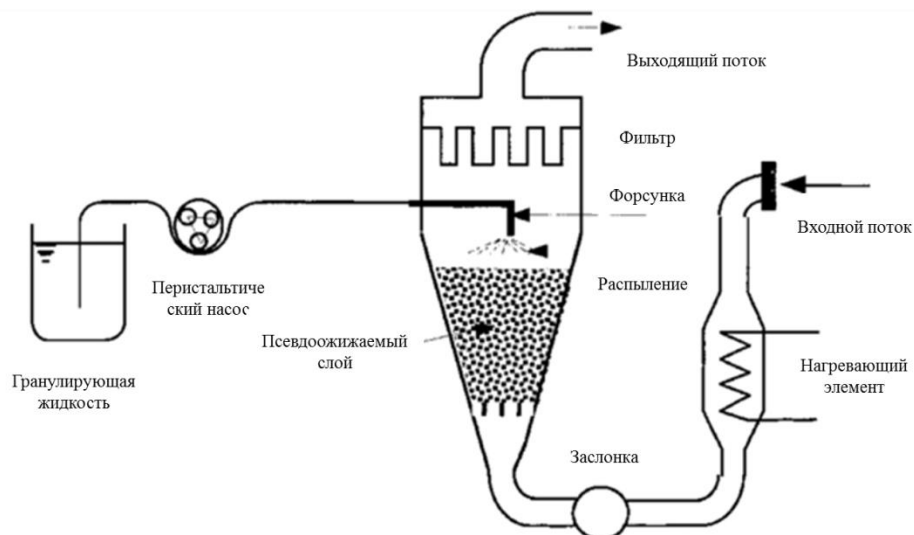


Рисунок 5 – Устройство системы для грануляции

Малая дозировка действующего вещества вызывает необходимость проводить влажное гранулирование для достижения соответствия готового лекарственного препарата по показателю «Однородность дозирования» ОФС.1.4.2.0008.18 [29].

Метод гранулирования в псевдоожиженном слое является более предпочтительным способом получения массы для таблетирования. Дозированное распыление увлажнителя дает множество возможностей изменять свойства продукта путем регулирования технологических параметров, значительно сократить (или полностью исключить) стадию сушки смеси. Получаемые процессом грануляции смеси отличаются однородной структурой, высокой насыпной плотностью и хорошей сыпучестью. Они отлично поддаются прессованию, что упрощает их использование [30].

По сравнению с гранулированием в вертикальном смесителе, грануляция при псевдоожижении обладает следующими преимуществами [31]:

1. сокращение производственного цикла, в большинстве случаев до одного часа (вместо 11-30 ч);

2. уменьшение количества применяемого оборудования;
3. сокращение производственных площадей почти на 50%;
4. снижение трудоемкости процесса, так как исключается ряд ручных производственных операций, возможно использование непрерывной схемы производства;
5. гранулят получается более однородный по фракционному составу, чем приготовленный методом продавливания.
6. Основная масса гранул (60-80%) имеет размер от 0,25 до 1,5 мм, что позволяет обеспечить равномерную работу таблеточных прессов.

При производстве ЛП Грамицидин С используется спиртовой раствор по причине низкой растворимости субстанции в воде. Однако применение спирта в промышленном производстве требует больших затрат и капиталовложений. Кроме того, применение спирта требует включения дополнительного показателя анализа – остаточные органические растворители, который помимо того, что увеличит время выпускного контроля, так и сократит группу потребителей. Применение грануляции в псевдооживленном слое позволяет отказаться от использования спирта в технологии производства.

1.2.3 Образование комплексов включения методом грануляции во взвешенном слое

На сегодняшний день, в литературе недостаточно информации об использовании грануляции во взвешенном слое для получения комплексов включения. В статье [32] проводится грануляция для получения комплекса включения мелоксикама. Гранулы комплекса включения циклодекстрина с высокой плотностью покрытия и гладкой поверхностью были приготовлены методом покрытия в псевдооживленном слое с поливинилпирролидоном К30 в качестве связующего. В работе был использован натрия гидроксид для повышения растворимости бета-циклодекстрина и достижения равномерного покрытия. Наблюдалось значительное улучшение растворения мелоксикама, и комплекс включения был подтвержден с использованием физических методов

анализа. Однако мелоксикам является низкомолекулярным соединением. В этом исследовании грануляция не используется для производства гранул, а комплекс включения является покрытием для них.

В работе [33] гранулирование во взвешенном слое получали комплекс включения на поверхности пеллет с использованием 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина. Комплекс включения был успешно приготовлен с помощью новой технологии нанесения покрытия в псевдооживленном слое путем нанесения на поддерживающую подложку. Значительно улучшенное растворение было подтверждено для комплекса включения пироксикам / 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин. Результаты подтвердили образование комплекса включения по технологии покрытия в псевдооживленном слое. Этот метод потенциально может быть использован в качестве нового метода для подготовки комплекса включения. В представленных работах процесс грануляции используется для нанесения готового комплекса относительно небольших молекул на носитель.

Работ по исследованию микрокапсулированию пептидов с циклодекстринами во взвешенном слое за последние десять лет не представлено в литературе. Применение данного способа для получения комплексов с грамицидином в литературе не описан.

2 Объекты и методы исследования

2.1 Материалы

Грамицидин С – в качестве активного фармацевтического ингредиента (АФИ) производства АО «ПФК Обновление» фармакопейного качества.

Циклодекстрин – вспомогательное вещество (ВВ) в роли наполнителя и в качестве комплексообразователя. Для проведения отработки технологии грануляции во взвешенном слое был использован β -циклодекстрин производства компании Roquette Freres, Франция.

Также в работе применяются иные вспомогательные вещества и реактивы фармакопейного качества.

2.2 Методы

2.2.1 Получение смеси методом влажного гранулирования в псевдооживленном слое

Для гранулирования в псевдооживленном слое использовали оборудование Glat tGPCG1 Fluid Bed Dryer Granulator (Glatt GmbH, Германия).

Экспериментально были установлены оптимальные параметры, при которых проводили процесс грануляции. Значения регулируемых параметров были следующими: поток входного воздуха имел расход $100 \text{ м}^3/\text{ч}$, параметр регулировался открытием или закрытием заслонки для достижения псевдооживления слоя в камере. Температура воздуха на входе в расширительную камеру, где происходил процесс, составляла 80°C . В слое поддерживалась температура 60°C . Давление, подаваемое на форсунку распыления, составляло 2 бар. Скорость распыления составляла 4 об/мин, что соответствует $\sim 8 \text{ г/мин}$. Масса разовой загрузки составляла 200 г. В качестве увлажнителя для проведения процесса грануляции в первой кампании экспериментов использовалась вода очищенная по ФС.2.2.0020.18, смешанная с грамицидином по составу. Во второй – грамицидин с водой очищенной с добавлением β -циклодекстрина в молярном соотношении 1:2.

2.2.2 Оптическая микроскопия и исследование технологических параметров смеси

Полученные смеси были исследованы на оптическом микроскопе Phenix XSP-36 (2000x) (Феникс, Россия) в проходящем свете при 800x увеличении с использованием градуированного стекла.

Исследование технологических параметров смеси осуществлялось в соответствии с ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков».

Определение показателей сыпучести, угол естественного откоса проводили на тестере сыпучести Erweka «GT» (GmbH, Германия)

Сыпучесть определяется как время, в течение которого определенная масса вещества проходит (протекает) через отверстие определенного размера. Конструкция – без выходного ствола с различными размерами внутреннего угла и диаметрами выходных отверстий. Воронка поддерживается в вертикальном положении при помощи специального устройства. Вся конструкция защищена от вибраций. В сухую воронку с закрытым выходным отверстием вносили навеску испытуемого материала. После открытия выходного отверстия воронки определялось время, за которое через отверстие пройдет весь образец. Проводилось не менее 3 определений для каждого испытуемого образца.

Анализ насыпной плотности проводился на тестере для определения насыпной плотности порошков Erweka «SVM 102» (GmbH, Германия). Для определения использовался мерный цилиндр 25 мл II класса точности.

Гранулометрический состав определялся в соответствии с ГФ РФ ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ» с использованием сит с размером ячеек: 1,0 мм; 0,8 мм; 0,5 мм; 0,4 мм; 0,2 мм; 0,1 мм.

2.2.3 ИК-спектроскопия образцов

Спектральный анализ образцов производился на портативном спектрофотометре комбинационного рассеивания Bruker BRAVO Raman spectrometer (Bruker, Германия) в спектральном диапазоне 3200-400 см⁻¹ с

разрешением 10 см^{-1} . Метод исследования позволяет проанализировать пробы на соответствие спектрам, загруженным в базу. В качестве пробы сравнения использовался спектр грамицидина С. Все спектры регистрировали, по меньшей мере, дважды для каждой позиции отбора проб, чтобы продемонстрировать воспроизводимость, и отсутствию в изменении положений полос и интенсивностей, что согласуется с сохранением целостности образца при лазерном освещении. Результаты анализа приведены в третьем разделе

2.2.4 Исследование профиля высвобождения

Анализ профиля высвобождения грамицидина из комплекса проводилось в трех буферных средах с рН равным: 2,0; 4,5; 6,8. Определение проводили в термостате при 37°C . В 80 мл среды вносилось 700 мг точной навески комплексного соединения, полученного гранулированием в псевдооживленном слое. Пробы объемом 5,0 мл отбирали через 0,5; 1; 2; 4; 8; 24; 30 и 240 (в качестве максимально удаленной) часов и заменяли равным количеством соответствующего буферного раствора. После пробы высушивались в вакуумной сушке. В полученный порошок добавлялось 5 мл 96% этилового спирта. Полученные пробы отфильтровывались с использованием фильтра с диаметром пор 0,45 мкм.

Концентрацию грамицидина в анализируемых пробах определяли жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с использованием аппарата Shimadzu LC-20 (Киото, Япония) с использованием колонки luna(2) c18 150*4.6 (150 мм*4,6 мм с внутренним диаметром). Для метода количественного определения подвижная фаза «А» состояла из 0.2М натрия перхлората (16%). Подвижная фаза «В» состояла из MeOH (84%). Температуру колонки устанавливали на уровне 35°C , отклики измерялись при 210 нм с использованием детектора Shimadzu SPD-20A UV-Vis. Скорость потока подвижной фазы составлял 1 мл / мин.

Количественное определение проводили с использованием калибровочной кривой зависимости площади пика от концентрации

граммицидина С. В этом диапазоне концентраций наблюдалась линейность с коэффициентом корреляции выше 0,99.

2.2.5 Таблетирование полученного соединения с циклодекстрином

Для таблетирования, полученный комплекс смешивали с β -циклодекстрином до получения 1,5 мг грамицидина С в смеси для таблетирования. Полученную смесь обдуривали кальция стеаратом 1% от массы. Таблетирование осуществляли на роторном таблеточном прессе серии GZP-16 (Китай) с использованием плоскоцилиндрического пресс инструмента с рискной и фаской диаметром 12 мм.

Параметры таблетирования представлены в таблице 1

Таблица 1 – Параметры таблетирования

Параметры таблетирования	Значения
Форма таблетки	Плоскоцилиндрическая с фаской и рискной на одной стороне
Масса таблетки	600±24 мг
Диаметр таблетки	12 мм
Высота таблетки	4,7±0,2 мм
Давление прессования	5,5±0,5 кН
Скорость ворошителя	30 об/мин
Скорость таблетирования	70 000 таблеток/ч

Полученная твердая дозированная лекарственная форма была подвержена анализу по показателям качества в соответствии с ГФ РФ ОФС.1.4.1.0015.15. Анализы по показателям проводились на соответствующих тестерах истираемости (TAR ERWEKA (GmbH, Германия)), прочности на раздавливание (YD-2 TABLET HARDNESS TESTER (Китай)), распадаемости (ZT-220 ERWEKA (GmbH, Германия)).

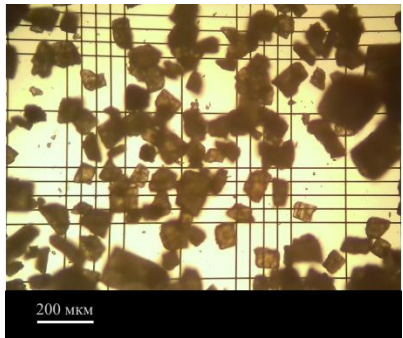
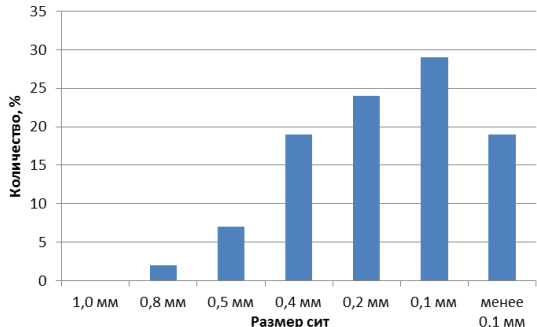
3 Анализ и интерпретация полученных результатов

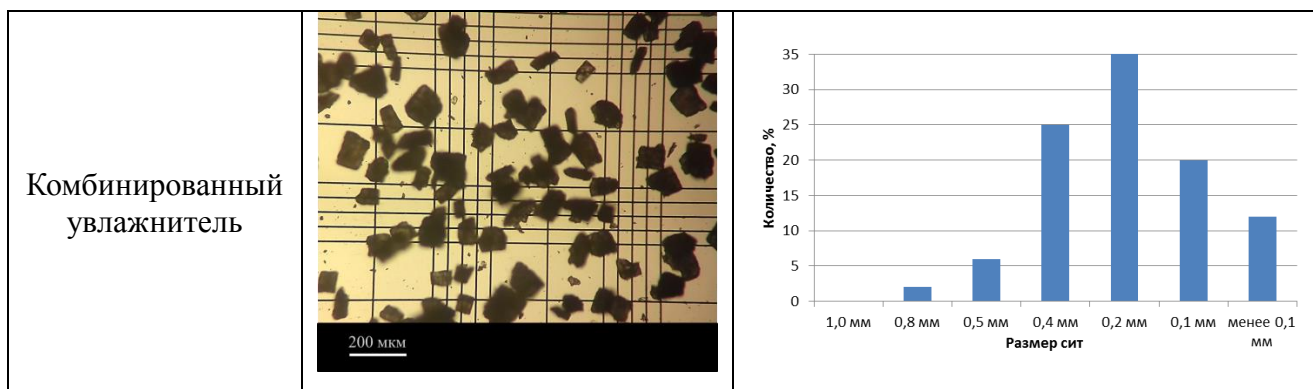
3.1 Микроскопия и анализ технологических параметров

Промежуточная продукция, в качестве которой выступает гранулят, полученные по технологии влажного гранулирования во взвешенном слое (процесс получения описан в подразделе 2.2) двумя методами: первый – это гранулирование суспензией АФС, второй – гранулирование суспензией АФС и β -циклодекстрина в соотношении 1:2 (комбинированный увлажнитель). Полученные смеси были исследованы на оптическом микроскопе в проходящем свете с использованием градуированного стекла. Дополнительно проводилось установление гранулометрического состава по ОФС.1.1.0015.15 «Ситовой анализ» с использованием сит с размером ячеек: 1,0 мм; 0,8 мм; 0,5 мм; 0,4 мм; 0,2 мм; 0,1 мм.

Анализ проводился с целью установления фракционного состава смеси, формы гранул, получаемых в процессе и установления качества процесса грануляции. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты оптической микроскопии и гранулометрического анализа

Наименование образца	Оптическая микроскопия	Гранулометрический состав																
Увлажнитель - суспензия грамицидина С		 <table border="1"><thead><tr><th>Размер сит</th><th>Количество, %</th></tr></thead><tbody><tr><td>1,0 мм</td><td>0</td></tr><tr><td>0,8 мм</td><td>2</td></tr><tr><td>0,5 мм</td><td>7</td></tr><tr><td>0,4 мм</td><td>19</td></tr><tr><td>0,2 мм</td><td>24</td></tr><tr><td>0,1 мм</td><td>29</td></tr><tr><td>менее 0,1 мм</td><td>19</td></tr></tbody></table>	Размер сит	Количество, %	1,0 мм	0	0,8 мм	2	0,5 мм	7	0,4 мм	19	0,2 мм	24	0,1 мм	29	менее 0,1 мм	19
Размер сит	Количество, %																	
1,0 мм	0																	
0,8 мм	2																	
0,5 мм	7																	
0,4 мм	19																	
0,2 мм	24																	
0,1 мм	29																	
менее 0,1 мм	19																	



По полученным результатам можно сделать вывод, что при использовании комбинированного увлажнителя преобладает фракция 0,2 мм, что говорит об эффективности процесса грануляции. Смесь однородна в диапазоне 0,2 – 0,4 мм. При использовании в качестве увлажнителя суспензию АФС, присутствуют меньшие фракции, что свидетельствует о низкой эффективности грануляции. Форма кристаллов – кубическая, что свидетельствует о получении соединения, вместо гранул.

Анализ технологических параметров полученных смесей проводили по методам, описанным в Государственной Фармакопее XIV издания (процесс описан в разделе 2.2). Результаты определения сыпучести, насыпной плотности, и естественного угла откоса приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Технологические характеристики

Технология подготовки	Сыпучесть, 100г/с	Насыпная плотность, г/см ³		Естественный угол откоса, град
		до уплотнения	после уплотнения	
Увлажнитель суспензия АФС	16,8±0,1	0,648±0,02	0,720±0,1	42,2±0,1
Комбинированный увлажнитель	19,1±0,1	0,600±0,1	0,698±0,1	44,8±0,1

Полученные результаты свидетельствует о том, что использование комбинированного увлажнителя позволяет получать смесь с оптимальной прессуемостью и сыпучестью.

3.2 Анализ ИК спектров

Снятие спектров проводили на чистой субстанции грамицидина С – рисунок 6 – а (был внесен в программу обработки данных как базовый),

гранулированные смеси: 1 – суспензией АФС (рисунок 6 – б), 2 – комбинированный увлажнитель (рисунок 6 – в). Спектр грамицидина показывает наличие характерных пиков колебания – амидная полоса I (в области 1640 см^{-1}) и амидная полоса II (в области 1530 см^{-1}). Кроме того, обнаружены пик от ОН-полосы растягивающих колебаний. Они показывают ярко максимум около 3200 см^{-1} . Данный спектр рассматривался программой обработки данных прибора как базовый для сравнения спектров анализируемых проб.

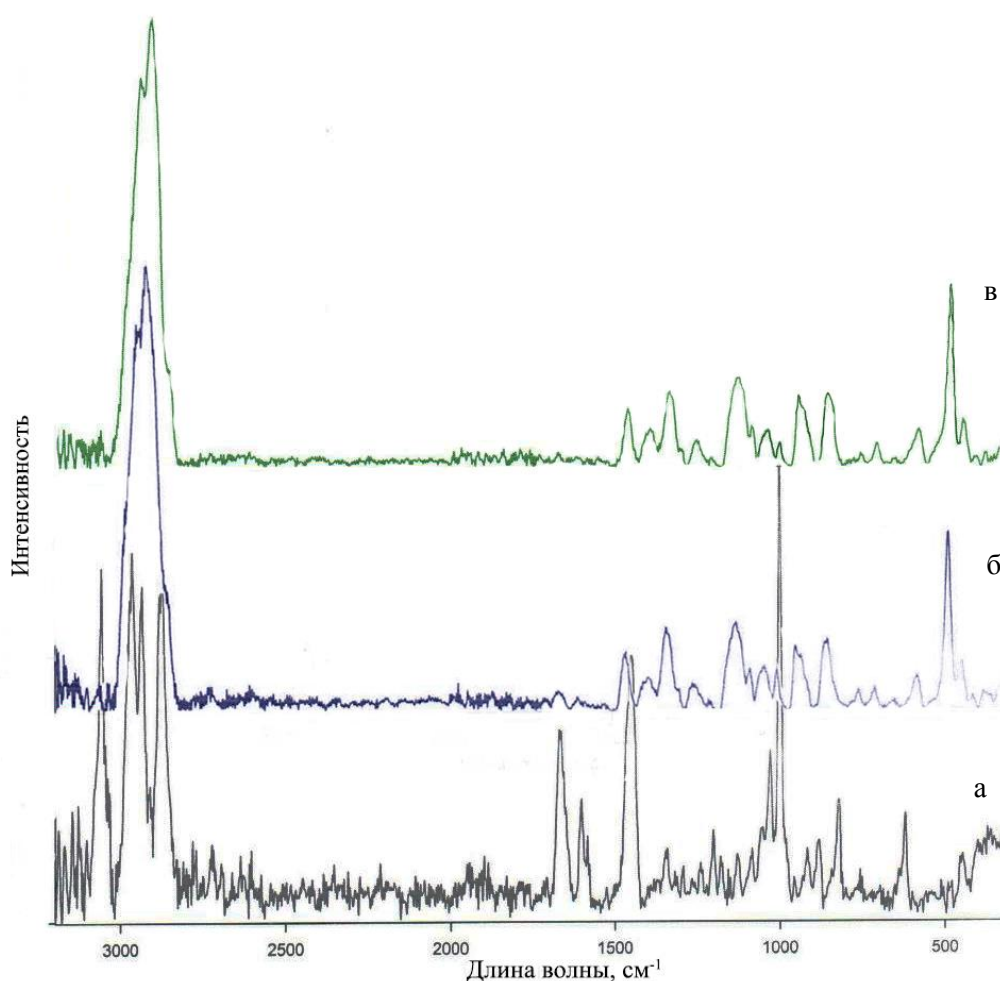


Рисунок 6 – Спектры анализируемых проб:

а – Грамицидин С; б – увлажнитель суспензия АФС; в – комбинированный увлажнитель.

Проведение программной обработки загруженных в базу спектров на используемом устройстве для установления соответствия спектру грамицидина С показало, что при использовании водной суспензии АФС в

качестве увлажнителя выявленное качество совпадение находится в пределах 11-12%. Использование комбинированного увлажнителя позволяет достичь совпадения в области 2-3% (рисунок 6). Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование комбинированного увлажнителя позволяет достичь на порядок большей эффективности комплексообразования.

ИК-спектры комплексов показывают значительные различия по сравнению с соответствующими компонентами. Уменьшение частоты определенного пика обычно наблюдается при комплексообразовании, которое указывает на упорядочение молекулы [34, 35]. Эти модификации четко указывают на наличие взаимодействий хозяин-гость и предполагают образование стабильных водородных связей между грамицидином С и β -циклодекстрином.

3.3 Профиль растворения

Проведено исследование профиля растворения грамицидина С в буферных средах из полученного комплексного соединения по технологии гранулирования во взвешенном слое с использованием комбинированного увлажнителя. Для проведения сравнительного анализа был использован контроль – чистый грамицидин С, помещенный в буферные растворы. Концентрация АФС в растворе, в зависимости от времени, при различных рН среды растворения отражена на рисунке 7.

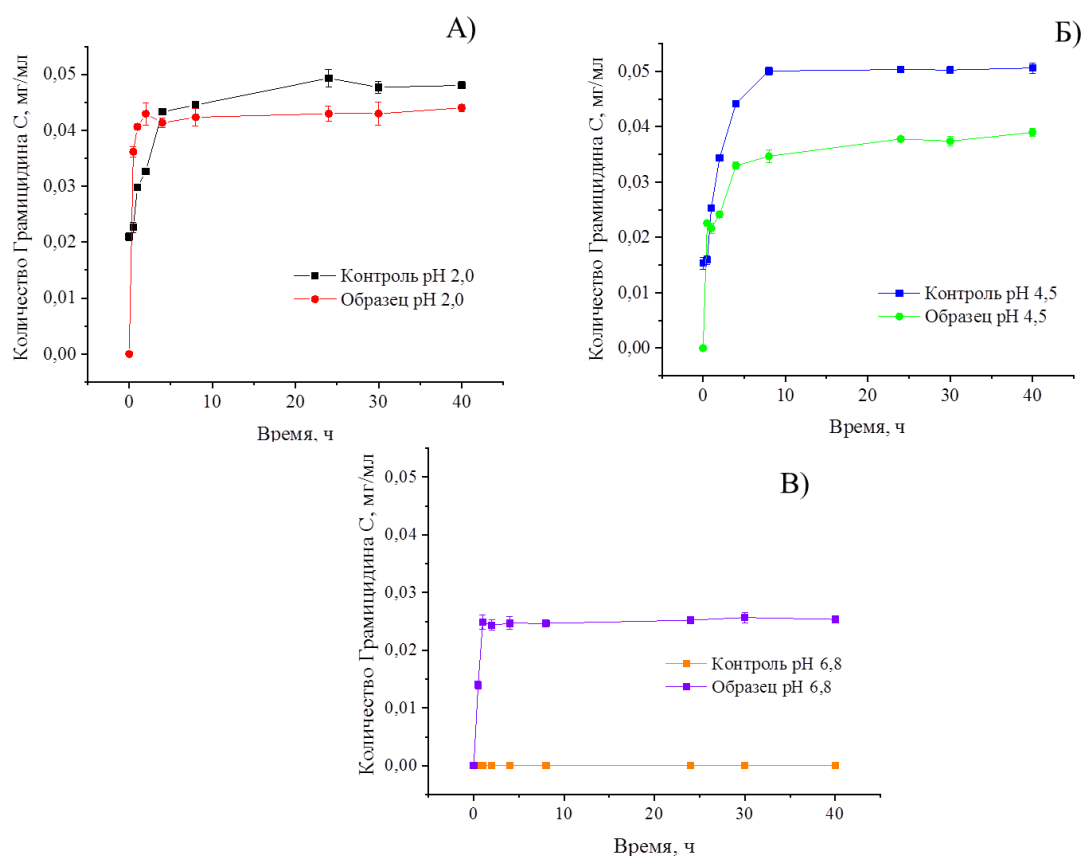


Рисунок 7 - Профиль растворения грамицидина С в буферном растворе:

А) при pH 2,0; Б) при pH 4,5; В) pH 6,8

Проведенный анализ установил, что в среде с pH 2,0 профили растворения чистого соединения и комплекса грамицидина С аналогичны (рисунок 7-а). Данное заключение согласуется с литературными данными, в которых установлено, что в кислых средах грамицидин С проявляет способность к растворению, нежели в нейтральных [5]. В среде с pH 4,5 (рисунок 7-б) растворение контрольного образца аналогично растворению в среде с pH 2,0, но растворимость комплексного соединения ниже, выход на плато происходит при 0,04 мг/мл, что в два раза меньше расчетного количества. Полученный результат свидетельствует о снижении растворимости полученного комплексного соединения в буферном растворе с pH 4,5. Иная ситуация в среде с pH 6,8 (рисунок 7-в). В рассматриваемой среде контроль – чистая АФС, не проявляет растворимость, на протяжении всего исследования. Однако, комплексное соединение демонстрирует растворение и выход на плато в течение первого часа. Полученный результат свидетельствует о возможности

создания препаратов грамицидина С на водной основе, без использования спирта, посредством создания комплексного соединения с β -циклодекстрином.

Повышение растворимости в нейтральной среде позволит повысить биодоступность препарата [10-14].

3.4 Анализ полученной твердой дозированной лекарственной формы

Для исследования возможности получения твердой дозированной лекарственной формы комплексного соединения грамицидина С и циклодекстрина. Было проведено таблетирование комплексного соединения, смешанного с циклодекстрином. Анализ был проведен по ГФ РФ ОФС.1.4.1.0015.15 готовой твердой дозированной лекарственной формы, который дал следующие результаты, отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты испытаний готовой твердой дозированной формы

Показатели анализа таблеток по ГФ РФ	Значения	Нормативы по нормативной документации
Истираемость	0,1%	Не более 1%
Прочность на раздавливание (твердость)	$70,2 \pm 2,5$ Н	Не менее 30 Н
Распадаемость	5,5 минут	Не менее 5 и не более 15 минут

Полученные результаты свидетельствуют о том, что полученная твердая дозированная лекарственная форма грамицидина С с использованием циклодекстрина в составе в качестве наполнителя отвечает всем требованиям.

Технология гранулирования во взвешенном слое грамицидина и циклодекстрина (в качестве комплексообразователя) с дальнейшим смешиванием с циклодекстрином (в качестве наполнителя) является перспективной для получения твердой дозированной лекарственной формы.

Образцы лекарственной формы были заложены на исследование стабильности.

3.5 Технологическая схема производства

Проведение процесса грануляции во взвешенном слое для получения комплексного соединения с последующим смешиванием и таблетирование позволяет сократить количество операций, что позволит не только получать комплексное соединение с пептидной структурой, но и получать в

Процесс получения таблетированной формы грамицидина, на данный момент, осуществляется по схеме, представленной на рисунке 8. Количество задействованного оборудования – 7 единиц. Общее время производства одной загрузки – 6,6 ч.

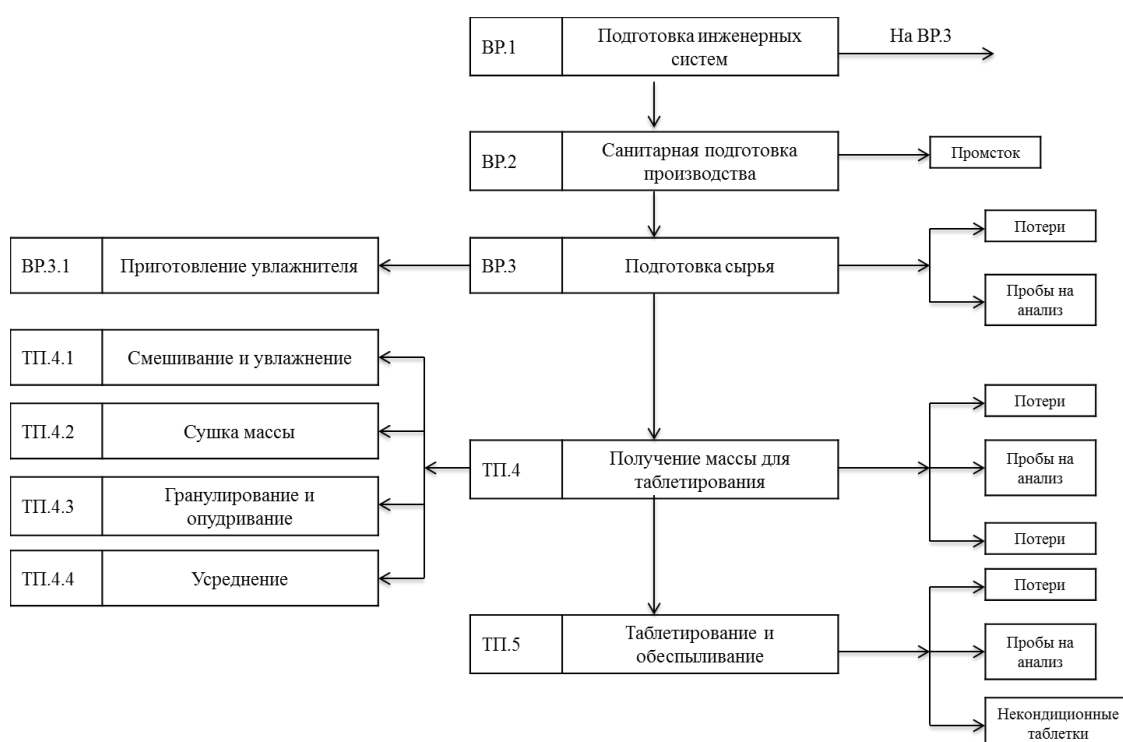


Рисунок 8 – Исходная технологическая схема производства

При производстве по разработанной технологии количество задействованного оборудования сокращается до 4 единиц, а общее время производства до 4,1 ч. Технологическая схема производства представлена на рисунке 9.

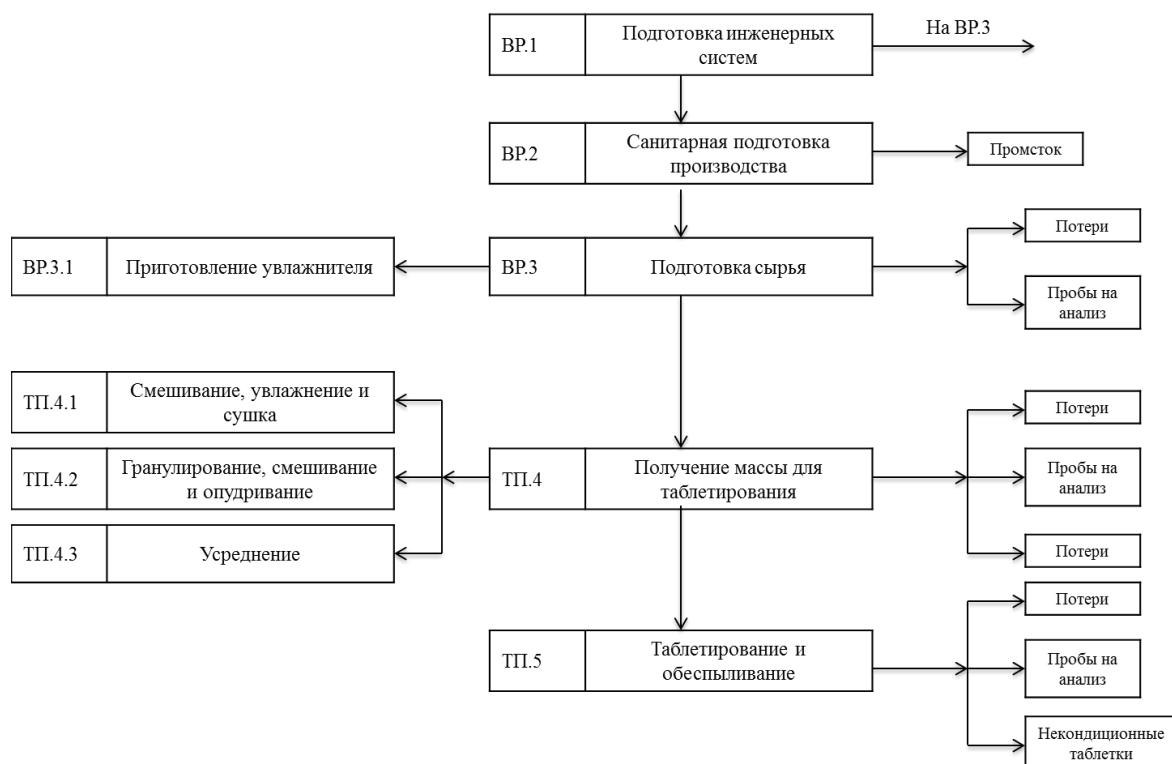


Рисунок 9 – Разработанная технологическая схема производства

Проведение грануляции во взвешенном слое значительно сократит количество задействованного оборудования, что, соответственно, сократит энергозатраты, количество площадей под оборудование. Процесс грануляции, сушки проводится в одном операционном блоке. Производительность всего процесса зависит от производительности данного аппарата. На данный момент на рынке представлен широкий ассортимент грануляторов в псевдоожиженном слое, что позволит значительно увеличить выход готового продукта.

4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

В выпускной квалификационной работе проводится исследование возможности применения технологии грануляции во взвешенном слое для фармацевтической промышленности. Целью экономического анализа служит определение материальных затрат, необходимых для исследования. Для этого стоит произвести расчеты и проверить востребованность разработки на рынке, какова будет его цена, рассчитать бюджет научного исследования, а также сроки выхода продукта на рынок и т.д.

В разделе проведена оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научного исследования. Проведено определение возможных альтернатив осуществления научных исследований, планирование и определение эффективности исследования с точки зрения ресурсоэффективности и ресурсосбережения.

4.1 Предпроектный анализ

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Постепенное устаревание антибактериальных препаратов в современном мире происходит с каждым годом все быстрее и быстрее. Однако существуют такие суперантибактериальные вещества, которые не обладают резистентностью у микроорганизмов. К таким веществам относится пептидный антибиотик грамицидин С.

Спрос на данный препарат увеличивается, поэтому обеспечение необходимого количества препарата по доступной цене является стратегически важной задачей. Применение новой технологии производства позволит сократить затраты на производство и время выпуска готовой продукции.

Конечным продуктом данного исследования является твердая дозированная лекарственная форма Грамицидина С, потребителями которого будут пациенты с инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и горла: острый тонзиллит (ангина), фарингит, пародонтоз, гингивит, стоматит.

Актуальностью получения данного препарата, с использованием инновационной технологии получения, является увеличение количества производимой готовой продукции за наименьшее время, что способствует увеличению доли рынка.

В целях ресурсоэффективности на производстве, все больше предприятий, которые переходят к использованию технологии влажного гранулирования во взвешенном слое. Поэтому сегментировать рынок можно по размеру предприятий – крупные предприятия, осуществляющие глобальную торговлю, , средние, малые – научно исследовательские лаборатории осуществляющие продажу препаратов. В таблице 5 представлена карта сегментирования рынка.

Таблица 5 – Карта сегментирования рынка

Область применения	Вид предприятия производителя		
	Крупные	Средние	Малые
Технология гранулирования спиртом			
Технология грануляции в смесителе-грануляторе			
Технология грануляции во взвешенном слое			

Как видно из приведенной карты сегментирования, использование технологии грануляции во взвешенном слое при создании лекарственного препарата Грамицидин С позволит среднему по величине предприятию увеличить выпуск готовой продукции наравне с крупными. К тому же на данный момент используемая технология не позволяет увеличить мощность производства, которая находится на уровне малых предприятий.

4.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных разработок аналогичного препарата с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет провести оценку сравнительной эффективности научной разработки и определить направления

для ее будущего повышения. Целесообразно проводить данный анализ с помощью оценочной карты приведенной в таблице 6.

На сегодняшний день предприятиями-конкурентами в области производства антибактериального препарата Грамицидин С являются российские производители грамицидина С в таблетках.

Б_ф – разрабатываемая композиция (НИ ТПУ);

Б_{к1} – Граммидин[®], таблетки для рассасывания, 1,5 мг, производства Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»);

Б_{к2} – Грамицидин С, таблетки подъязычные, 1,5 мг, производитель общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственная фирма «ФАРКОС» (ООО «НПФ ФАРКОС»).

Таблица 6 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
Технические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Время производства	0,15	5	3	3	0,75	0,45	0,45
2. Удобство в применимости (соответствие требованиям потребителей)	0,12	5	4	4	0,60	0,48	0,48
3. Безопасность при потреблении	0,08	5	5	5	0,40	0,40	0,40
4. Надежность	0,08	5	5	5	0,40	0,40	0,40
5. Простота производства	0,10	5	3	3	0,50	0,30	0,30
6. Простота анализа	0,04	4	5	5	0,16	0,20	0,20
7. Безопасность производства	0,05	5	5	5	0,25	0,25	0,25
Экономические критерии оценки ресурсоэффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0,09	4	4	4	0,36	0,36	0,36

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы			Конкурентоспособность		
		Б _ф	Б _{к1}	Б _{к2}	К _ф	К _{к1}	К _{к2}
2. Уровень проникновения на рынок	0,06	4	5	2	0,24	0,30	0,14
3. Цена	0,08	4	3	4	0,32	0,24	0,32
4. Предполагаемый срок эксплуатации	0,04	4	3	3	0,16	0,12	0,12
5. Срок выхода на рынок	0,05	3	5	5	0,15	0,25	0,25
6. Наличие сертификации разработки	0,06	4	4	4	0,24	0,24	0,24
Итого	1	57	54	52	4,53	3,99	3,89

Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю экспертным путем по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная. Веса показателей, определяемые экспертным путем, в сумме должны составлять 1.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i \cdot B_i \quad (4.1.2.1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i-го показателя.

Коэффициент конкурентоспособности:

$$K_{\text{ф}}/K_{\text{к1}} = 57/54 = 1,056$$

$$K_{\text{ф}}/K_{\text{к2}} = 57/52 = 1,096$$

Полученный коэффициент больше 1, что свидетельствует о том, что продукт исследовательской работы является конкурентоспособным. Следовательно, научная разработка является эффективной для производства.

Исходя из оценочной карты сравнения конкурентных технических и экономических решений, данная разработка превосходит, по суммарной оценке, технических и экономических показателей, своих конкурентов.

4.1.3 Диаграмма Исикава

Диаграмма причины-следствия Исикавы (Cause-and-Effect-Diagram) является графическим методом анализа и формирования причинно-следственных связей. Является инструментальным средством для систематического определения причин проблемы и последующего графического представления. Область применения диаграммы:

- Выявление причин возникновения проблемы;
- Анализ и структурирование процессов на предприятии;
- Оценка причинно-следственных связей.

Диаграмма Исикава для данного проекта представлена на рисунке 10.



Рисунок 10 – Причинно-следственная диаграмма получения твердой дозированной лекарственной формы Грамицидина С.

Анализ причин и решения проблем сведены в таблицу 6.

Таблица 6 – Причины проблем и способы их решения

Категория	Причина	Решение
Сырьевые материалы	Низкое качество сырья, как следствие – нестабильный химический состав	Поиск надежных поставщиков, выбор оптимального сырья
	Высокая стоимость отдельных сырьевых материалов	
	Задержки с поставками	
Измерения	Точность приборов	Поверка приборов
	Нестабильное качество	Соблюдение технологии производства
	Фракционирование	Регулирование фракции
Персонал	Низкая квалификация рабочих	Повышение квалификации
	Нехватка квалифицированного персонала (инженеров)	Увеличение штата сотрудников
Оборудование	Поломки	Соблюдение режима работы, качественное и своевременное техобслуживание

4.1.4 SWOT-анализ

SWOT – (Strengths – сильные стороны, Weaknesses – слабые стороны, Opportunities – возможности и Threats – угрозы) – является комплексным анализом научно-исследовательского проекта. Данный анализ используется для исследования внешней и внутренней среды, установления сильных и слабых сторон проекта.

Для проведения анализа составляется матрица, которая приведена ниже в таблице 7.

Таблица 7 – SWOT-анализ

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1. Заявленная экономичность и энергоэффективность технологии;</p> <p>С2. Экологичность технологии;</p> <p>С3. Квалифицированный персонал;</p> <p>С4. Оригинальность решения поставленной задачи;</p> <p>С5. Наличие всего оборудования и его комплектующих.</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1. Отсутствие прототипа научной разработки;</p> <p>Сл2. Наличие потенциальных конкурентов, также находящихся на этапе исследования процесса.</p> <p>Сл3. Не информированность потребителя о данном типе разработок.</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1. Использование инновационной инфраструктуры ТПУ;</p> <p>В2. Появление дополнительного спроса на новый продукт;</p> <p>В3. Повышение стоимости конкурентных разработок;</p> <p>В4. Снижение цены на используемое сырье</p>	<p>Благодаря использованию инновационной структуры, экологичность и ресурсоэффективность технологии растет.</p> <p>Рост цен конкурентов и снижение цены на используемое в исследовании сырье также благотворно влияет на развитие предприятия.</p>	<p>Отсутствие прототипа научной разработки приведёт к необходимости дополнительного исследования перед внедрением продукта на рынок, что потребует дополнительных финансовых вложений.</p> <p>Данной ситуацией могут воспользоваться более конкурентоспособные разработчики</p>

<p>Угрозы:</p> <p>У1. Отсутствие спроса на новые технологии производства</p> <p>У2. Развитая конкуренция технологий производства</p> <p>У3. Недоверие покупателей к новой продукции</p> <p>У4. Введения дополнительных государственных требований к сертификации продукции</p>	<p>Сертификация товара, а также совершенствование метода получения продукта производства. Мощная рекламная политика позволит увеличить осведомленность покупателей, чем повысит охват и долю продаж.</p>	<p>Возможны дополнительных требований к сертификации продукта – угроза потери рынка возрастает.</p> <p>Также в силу своей не информированности потенциальный потребитель может побояться приобретать продукт</p>
---	--	--

Анализируя представленную таблицу, можно сделать вывод, что возможности совместно с сильными сторонами благоприятствуют развитию рынка и спроса на производимый товар. Чтобы нивелировать возможную потерю рынка на начальном этапе, необходимы дополнительные финансовые вливания для более быстрого, но тщательного исследования технологии. Также необходимо максимальное упрощение процедуры сертификации разработанного продукта.

4.1.5 Оценка готовности проекта к коммерциализации

При разработке проекта, на любой стадии жизненного цикла, необходимо оценить степень готовности к коммерциализации, выяснить уровень собственных знаний для её проведения (или завершения).

В таблице 8 приведены данные оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации.

Таблица 8 – Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1	Определен имеющийся научно-технический задел	5	5
2	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	5	4
3	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	5	5
4	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	5	5
5	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	4	4
6	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	4	4
7	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	5	4
8	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	4	4
9	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	5	4
10	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	5	5
11	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	4	4
12	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	4	4
13	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	4	4
14	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	5	5
15	Проработан механизм реализации научного проекта	5	5
	ИТОГО:	69	66

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i, \quad (4.1.5.1)$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. Разработка считается перспективной, так как значение и знания разработчика являются достаточными для успешной коммерциализации.

4.1.6 Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования

В литературе описано достаточное количество методов коммерциализации проектов, которые позволят получить прибыль из результатов научных изысканий. Помимо реализации готовой лекарственной формы, можно использовать торговлю патентными лицензиями. То есть осуществлять передачу третьим лицам право использования результатов интеллектуальной собственности.

Производство данной формы лекарственного препарата является первым применением данной композиции антибактериального препарата с применением технологии грануляции во взвешенном слое, отчего работа с патентами поспособствует быстро воспроизводить используемую технологию. Подобного рода предложение будет интересным для крупных фармацевтических компаний.

4.2 Инициация проекта

4.2.1 Цели и результаты проекта

Проект направлен на создание новой технологии получения твердой дозированной лекарственной формы грамицидина С. Данная технология позволяет повысить производительность по выпуску данного препарата и сократить время производства при этом сохранить терапевтическую активность.

В таблице 9 представлена информация о заинтересованных сторонах проекта – это заказчик и исполнитель, и их ожидания относительно результатов проекта. Также в таблице 10 сформулированы цели проекта и требования к его результатам.

Таблица 9 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
ИШХБМТ, направление подготовки 18.04.01 Химическая технология	Разработка фундаментального исследования; технология производства готового лекарственного препарата
АО ПФК «Обновление»	Производство препарата по новой технологии

Таблица 10 – Цели и результат проекта

Цели проекта:	Получение опытно-промышленной серии лекарственного препарата
Ожидаемые результаты проекта:	Разработка технологии производства готовой лекарственной формы
Критерии приемки результата проекта:	Соответствие по показателям качества: механическая прочность, однородность дозирования, количественное определение, сыпучесть, насыпной объем
Требования к результату проекта:	Требование:
	Воспроизводимость технологической схемы
	Универсальность технологии
	Достижение поставленных целей
	Экологичность

4.2.2. Организационная структура проекта

При проведении организации проекта, необходимо определить членов входящих в рабочую группу проекта, определить их роли, прописать функции, выполняемые каждым из участников и определить их трудозатраты.

Таблица 11 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, Основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудозатраты, час.
1	Трусова М.Е., НИ ТПУ, ИШХБМТ, профессор	Руководитель проекта	Координирует деятельность по проекту	64
2	Ватлин И.С., магистрант	Исполнитель по проекту	Специалист, выполняющий отдельные работы по проекту	480
Итого:				544

4.2.3. Ограничения и допущения проекта

Для проекта следует определить его ограничения – это такие факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников, входящих в команды проекта. Для него также имеются «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта.

Таблица 12 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
Бюджет проекта	500 000 руб.
Источник финансирования	НИ ТПУ
Сроки проекта:	09.01.2020 – 25.05.2020
Дата утверждения плана управления Проектом	09.01.2020
Дата завершения проекта	26.05.2020
Прочие ограничения и допущения	Время использования научного оборудования

4.3 Планирование научно-исследовательских работ

4.3.1 Иерархическая структура работ проекта

Научно-исследовательскую работу можно разделить на отдельные части (этапы), содержание которых определяется спецификой темы. Как правило, НТИ включает в себя следующие этапы:

Подготовительный этап. Проведение сбора и изучение литературных данных, составление литературного обзора по исследуемой тематике, подготовка рабочего места, подготовка исходных веществ и вспомогательных веществ.

Экспериментальный этап. Это цикл проведения экспериментов и обработка полученных результатов, который включает также обсуждение результатов, вывод о проделанной работе.

Заключительный этап. Как правило – это выполнение графической части, оформление пояснительной записки.

4.3.2 Контрольные события проекта

Основные контрольные события проекта представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Контрольные события проекта

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Составление плана работ	13.01.2020	Общий план работы по проекту
2	Постановка цели и задач	16.01.2020	Раздел цели и задачи в ВКР
3	Литературный обзор проблематики	15.02.2020	Литературный обзор в ВКР
4	Разработка плана экспериментальных работ	26.02.2020	План работ
5	Исследование сырьевых материалов	03.03.2020	Результаты исследований представленных в ВКР
6	Проведение эксперимента	22.04.2020	Результаты исследований представленных в ВКР
7	Обработка экспериментальных данных, обсуждение результатов	27.04.2020	Результаты исследований представленных в ВКР
8	Оформление графической части (таблицы, графики)	14.05.2020	Результаты исследований представленных в ВКР
9	Оформление пояснительной записки	19.05.2020	Оформленная ВКР
10	Разработка презентации и раздаточного материала	24.05.2020	Доклад на защиту ВКР

4.3.3. План проекта

Календарный план выполнения научно-исследовательской работы представлен в таблице 14.

Таблица 14– Календарный план проекта

Код работы	Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников
1	Составление плана работ	4	09.01.2020	13.01.2020	Трусова М.Е.
2	Постановка цели и задач	2	14.01.2020	16.01.2020	Ватлин И.С.
3	Литературный обзор проблематики	30	15.01.2020	15.02.2020	Ватлин И.С.
4	Разработка плана экспериментальных работ	11	15.02.2020	26.02.2020	Трусова М.Е.
5	Исследование сырьевых материалов	7	25.02.2020	03.03.2020	Ватлин И.С.
6	Проведение эксперимента	49	04.03.2020	22.04.2020	Ватлин И.С.
7	Обработка экспериментальных данных, обсуждение результатов	5	22.04.2020	27.04.2020	Трусова М.Е. Ватлин И.С.
8	Оформление графической части (таблицы, графики)	16	28.04.2020	14.05.2020	Ватлин И.С.
9	Разработка презентации и раздаточного материала	4	15.05.2020	19.05.2020	Ватлин И.С.
10	Оформление пояснительной записки	8	16.05.2020	24.05.2020	Ватлин И.С.

В рассматриваемой проектной работе был выбран линейный график планирования, потому что работа выполняется последовательно. Характеризуется сравнительно небольшим количеством этапов и относится к простым.

В таком случае строится столбчатый тип диаграммы (гистограмма), которая используется для иллюстрации календарного плана проекта – диаграмма Ганта. Работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ.

На основе таблицы строится календарный план-график (таблица 15).

Таблица 15 – Календарный план-график проведения НИОКР

Код работы	Вид работы	Исполнитель и	Т _{кi} , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ														
				Янв			Фев			Март			Апр			Май		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Составление плана работ	Трусова М.Е.	4	■														
2	Постановка цели и задач	Ватлин И.С.	2		■													
3	Литературный обзор проблематики	Ватлин И.С.	30		■	■	■											
4	Разработка плана экспериментальных работ	Трусова М.Е.	11					■	■									
5	Исследование сырьевых материалов	Ватлин И.С.	7						■	■								
6	Проведение эксперимента	Ватлин И.С.	49							■	■	■	■	■	■			
7	Обработка экспериментальных данных, обсуждение результатов	Трусова М.Е.	5													■		
		Ватлин И.С.													■			
8	Оформление графической части (таблицы, графики)	Ватлин И.С.	16													■	■	
9	Оформление пояснительной записки	Ватлин И.С.	4															■
10	Разработка презентации и раздаточного материала	Ватлин И.С.	8														■	■

Руководитель



Магистрант



4.3.4. Бюджет научно-технического исследования (НТИ)

Расчет бюджета для выполнения научно-исследовательской работы складывается из двух статей: прямые затраты – это затраты на сырье, энергию, амортизацию оборудования и накладные затраты, которые включают лабораторные затраты, связанные с освещением, отоплением, содержанием персонала.

В процессе формирования бюджета исследования основными статьями калькуляции являются:

1. затраты на сырье и материалы, покупные изделия;
2. фонд заработной платы исполнителей;
3. амортизация оборудования;
4. накладные расходы, включающие затраты на содержание административно-управленческого аппарата, по охране труда и т.п.;
5. прочие затраты.

Сырье, материалы, покупные изделия и полуфабрикаты (за вычетом отходов).

Данная статья расходов включает все затраты на приобретение всех видов материалов, комплектующих изделий и полуфабрикатов, которые являются необходимыми для выполнения работ по данной теме. Количество материальных ценностей определяется по нормам расхода.

Результаты расчета затрат на сырье в процессе проведения НИР представлены в таблице 4.3.4.1.

Таблица 16 – Затраты на сырье, материалы, комплектующие изделия и покупные полуфабрикаты

Наименование	Единица измерения	Количество	Цена за ед. руб.	Затраты на материалы (З _м), руб.
Грамицидин С	кг	0,2	288 000	57 600,00
β-Циклодекстрин	кг	1,5	35 000	52 500,00
Спирт этиловый	л	2	900	1 800,00
Колбы конические	шт	6	250	1 500,00
Дозатор аналитический 100-1000 мкл	шт	1	3 000	3 000,00
Всего за материалы, руб				116 400,00
Транспортно-заготовительные расходы (3-5%), руб				5 820,00
Итого по статье См, руб				122 220,00

Расчет затрат на специальное оборудование для экспериментальных работ

Определение стоимости спецоборудования производилось по действующим прейскурантам. Все необходимое оборудование, представленное в таблице 17, которое уже имелось в научной лаборатории, поэтому стоимость оборудования, используемого при выполнении данной квалификационной работы, должна учитываться в виде амортизационных отчислений.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{C_n \cdot H_a \cdot n}{100 \cdot k}, \quad (4.3.4.1)$$

где C_n – первоначальная стоимость оборудования;

H_a – норма амортизации, %;

n – количество дней использования оборудования;

k – количество рабочих дней в году.

Таблица 17 – Затраты на специальное оборудование для проведения исследовательской работы.

Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, Сп, руб
Весы CAS CAUX	1	25 000
Сушилка-гранулятор Glatt GPCG 1	1	1 975 000
Сушильный шкаф	1	57 645
Тестер определения сыпучести	1	205 000
Тестер определения прессуемости	1	105 000
Итого:		2 367 645

Таблица 18 – Расчет амортизации оборудования

Наименование оборудования	Сп, руб	На, %	Тр, дн.	А, руб
Сушилка-гранулятор Glatt GPCG 1	1 975 000	10	6	4 797,57
Тестер определения сыпучести	205 000	10	2	165,99
Тестер определения прессуемости	105 000	10	2	85,02
Итого:				5 048,58

При расчете затрат на электроэнергию стоит учитывать только то, что идет на технологические цели, потому что затраты на освещение и смежные цели относятся к общеустановленным расходам.

Затраты на электроэнергию рассчитываются по формуле:

$$Z_3 = N \cdot T \cdot C \quad (4.3.4.2)$$

где N – потребляемая мощность установки, кВт;

T – время работы оборудования, ч;

C – стоимость 1кВт·час электроэнергии (5,8 руб.)

Расчет затрат отражен в таблице 19.

Таблица 19 – Расчет затрат на электроэнергию.

Наименование оборудования	N, кВт/ч	T, ч	Затраты, руб.
Весы CAS CAUX	0,03	3	0,52
Сушилка-гранулятор Glatt GPCG 1	2,2	20	255,20
Сушильный шкаф	1,5	30	261,00
Тестер определения сыпучести	0,75	1	4,35
Тестер определения прессуемости	0,5	1	2,90
Итого			523,97

Основная заработная плата исполнителей темы

Статья расходов по заработной плате определяется по трудоемкости выполняемых работ, а также действующей системе окладов и тарифных ставок.

Расчет основной заработной платы работников, непосредственно занятых выполнением проекта (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату ведется по формуле 4.3.4.3:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп} \quad (4.3.4.3)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата;

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата (12 – 20 % от $Z_{осн}$).

Основная заработная плата $Z_{осн}$ руководителя (лаборанта, инженера) рассчитывается:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p \quad (4.3.4.4)$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата одного работника;

$Z_{дн}$ – среднедневная заработная плата работника, руб;

T_p – продолжительность работ, выполняемых научно – техническим работником, раб. дн.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле 4.3.4.5:

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} \quad (4.3.4.5)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года;

При отпуске в 48 раб. дней $M = 10,4$ месяца, 6-дневная неделя.

F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн.

Месячный оклад работника рассчитывается по формуле 4.3.4.6:

$$Z_m = Z_{ок} \cdot k_p \quad (4.3.4.6)$$

где $Z_{ок}$ – заработная плата по оклад ставке, руб.;

k_p – районный коэффициент (для Томска – 1,3)

В таблице 20 приведен баланс рабочего времени каждого работника НТИ

Таблица 20– Баланс рабочего времени за 2020 год

Показатели рабочего времени	Руководитель	Магистрант
Календарное количество дней	366	366
Количество нерабочих дней выходные дни: праздничные дни:	66	66
Потери рабочего времени: отпуск	48	48
невыходы по болезни	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	252	252

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_{окл} \cdot (1 + k_{пр} + k_d) \cdot k_p, \quad (4.3.4.7)$$

где $Z_{окл}$ – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

$k_{пр}$ – премиальный коэффициент, равный 0,3 (30% от $Z_{окл}$);

k_d – коэффициент доплат и надбавок составляет примерно 0,2 – 0,5;

k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Расчёт основной заработной платы приведён в табл. 21. В данной таблице отражено количество календарных дней, однако необходимо перейти к рабочим дням, для этого необходимо учесть коэффициент календарности. При 6 дневной рабочей неделе он равен $366/300=1,22$. Итого получаем, что рабочие дни руководителя равняются 17, магистра – 99.

Таблица 21 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	З _{окл} , руб.	к _д	к _{пр}	к _р	З _м , руб.	З _{дн} , руб.	Т _р , раб. дн.	З _{осн} , руб.
Руководитель	49 150	0,2	-	1,3	76 674,00	3 164,32	17	53 793,44
Магистрант	12 130		-	1,3	15 769,00	650,78	99	64 427,22
Итого:								118 220,33

Расчет дополнительной заработной платы ведется по формуле 4.3.4.8:

$$Z_{\text{доп}} = k_{\text{доп}} \cdot Z_{\text{осн}}, \quad (4.3.4.8)$$

где $k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,12 – 0,15). В данном расчете принимаем данный коэффициент равным 0,12.

Общая заработная плата исполнителей работы представлена в таблице 22.

Таблица 22– Общая заработная плата исполнителей НТИ

Исполнители	З _{осн} , руб.	З _{доп} , руб.	З _{зп} , руб.
Руководитель	53 793,44	6 455,22	60 248,73
Магистрант	64 427,22	7 731,32	72 158,94
Итого:	118 220,33	14 186,54	132 407,67

Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$Z_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (4.3.4.9)$$

где $k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчислений во внебюджетные фонды.

Для учреждений, осуществляющих образовательную и научную деятельность установлено, что отчисления имеют коэффициент отчислений равный 30,2%.

Сумма отчислений во внебюджетные фонды представлена в таблице 23.

Таблица 23– Отчисления во внебюджетные фонды.

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель	53 793,44	6 455,22
Магистрант	64 427,22	7 731,32
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,302	
Итого:	39 987,12	

Накладные расходы

Определение величины накладных расходов производится по формуле 4.3.4.10.

$$Z_{\text{накл}} = k_{\text{нр}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}) \quad (4.3.4.10)$$

где $k_{\text{нр}}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величину коэффициента накладных расходов $k_{\text{нр}}$ допускается взять в размере 16%. Следовательно, накладные расходы на проводимые исследования составляют:

$$Z_{\text{накл}} = 0,16 \cdot 132\,407,67 = 21\,185,23 \text{ руб.}$$

Формирование бюджета затрат научно-исследовательского проекта

На основании полученных выше данных по каждой статье затрат составляется калькуляция плановой себестоимости исследовательской работы. Результаты приведены в таблице 24.

Таблица 24 – Группировка затрат по статьям

Статья						Итого плановая себестоимость, рублей
Сырье, материалы, покупные изделия, полуфабрикаты, рублей	Специальное оборудование для НИИ, рублей	Основная заработная плата, рублей	Дополнительная заработная плата, рублей	Отчисления на социальные нужды, рублей	Накладные расходы, рублей	
122 220,00	5 048,58	118 220,33	14 186,54	39 987,12	21 185,23	321 372,56

На рисунке 11 изображена круговая диаграмма, которая отражает все основные затраты на проведение научно технического исследования в долях.

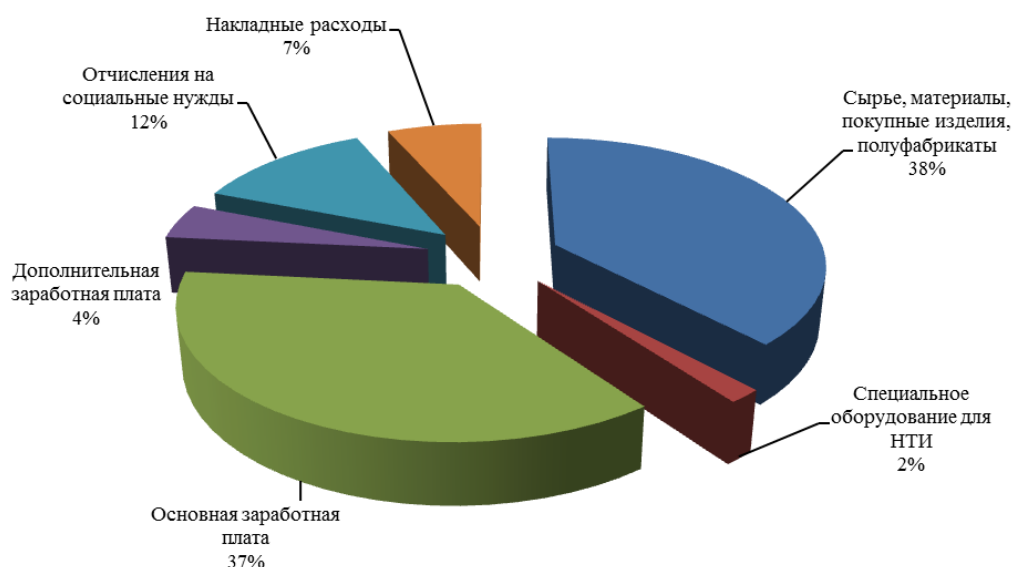


Рисунок 11 – Круговая диаграмма затрат на проведение исследования

Как видно из диаграммы, основным пунктом затрат НТИ являются затраты по статье – расходы на сырье и полуфабрикаты стоимость которых достаточно велика. Следующей по величине статьей расходов является основная заработная плата исполнителей. Минимальные затраты составляют затраты на оборудование, так как все необходимое уже имелось.

4.3.5 Организационная структура проекта

Из нескольких базовых вариантов организационных структур, используемых в практике, была выбрана проектная, которая представлена в таблице 25.

Таблица 25 – Выбор организационной структуры научного проекта

Критерий выбора	Проектная
Степень неопределенности условий реализации проекта	Высокая
Технология проекта	Новая
Сложность проекта	Высокая
Взаимозависимость между отдельными частями проекта	Высокая
Критичность фактора	Высокая
Взаимосвязь и взаимозависимость проекта от организации более высокого уровня	Низкая

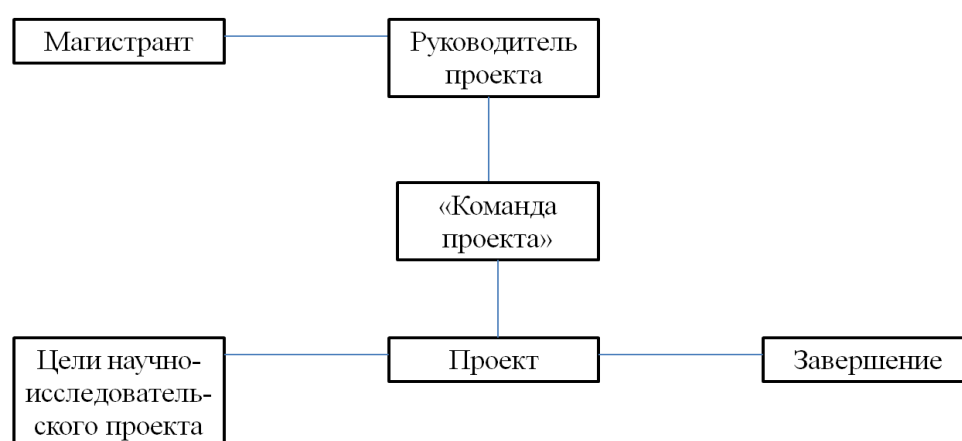


Рисунок 10 – Проектная организационная структура

4.3.6 Матрица ответственности

Для распределения ответственности между участниками проекта формируется матрица ответственности (таблица 26).

Таблица 26 – Матрица ответственности

Этапы проекта	Руководитель	Исполнитель
Составление задания и плана работ	У	-
Литературный обзор	О	И
Постановка цели и задач	О	-
Разработка плана экспериментальных работ	С	И
Проведение эксперимента	-	И

Этапы проекта	Руководитель	Исполнитель
Обработка экспериментальных данных, обсуждение результатов	О	И
Оформление результатов	С	И

Степень участия характеризуется следующим образом:

Ответственный (О) – это лицо, которое отвечает за реализацию этапов проекта и контролирует ход.

Исполнитель (И) – лицо, выполняющие работы в рамках этапа проекта.

Утверждающее (У) – лицо, осуществляющее утверждение результатов этапа проекта.

Согласующее (С) – лицо, осуществляющее анализ результатов проекта и участвующее в принятии решения о соответствии результатов этапа требованиям.

4.3.7 План управления коммуникациями проекта

План управления коммуникациями отражает требования к коммуникациям со стороны участников проекта (таблица 27).

Таблица 27 – Пример плана управления коммуникациями

№ п/п	Какая информация передается	Кто передает информацию	Кому передается информация	Когда передает информацию
1	Информация о текущем состоянии проекта	Исполнитель проекта	Руководителю проекта	Еженедельно
2	Документы и информация по проекту	Исполнитель проекта	Руководителю проекта	Ежемесячно
3	Отчет о проделанной работе	Исполнитель проекта	Руководителю проекта	Не позже сроков контрольных точек

4.3.8 Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределенные события, которые повлекут за собой нежелательные эффекты (таблица 27):

Таблица 28 – Реестр рисков

Риск	Вероятность наступления (1-5)	Влияние риска(1-5)	Уровень риска	Способы смягчения риска
Технические риски				
Требования	1	4	средний	Отслеживание изменений требований к материалам, с помощью которых проводится исследование. Постоянный поиск путей оптимизации производства.
Технология	1	3	низкий	
Использование ненадежных источников	2	4	средний	
Качество	2	4	средний	
Внешние риски				
Качество предоставляемых расходных материалов	2	4	низкий	Изучение конъюнктуры рынка. Страхование имущества. Изучение изменений в российском законодательстве. Определение мер поощрений и наказаний по отношению к рабочим.
Предписания контролирующих органов	3	3	средний	
Рынок	3	4	средний	
Непредвиденные обстоятельства	1	4	средний	
Изменения российского законодательства	4	5	высокий	
Небрежность и недобросовестность сотрудников	3	3	низкий	

В целом, данный проект является перспективным с точки зрения ресурсопотребления, так как в отличие от аналогов в проекте предусмотрены меньшие затраты на себестоимость готовой продукции за счет использования качественных сырьевых материалов с использованием современной технологии с высоким выходом по стадиям при получении.

4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Для его определения необходимо начать с определения двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} \quad (4.4.1)$$

где I – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно- исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

$\Phi_{\text{текущ.проект}} = 321\,372,56$ руб, $\Phi_{\text{исп.1}} = 779\,000,00$ руб, $\Phi_{\text{исп.2}} = 1\,005\,000,00$ руб.

$$I_1 = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{321\,372,56}{1\,005\,000,00} = 0,32$$

$$I_2 = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{779\,000,00}{1\,005\,000,00} = 0,78$$

$$I_3 = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{max}} = \frac{1\,005\,000,00}{1\,005\,000,00} = 1$$

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_{pi} = \sum(a_i \cdot b_i), \quad (4.4.2)$$

где I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта исполнения разработки;

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b_i – бальная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Сравнительная оценка характеристик вариантов объекта представлена в таблице 29.

Таблица 29 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта.

Критерий \ Объект исследования	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Исп. 2	Исп. 3
1. Время выполнения	0,3	5	3	4
2. Автоматизированность	0,1	4	3	5
3. Надежность	0,2	5	3	5
4. Соответствие нормам GMP	0,1	5	4	5
5. Подробность документации	0,15	5	3	4
6. Конкурентоспособность продукта	0,05	4	4	5
7. Цена	0,1	5	4	3
Итого:	1	4,85	3,25	4,35

Рассчитанная сравнительная ресурсоэффективность разработки представлена в таблице 29.

$$I_{p-исп1} = (0,3 \cdot 5 + 0,1 \cdot 4 + 0,2 \cdot 5 + 0,1 \cdot 5 + 0,15 \cdot 5 + 0,05 \cdot 4 + 0,1 \cdot 5) = 4,85;$$

$$I_{p-исп2} = (0,3 \cdot 3 + 0,1 \cdot 3 + 0,2 \cdot 3 + 0,1 \cdot 4 + 0,15 \cdot 3 + 0,05 \cdot 4 + 0,1 \cdot 4) = 3,25;$$

$$I_{p-исп3} = (0,3 \cdot 4 + 0,1 \cdot 5 + 0,2 \cdot 5 + 0,1 \cdot 5 + 0,15 \cdot 4 + 0,05 \cdot 5 + 0,1 \cdot 3) = 4,35.$$

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{исп.i} = I_{p-исп.i} / I_i \quad (4.4.3)$$

Из расчетов выявлено, что текущий проект по интегральному показателю ресурсоэффективности вариантов является выгодным и превосходит аналоги. Так как данный проект является только научной разработкой и началом исследования, то интегральный финансовый показатель разработки рассчитать не представляется возможным.

Таблица 30 – Сравнительная эффективность разработки

№	Показатели	Исп.1	Исп.2	Исп.3
1	Интегральный финансовый показатель разработки, $I_{финр}$	0,32	0,78	1,00
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки, I_p	4,85	3,25	4,35
3	Интегральный показатель эффективности, I	15,16	4,17	4,35
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	3,13	1,28	1,00

Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет судить о приемлемости текущей разработки и позиции финансовой и ресурсной эффективности.

Заключение по разделу

С целью полной оценки стоимости проведения научного исследования был сформирован его бюджет. Все имевшееся на момент начала проведения исследования химическое сырье было принято, как вновь купленное по текущим ценам.

Опираясь на результаты расчетов, выявлено, что текущий проект по интегральному показателю ресурсоэффективности вариантов является выгодным и превосходит аналоги. Так как данный проект является только научной разработкой и началом исследования, то интегральный финансовый показатель разработки рассчитать не представляется возможным.

В целом, данный проект является перспективным с точки зрения ресурсопотребления, так как в отличие от аналогов в проекте предусмотрены меньшие затраты на себестоимость будущей продукции за счет возможности использования местных недорогих сырьевых материалов и возможное достижение требуемых характеристик.

В результате работы над разделом "Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение", определена перспективность научно-исследовательского проекта, установлен его коммерческий инновационный потенциал. Также проведен предпроектный анализ и планирование проекта. Рассчитана себестоимость реализации данной научно-исследовательской работы. Тем самым определены необходимые капиталовложения в данный проект. Общий бюджет НИИ составил 321 372,56 рублей.

5 Социальная ответственность

Введение

При проведении фармацевтической разработки предполагается непосредственная работа с биологически активными веществами, что требует использование особых мер безопасности при организации рабочего процесса. На сегодняшний день опубликовано достаточное количество работ, которые подтверждают факт способности биологически активных веществ, даже в небольших количествах, приводить к необратимым последствиям для человеческого организма. Категория проводимых работ определяется как II, к которой относятся работы, выполняемые в условиях, когда ПДК и ПДУ вредных и опасных факторов не превышают требования нормативно-технической документации. В течение всего периода трудовой деятельности не наблюдаются нарушения работоспособности, отклонения в состоянии здоровья, результатом которых является профессиональная деятельность.

Цель главы является выявление вреда, определение опасностей, которые могут возникнуть при выполнении экспериментальной части работы, а также разработка мер по их устранению.

Объект исследования – технология получения твердой дозированной лекарственной формы грамицидина С во взвешенном слое. Рабочим местом выполнения работы являлась технологическая лаборатория отдела регистрации и внедрения новых технологий производства АО «ПФК Обновление», которая представляет собой помещение с ограниченной высотой в котором распределены вытяжные шкафы.

5.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

Специальные правовые нормы трудового законодательства

К организации, производящей фармацевтические препараты предъявляются строжайшие требования законодательно закрепленные, которые регламентируют ту или иную сферу деятельности предприятия. Один из них это ФЗ №116 «О промышленной безопасности на опасных производственных

объектах» [36]. Второй раздел этого ФЗ обязывает предприятие страховать оборудование, сооружение и персонал на случай возникновения ЧС.

В соответствии с ФЗ №116 все затраты на ликвидацию последствий аварии, а также компенсацию ущерба обязана выплатить организация. Суммы выплаты отдельным лицам составляют от 2.000.000 до 7.000.000 рублей, а выплаты государству за нанесение вреда окружающей среде (атмосфере, гидросфере, биосфере) рассчитываются непосредственно по результатам аварии специальной выездной комиссией.

Обязательно предусмотрен предварительный медосмотр при приеме на работу и периодические медосмотры.

Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны

Большое значение для профилактики статических физических перегрузок имеет правильная организация рабочего места человека. Рабочее место должно быть организовано в соответствии с требованиями стандартов, технических условий и (или) методических указаний по безопасности труда. Конструкция рабочего места и взаимное расположение всех его элементов (сиденье, органы управления, средства отображения информации и т.д.) должны соответствовать антропометрическим, физиологическим и психологическим требованиям, а также характеру работы.

Проведение научно – исследовательской работы в основном производится в положении стоя. Согласно ГОСТ 12.2.033-78 [37]:

- Конструкция производственного оборудования и организация рабочего места должно быть обеспечено оптимальное положение работающего, которое достигается регулированием: высоты рабочей поверхности. Оптимальная рабочая поза для работающих более низкого роста достигается за счет увеличения высоты подставки для ног на величину, равную разности между высотой рабочей поверхности для работающего ростом 1800 мм и высотой рабочей поверхности, оптимальной для роста данного работающего;

- Для обеспечения удобного, возможно близкого подхода к столу, станку или машине должно быть предусмотрено пространство для стоп размером не менее 150 мм по глубине, 150 мм по высоте и 530 мм по ширине.

Перед началом работы каждый работник проходит инструктаж и вводную лекцию по технике безопасности, после которой он расписывается в журнале о вводном инструктаже. Для исключения возможности несчастных случаев вопросы безопасности труда и других видов деятельности изучают в обязательном порядке все студенты и учащиеся высших и средних специальных учебных заведений в соответствии с утвержденными учебными планами и программами.

Также необходимо проводить поверку и вести контроль за оборудованием и осуществлять в указанный период государственный надзор и общественный контроль за соблюдением законодательства по охране труда.

Кроме того, важным аспектом являются организационные мероприятия по компоновке рабочей зоны. Рабочее место на гидравлическом прессе и высокотемпературных печах должно предусматривать свободный доступ к любой их части для контроля над процессом и ремонта. Также установка не должна загрождать пути эвакуации в случае ЧС и закрывать собой предупредительные знаки и сигналы.

Органы управления должны быть выделены по отношению к общему фону, а рычаг аварийного отключения электроэнергии должен быть легко достижим при работе у любой части установки [38].

5.2 Производственная безопасность

При работе в лаборатории персонал может быть подвержен воздействию различных физических, химических и психофизических факторов. Для обеспечения безопасности человека проводится анализ с последующей разработкой системы мероприятий, направленных на устранение или уменьшение влияния угрозы для жизни человека. Выявление потенциальных опасных и вредных производственных факторов проводится согласно

ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация» [39] (таблица 31).

Таблица 31 – Опасные и вредные факторы при выполнении работ

Источник фактора, наименование видов работ	Факторы по ГОСТ 12.0.003-2015		Нормативные документы
	Вредные	Опасные	
1.Циклодекстрин; 2.Грамицидин; 3. Работа на аппарате для грануляции 4.Работа на приборах исследования сыпучести и прессуемости порошков	1.Повышенная запыленность воздуха рабочей зоны. 2.Повышенная температура воздуха рабочей зоны. 3.Недостаточная освещенность рабочей зоны. 4.Повышенная концентрация вредных веществ в воздухе. 5.Токсическое воздействие на организм человека. 6. Повышенный уровень шума и вибрации. 7. Статические нагрузки, связанные с повторением стереотипных рабочих движений. 8. Нервно-психические перегрузки (монотонность, эмоциональные перегрузки).	1.Подвижные части производственного оборудования; 2.Повышенная температура поверхностей оборудования и материалов; 3.Электрический ток	1. ГОСТ 12.1.005-88. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны [40]. 2. ГОСТ 12.0.003-2015 ССБТ. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация [39] 3. ГОСТ 12.1.007–76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. 4. ГОСТ 12.1.003-2014 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Шум. Общие требования безопасности (с Изменением N 1) 5.ГОСТ 12.1.038–82

Источник фактора, наименование видов работ	Факторы по ГОСТ 12.0.003-2015		Нормативные документы
	Вредные	Опасные	
			ССБТ. Электробезопасность. Предельно допустимые уровни напряжений прикосновения и токов. 6. ГОСТ 12.2.003–91 ССБТ. Оборудование производственное. Общие требования безопасности. 7. ГН 2.2.5.3532–18. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. 8. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение.

5.2.1 Описание рабочего места

В рамках выполнения данного научного исследования все экспериментальные работы проводились в лаборатории отдела разработки новых производственных технологий, оборудованной вытяжными шкафами. Лаборатория имеет размеры 12×7×4,2 м, окраска потолка и стен светлая, пол – темный, освещение смешанное.

Технологический процесс включает в себя следующие виды работ: работу с мелкодисперсными порошками грамицидина С и циклодекстрина, работу с оборудованием (сушилкой гранулятором, тестером сыпучести и прессуемости).

5.2.2 Анализ вредных факторов при исследовании материалов

Создание благоприятных условий для работы, соответствующих физиологическим потребностям человеческого организма, устанавливается оптимальным и допустимым, согласно санитарным нормам для рабочей зоны

Повышенная запыленность

Приготовление компонентной смеси для проведения влажной грануляции во взвешенном слое (стадия подготовки сырья) с использованием мелкодисперсных порошков циклодекстрина и грамицидина является источником запыленности рабочей зоны, поскольку работа ведется с тонкодисперсным материалом. Мелкие частицы материалов поступают в воздух и могут находиться во взвешенном состоянии длительное время, а также хорошо проникать в верхний слой кожи лица и рук. Скорость оседания пыли воздуха прямо пропорционально зависит от размера частиц. При вдыхании в легких человека задерживаются частицы пыли размером от 0,2 до 7,0 мкм.

Воздействие пыли на организм человека может быть химическим и механическим. При химическом воздействии некоторые вещества, проникая в организм, образуют химические соединения, вызывающие отравления. Механическое воздействие может проявиться в виде кожных заболеваний и раздражении слизистых оболочек глаза.

Попадая в органы дыхания, пыль повреждает слизистую оболочку верхних дыхательных путей, а задерживаясь в легких, приводит к развитию соединительной ткани и рубцеванию легких. При попадании пыли на слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей ее раздражающее действие, как механическое, так и химическое, проявляется наиболее ярко. Слизистые

оболочки по сравнению с кожным покровом более тонки и нежны, их раздражают все виды пыли, не только химических веществ.

Все используемые в работе вещества являются субстанциями фармакопейного качества, следовательно, не являются токсичными. Ограничение в виде ПДК существует только для порошкообразных веществ и варьируется от 4 до 10 мг/м³ в воздухе рабочей зоны. Во избежание этого необходимо соблюдать нормы технологического режима. Так же необходимо соблюдать технику эксплуатации и применять средства коллективной и индивидуальной защиты от данного вредного фактора, которыми являются вентиляция и индивидуальное средство защиты – респиратор (дыхательные пути), защитные очки (слизистая оболочка глаза), халаты и перчатки (защита кожных покровов). Вентиляция равномерно распределяет и расконцентрирует выделяющуюся в помещение пыль до нормируемых значений. Местная вытяжная вентиляция служит для удаления пыли непосредственно с места ее образования и препятствует ее поступлению в зону дыхания работающего.

Повышенная температура воздуха рабочей зоны

Грануляция порошков во взвешенном слое сопровождается их нагревом в аппарате. Это приводит к повышению температуры воздуха рабочей зоны, поскольку тепловая изоляция не способна полностью уменьшить теплопередачу от внутренних нагревательных элементов к внешним, но позволяет снизить тепловыделение через наружный слой оборудования до приемлемой температуры согласно ГОСТ 12.1.005-88 [39].

Выполнение экспериментальной части выпускной работы можно отнести к категории работ средней тяжести. Тогда верхняя граница допустимой температуры для теплого периода года на непостоянных рабочих местах составит 29 °С, для холодного периода – 24 °С.

Для поддержания оптимальной температуры воздуха в холодное время года необходима установка центрального воздушного отопления. Для поддержания необходимой температуры в летнее время года используют систему приточно-вытяжной вентиляции, причем место забора свежего воздуха

устанавливают с наветренной стороны, вдали от мест загрязнения. Весь воздух, поступающий в помещение, проходит стадию воздухоподготовки.

Также следует производить экспериментальные работы, не связанные с загрузкой и выгрузкой образцов после грануляции, в иных помещениях.

Недостаточная освещенность

Тип освещения лаборатории совмещенный, при котором недостаточное освещение дополняется искусственным.

Освещение нормируется СП 52.13330.2016 [41], по которому лаборатория по освещенности относится к IV разряду (работа со средней точностью), наименьший размер объекта различения свыше 0,5 – 1,0 мм, величина нормируемой освещенности равна 200 лк общего освещения. Потолок и стены в лаборатории имеет светлую окраску, пол – темную.

Правильно спроектированное и выполненное освещение обеспечивает высокий уровень работоспособности, оказывает положительное психологическое действие на человека и способствует повышению производительности труда. Расчет освещения производится согласно методическим указаниям [41].

Помещение имеет размеры:

- 1) Длина $A = 12$ м;
- 2) Ширина $B = 7$ м;
- 3) Высота $H = 4,2$ м.

Площадь помещения таким образом составит:

$$12 \cdot 7 = 84 \text{ м}^2.$$

Освещенность в помещении рассчитывается по формуле 5.2.2.1.

$$E = E_0 \cdot K, \quad (5.2.2.1)$$

где E_0 – рекомендуемая освещенность, лк;

K – коэффициент запаса, принимаемый равным 1,3.

Таким образом, освещенность в помещении:

$$E = 200 \cdot 1,3 = 260 \text{ лк}.$$

Уровень от рабочей поверхности до потолка рассчитывается по формуле 5.2.2.2.

$$h = H - h_p, \quad (5.2.2.2)$$

где h_p – высота рабочей поверхности, м.

$$h = 4,2 - 0,9 = 3,3 \text{ м.}$$

Расчетная длина между двумя рядами светильников рассчитывается по формуле 5.2.2.3. Соответствующее число рядов светильников (n) находится как отношение ширины помещения к расчетной длине между светильниками.

$$L = g \cdot h, \quad (5.2.2.3)$$

где g – оптимальное соотношение световых потоков (для выбранного типа ламп ЛБ-40 составляет 1,3).

$$L = 1,3 \cdot 3,3 = 4,29 \text{ м.}$$

$$n = \frac{7}{4,29} = 1,63.$$

Принимаем число рядов равным двум. Индекс освещения рассчитывается по формуле 5.2.2.4 и составляет:

$$i = \frac{S}{(A + B) \cdot n} = \frac{84}{(12 + 7) \cdot 2} = 2,21. \quad (5.2.2.4)$$

Коэффициент использования потока может быть рассчитан по формуле 5.2.2.5.

$$\eta = 0,5 \cdot (q_n + q_c), \quad (5.2.2.5)$$

где q_n – коэффициент отражения светового потока от потолка (0,7);

q_c – коэффициент отражения светового потока от стен (0,7).

$$\eta = 0,5 \cdot (0,7 + 0,7) = 0,7.$$

Необходимое число светильников в ряду находится по формуле 5.2.2.6.

$$N = \frac{E \cdot S \cdot Z}{n \cdot F \cdot \eta \cdot \gamma}, \quad (5.2.2.6)$$

где Z – коэффициент непрерывности, равный 1,1;

F – световой поток светильника, лм;

γ – коэффициент затемнения, равный 1.

В светильнике две лампы, световой поток каждой равен 2480 лм, соответственно световой поток светильника в два раза больше и составляет 4960 лм.

$$N = \frac{260 \cdot 84 \cdot 1,1}{2 \cdot 4960 \cdot 0,7 \cdot 1} = 3,46.$$

Примем число светильников равным 4.

При длине светильника 1,27 м, их общая длина составляет:

$$1,27 \cdot 4 = 5,08 \text{ м.}$$

Расстояние между светильниками при этом составит:

$$\frac{12 - 5,08}{4 + 1} = 1,38 \text{ м.}$$

Схема расположения светильников представлена на рисунке 13.

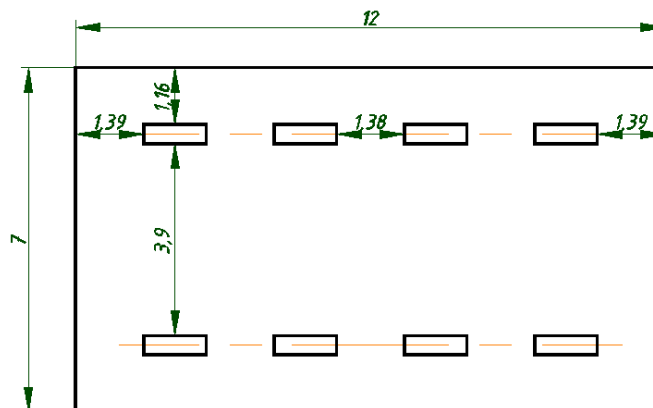


Рисунок 13 – Схема расположения светильников

Способ размещения светильников в лаборатории – симметричный, это обеспечивает равномерное освещение оборудования и рабочих мест.

По результатам можно сделать вывод, что помещение лаборатории соответствует нормам СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение [41].

Повышенная концентрация вредных веществ в воздухе

При повышенной концентрации вредные газы и пары, попадая в организм через органы дыхания, отрицательно влияют на человека: ухудшают

самочувствие, снижают работоспособность, а при постоянном воздействии приводят к профессиональным заболеваниям. Для обеспечения безопасных условий труда концентрация каждого вредного газа или пара в воздухе рабочей зоны не должна превышать предельно допустимую.

Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны – это концентрации, которые при ежедневной работе в течение 8 часов или при другой продолжительности, но не более 40 часов в неделю в течение всего рабочего стажа не могут вызвать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья [40].

При проведении экспериментальной части выпускной работы возможно воздействие на организм человека таких веществ: циклодекстрин, грамицидин. Данные вещества, фармацевтического качества, не являются токсичными. Однако имеется ограничение в виде ПДК для порошкообразных веществ и варьируется от 4 до 10 мг/м³ в воздухе рабочей зоны. Средством защиты является вентиляция. Местная отточная вентиляция необходима для удаления мелких частиц веществ непосредственно с места их образования и недопущения их поступления в зону дыхания работающего [40].

Статические нагрузки, связанные с повторением стереотипных рабочих движений

Согласно ГОСТ 12.0.003-2015 [39], данный вид нагрузок связан с выполнением работ только в положении стоя (взвешивание компонентов, измерение массы полученных образцов, работа на сушилке-гранулаторе). Физические перегрузки влияют на человеческий организм отрицательно. Может быть вызвана гиподинамия – нарушение функций организма (опорно-двигательного аппарата, кровообращения, дыхания, пищеварения и др.) при ограниченной двигательной активности, снижении сил сопротивления мышц. Профилактика гиподинамии предусматривает исключение статической работы, изменение рабочей позы в процессе работы, проведение производственной гимнастики с рациональным комплексом физических упражнений и т.п. Организация комнат психологической разгрузки способствует снижению

усталости и повышению производительности труда работающих, улучшает их настроение, что, в конечном счете, способствует сохранению их работоспособности и обеспечению охраны труда.

Нервно-психические перегрузки

Монотонность труда – длительная операция, состоящая из однообразных циклов (взвешивание компонентов, загрузка смесей, грануляция). Эмоциональные перегрузки при работе с сырьем, оборудованием.

Нервно-психические перегрузки приводят к повышению утомляемости, снижению внимания и, как следствие, к возможности травмирования работника. Основные меры по уменьшению влияния монотонности на человека:

- осуществлять перевод с одной на другую технологическую операцию;
- применять оптимальные режимы труда и отдыха в течение рабочего дня (рабочей смены), например, назначать короткие дополнительные перерывы для отдыха;
- свободное время должно быть временем активного отдыха.

5.2.3 Анализ опасных производственных факторов

Подвижные части производственного оборудования

При приготовлении образцов методом влажной грануляции во взвешенном слое используется сушилка-гранулятор «Glatt», движущиеся части которого могут явиться причиной травмы при неправильной его эксплуатации. Все работники получают допуск к оборудованию и проходят первичный инструктаж по технике безопасности.

При работе необходимо соблюдать ряд правил, так как существует вероятность получения травм кистей при внесении их в опасную зону и стоп при падении «дежи» с рабочей поверхности [42].

В первую очередь необходимо удостовериться в исправности работы на холостом ходу: подвижная его часть (дежа) в крайнем верхнем положении не должна опускаться под собственным весом. При выполнении работ необходимо

также удостовериться в том, что лабораторная одежда застегнута, и ее части не мешают работе.

Запускать оборудование необходимо лишь после того, как «дежа» будет устойчиво установлена на столе, а руки выведены из опасной зоны.

Во время работы устанавливаются заградительные корпуса и таблички с надписями «Доступ посторонним запрещен».

Повышенная температура поверхностей оборудования и материалов

Аппараты для грануляции смесей во взвешенном слое и сушильные шкафы являются оборудованием с повышенной температурой поверхности. Перед началом работы с данным типом оборудования все работники получают допуск к работе и проходят первичный инструктаж по технике безопасности. Данные виды оборудования должны быть защищены специальными заградительными корпусами, а также иметь соответствующие предупреждающие («Осторожно. Горячая поверхность») и запрещающие вывески («Запрещается прикасаться. Опасно!»). При работе оборудованием необходимо исключить их непосредственный контакт с кожными покровами, для этого используются специальные ухваты и защитные перчатки из жароустойчивого материала [43].

Необходимо соблюдать правила пожарной безопасности, знать места расположения первичных средств пожаротушения. Помещение для работы с электропечью должно быть обеспечено первичными средствами пожаротушения: огнетушителем, ящиком с песком, емкостью с водой.

Электрический ток

В ходе выполнения данной работы имеет место использование электрических приборов. Перед началом работы, работники проходят инструктаж по электробезопасности в лаборатории. Согласно классификации помещений по электробезопасности, дипломный проект разрабатывался в помещении без повышенной опасности (класс 01 по ГОСТ 12.1.019-2017 [44]), характеризующимся наличием следующих условий:

- напряжение питающей сети 220 В, 50 Гц;
- относительная влажность воздуха не более 75%;
- средняя температура не более 35°C;
- наличие непроводящего полового покрытия.

Для химических лабораторий, в которых применяются электроприборы общего назначения, следующие основные правила безопасной работы, установленные в ГОСТ 12.1.019-2017 [44].

- 1) Соблюдение соответствующих расстояний до токоведущих частей;
- 2) Ограждение токоведущих частей;
- 3) Применение блокировки аппаратов и ограждающих устройств с целью предотвращения ошибочных операций и доступа к токоведущим частям;
- 4) Применение предупреждающей сигнализации, надписей и плакатов;
- 5) Применение устройств для снижения напряженности электрических и магнитных полей до допустимых значений;
- 6) Использование средств защиты и приспособлений от воздействия электрического и магнитного полей в электроустановках, в которых их напряженность превышает допустимые нормы;
- 7) По окончании рабочего дня нужно снять напряжение с отдельных приборов, а также отключить все щитки на лабораторных столах и общий рубильник за пределами лаборатории;
- 8) Все работы по устранению неисправностей должен производить квалифицированный персонал.

Использование электрических приборов общего назначения в ходе выполнения данной работы не предполагает использования средств индивидуальной защиты персонала. Достаточной мерой безопасности является соблюдение общих правил при работе с электроприборами.

5.3 Экологическая безопасность

Охране окружающей среды должно уделяться большое внимание. При выполнении данной выпускной работы используются вещества, которые имеют

определенное негативное воздействие на природу. В процессе проведения экспериментальной части работы материалы проходят механическую, химическую и тепловую обработку.

Проведение исследовательских работ происходит в лаборатории, где используются люминесцентные лампы, которые после использования следуют утилизировать, т.к. все люминесцентные лампы содержат ртуть (в дозах от 1 до 70 мг), ядовитое вещество 1-го класса опасности. Эта доза может причинить вред здоровью, если лампа разбилась, и если постоянно подвергаться пагубному воздействию паров ртути, то они будут накапливаться в организме человека, нанося вред здоровью. Постановление Правительства РФ от 3 сентября 2010 г. № 681 Правила обращения с отходами производства и потребления в части осветительных устройств, электрических ламп, ненадлежащие сбор, накопление, использование, обезвреживание, транспортирование и размещение которых может повлечь причинение вреда жизни, здоровью граждан, вреда животным, растениям и окружающей среде», гласит, что утилизировать можно лампы, сдав в компании занимающиеся утилизацией отходов. В Томске такими являются – Томская утилизирующая компания или компания «Пеликан», «Утилитсервис».

При написании магистерской диссертации, образовывалась ненужная макулатура, которая требует утилизацию. Сдать ее можно в «АСС-Холдинг» или «Чистый мир».

5.3.1 Защита селитебной зоны

Особых требований защиты к зданию, технологическому процессу и оборудованию также не предъявляется, кроме поддержания чистоты рабочего места и работы вентиляции для очистки воздуха от пыли. Таким образом, применение таких средств защиты селитебной зоны, как санитарно-защитная зона, не является необходимым.

5.3.2 Защита атмосферы

Загрязнение атмосферы при исследовании возможно по причине выбросов в атмосферу порошкообразной смеси при сухой переработке сырья, что приводит к запыленности рабочей зоны, воздух из которой выводится наружу. Защитить воздушный бассейн от пыли можно с помощью применения эффективных очистных аппаратов или посредством местных отсосов вытяжкой вентиляционной системы с последующей очисткой запыленного воздуха в аппаратах пылеуловителях.

Выбросы продуктов и полупродуктов в процессе проведения исследования в атмосферу минимальны. Однако для того, чтобы этого не допускать установлена система вентилирования с использованием конденсирующих устройств и фильтрующих установок, которые установлены как в оборудовании, так и в самом повешении.

5.3.3 Защита гидросферы

В ходе выполнения выпускной работы компоненты взвешивались в сухом виде, приготовление растворов не предусматривалось. Приготовление смеси грамицидина С с водой велось с использованием дистиллированной воды, которая впоследствии удалялась при сушке, не нанося вреда гидросфере и литосфере.

5.3.4 Защита литосферы

При выполнении работы твердые отходы, способные причинить вред литосфере, отсутствуют. Брак при грануляции использовался вторично путем введения в основную массу после измельчения.

5.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

Использование в ходе работы электрического оборудования создает вероятность возникновения чрезвычайных ситуаций техногенного характера, таких как возгорание или взрыв.

Наиболее частыми причинами ЧС подобного рода могут являться нарушение правил пожарной безопасности; неисправность

электрооборудования, электросетей и нарушение электротехнических правил; самовозгорание, статическое электричество, грозовые разряды; неудовлетворительная постановка инструктажа, недостаточная дисциплина [45].

Для предупреждения возникновения ЧС подобного рода необходимо осуществление ряда предупреждающих мер:

1) Перед работой с оборудованием, являющимся потенциальным источником чрезвычайной ситуации, работник обязан пройти инструктаж по технике безопасности.

2) Установка не должна загрождать пути эвакуации в случае чрезвычайных ситуаций и закрывать собой предупредительные знаки и сигналы.

3) Около каждой установки должен быть автомат аварийного отключения электроэнергии, а в электрической цепи присутствовать устройство защитного отключения.

4) При повреждении изоляции соединительных проводов возможно возгорание проводки, поэтому рядом с оборудованием должен находиться исправный огнетушитель.

В случае возгорания, возникновения пожара или взрыва необходимо немедленно прекратить работы в помещении и принять меры по устранению чрезвычайной ситуации. По возможности необходимо обесточить все оборудование в лаборатории при помощи общего рубильника. В случае если пожар не распространился по помещению, необходимо использовать огнетушитель, для своевременного тушения загоревшегося оборудования или участка электросети. При необходимости нужно обеспечить эвакуацию людей в безопасное место, а также использовать кнопку пожарной сигнализации [46].

План эвакуации персонала из лаборатории при возникновении пожара представлен на рисунке 14.

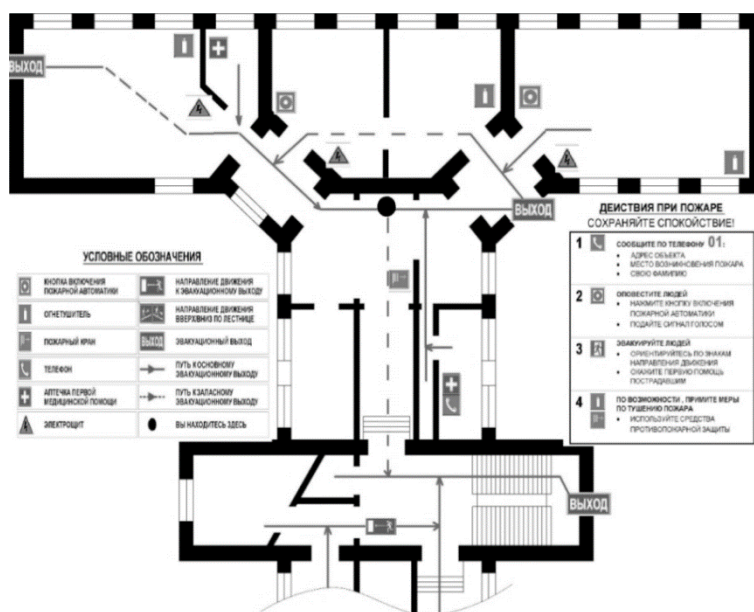


Рисунок 14 – План эвакуации сотрудников лаборатории

Средства пожаротушения:

1. Вода – наиболее доступное средство для тушения пожаров в лаборатории. Применяется для тушения твердых горючих материалов – дерева, бумаги, резины, тканей, одежды, а также хорошо растворяющихся в воде горючих жидкостей – ацетона, низших спиртов, органических кислот. Эффективность тушения пожара водой повышается при подаче ее в зону горения в виде распыленных струй. Водой нельзя тушить электрооборудование и электропроводку, находящиеся под напряжением, вещества способные вступить с водой в химическую реакцию, а также материалы и документы, которые имеют материальную ценность;

2. Асбестовое полотно – применяют для тушения веществ и материалов, горение которых не может происходить без доступа воздуха, но только в тех случаях, когда площадь горения не велика;

3. Сухой песок – рекомендуется применять при загорании небольших количеств ГЖ, ЛВЖ и твердых веществ, в том числе тех, которые нельзя тушить водой. В соответствии с нормами противопожарной безопасности, наличие песка обязательно в каждом лабораторном помещении. Песок хранят в ящиках, снабженных совком. Порошковые огнетушители (ОП-5, ОП-10) и углекислотные (ОУ-3, ОУ-10) являются одними из самых эффективных средств

пожаротушения. Они не повреждают оборудование, нетоксичны и неэлектропроводные и предназначены для тушения электрооборудования, находящихся под напряжением до 1000 вольт.

Также в лаборатории находится аптечка с медикаментами для оказания пострадавшим первой медицинской помощи.

Выводы по разделу

В результате работы над разделом "Социальная ответственность" выявлены вредные и опасные факторы при работе в лаборатории, а также описан план действий в случае чрезвычайной ситуации.

Проведение исследовательской работы никаким образом не влияют на экологическую безопасность, так как отработанные люминесцентные лампы и макулатура утилизируются в специальных учреждениях. Необходимо соблюдать элементарную технику безопасности, которую изучают в первичных инструктажах по безопасности работы в лабораториях. При внедрении данной исследовательской работы на производстве надо учитывать, что получаемые образцы экологически безопасны, сырье и бракованные изделия могут использоваться вторично.

Рабочее место полностью соответствует нормативно-технической документации.

Заключение

По проведенной работе можно сделать следующие выводы:

1. Разработаны оптимальные параметры процесса грануляции во взвешенном слое с использованием в качестве гранулирующего агента водного раствора грамицидина С;
2. Проведен анализ технологических параметров полученной смеси комплексного соединения;
3. Доказана возможность получения комплексного соединения во взвешенном слое. Установлен и охарактеризован комплекс грамицидина С – пептидного антибиотика и циклодекстрина. Показано, что использование комбинированного увлажнителя позволяет увеличить количество получаемого комплексного соединения;
4. Показана растворимость грамицидина С в нейтральной среде;
5. Получена твердая дозированная лекарственная форма грамицидина С с использованием в качестве наполнителя циклодекстрина. Разработана технологическая схема производства.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Fjell C. D. et al. Designing antimicrobial peptides: form follows function //Nature reviews Drug discovery. – 2012. – Т. 11. – №. 1. – С. 37-51
2. Gao J. et al. One step synthesis of antimicrobial peptide protected silver nanoparticles: The core-shell mutual enhancement of antibacterial activity //Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2020. – Т. 186. – С. 110704.
3. Sergiev P.G. Clinical use of gramicidin S //The Lancet. – 1944. – Т. 244. – №. 6327. – С. 717-718.
4. Gause G. F., Brazhnikova M. G. Gramicidin S and its use in the treatment of infected wounds //Nature. – 1944. – Т. 154. – №. 3918. – С. 703-703.
5. Pavithrra G., Rajasekaran R. Gramicidin Peptide to Combat Antibiotic Resistance: A Review //International Journal of Peptide Research and Therapeutics. – 2020. – Т. 26. – №. 1. – С. 191-199.
6. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]: ГРЛС – режим доступа к сайту.-URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> / (дата обращения 02.03.2020).–Текст: электронный.
7. Ier S. R., Savaiano D. A. Colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance //The American journal of clinical nutrition. – 1996. – Т. 64. – №. 2. – С. 232-236
8. Adeoye O., Cabral-Marques H. Cyclodextrin nanosystems in oral drug delivery: a mini review //International journal of pharmaceutics. – 2017. – Т. 531. – №. 2. – С. 521-531.
9. de Castro A. D. et al. A new approach to the granulation of β -cyclodextrin inclusion complexes //Chemical engineering journal. – 2010. – Т. 164. – №. 2-3. – С. 316-321.
10. Salústio P. J. et al. Advanced technologies for oral controlled release: cyclodextrins for oral controlled release //AAPS PharmSciTech. – 2011. – Т. 12. – №. 4. – С. 1276-1292
11. Figueiras A. et al. Solid-state characterization and dissolution profiles of the inclusion complexes of omeprazole with native and chemically modified β -

cyclodextrin //European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2007. – Т. 67. – №. 2. – С. 531-539.

12. Nalluri B. N. et al. Tablet formulation studies on nimesulide and meloxicam-cyclodextrin binary systems //AAPS PharmSciTech. – 2007. – Т. 8. – №. 2. – С. E71-E77.

13. de Paiva R. E. F. et al. Investigating the inclusion of the Ag (I)-nimesulide complex into β -cyclodextrin: studies in solution and in the solid state //Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. – 2014. – Т. 79. – №. 1-2. – С. 225-235.

14. Jantarat C. et al. Curcumin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex preparation methods: effect of common solvent evaporation, freeze drying, and pH shift on solubility and stability of curcumin //Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2014. – Т. 13. – №. 8. – С. 1215-1223.

15. Pereira G. R. S. et al. Estudo da influência de diferentes adjuvantes na partição de comprimidos. – 2018.

16. Чуешов В. И. (ред.). Промышленная технология лекарств: Учебник. – МТК-Книга., 2000.

17. Burggraefe A. et al. Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: a review //European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics. – 2013. – Т. 83. – №. 1. – С. 2-15.

18. Jyothi N. V. N. et al. Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency //Journal of microencapsulation. – 2010. – Т. 27. – №. 3. – С. 187-197.

19. Ammar H. O. et al. Formulation and biological evaluation of glimepiride–cyclodextrin–polymer systems //International journal of pharmaceutics. – 2006. – Т. 309. – №. 1-2. – С. 129-138.

20. Fonseca L. et al. Characterization of inclusion complex of Croton zehntneri essential oil and β -cyclodextrin prepared by spray drying and freeze drying //Revista Virtual de Química. – 2019. – Т. 11. – №. 2.

21. Burggraeve A. et al. Process analytical tools for monitoring, understanding, and control of pharmaceutical fluidized bed granulation: a review //European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics. – 2013. – Т. 83. – №. 1. – С. 2-15.
22. Dixit R., Puthli S. Fluidization technologies: aerodynamic principles and process engineering //Journal of pharmaceutical sciences. – 2009. – Т. 98. – №. 11. – С. 3933-3960.
23. Sluzky V. et al. Kinetics of insulin aggregation in aqueous solutions upon agitation in the presence of hydrophobic surfaces //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1991. – Т. 88. – №. 21. – С. 9377-9381.
24. Presas E. et al. Long-term stability of insulin glulisine loaded nanoparticles formulated using an amphiphilic cyclodextrin and designed for intestinal delivery //Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2020. – №. just-accepted. – С. 1-18.
25. R Kanwar J., M Long B., K Kanwar R. The use of cyclodextrins nanoparticles for oral delivery //Current medicinal chemistry. – 2011. – Т. 18. – №. 14. – С. 2079-2085.
26. Irie T., Uekama K. Cyclodextrins in peptide and protein delivery //Advanced Drug Delivery Reviews. – 1999. – Т. 36. – №. 1. – С. 101-123.
27. Uekama K. Design and evaluation of cyclodextrin-based drug formulation //Chemical and pharmaceutical bulletin. – 2004. – Т. 52. – №. 8. – С. 900-915.
28. Zhang X. et al. Chitosan bearing pendant cyclodextrin as a carrier for controlled protein release //Carbohydrate Polymers. – 2009. – Т. 77. – №. 2. – С. 394-401.].
29. ОФС.1.4.2.0008.18 Однородность дозирования [Электронный ресурс] режим доступа: URL <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>/(дата обращения: 26.04.20);
30. Parikh D. M. (ed.). Handbook of pharmaceutical granulation technology. – CRC Press, 2016.

31. Amini H. et al. A semi-theoretical model for simulating the temporal evolution of moisture-temperature during industrial fluidized bed granulation //European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2020.
32. Lu Y. et al. Physical characterization of meloxicam- β -cyclodextrin inclusion complex pellets prepared by a fluid-bed coating method //Particuology. – 2009. – Т. 7. – №. 1. – С. 1-8.
33. Zhang X. et al. Piroxicam/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex prepared by a new fluid-bed coating technique //Journal of pharmaceutical sciences. – 2009. – Т. 98. – №. 2. – С. 665-675.
34. KUROZUMI M., NAMBU N., NAGAI T. Inclusion compounds of non-steroidal antiinflammatory and other slightly water soluble drugs with α - and β -cyclodextrins in powdered form //Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1975. – Т. 23. – №. 12. – С. 3062-3068.
35. Winters H. Twenty years experience in seawater reverse osmosis and how chemicals in pretreatment affect fouling of membranes //Desalination. – 1997. – Т. 110. – №. 1-2. – С. 93-96.
36. Федеральный закон от 21.07.1997 N 116-ФЗ (ред. от 07.03.2017) "О промышленной безопасности опасных производственных объектов"
37. ГОСТ 12.2.033-78. Система стандартов безопасности труда. Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования. - М.: ИПК Издательство стандартов, 1986. – 9с.
38. ГОСТ 12.1.019-2017 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты – М.: Издательство стандартов, 1979. – 10 с.
39. ГОСТ 12.0.003-2015 «Опасные и вредные производственные факторы. Классификация». - М.: ИПК Изд-во стандартов, 2015. – 4 с.
40. ССБТ Г. 12.1. 005-88. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны //М.: Изд-во стандартов. – 1988.

41. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение//М.: Изд-во стандартов. – 2016
42. ОСТ 12.2.003-91 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Оборудование производственное. Общие требования безопасности. ГОСТ от 06 июня 1991 года №12.2.003-91
43. ГОСТ 12.4.011-89 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Средства защиты работающих. Общие требования и классификация. - М.: ИПК Издательство стандартов, 2001. – 8 с.
44. ГОСТ 12.1.019-2017 ССБТ. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты – М.: Издательство стандартов, 1979. – 10 с.
45. ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера». - Государственная Дума, 1994
46. 123-ФЗ. Технический регламент о требованиях пожарной безопасности, 2013. – 16 с.

Приложение А

Раздел 1

Literature review on the development of the technology for producing a solid dosage form of Gramycidin S by fluidized wet granulation

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ81	Ватлин Иван Сергеевич		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Трусова Марина Евгеньевна	д.х.н.		

Консультант-лингвист отделения иностранных языков ШБИП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОИЯ ШБИП	Степура Светлана Николаевна	к.ф.н.		

1 Literature review

1.1 Methods of organizing inclusion complexes with cyclodextrins

1.1.1 Information on cyclodextrins

At the moment, cyclodextrin is used as a filler. This substance is capable of forming non-covalently linked inclusion complexes (host-guest complexes) with drugs in a dissolved or solid state [8, 10].

Cyclodextrins are ring oligosaccharides containing 6-12 glucose units joined together by 1, 4 bonds. They have the frustaconical shape (Figure 1.1.1.1) with a lipophilic cavity. Due to their chemical structure they have a hydrophilic exterior and a much less hydrophobic centre. Having a conical shape, the hollow centre of a cyclodextrine molecule is capable of encapsulating a hydrophobic molecule (or a hydrophobic chain of a molecule) while remaining soluble in water [9]. This makes them ideal candidates for holding peptide molecules, which are generally hydrophobic and insoluble in water.

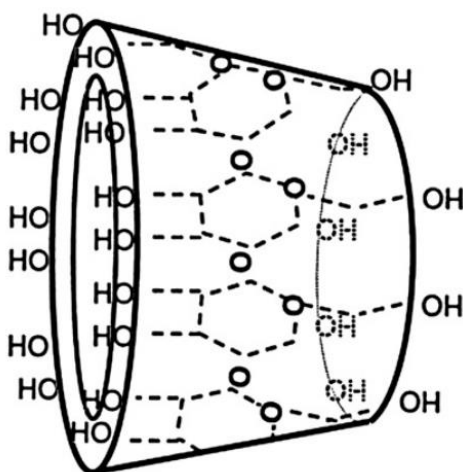


Figure 1.1.1.1 - Torroid structure of β -cyclodextrin

Cyclodextrins are widely used in the pharmaceutical industry to increase the solubility, stability and bioavailability of drugs in dosage forms. In order to obtain tablets, liquid dispersions in the form of a drug/cyclodextrin complex are usually subjected to various drying processes, such as spray drying, freeze-drying or slow evaporation, while this dry material is added to a number of fillers [14]. However,

drying processes can generate particulate materials that have problems with fluidity and compressibility. This requires special transformation into granules [18].

Four types of cyclodextrins occur naturally and they all exhibit hemolytic behavior. Although it naturally has the greatest hemolytic activity, β -cyclodextrin is the most commonly used cyclodextrin. Through the addition of particular side chains, β -cyclodextrin can be modified to become more haemocompatible than each of the other cyclodextrins. The use of cyclodextrin for oral administration is considered safe only due to their low absorption rate to the human body. The low absorption rate should not be considered a drawback, as there is no reason for cyclodextrins themselves to be absorbed into the body through the intestinal wall – only the peptide molecules they contain. Outside of this particular use, and particularly in the blood stream, cyclodextrins are known to be toxic due to their ability to extract proteins, cholesterol and phospholipids from membranes [14].



Figure 1.1.1.2 – Application of cyclodextrin in pharmaceutical industry

1.1.2 Complexation technologies with cyclodextrins

Different types of technologies can be used for the preparation of inclusion complexes [11-14]:

- 1 kneading method;
- 2 spray drying;
- 3 freeze dryer.

The simplest method to obtain an inclusion complex is to mechanically mix powder components in a mortar in a certain proportion [12, 19]. Getting inclusion complex by kneading method is enough for analysis, but is not enough for drug manufacturing. These noncovalent complexes offer a variety of physicochemical advantages over the unmanipulated drugs including the possibility for increased water solubility and solution stability. Further, chemical modification to the parent cyclodextrin can result in an increase in the extent of drug complexation and interaction. The molar mass of the molecules in the complex is usually half size that of cyclodextrin. The disadvantages of this method are the low selectivity, large losses (mainly during isolation) and the lack of scalability of the process [17, 18].

Complexation with cyclodextrins has a number of advantages [8-10]:

1. solubilization in water, dissolution and bioavailability of drugs;
2. ameliorating the physic-chemical stability of drugs, as a result of shelf life of drugs;
3. modifying the dissolution profile of drugs;
4. minimization of side effects, such as irritation of the gastrointestinal tract, etc.;
5. acts as a masking agent of taste and smell;
6. translation of the liquid drug into microcrystalline or amorphous powders.

The preparation of inclusion complexes by various drying methods allows getting on a pilot-scale batch depending on the performance of the equipment, but it is an energy-consuming process. It will affect the final cost of the end product [8, 11, 14, 20].

Cyclodextrins offer several possibilities for constructing a drug delivery system with enhanced bioavailability and biodistribution. Apart from drug aqueous solubility and dissolution enhancement, they have been reported to modulate.

Recently cyclodextrin modified nanoparticles are of great interest as these supramolecular macrocycles significantly combines and enhances the characteristics of the entities, such as the electronic, conductance, thermal, fluorescence and catalytic properties expanding their potential applications as nanosensors, drug delivery vehicles and recycling extraction agents. Different sophisticated probes based on semiconductor nanocrystals and other nanoparticles have been designed for this purpose, because of their potential applications in the fabrication of molecular switches, molecular machines, supramolecular polymers, chemosensors, transmembrane channels, molecule-based logic gates and other interesting host–guest systems [17].

However, in order to rationally design an efficient cyclodextrin based delivery system, a detailed knowledge of its complex forming ability with different types of cyclodextrin molecules is required.

Thus, the method of fluidized bed granulation is promising in from the point of view of scalability and efficiency for preparation inclusion complex.

The use of cyclodextrin as a filler for a fluidized bed granulation and as an excipient is an upcoming trend [8]. It is incompletely described in literature and research.

1.1.2 Preparation of complexes with peptides

The aggregation of protein molecules is fundamental obstacle to their use in retard drug. It occurs mainly due to the interaction of hydrophobic residues in protein molecules. It is often accompanied by a sharp decrease in biological activity. This creates serious problems in the development of delivery systems [23].

Complexation with cyclodextrins is a unique and effective strategy for improving drug therapy by peptide which stabilize them from aggregation, thermal denaturation and degradation. The inclusion complexes of drugs often change the physicochemical and biological properties of substances that are guests [24]. It should be noted that the protein molecule is cumbersome enough to completely incorporate it into the cavity of the cyclodextrin; however, the hydrophobic side

chains in the peptides penetrate into the cavity of the torroid structure, which leads to the formation of an inclusion complex (Figure 1.1.2.1).

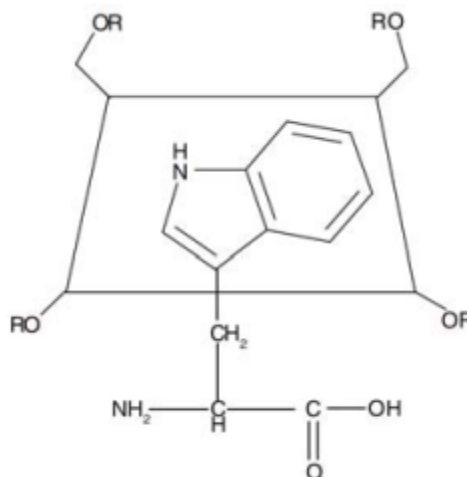


Figure 1.1.2.1 - The hydrophobic center of cyclodextrin containing the hydrophobic amino acid tryptophan [25]

The ability of cyclodextrins to bind with hydrophobic fragments enhances the stability of proteins [26]. Complexation can reduce the barrier function of membranes. It can enhance the absorption of drugs through biological barriers of cell [27].

In research [28] was shown that the release of hydrophilic protein molecules (insulin) from the cycle can be controlled. The study shows how the final rate of insulin release depends on the composition of a particular cyclodextrin, pH of the solution. Such studies show that the potential for targeting is control stage of drug release.

The complexes with peptides can increase stability and bioavailability of the active substance. A promising way to get complex will be the impetus for the development and active use in the pharmaceutical industry of stable complexes in a functional dosage form.

1.2 Granulation for preparation inclusion complex

1.2.1 Technologies of fabrication

In the technology for the production of solid dosage forms, there are three methods for producing tablet mass: direct compression, dry granulation (or compacting) and wet granulation [16].

Direct compression has several advantages:

1. eliminates the decomposition of the drug substance from moisture during the granulation;
2. eliminates the decomposition from temperature during the drying process;
3. reduces the production time;
4. reduces the cost of the product.

This method is used for substances with an isomeric particle shape. Not every drug composition is suitable for this type of production technology [16].

Granulation is the process of increasing particle size; small particles of powder are agglomerate into larger permanent structures. Two main methods of granulation are widely used: wet and dry granulation. Wet granulation involves the use of a binder fluid, which is introduced into the dry powder under mixture with stirring. In the drying process following wetting, the solvent is removed [16].

Dry granulation methods are based on compaction of the powder mass before crushing and fractionation. Therefore, an increase in particle size is achieved without the use of a binder fluid, which makes this process particularly suitable for moisture or heat sensitive drugs [17].

However, wet granulation provides:

1. an appropriate uniform distribution of the active component of the drug;
2. optimum bulk density for compression;
3. uniformity of particle size distribution, and flowability of the mixture.

The process is more difficult to verify and control each stage of production [16, 17, 21 and 22].

1.2.2 Granulation in bed fluidization

Fluidized bed granulation is a widely used wet granulation method in the pharmaceutical industry, demonstrating technological advantages over multi-stage

wet granulation methods. Dry mixing, humidification and drying are carried out in one operating unit, which simplifies the production process and improves compliance with GMP requirements. It also saves labor costs, loss during the transfer and reduces the time to obtain the finished product [21]. Continuous heat and mass transfer between the fluidizing air and the particles creates a uniform distribution of product temperature and a relatively short processing time. The granulator is shown in Figure 1.2.1.1.

In general, three fundamental sets of rate processes determine wet granulation behavior: wetting and nucleation, consolidation and growth, breakage and attrition. Wetting/nucleation is the initial step where the liquid binder comes in contact with the dry powder bed causing the adhesion among particles to obtain a distribution of small aggregates. During the consolidation and growth phase, the particles collide in the granulator and the nuclei begin to grow (particles increase in size and volume) for the deposition of additional material on the nuclei surface. Finally, attrition and breakage phase is characterized by the rupture of granules with relevant formation of small particles, due to both the impacts in the granulator and product handling. These mechanisms coexist in all the wet granulation processes, even if their importance is related to the process type. For example, in the fluid-bed granulation, the wetting phase prevails while in the high-shear granulation, the consolidation step is predominant. To estimate what will be the characteristics of the granules, it is necessary to know that each of the phases presented has a fundamental role that must be predictable. In fact, once these processes have been analyzed, it is possible to predict, at least theoretically, the type of equipment and operating conditions to be used to obtain a good granulation [17].

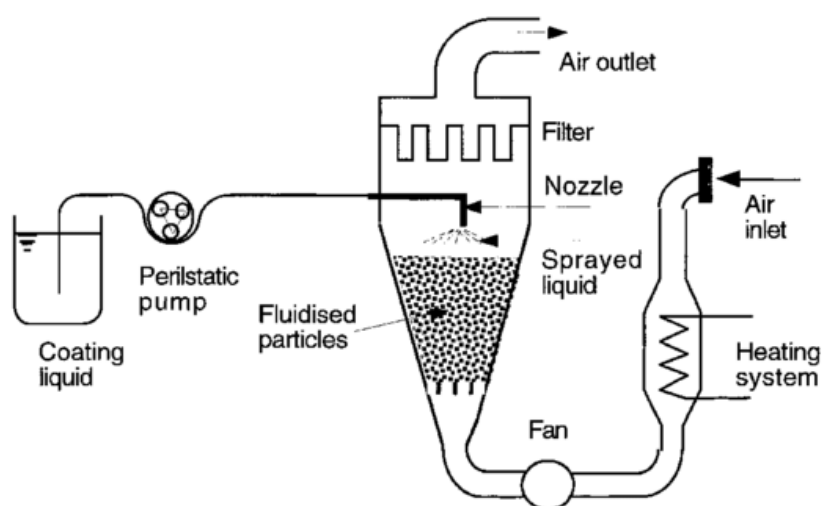


Figure 1.2.1.1 - Schematic representation of a top-spray fluid bed granulator

A fluidized bed granulator consists of several key components. First of all is a control panel allows operating the process and monitoring critical process variables. Outside air is used to fluidize the particles, an air handling unit is essential for air filtering, heating, cooling, and removal of humidity. After preconditioning the air, it is passed through the bed of solids in the product container via the air distributor plate.

The type of container and air distributor must be selected accordingly to obtain a proper product fluidization. The binder liquid is introduced onto the fluidizing particles via a nozzle system by squeeze pump. The two-fluid (binary) nozzle is most commonly applied in fluid bed granulation as it can function at very slow liquid rates and offers a controlled droplet size, independent of flow rate. With this nozzle, the binder solution is atomized by compressed air. The spray pattern and angle can be modified by adjusting the position of the air cap surrounding the nozzle needle and by varying the air pressure required for atomization of binder liquid. Depending on the location of the spray nozzle, different types of fluid bed granulators are available. Top-spray fluid bed granulation with the nozzle located at the top of the chamber is the most frequently studied and used technique for wet granulation. In our work we use the binder liquid is sprayed from the top down onto the fluidized bed, counter-currently to the fluidizing air.

The increase in production scale and production speed combined with GMP compliance requires the development of strictly controlled granulation processes. Traditionally, the granulation process in the bed fluidization is controlled by monitoring several process parameters (for example, air flow, temperature, humidity, etc.) [22].

A small dosage of the active substance necessitates wet granulation to achieve compliance at the finished medicinal product in terms of the “Dosing uniformity” general pharmacopoeia monograph [29].

A fluid bed granulation method is a more preferred method for preparing a tableting mass. The dosed spraying of the humidifier gives many opportunities to change the properties of the end product by adjusting the technological parameters, significantly reduce the stage of drying the mixture. The mixtures obtained by the granulation process are characterized by a homogeneous structure, high bulk density and good flowability. They are highly compressible, which simplifies their use [30].

Bed fluidization has the following advantages [31]:

1. reduction of the production cycle, in most cases up to one hour (instead of 11-30 hours);
2. reducing the amount of equipment used;
3. reduction of production space by almost 50%;
4. reducing the complexity of the process,
5. possibility to use a continuous production scheme;
6. granulate is obtained more homogeneous in fractional composition than prepared by pressing;
7. the bulk of the granules (60-80%) have a size of 0.25 to 1.5 mm, which ensures uniform operation of tablet presses.

In the production of gramicidin S, an alcohol solution is used due to the low solubility in water. However, the using of ethanol in industrial production requires high costs, investment and additional analysis parameter - residual organic solvents. The use of granulation in a fluidized bed eliminates the use of alcohol in production technology.

1.2.3 The formation of inclusion complexes by granulation in bed fluidization

At this moment, in the literature there is not enough information about the use of granulation in a suspended layer to obtain inclusion complexes. In article [32], granulation is performed to obtain a meloxicam inclusion complex. Cyclodextrin inclusion complex pellets with high coating density and a smooth surface were prepared by the fluid-bed coating technique with polyvinylpyrrolidone K30 as a binder. Sodium hydroxide was employed to increase the solubility of beta-cyclodextrin to achieve uniform coating. Significantly enhanced dissolution of meloxicam was observed and the inclusion complex was confirmed by physical characterization. However, meloxicam is not peptide. In this study, granulation is used to produce pellets, and inclusion complex are coating for them.

In work [33], granulation in bed fluidization allows one to obtain an inclusion complex on the surface of the pellets. Inclusion complex was successfully prepared by the new fluid-bed coating technique through depositing onto supporting substrate of nonpareil pellets. Significantly enhanced dissolution was confirmed for the piroxicam/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex. The physical characterization results confirmed formation of piroxicam/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex by this fluid-bed coating technique. This method has potential to be used as a new technique to prepare inclusion complex. In the presented works, the granulation process is used to deposit the finished complex of relatively small molecules onto the carrier.

Studies on the microencapsulation of peptides with celodextrins in a bed fluidization have not been presented in the literature for the last ten years. The use of this method to obtain complexes with gramicidin S is not described in the literature.