

Школа: Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
 Отделение школы (НОЦ): Отделение химической инженерии

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Оценка оптимальных условий сушки активной фармацевтической субстанции в псевдооживленном слое при трансфере технологии дженерика

УДК 615.014.2:66.047-912

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ93	Бондаренко Дарья Сергеевна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
доцент	Чернова А.П.	к.х.н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Рыжакина Т.Г.	к.э.н., доцент		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Пашков Е.Н	к.т.н., доцент		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	Короткова Е.И.	д.х.н., профессор		

ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОСВОЕНИЯ ООП

18.04.01 Химическая технология

Образовательная программа: Анализ и контроль в химических и фармацевтических производствах

Специализация: Анализ и контроль в химических и фармацевтических производствах

Код компетенции	Наименование компетенции
Универсальные компетенции	
УК(У)-1	способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном (-ых) языке (-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	способен определять и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	готовность к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности
ОПК(У)-2	готовность руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия
ОПК(У)-3	способность к профессиональной эксплуатации современного оборудования и приборов в соответствии с направлением и профилем подготовки
ОПК(У)-4	готовность к использованию методов математического моделирования материалов и технологических процессов, к теоретическому анализу и экспериментальной проверке теоретических гипотез
ОПК(У)-5	готовность к защите объектов интеллектуальной собственности и коммерциализации прав на объекты интеллектуальной собственности
Профессиональные компетенции	
ПК(У)-1	способность организовывать самостоятельную и коллективную научно-исследовательскую работу, разрабатывать планы и программы проведения научных исследований и технических разработок, разрабатывать задания для исполнителей
ПК(У)-2	готовность к поиску, обработке, анализу, систематизации научно-технической информации по теме исследования, выбору методик, средств решения задачи
ПК(У)-3	способность использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ДПК(У)-1	готовность к решению профессиональных производственных задач - контролю технологического процесса, технологических нормативов на расход материалов, к выбору оборудования
ДПК(У)-2	способность строить и использовать математические модели для

	описания и прогнозирования различных явлений, осуществлять их качественный и количественный анализ
ДПК(У)-3	способность разрабатывать методические и нормативные документы, техническую документацию
ДПК(У)-4	готовность к разработке учебно-методической документации для реализации образовательных программ

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность) 18.04.01 Химическая технология
 Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП

 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации <small>(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)</small>
--

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ93	Бондаренко Дарья Сергеевна

Тема работы:

Оценка оптимальных условий сушки активной фармацевтической субстанции в псевдооживленном слое при трансфере технологии дженерика	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	10.03.2021 № 69-37/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:

--	--

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	
<small>(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.).</small>	<p>Объектом исследования является стадия получения массы для таблетирования таблеток Эналаприл 10 мг.</p> <p>Целью работы является проведение валидации технологического процесса грануляции при производстве лекарственного препарата Эналаприл 10 мг на предприятии АО «ПФК Обновление».</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>	<ul style="list-style-type: none"> • Литературный обзор • Материалы и методы • Обсуждение результатов • Проведение валидационных испытаний • Заключение
<p>Перечень графического материала <i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	<p>—</p>

<p>Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i></p>	
<p>Раздел</p>	<p>Консультант</p>
<p>Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение</p>	<p>Рыжакина Т.Г, доцент Отделения социально-гуманитарных наук, к.э.н.</p>
<p>Социальная ответственность</p>	<p>Пашков Е.Н., доцент Отделения общетехнических дисциплин, к.т.н.</p>
<p>Раздел на иностранном языке</p>	<p>Асадуллина Л.И., старший преподаватель Отделения иностранных языков</p>
<p>Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:</p>	
<p>Литературный обзор</p>	

<p>Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику</p>	
--	--

Задание выдал руководитель:

<p>Должность</p>	<p>ФИО</p>	<p>Ученая степень, звание</p>	<p>Подпись</p>	<p>Дата</p>
<p>доцент</p>	<p>Чернова А.П.</p>	<p>К.Х.Н.</p>		

Задание принял к исполнению студент:

<p>Группа</p>	<p>ФИО</p>	<p>Подпись</p>	<p>Дата</p>
<p>2ДМ93</p>	<p>Бондаренко Дарья Сергеевна</p>		

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

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ93	Бондаренко Дарья Сергеевна

Школа	ИШПР	Отделение школы (НОЦ)	Отделение химической инженерии
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 ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих
2. <i>Нормы и нормативы расходования ресурсов</i>	...
3. <i>Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования</i>	Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. <i>Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ</i>	Оценка коммерческого и инновационного потенциала НТИ с позиции ресурсоэффективности
2. <i>Разработка устава научно-технического проекта</i>	...
3. <i>Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок</i>	Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски.
4. <i>Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности</i>	Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

1. <i>Сегментирование рынка</i>	
2. <i>Оценка конкурентоспособности технических решений</i>	
3. <i>Матрица SWOT</i>	
4. <i>График проведения и бюджет НТИ</i>	
5. <i>Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности НТИ</i>	
6. <i>Потенциальные риски</i>	

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Рыжакина Татьяна Гавриловна	к.э.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ93	Бондаренко Дарья Сергеевна		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ93	Бондаренко Дарья Сергеевна

Школа	Инженерная школа природных ресурсов	Отделение (НОЦ)	Отделение химической инженерии
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

Тема ВКР:

Оценка оптимальных условий сушки активной фармацевтической субстанции в псевдооживленном слое при трансфере технологии дженерика

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Объект исследования: изучение стадии получения массы для получения твердой лекарственной формы, проведение математического анализа зависимостей внешних факторов на качество лекарственного препарата. Область применения: химико-фармацевтическая промышленность.
--	--

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</p> <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	<p>ФЗ №197 от 30.12.2001 ГОСТ 12.2.033-78 ГОСТ 12.2.049-80 ГОСТ 22269-76 ГОСТ 22613-77 ГОСТ 22614-77 ГОСТ 23000-78 ГОСТ Р 50923-96 ГОСТ 12.2.061-81 ГОСТ 12.1.019-2017 ГОСТ 12.4.009-83 ФЗ N 123 от 22.07.2008 ФЗ № 421 от 28.12.2013 ФЗ №426 от 28.12.2013 ФЗ №116 от 21.07.97</p>
<p>2. Производственная безопасность:</p> <p>2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов</p> <p>2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p>	<p><i>1. Вредные факторы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Шум - Недостаточная освещенность рабочей зоны - Микроклимат помещения - Монотонный труд - Зрительное напряжение - Умственное и нервно-эмоциональное напряжение

	<p><i>-Токсичные вещества</i></p> <p>2. Опасные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Электрический ток</i> - <i>Короткое замыкание</i> - <i>Нагретые поверхности оборудования</i>
3. Экологическая безопасность:	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Литосфера: твердые отходы, отработанные люминесцентные лампы, макулатура, ПК и комплектующие.</i> - <i>Атмосфера: газообразные отходы.</i> - <i>Гидросфера: производственные сточные воды.</i>
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	<p><i>Перечень возможных ЧС: взрыв, пожар, утечка высокотоксичных веществ, ураган, землетрясение, наводнение.</i></p> <p><i>Наиболее вероятная ЧС: возникновение пожара</i></p>

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

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Пашков Е.Н.	к.т.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ93	Бондаренко Дарья Сергеевна		

Реферат

Выпускная квалификационная работа 162 с., 14 рис., 43 табл., 72 источника, 1 прил.

Ключевые слова: производство, Эналаприл, схема производства, математическое планирование, влажная грануляция, валидация.

Объектом исследования является стадия получения массы для таблетирования таблеток Эналаприл 10 мг на действующем производстве АО «ПФК Обновление» (г. Новосибирск).

Цель работы: проведение валидации технологического процесса грануляции при производстве лекарственного препарата Эналаприл 10 мг на предприятии АО «ПФК Обновление».

В процессе работы были изучены факторы, влияющие на проведение технологического процесса получения лекарственных препаратов методом влажного гранулирования в псевдооживленном слое. Построена математическая модель планирования эксперимента на стадии получения массы для таблетирования, определены однородность и адекватность построенной модели, произведена оценка значимости коэффициентов уравнения. Подобраны оптимальные условия производства ЛПЭ Эналаприл 10 мг, что было подтверждено валидацией технологического процесса.

В результате работы проведены валидационные испытания, в результате которых подтверждено, что процесс производства лекарственного препарата Эналаприл 10 мг с использованием сушилки-гранулятора FBG-500E воспроизводим и позволяет изготавливать продукт, соответствующий по качеству требованиям нормативной документации. Определены затраты на разработку проекта.

Область применения: применение математического планирования эксперимента, используя выявленные значимые факторы влияния, может применяться на АО «ПФК Обновление» при реконструкции технологии производства других препаратов.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	12
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	14
1.1 Основные фармацевтические факторы технологического производства твёрдых лекарственных форм	14
1.2 Применение математического планирования для подбора оптимальных условий эксперимента	18
1.3 Основные стадии производства твердых лекарственных форм.....	22
1.4 Контроль качества лекарственных препаратов	32
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	35
2.1 Характеристика сырья, материалов, готового продукта	35
2.2 Принцип действия и устройство сушилки-гранулятора в псевдоожиженном слое FBG-500E.....	44
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	52
3.1 Технологическая схема производства лп эналаприл 10 мг	52
3.2 Описание технологического процесса.....	53
3.3 Контроль производства и автоматизация процесса.....	61
3.4 Определение оптимальных условий влажной грануляции при изготовлении таблеток с использованием методов планирования эксперимента	72
4 ПРОВЕДЕНИЕ ВАЛИДАЦИОННЫХ ИСПЫТАНИЙ	77
4.1 Оценка технологического процесса и физико-химического статуса полупродуктов	77
4.2 Статистическая обработка данных нерасфасованного продукта	81
4.3 Статистическая обработка результатов оценки физико- химического статуса готового продукта.....	84
5 ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ.....	87
5.1 Предпроектный анализ.....	88

5.2 Инициация проекта.....	94
5.3 Планирование управления научно-техническим проектом	97
5.4 Бюджет научного исследования.....	103
5.5 Организационная структура проекта.....	108
5.6 Матрица ответственности	108
5.7 План управления коммуникациями проекта.....	109
5.8 Реестр рисков проекта	110
5.9 Оценка сравнительной эффективности исследования.....	111
6 СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ.....	120
6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	120
6.2 Производственная безопасность	123
6.3 Экологическая безопасность	133
6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	138
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	139
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	146

ВВЕДЕНИЕ

В жизни современного общества огромную роль играет вопрос повышения качества жизни. Изучая данный вопрос, можно заметить, что особое значение имеет развитие и совершенствование фармацевтической отрасли производства. В фокусе пристального внимания находятся процессы улучшения традиционных лекарственных препаратов, создание и производство инновационных лекарственных средств, которые обладают возможностями контролируемого высвобождения лекарственных веществ и их направленной доставки в определённые отделы.

В процессе развития науки были открыты новые соединения, возможные для использования в фармацевтической деятельности, чем резко расширили ассортимент субстанций с сильным фармацевтическим эффектом и вспомогательных веществ.

В производстве используются всё новые высокоактивные лекарственные вещества, вспомогательные материалы, усовершенствуются технологические процессы и используемое оборудование. Это привело к образованию феномена «терапевтической неэквивалентности или неадекватности лекарств». Он состоит в том, что одинаковые дозы активных фармацевтических субстанций (АФС), которые назначаются пациентам в одинаковых лекарственных формах оказывают разное фармакотерапевтическое действие.

Исследования показали, что активность действующего вещества, процесс его высвобождения из лекарственной формы (ЛФ) и дальнейшее всасывание находятся в тесной зависимости от природы вспомогательных компонентов, входящих в состав препарата, их количества, а также технологических операций, производящихся при его получении. Благодаря данным биофармацевтическим исследованиям были получены новые данные о значимости всех входящих в состав лекарственного средства компонентов. Так появилось новое направление – биофармация. Она отражает биологическую оценку готовых лекарственных средств и решает вопросы взаимосвязи

лекарственных препаратов как особых физико-химических систем. Это стало важнейшими факторами, на которые опираются при создании лекарственных препаратов – биодоступность и терапевтическая эффективность.

Исследования процессов показали, что на терапевтическую эффективность лекарственных веществ большое влияние оказывают фармацевтические факторы:

- Химическая природа (соль, кислота, комплексные соединения);
- Физическое состояние (размер частиц, форма кристаллов);
- Вспомогательные вещества (физическое состояние, природа, количество);
- Лекарственная форма препарата и путь введения в организм пациента;
- Технологический процесс производства.

Целью выпускной квалификационной работы является проведение валидации технологического процесса грануляции при производстве лекарственного препарата Эналаприл 10 мг на предприятии АО «ПФК Обновление».

Задачи:

- Изучить факторы, влияющие на проведение технологического процесса получения лекарственных препаратов;
- Изучить технологическую схему производства таблеток Эналаприл 10 мг в действующем производстве на предприятии АО «ПФК Обновление»;
- Построить план эксперимента методом полного факторного эксперимента, варьируя условия процесса;
- Построить математическую модель процесса, оценить значимость коэффициентов и адекватность модели;
- Провести валидацию технологического процесса грануляции при производстве таблеток Эналаприл 10 мг.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Основные фармацевтические факторы технологического производства твердых готовых лекарственных форм

Фармацевтические факторы, влияющие на лекарственный препарат – явления, которые происходят непосредственно в процессе производства лекарственного препарата. Их влияние на терапевтическую эффективность лекарственных веществ подтверждено испытаниями. [1]

В настоящее время выделяют следующие группы фармацевтических факторов:

- химическая структура веществ (кислота, комплексные соединения, соль, наличие эфирных связей и др);
- физико-химические характеристики (полиморфизм, кристалличность, растворимость, измельченность, оптические свойства и др.);
- путь введения препарата и вид лекарственной формы;
- природа и количество вспомогательных веществ;
- фармацевтическая технология производства лекарственного препарата и вспомогательных веществ, а так же самой лекарственной формы.

От химической структуры вещества зависит высвобождение и всасывание лекарственного препарата. Поэтому этот фактор обязательно учитывается технологами при разработке новых лекарственных препаратов.

К физическим свойствам активных субстанций и вспомогательных веществ относятся:

- физическая структура (аморфность или кристалличность);
- степень измельчения;
- форма и величина кристаллов;
- растворимость;
- явление полиморфизма и др.

Степень измельчения – фактор, который наиболее значим для веществ в таких лекарственных формах, как таблетки, суспензии, порошки, желатиновые капсулы с порошкообразным содержимым. При использовании в производстве лекарственного вещества, измельченного до мелкодисперсных порошков, терапевтический эффект ЛП достигается гораздо меньшими дозами. Например, при уменьшении размера частиц ацетилсалициловой кислоты в 30 раз анальгетическая активность препарата увеличивается вдвое.

При этом необходимо помнить, что чрезмерное измельчение фармацевтической субстанции приводит к снижению стабильности лекарственного препарата. [2]

Физическая структура и растворимость. Согласно исследованиям, инсулин в кристаллической форме действует в течение 36 часов, а в аморфной гораздо быстрее – 12-16 часов. [2]

Форма кристаллов. Например, такое вещество как стрептоцид может находиться в виде игольчатых кристаллов, пластинок или крупных удлиненных призм. Испытаниями доказано, что наиболее выраженным терапевтическим эффектом обладает удлиненная форма, в виде призм. [2]

Вспомогательные вещества. Влияние на лекарственный препарат оказывает не только природа внесённых вспомогательных веществ, но и их количество. В тех лекарственных формах, которые содержат большое число вспомогательных веществ, этот фактор оказывает наибольшее влияние. К таким лекарственным формам относятся таблетки, мази, суппозитории и др. Например, использование лактозы и сахарозы в таблетках папаверина гидрохлорида и дибазола повышает скорость высвобождения активной субстанции из таблеток, а кальция карбоната – снижает и оказывает некоторый пролонгирующий эффект.

Вспомогательные вещества, находящиеся в составе лекарственного препарата, могут взаимодействовать с АФС с образованием различных типов связей. Это может привести к полной потере фармакологической активности, а также к ускорению или замедлению всасывания лекарственных веществ.

Лекарственная форма. Выбор подходящей лекарственной формы позволяет:

- получить максимальный терапевтический эффект, при этом оказывая минимальное побочное действие;
- способствовать пролонгации лекарственных веществ;
- понизить у пациента уровень возможных аллергических реакций;
- устранить нежелательные физико-химические свойства лекарственного вещества.

Фармацевтическая технология. Практически доказано, что способ получения ЛП напрямую влияет на стабильность лекарственного вещества в процессе хранения и потребления, также на скорость высвобождения из ЛФ, интенсивность всасывания и его терапевтическую эффективность. [1]

Также на биодоступность лекарственного препарата влияют большинство операций, относящихся к стадии получения – измельчение, грануляция, сушка, прессование, растворение, фильтрование, стерилизация и другие.

Выбранная фармацевтическая технология производства препарата во многом обуславливает его качество, в том числе и терапевтическую эффективность. При этом именно в производственных процессах сосредоточены различные явления, которые могут привести к появлению терапевтически неадекватных препаратов.

При изготовлении твёрдых лекарственных форм могут применяться всевозможные технологии получения, вспомогательные вещества различных групп и используемое оборудование. И все они в какой-то мере могут вызывать изменения активности препарата.

Наиболее распространенной стадией технологического процесса производств таблеток является влажная грануляция. Данная технология включает в себя сушку увлажнённой смеси, при которой происходят изменения свойств будущих таблеток – растворения, прочности и дисперсности. При использовании технологии влажной грануляции могут возникать процессы,

вызывающие деструкцию вещества – например, окисление, гидролиз или изомерия. [1]

Например, при получении таблеток ацетилсалициловой кислоты при использовании метода влажной грануляции происходит разложение и выделение салициловой кислоты. Часто влажная грануляция приводит к деструкции многих антибиотиков, а так же способствует «цементации» таблеток (например – парацетамол, анальгин, амидопирин). [3]

В процессе получения таблеток на таблеточных прессах очень важна такая характеристика, как усилие давления прессования. Она влияет на способность таблетки распадаться и растворяться, т.е. высвобождать лекарственные вещества, а также на физико-химические свойства ЛП – прочность.

Следовательно, при изготовлении ЛП очень важно подобрать факторы с учетом их влияния на активность лекарственного препарата и все возможные побочные реакции у пациентов. В производстве следует применять только такие лекарственные субстанции и вспомогательные компоненты, а также технологические процессы, которые обеспечивают получение терапевтически адекватных препаратов с требуемой активностью. [1]

1.2 Применение математического планирования для подбора оптимальных условий эксперимента

При проведении научных экспериментов и технологических расчетов широко применяется функциональное моделирование, наряду с субстанционным (изготовление физического образца материала) и структурно-имитационным (имитация взаимодействия структурных элементов системы) моделированием. Результатом функционального моделирования является получение математической функции, которая описывает поведение объекта исследования, абстрагируясь от внутренней структуры вещества.

В качестве объекта исследования может выступать действующий промышленный объект, полупромышленная опытная установка и физическая модель. Внешними по отношению к объекту воздействия оказываются переменные трех видов:

- наблюдаемые и управляемые исследователем входы (x_1, x_2, \dots, x_k) – технологические факторы. К ним также относятся технические и организационные факторы;
- наблюдаемые и неуправляемые входы (v);
- ненаблюдаемые и неуправляемые входы (u).

На рисунке 1.1 указана схема воздействия на объект для переменных перечисленных видов и ряд выходов u_i . Входы типа v_i и u_i являются помехами, поскольку воздействуют на объект независимо от исследователя. На оказываемые воздействия объект исследования реагирует путем изменения параметров своего состояния, называемых откликами.

Таким образом, отклик – это количественная величина, которая характеризует процесс или свойство объекта исследования.

Фактор – переменная и количественно описывающая способ внешнего воздействия на объект исследования, которая предположительно влияет на отклик системы.

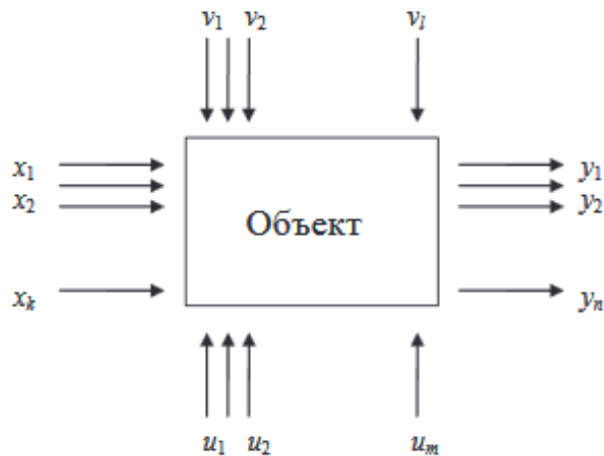


Рисунок 1.1 – Схема воздействия на объект управляемых переменных (x_i) и помех (v_i, u_i)

Под экспериментом часто понимают метод изучения, с помощью которого в условиях наблюдаемых и управляемых исследуются действительные явления и процессы. Эксперимент в таком случае служит для проверки гипотез.

Существует несколько классификаций эксперимента. Наиболее распространённой классификацией является та, по которой эксперименты подразделяются на активный и пассивный эксперимент.

В пассивном эксперименте экспериментатор не вмешивается в работу объекта, т.е. не изменяет факторы, а только следит за тем, чтобы физические или иные параметры эксперимента в процессе случайных колебаний не выходили за установленные требованиями пределы, и регистрирует их значения и получаемые результаты. Также опытные данные для получения математической модели процесса, используя регрессионный, корреляционный или дисперсионный анализы.

При активном эксперименте экспериментатор сознательно по определенному плану варьирует факторы. При этом меняется не один, а сразу несколько факторов, и оценивается их влияние на процесс. Также производится сбор данных о реакции откликов на входные воздействия и производится статистическая обработка данных полученных результатов опытов. Активный эксперимент всегда подразумевает планирование. [4]

Схема любого эксперимента подразумевает следующие стадии:

- Формулировка цели эксперимента, выбор параметров и факторов влияния;
- Уточнение области изменения факторов;
- Построение плана эксперимента, который включает схему эксперимента, число опытов и порядок их проведения;
- Проведение опытов по утверждённому плану;
- Статистическая обработка результатов проведённого эксперимента;
- Интерпретация результатов эксперимента;
- Оптимизация эксперимента, используя соответствующие методы;
- Создание окончательной математической модели процесса в области оптимума.

Планирование эксперимента – это процедура выбора количества опытов и условий их проведения, которые необходимы и достаточны для решения задачи с требуемой точностью.

Основная цель планирования эксперимента в исследованиях – получение наилучших результатов, проводя при этом наименьшее число опытов. Задачами планирования эксперимента являются:

- Определение цели исследования и выработка научной гипотезы;
- Выбор значимых факторов влияния;
- Создание плана эксперимента, который позволит получить математическую модель процесса с наименьшим числом опытов;
- Поиск оптимальных условий проведения процесса с использованием методов оптимизации эксперимента. [5]

По цели эксперимент делится на качественный и количественный. Целью качественного эксперимента является установка факта существования явления как такового. Основная цель количественного эксперимента это сформировать математическую модель явления – систему соотношения между количественными характеристиками внешних воздействий и количественными характеристиками конечного явления.

Проводимый эксперимент считается перспективным, если:

- Объектом исследования в нём служат новые материалы, процессы, оборудование и конструкции;
- Проверяются теории, а также устанавливаются границы их применимости;
- Получаются точные количественные или новые качественные данные об известных свойствах процессов, материалов и конструкций.

При планировании математического эксперимента важно определить параметр, который нужно оптимизировать. Цель проводимого исследования должна быть четко сформулирована и обязательно допускать количественную оценку.

Зависимая переменная Y называется параметром оптимизации, а воздействующие на нее независимые переменные X_i – факторами влияния. Параметр оптимизации является откликом системы на воздействие внешних факторов, которые определяют поведение выбранной системы.

В ходе эксперимента строится математическая модель (1.1), которая представляет собой функцию отклика от независимых переменных – факторов, в каждом из опытов реализуется отклик параметра оптимизации.

$$Y = F(X_1, X_2, \dots, X_n), \quad (1.1)$$

Процедура выбора факторов должна проводиться очень тщательно, потому что хотя бы один пропущенный сильно влияющий фактор может привести к тому, что эксперимент бесполезен.

Факторы влияния могут быть количественными или качественными. Требования к факторам влияния:

- факторы должны полностью регулироваться исследователем – быть управляемы;
- для наиболее адекватного описания параметра оптимизации точность замера факторов должна быть высокой;

— факторы должны быть однозначны, это могут быть соотношения между компонентами, градиенты, скорости и др. Стоит выбирать легко варьируемые факторы;

— факторы должны быть легко совместимы между собой и их комбинации должны быть безопасны и осуществимы;

— факторы должны быть независимы друг от друга или линейно некоррелированы.

С точки зрения достижения цели, параметр оптимизации должен быть эффективным, универсальным (широко применяемым и всесторонне характеризующим объект), выражаться количественно и одним числом, статистически эффективным (легкость определения статистических моментов), иметь физический смысл, быть простым и легко вычисляемым, а также существовать для всех заданных состояний факторов. [4]

1.3 Основные стадии производства твердых лекарственных форм

В действующем производстве таблеток производятся следующие операции: просев сырья, взвешивание, смешивание и увлажнение компонентов смеси, сушка смеси, калибрование гранул, опудривание, таблетирование и обеспыливание, фасовка и упаковка.

✓ Просев сырья

В производстве лекарственных препаратов в фармацевтической промышленности широко используются порошкообразные активные субстанции и вспомогательные вещества. На качество массы для таблетирования и таблеток, оказывают влияние множество факторов. Одним из них является фракционный состав активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.

Просев применяется с целью получения необходимого для производства продукции сырья с частицами определённого фракционного состава.

В зависимости от свойств материала, подвергаемого просеиванию, применяются различные методы просеивания:

- механическое просеивание;
- воздушоструйное просеивание;
- звуковое просеивание. [6]

В фармацевтическом производстве основным методом просеивания является механическое просеивание – просев через сита. Чаще всего просев осуществляется на вибрационных ситах. Используемый в данном производстве тип вибросита представлен на рисунке 1.2.



Рисунок 1.2 – Вибросито: 1 – крышка; 2 – сетка на каркасе; 3 – патрубок разгрузки; 4 – корпус; 5 – вибровозбудитель (пространственная трехкомпонентная вибрация); 6 – рама; 7 – электродвигатель.

Вибросита могут использоваться с сетками с размером ячеек от 0,05 до 5 мм и более. Вибросита обеспечивают разделение сыпучих материалов на фракции с производительностью от 0,02 до 5 м³/ч.

Корпус вибросита выполнен из цилиндрических обечаек, которые собираются при помощи быстросъемных хомутов. Сетки, через которые просеивается материал, крепятся на каркасах, которые устанавливают между

обечаек корпуса. Такая конструкция оборудования позволяет при необходимости произвести быструю замену сеток или изменить их количество в зависимости от требуемой фракции. Резиновые уплотнения на загрузочном и разгрузочных патрубках, а также уплотнение в местах стыковки обечаек обеспечивают работу сита практически без пыли.

Вибросито может иметь от одной до четырёх просеивающих областей с сетками разного диаметра. Сырьё, которое попадает на сито, просеивается под действием силы тяжести, за счёт создаваемой вибрации, а также дополнительных резиновых шаров и пластиковых колец, расположенных под ситом.

Части материала, которые не прошли через сетки перемещаются к краю сита и высыпаются через специальные патрубки для крупной фракции материала.

Вибрационное движение сита создается при помощи двух маховиков эксцентрика, которые расположены на обоих концах вала двигателя. Вращение верхнего маховика создает вибрацию в горизонтальной плоскости – это позволяет перемещать просеиваемый материал от центра сита к краям. Вращение нижнего маховика создает вибрацию в вертикальной плоскости. При регулировке положения нижнего маховика относительно верхнего можно менять эффективность просеивания и амплитуду вибрации. [7]

✓ Взвешивание

Подготовка необходимого количества компонентов для производства ЛП осуществляется при помощи их взвешивания согласно заданию на производство. Для этого используют весы электронные платформенные. Массу каждого компонента измеряют отдельно с использованием какого-либо типа весов.

✓ Смешивание, грануляция и сушка

Структурная грануляция – образование округлых и однородных гранул за счёт воздействия тёплого воздуха на увлажнённую смесь. Виды структурной грануляции:

- грануляция распылительным высушиванием:

Для данного вида готовят раствор связующего вещества, подачу которого осуществляют через форсунки в камеру сушилки. Распылённые частицы раствора связующего вещества теряют влагу и образуют сферические пористые гранулы. Гранулы формы сфер имеют хорошую прессуемость и сыпучесть. Следует отметить, что данный вид грануляции подходит для веществ, которые не меняют свою структуру и свойства при высоких температурах;

- гранулирование в условиях псевдооживления:

Образование и увеличение гранул в псевдооживленном слое происходит за счет физических процессов, проходящих в сушилке-грануляторе: начальное образование гранулы при увлажнении раствором связующего вещества и слипание с последующей агломерацией. Все компоненты гранулируемой смеси, и образующиеся гранулы находятся в постоянном движении. Процессы, которые протекают в условиях псевдооживленного слоя, часто производятся в одной единице оборудования.

Гранулят, полученный методом гранулирования в псевдооживленном слое, имеет ряд преимуществ перед гранулятом, полученными другими методами. Такой гранулят имеет более сбалансированный гранулометрический состав, округлую форму гранул и лучшую сыпучесть. При контроле гранулометрического состава видно, что основная масса гранул имеет размер от 0,25 до 1,2 мм. Такой гранулометрический состав считается равномерным и способствует более стабильной работе таблеточных прессов. [8]

Сушка – процесс удаления влаги из материалов. Она является одной из наиболее значимых операций в технологии производства лекарственных препаратов на любой стадии процесса. Прежде всего, процесс сушки необходим для удаления влаги из увлажнённой смеси и доведения её до требуемых регламентом показателей. В процессе производства таблеток полученная смесь перед таблетированием должна иметь определённую остаточную влажность. Остаточная влажность для каждого препарата

подбирается индивидуально и должна быть оптимальной для того, чтобы процесс таблетирования протекал наилучшим образом, и качество готовой продукции соответствовало требованиям нормативной документации (НД).

Так, гранулы с высокой остаточной влажностью (недосушенные) обычно очень хорошо прессуются, но они будут прилипать к пресс-инструменту во время таблетирования и заполнять матрицу неравномерно (может привести к отклонениям по массе). Такие смеси часто требуют повышенного количества смазывающих веществ. Пересушенные же смеси обладают плохой прессуемостью, также полученные из такой смеси таблетки могут иметь неровные края, сколы и слоения.

Очень важно правильно подобрать способ сушки. Выбор может зависеть от свойств материала, который требуется высушить, условиями производства и его задачами. Зачастую требуется, чтобы высушенная смесь обладала хорошей сыпучестью и не слёживалась. Повышенная слёживаемость смеси значительно ухудшает технологические свойства – плохое автоматическое дозирование в матрицы, потребность в дополнительных скользящих веществах. [8]

Неправильно подобранное оборудование для сушки может привести к спеканию смеси, изменению цвета, ухудшению сыпучести высушенной смеси, неравномерному распределению остаточной влажности и деградации действующего вещества. Большинство этих недостатков можно избежать при использовании распылительных сушилок и при высушивании в псевдооживленном слое.

В производстве используется сушилка-гранулятор в псевдооживленном слое. Она позволяет объединить операции смешивания, сушки и гранулирования в одном оборудовании, что значительно сокращает время производства, количество персонала, занятого на обслуживании, а также существенно снижается количество потерь.

✓ Калибрование гранул

После операции сушки высушенную массу подвергают сухой грануляции для получения равномерного гранулометрического состава. Такие

массы для таблетирования не расслаиваются по фракциям, имеют хорошую сыпучесть, что обеспечивает равномерное дозирование в матрицы и стабильный вес таблеток.

В производстве применяют калибратор (рисунок 1.3). Принцип действия калибратора достаточно прост, а так же он позволяет минимизировать ручной труд и сократить время операции. После операции сушки телегу с продуктом прикрепляют к конусовидной системе гранулирования, поднимают и переворачивают. При этом высушенный гранулят подается в узел грануляции самостоятельно.



Рисунок 1.3 – Калибратор, общий вид

✓ Опудривание

Опудривание – операция, осуществляемая нанесением тонкоизмельченных вспомогательных веществ на поверхность гранулята. В процессе опудривания в массу для таблетирования вводят разрыхляющие, скользящие, смазывающие и другие вещества.

Скользкие вещества применяются для улучшения текучести гранул за счет уменьшения трения между частицами.

Для улучшения таких показателей качества, как распадаемость и растворение таблеток, используют разрыхлители. Они помогают таблетке разрушиться в жидкой среде, что позволяет частицам таблетки быстро растворяться для скорого для высвобождения действующего вещества.

Смазывающие вещества способствуют уменьшению силы трения между поверхностью таблетки и рабочей поверхностью пресс-инструмента.

✓ Таблетирование и обеспыливание

Таблетирование – это процесс получения таблеток из полученного гранулята под действием давления.

Существует два метода получения лекарственной формы – таблетки:

1. Прессование – прессование массы для таблетирования на таблеточных прессах с различной производительностью. Этот способ является основным.

2. Тритурационные таблетки или формование. Этот метод составляет всего 1-2% от общего объема производства таких лекарственных форм как таблетки. При использовании данного метода, таблетки формируют из увлажненной массы за счёт втирания в форму и последующую сушку. Основным отличием тритурационных таблеток от прессованных является то, что они не подвергаются действию давления и сцепление частиц осуществляется только в процессе высушивания. Это влияет на прочность тритурационных таблеток, они гораздо менее прочные по сравнению с прессованными.

Поэтому, метод тритурационного получения таблеток используют в том случае, если для массы для таблетирования невозможно или нежелательно применение давления. Это может быть важно, когда дозировка активного компонента слишком мала, а добавление большого количества вспомогательных веществ нецелесообразно. [9]

При изготовлении таблеток Эналаприл 10 мг целесообразнее использовать метод прессования по следующим причинам:

- Необходимость точной дозировки, а это при помощи метода прессования легко достичь;
- Данный препарат не содержит взрывоопасные и пожароопасные вещества, поэтому тритурационный метод не используется;
- Метод прессования более производительный;
- В производстве давление на материал не оказывает влияния на содержание веществ в таблетке.

Обеспыливание – процесс, который используется для удаления с поверхности таблеток мелкой пыли. Устройство обеспыливателей достаточно просто. Принцип действия заключается в том, что таблетки, которые выходят из таблеточного пресса, проходят через вращающиеся перфорированные диски, где подвергаются обдуву сжатым воздухом и тем самым очищаются от пыли, которая отсасывается пылесосом.

Фасовка и упаковка

Упаковка – все операции, включая фасовку и маркировку, которые необходимо пройти нерасфасованной продукции, чтобы стать готовой продукцией. [10]

Наиболее важным требованием, предъявляемым к упаковке ЛП, является защита продукции от воздействия внешних факторов – влага, свет, кислород воздуха и микробное обсеменение. Подбор и применение правильной упаковки позволяет предотвратить снижение качества препаратов в процессе хранения.

В настоящее время существует множество видов упаковки таких лекарственных форм как таблетки. Это может быть контурная безъячейковая упаковка (КБУ), контурная ячейковая упаковка (КЯУ), банки и флаконы из стекла, пластика и металла.

Выбор типа упаковки и упаковочных материалов производится на основании физико-химических свойств используемых для производства препарата компонентов.

В фармацевтическом производстве применяется несколько видов упаковки: первичная, вторичная, групповая и транспортная упаковка.

○ Первичная упаковка – это индивидуальная упаковка, в которой лекарственный препарат и материал упаковки производят непосредственный контакт. Первичная упаковка должна обеспечивать все необходимые условия для целостности препарата, а также продолжительного хранения без потери качественных характеристик. В последние годы для её производства применяются плёночные полимерные материалы – полипропилен, полиэтилен, поливинилхлорид и различные комбинированные плёнки на основе этих материалов.

Наибольшее распространение среди первичной упаковки получили плёночные контурные упаковки. Их получают на основе комбинированных материалов методом термосваривания: безъячейковая (ленточная, КБУ) и ячейковая (блистерная, КЯУ). Они более удобны при приеме лекарственного препарата потребителем и имеют привлекательный внешний вид.

Для КБУ широко применяются: ламинированная бумага, алюминиевая фольга и ламинированная полиэстером или нейлоном полимерная плёнка. Этот вид упаковки изготавливается путём термосваривания двух материалов на специальном оборудовании.

КЯУ состоит из двух основных элементов: плёнка из полимерного плёночного материала и термосвариваемая или самоклеящаяся плёнка для заклеивания ячеек после заполнения. На полимерной плёнке методом термоформования получают ячейки, которые заполняются таблетками. Для упаковки негигроскопичных таблеток наиболее распространён в использовании жесткий поливинилхлорид (ПВХ) толщиной 0,2-0,35 мм и более.

В качестве материала, предназначенного для закрывания ячеек с таблетками, обычно используют алюминиевую фольгу. С внешней стороны фольга покрыта лаком, а с внутренней стороны – термосклеивающимся слоем. Алюминиевая фольга непроницаема для паров воды и газов и хорошо предохраняет лекарственные препараты от проникновения запахов. В связи с

этим, упаковка, имеющая в качестве одного из слоев алюминиевую фольгу, отличается меньшей проницаемостью, а состоящая целиком из алюминиевой фольги – обеспечивает очень высокую герметичность.

Также у данного типа упаковки есть и недостатки. Основной недостаток – её неэкологичность. В связи удобством использования её для потребителя, по всему миру используется огромное количество такого вида упаковки, но мало где занимаются её повторной переработкой. Также стоит заметить, что плёнка ПВХ при существенном повышении температуры выделяет в окружающую среду хлор и другие отравляющие вещества.

- Вторичная упаковка предназначена для защиты целостности первичной упаковки с таблетками, а также для размещения полных сведений о продукте. На вторичной упаковке печатается текст о способе применения ЛП и QR код, позволяющий отследить полную информацию о продукте. В качестве вторичной упаковки обычно применяются картонные пачки, в которые помещаются лекарственные препараты, расфасованные в КЯУ. Вторичная упаковка защищает первичные упаковки от влияния внешних факторов и создает дополнительную герметизацию.

- Групповая упаковка – блок пачек, формируемый на упаковочном оборудовании, сформированный упаковкой продукции в термоусадочную пленку или бумагу.

- Транспортная упаковка – это упаковка в транспортную тару, в которой готовая продукция будет доставлена к точкам реализации. Очень важно обеспечить необходимые потребительские свойства упаковки: она должна удобно перемещаться, обязательно содержать информацию о хранении и приеме средства, важным фактором является контроль первого открытия.

Одним из немаловажных факторов для упаковки любого типа является иметь привлекательный внешний вид.

1.4 Контроль качества лекарственных препаратов

На фармацевтическом предприятии контроль качества является частью надлежащей производственной практики, которая связана с отбором проб, подготовки пробы к анализу (пробоподготовки), спецификациями и проведением испытаний, а также с процедурами организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. Разрешения должны гарантировать, что фактически проведены все необходимые испытания и что готовая продукция не будет допущена к реализации до тех пор, пока качество не будет признано удовлетворительным. [10]

Цель контроля качества – не допустить к реализации продукцию, которая не соответствует требованиям, установленным нормативной документацией – регистрационному досье, протоколу клинических исследований и спецификации на продукцию.

В РФ стандартами на лекарственные средства (ЛС) являются фармакопейные статьи (ФС), технические условия (ТУ), регламентирующие их качество, а также производственные регламенты, нормирующие технологию производства. ФС – нормативные документы, которые определяют комплекс норм качества и методы определения. Эти документы обеспечивают постоянную и одинаковую эффективность и безопасность ЛС, а также повторяемость их производства независимо от серии.

Основным и обязательным документом, который нормирует качество выпускаемых в РФ лекарственных средств, является Государственная фармакопея (ГФ). ГФ это сборник обязательных общегосударственных стандартов, в которых указаны требования к получению и нормы качества ЛС. Требования, указанные в ГФ, являются обязательными для всех предприятий, которые изготавливают, хранят, контролируют качество и применяют ЛС.

На фармацевтическом предприятии существует несколько подразделений, отвечающих за контроль качества выпускаемой продукции. Это департаменты контроля качества и обеспечения качества.

Департамент контроля качества (ДКК) осуществляет фармацевтический контроль всех стадий производственного процесса – начиная от входного контроля активных субстанций и вспомогательных веществ, контроль непосредственно в процессе производства, контроль качества готовой продукции, а также контроль продукции на стабильность (рисунок 1.4).

Согласно Правилам надлежащей производственной практики, контроль качества никогда не ограничивается лабораторными работами и обязательно должен быть вовлечен в принятие любых решений, касающихся качества продукции. основополагающим принципом для удовлетворительной работы подразделения контроля качества является его независимость от производства.

Следовательно, контроль качества на производстве включает в себя контроль поступающего на предприятие сырья, контроль полупродуктов в ходе технологического процесса и контроль готовых лекарственных форм при приёмке на склад, а также в процессе отслеживания стабильности.

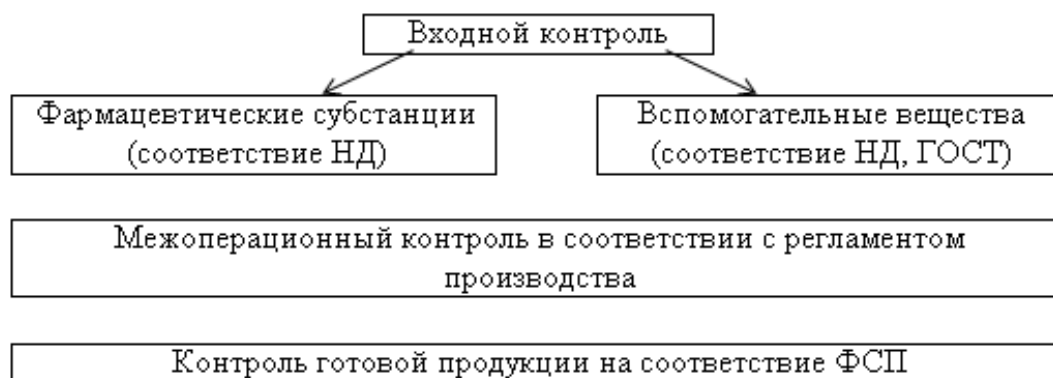


Рисунок 1.4 – Виды фармацевтического контроля в производстве лекарственных средств

Контроль качества готовых таблеток проводят согласно требованиям ГФ XIV «Таблетки» [6]. Показатели, по которым проводится контроль качества:

- органолептические свойства;

- средняя масса таблеток и отклонение в массе;
- распадаемость, истираемость;
- растворение;
- определение талька, аэросила;
- механическая прочность таблеток;
- количественное содержание лекарственных веществ в таблетках;
- однородность дозирования;
- микробиологическая чистота.

Фармацевтическая продукция, не соответствующая требованиям ФСН и НД считается некачественной и выбраковывается.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика сырья, материалов, готового продукта

2.1.1 Характеристики готовой продукции производства

В производстве готовых лекарственных форм используется в виде эналаприла малеат (соль малеиновой кислоты). Фармацевтическая субстанция эналаприла малеат имеет следующую структуру:

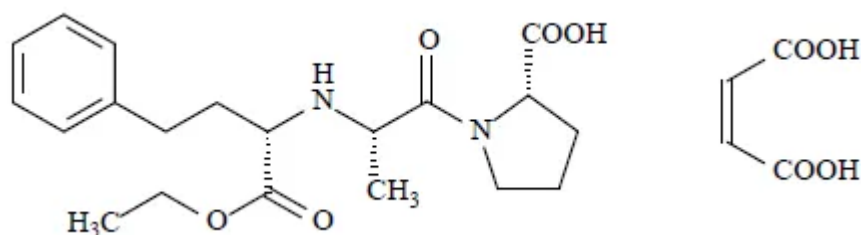


Рисунок 2.1 – Структура фармацевтической субстанции эналаприла малеат

Систематическое название (ИЮПАК): (2S)-1-((2S)-2-{[(1S)-3-Фенил-1-(этоксикарбонил)пропил]амино}пропаноил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (2Z)-бут-2-ендиоат (1:1)

Эналаприл, таблетки 10 мг, применяемые в качестве лекарственного препарата, выпускают по ФСП ЛСР-001800/07. [11]

Торговое наименование: Эналаприл Реневал

Регистрационный номер: ЛСР-001800/07 от 30.07.2007 г.

Код АТХ: С09АА02

Состав на одну таблетку:

Активное вещество:

Эналаприла малеат (Чжэцзян Хуахай Фармасьютикал Ко.Лтд, Китай,
Чжэцзян Чанмин Фармасьютикал Ко.Лтд, Китай [12]) — 0,0100 г

Вспомогательные вещества:

Крахмал картофельный (ГОСТ Р 53876-2010 [13]) — 0,0155 г

Кальция стеарат (ТУ 6-09-4233-76 [14]) — 0,0010 г

Повидон низкомолекулярный (ФСП 42-0345-4368-03 [15]) — 0,0035 г

Лактоза (сахар молочный) (ГОСТ 33567-2015[16]) — 0,0700 г

Показатели качества таблеток Эналаприл 10 мг, должны соответствовать требованиям ФСП ЛСР-001800/07, представлены ниже в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Показатели качества таблеток Эналаприл 10 мг

Показатели	Нормы	Методы
Описание	Таблетки белого цвета, плоскоцилиндрические с фаской, с маркировкой «R» на одной стороне или без нее. По внешнему виду должны соответствовать ГФ XIV [6]	ГФ XIV [6] Визуальный
Подлинность	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы	ВЭЖХ
	Инфракрасный спектр субстанции, снятый в суспензии с вазелиновым маслом, в области частот от 4000 до 400 см ⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца эналаприла малеата.	ИК-спектр
Средняя масса и однородность по массе	В соответствии с требованиями	ГФ XIV [6]
Распадаемость	Не более 15 минут	ГФ XIV [6]
Посторонние примеси	Примесь RRT 1,10 (эналаприлат) – не более 1,0% Любой единичной неидентифицированной примеси – не более 0,3% Сумма неидентифицированных примесей – не более 1,0% Сумма примесей – не более 2,0%	ВЭЖХ
Количественное определение	Содержание C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₅ (эналаприл малеата) должно быть от 0,0092 до 0,0108 г, считая на среднюю массу таблетки	ВЭЖХ
Микробиологическая чистота	Категория 3А	ОФС.1.2.4.0002.15 [17]

Упаковка. В соответствии с ФСП ЛСР-001800/07:

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной по ГОСТ 25250-88 и фольги алюминиевой по ГОСТ 745-2003, ТУ 9467-002-14404190-2003, ТУ 1811-002-45094918-97 или бумаги упаковочной по ТУ 6-00-00205133-61-96 [18-22].

По 2, 4 контурные ячейковые упаковки с таблетками с маркировкой «R» с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89 [23].

Контурные ячейковые упаковки с таблетками без маркировки «R» с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку.

Групповая упаковка в соответствии с ГОСТ 17527-2014 [24].

Маркировка. В соответствии с требованиями ФЗ №61 от 12.04.2010 [25] и ФСП ЛСР-001800/07 [11].

Первичная упаковка лекарственного препарата. На контурной ячейковой упаковке указывают торговый знак, торговое наименование лекарственного препарата, дозировку, «АПФ ингибитор», номер серии, срок годности (в случае вложения 2, 4 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток в пачку).

На контурной ячейковой упаковке указывают предприятие-изготовитель, страну производителя, город, товарный знак, торговое наименование лекарственного препарата, лекарственную форму с указанием количества таблеток в упаковке, дозировку, «Способ применения: согласно инструкции по применению», условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», условия отпуска, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штрих-код.

Вторичная упаковка. На пачке указывают товарный знак, торговое наименование лекарственного препарата, международное непатентованное наименование (не указывают при совпадении с торговым наименованием), «АПФ ИНГИБИТОР», лекарственную форму с указанием дозировки и

количества таблеток в упаковке, «для приема внутрь», «Показания: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии)», «Способ применения: согласно инструкции по применению», «В состав препарата входит лактозы», условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», условия отпуска, предприятие-изготовитель, страну производителя, город, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штрих-код, изображают дизайнерские рисунки.

На этикетки транспортной тары (групповой упаковки) указывают товарный знак, товарное наименование лекарственного препарата, международное непатентованное наименование (не указывают при совпадении с торговым наименованием), лекарственную форму с указанием дозировки и количества таблеток в упаковке, количество упаковок, условия хранения, предприятие-изготовитель, страну производителя, юридический и фактический адрес, телефон/факс, регистрационный номер, номер серии, срок годности, манипуляционные знаки.

На этикетки транспортной тары (групповой упаковки) дополнительно указывают логотип фирмы, изображают дизайнерский рисунок (в случае вложения 2, 4 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток в пачку).

На этикетке транспортной тары (групповой упаковки) дополнительно указывают логотип фирмы, изображают дизайнерский рисунок (в случае вложения 2, 4 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток в пачку).

На этикетке транспортной тары (групповой упаковки) дополнительно указывают «R» – в случае упаковки таблеток с маркировкой «R». Допускается наносить «R» в поле штрих-кода или отдельным стикером на транспортной таре.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90 [26].

Хранение. В сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности. 3 года.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензин превращающего фермента ингибитор.

Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии); профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомным нарушением функции левого желудочка (в составе комбинированной терапии).

2.1.2 Характеристики сырья и материалов

Все используемые для получения таблеток Эналаприл 10 мг вспомогательные материалы и сырьё приведены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Характеристика компонентов лекарственного препарата и вспомогательных материалов

Наименование	Обозначение НТД	Сорт или артикул	Основные показатели	Примечание
1	2	3	4	5
А) Сырьё:				
Эналаприла малеат, субстанция	ФС.2.1.0045.15 [27]	Фармакопейный	<p>Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко растворим в метаноле и диметилформамиде, растворим в спирте 96 %, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе. Температура плавления от 142 до 147°С.</p> <p>Потеря в массе при высушивании не более 1,0%. Сульфатная зола не более 0,1%.</p> <p>Тяжелые металлы не более 0,001%.</p> <p>Содержит не менее 98,5 % и не более 101,5 % эналаприла малеата $C_{20}H_{28}N_2O_5 \times C_4H_4O_4$ в пересчете на сухое вещество. рН от 2,0 до 3,0</p> <p>Микробиологическая чистота – категория 2.2 Субстанции синтетического происхождения для производства нестерильных лекарственных препаратов, ОФС.1.2.4.0002.15 [17]</p>	Получение таблеток Эналаприл 10 мг

Продолжение таблицы 2.2:

1	2	3	4	5
<p>Крахмал картофельный</p>	<p>ГОСТ Р 53876-2010 [13]</p>	<p>сорт «Экстра»</p>	<p>Белый порошок с кристаллическим блеском. Практически нерастворим в холодной воде и 96% спирте. рН от 5,0 до 8,0. Массовая доля влаги 17-20%. Потеря в массе при высушивании не более 20,0%. Массовая доля общей золы в пересчете на сухое вещество не более 0,30%. Количество крапин на 1 дм² поверхности крахмала при рассмотрении невооруженным глазом не более 40 штук. Присутствие металломагнитных примесей не допускается. Сульфатная зола не более 0,6%. Микробиологическая чистота – категория 4.2, ОФС.1.2.4.0002.15 [17]</p>	<p>Получение массы для таблетирования</p>
<p>Поливинилпирролидон низкомолекулярный (ПВП)</p>	<p>ФСП 42-0345-4368-03 [15]</p>	<p>Фармакопейный</p>	<p>Белый или слегка желтоватый порошок со слабым специфическим запахом, гигроскопичен. Легко растворим в воде, спирте 95% и хлороформе, практически нерастворим в эфире. Содержание воды должно быть не более 6,0%. рН 3,0-7,0. Прозрачность и цветность раствора по ФС 42-1194-98. Микробиологическая чистота – категория 4.2, ОФС.1.2.4.0002.15 [17]</p>	<p>Приготовление раствора связующего вещества</p>

Продолжение таблицы 2.2:

1	2	3	4	5
Лактозы моногидрат	ГОСТ 33567-2015 [16]	Фармакопейный	<p>Белый, однородный по всей массе, кристаллический, свободно пересыпающийся порошок.</p> <p>Легко растворим в воде, практически нерастворим в 96% спирте.</p> <p>рН от 5,0 до 8,0.</p> <p>Массовая доля влаги 4,5-5,5%.</p> <p>Потеря в массе при высушивании не более 0,5%.</p> <p>Сульфатная зола не более 0,1%.</p> <p>Микробиологическая чистота – категория 4.2, ОФС.1.2.4.0002.15 [17]</p>	Получение массы для таблетирования
Стеарат кальция	ТУ 6-09-4233-76 [14]	Фармакопейный	<p>Мелкий белый или почти белый кристаллический порошок.</p> <p>Практически нерастворим в воде и этаноле.</p> <p>Хлориды не более 0,1%.</p> <p>Сульфаты не более 0,3%.</p> <p>Кадмий не более 3 ppm.</p> <p>Свинец не более 10 ppm.</p> <p>Никель не более 5 ppm.</p> <p>Потеря в массе при высушивании не более 6,0%.</p> <p>Микробиологическая чистота – категория 4.2, ОФС.1.2.4.0002.15 [17]</p>	Получение массы для таблетирования
Вода очищенная	ФС.2.2.0020.15 [28]	—	<p>Бесцветная жидкость, прозрачная, без запаха и вкуса. рН от 5,0 до 7,0.</p> <p>Сухой остаток не более 0,001%. Аммоний не более 0,00002 %. Алюминий. Не более 0,000001 %. Тяжелые металлы. Не более 0,00001 %. Хлориды - не должно быть опалесценции.</p> <p>Сульфаты - не должно быть помутнения.</p> <p>Микробиологическая чистота - категория 3.2, ОФС.1.2.4.0002.15 [17]</p>	Приготовление раствора связующего вещества и массы для таблетирования

Продолжение таблицы 2.2:

1	2	3	4	5
Б) Вспомогательные материалы:				
Клей поливинилацетатный или дисперсия ПВА	ТУ 2342-033-45860602-2011 [29], ГОСТ 18992-80 [30]	—	Не проверяется	Для приклеивания этикеток
Моющие и дезинфицирующие средства	ТУ 2383-018-52662802-2002 [31], ГОСТ 177-88 [32], ТУ 9392-031-00203306-1997 [33], ТУ 9392-00-41547288-2002 [34], ТУ 9392-008-46842767-2009 [35], ГОСТ 9805-84 [36]	—	Наличие свидетельства государственной регистрации продукции	Санитарная подготовка помещений, вспомогательного инвентаря и оборудования
Лента липкая «скотч»	ГОСТ 20477-86 [37]	—	Не проверяется	Для оклеивания коробок картонных
Прокладки из гофрокартона	ГОСТ 9347-74 [38]	—	Внешний вид по ГОСТ 9347-74	Для упаковки пачек
Бумага оберточная	ГОСТ 8273-75 [39]	Марка А, Д	Соответствие ГОСТ 8273-75	Упаковка таблеток
Бумага писчая	ГОСТ 18510-87 [40]	Марка А, Б	Соответствие ГОСТ 1851087	Инструкции
Бумага этикеточная	ГОСТ 7625-86 [41]	-	Соответствие ГОСТ 7625-86	Этикетки
Картон для потребительской тары	ГОСТ 7933-89 [23]	Марка А, тип хром-эрзац	Соответствие ГОСТ 7933-89	Упаковка таблеток
Пленка поливинилхлоридная	ГОСТ 25250-88 [18]	Марка ЭП-73	Соответствие ГОСТ 25250-88	Для фасовки таблеток
Пленка полиэтиленовая из ПВД, прозрачная	ГОСТ 10354-82 [42]	Пищевая	Соответствие ГОСТ 10354-82	Упаковка таблеток

Продолжение таблицы 2.2:

1	2	3	4	5
Спирт этиловый	ГОСТ 5962-67 [43]	-	Соответствие ГОСТ 5962-67	Обработка оборудования и инвентаря
Фольга алюминиевая печатная лакированная	ГОСТ 745-79 [44]	-	Соответствие ГОСТ 745-79	Для фасовки таблеток
Этикетки самоклеящиеся	ГОСТ 8273-75 [39]	-	Соответствие ГОСТ 8273-75	Для упаковки таблеток
Ящик из картона гофрированного	ГОСТ 9142-90 [45], ГОСТ 34033-2016 [46]	-	Соответствие ГОСТ 9142-90, ГОСТ 34033-2016	Для упаковки пачек
Сетка проволочная тканная (для сит)	ГОСТ 3826-82 [47]	-	1. Соответствие ГОСТ 3826-82 2. Номинальный размер стороны ячейки в свету 1,5 мм	Приготовление массы для таблетирования
Ткань для сит из капроновых нитей	ГОСТ 4403-91 [48]	25К	Соответствие ГОСТ 4403-91	Приготовление массы для таблетирования
Ткань полиэфирная фильтровальная (для рукавных фильтров)	ТУ 8388-001-50363891-00 [49]	86003	Внешний вид по ТУ 8388-001-50363891-00	Приготовление массы для таблетирования

Сырьё, перед тем как попасть в производственный цех проходит обязательный входной контроль, который проводится специалистами департамента контроля качества. После контроля необходимых показателей и подтверждения их соответствия выдаётся паспорт входного контроля.

2.2 Принцип действия и устройство сушилки-гранулятора в псевдооживленном слое FBG-500E

Сушилка-гранулятор в кипящем слое FBG-500E разработана для использования в фармацевтической и пищевой промышленности. Сушилка FBG-500E осуществляет следующие стадии производства: перемешивание исходных компонентов, увлажнение смеси, грануляцию и сушку.

Для создания псевдооживленного слоя создаётся тёплый поток воздуха, который проходит снизу вверх. Воздушный поток всасывается при помощи вентилятора, фильтруется при помощи блока подготовки воздуха, нагревается, и попадает в бункер, тем самым создавая псевдооживленный слой для загруженного материала, происходит перемешивание при помощи воздуха. Раствор связующего вещества и сжатый воздух по отдельности поступают в камеру грануляции через форсунку, происходит распыление жидкости в виде маленьких капель, тем самым порошкообразный материал увлажняется и склеивается, за счёт чего формируются пористые гранулы.

Горячий воздушный поток одновременно осуществляет сушку смеси, частицы сухой смеси улавливаются при помощи мешочных фильтров – левого и правого. Камеры левого и правого мешочного фильтра начинают поочередно вибрировать для очищения, после использования фильтры продолжают действовать, тем самым осуществляя равномерное и быстрое перемешивание и сушку, получая гранулы.

После окончания подачи раствора связующего вещества происходит только сушка полученных гранул до заданной влажности. При необходимости используется охлаждение массы для таблетирования. Операции перемешивания, гранулирование и сушка осуществляются в одной емкости (камера гранулирования) в закрытом состоянии.

Сушилка-гранулятор FBG-500E состоит из следующих основных узлов, представленных на рисунке 2.2.

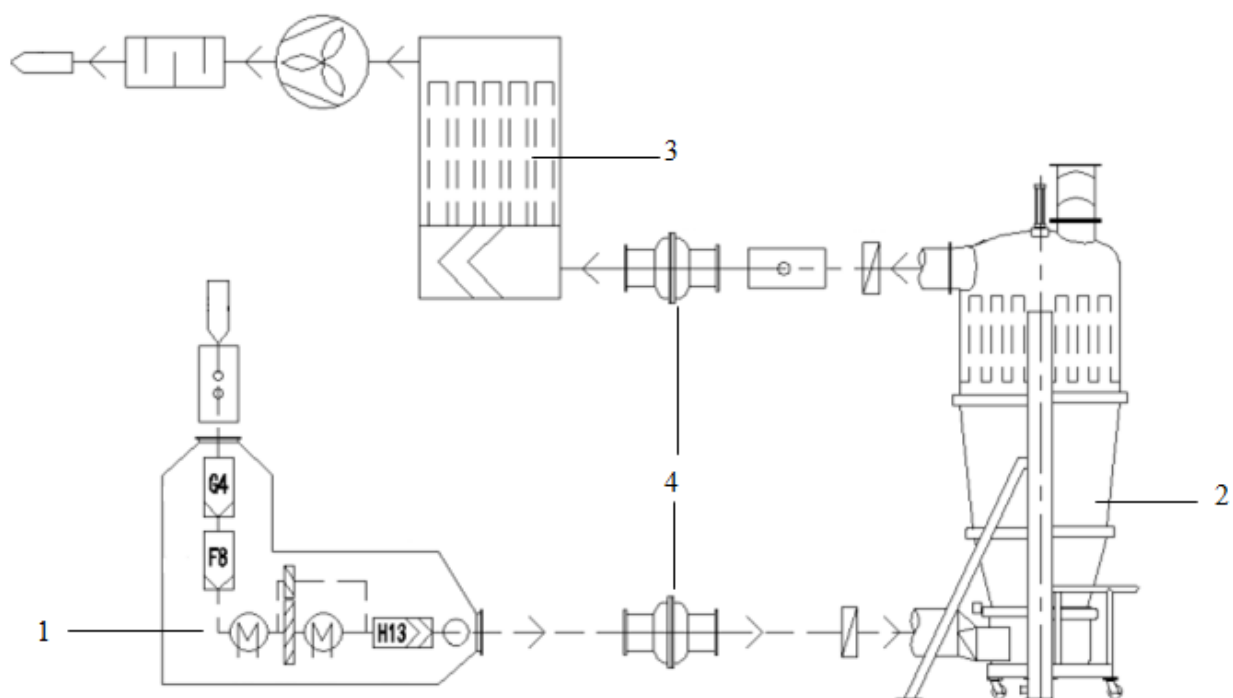


Рисунок 2.2 – Общий вид сушилки-гранулятора FBG-500E

1 – система подготовки воздуха; 2 – камера гранулирования; 3 – пылеуловитель; 4 – трубопровод.

Система подготовки воздуха, изображенная на рисунке 2.3, осуществляет очистку и нагрев воздуха, и подает его в камеру гранулирования. Она представляет собой L-образный корпус из нержавеющей стали, внешняя поверхность которого отполирована.

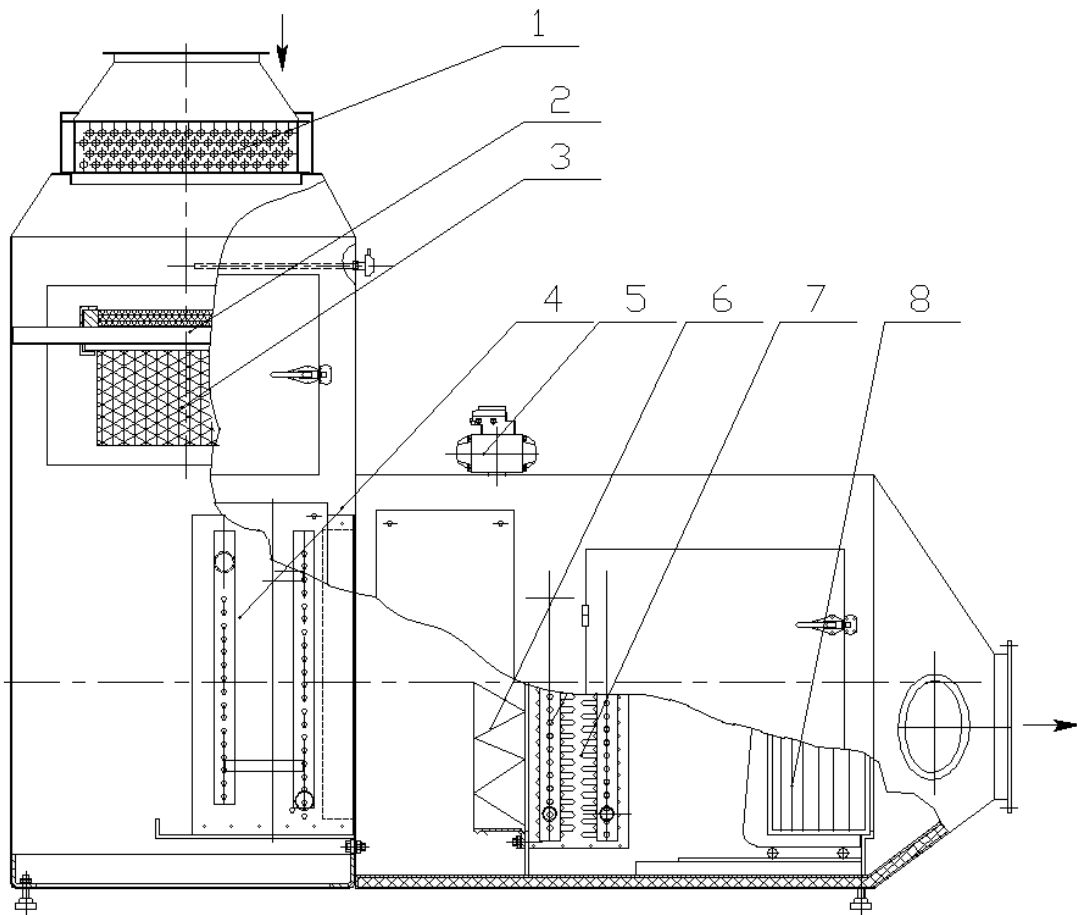


Рисунок 2.3 – Система подготовки воздуха.

1 – электрический теплообменник; 2 – фильтр грубой очистки G4; 3 – фильтр тонкой очистки H8; 4 – охладитель (осушитель); 5 – позиционер клапана; 6 – многопластинчатый воздушный клапан; 7 – паровой теплообменник; 8 – высокоэффективный фильтр H13.

В системе обработки воздуха установлен позиционер 5, управляющий многопластинчатым воздушным клапаном 6, который перемешивает горячий воздух с холодным. Он позволяет осуществлять регулирование холодного и горячего потока воздуха, поступающего в камеру гранулирования, тем самым являясь одним из факторов, влияющих на эффект сушки. В качестве воздуха, необходимого для оборудования, используется обычный воздух, он проходит через фильтры грубой G4 (2) и тонкой очистки H8 (3), нагревается при помощи парового теплообменника 7 до температуры $\sim 90^{\circ}\text{C}$, затем он проходит через высокоэффективный фильтр H13 (8). Фильтры грубой и тонкой очистки, а также высокоэффективный фильтр легко снимаются и заменяются. Далее

воздух поступает в камеру гранулирования, где осуществляет нагрев сырья. Подводящие и выводящие воздух в камеру гранулирования трубопроводы выполнены из нержавеющей стали, внутренняя поверхность которых отполирована. Трубопровод также включает в себя фланцы, уплотнительные кольца и другие соединяющие детали. На подводящем воздухопроводе установлен предохранительный разрывной клапан и клапан регулирования температуры подаваемого воздуха.

Внешний вид сушилки-гранулятора в кипящем слое FBG-500E представлен на рисунке 2.4. Сушилка-гранулятор состоит из фильтрационной камеры 1, камеры распыления 2, бункера для сырья 3 и основания 4. Между каждым технологическим узлом установлено уплотнение из пищевого силикона для обеспечения герметичности системы.

Во время работы формируется столб из потока горячего воздуха, который движется снизу вверх. От верхней расширенной части до нижней части бункера образовывается зона низкого давления; материал под действием напора воздуха преодолевает силы тяжести и движется из зоны высокого давления в зону низкого давления снизу вверх, в самом конце материал опускается вниз. Внутри камеры гранулирования совершается кругооборот материала похожий на фонтан. Над областью кипящего слоя начинается распыление связующего вещества. Распыление происходит при помощи перистальтического насоса. Под действием чистого сжатого воздуха связующее вещество распыляется, склеивая порошкообразное вещество и формируя кристаллообразные пористые гранулы. В камере гранулирования установлены измерительные приборы для измерения и управления температурой и дифференциальным давлением технологического процесса гранулирования в камере.

Подача раствора связующего вещества производится с помощью перистальтического насоса. Раствор связующего вещества, находящийся в реакторе с контролируемой температурой рубашки, с помощью насоса подаётся

по силиконовому шлангу на форсунку, откуда под давлением распыляется на «кипящую» смесь.

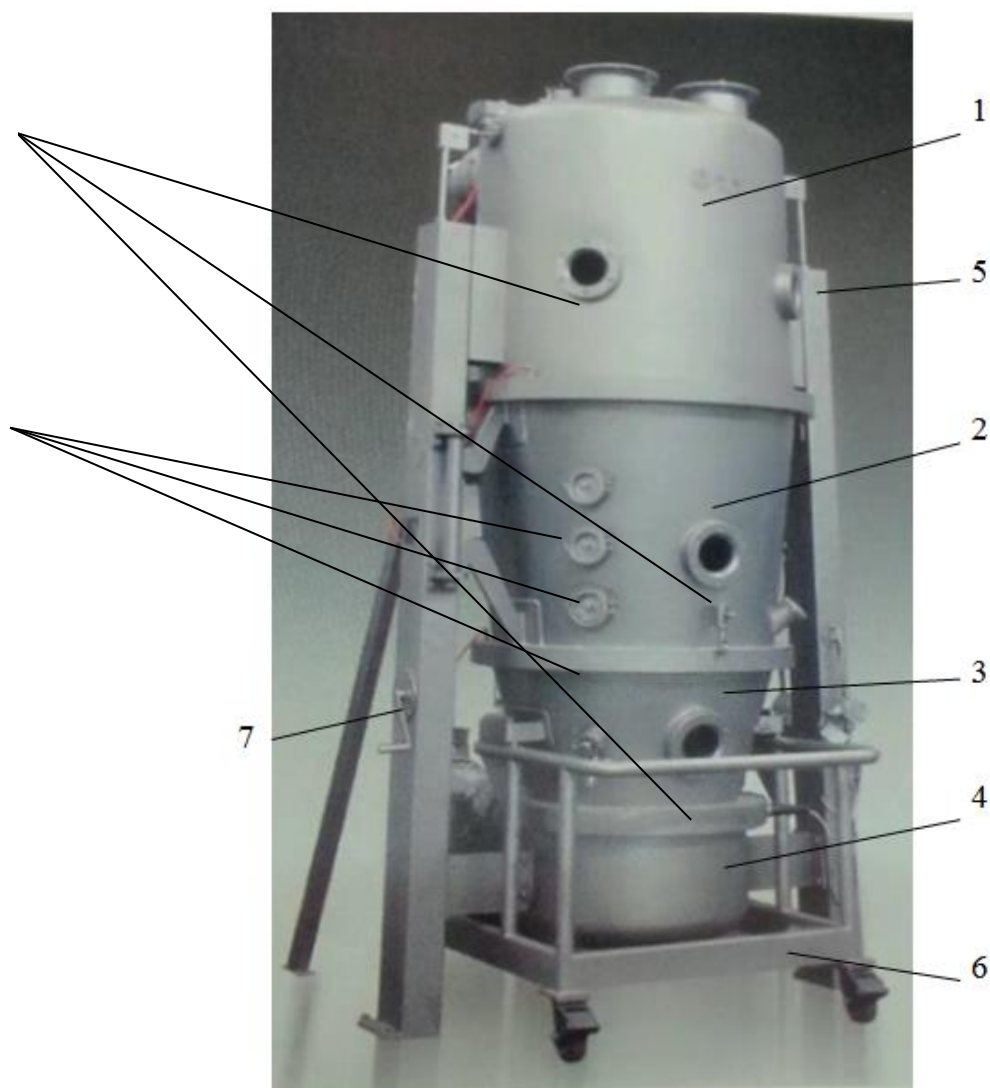


Рисунок 2.4 – Внешний вид сушилки-гранулятора в кипящем слое FBG-500E: 1 – фильтрационная камера; 2 – камера распыления; 3 – бункер для сырья; 4 - основание; 5 – стойка; 6 – тележка; 7 – рукоятка лебедки; 8 – смотровые окна; 9 – монтажные отверстия для форсунок.

Камера грануляции имеет три монтажных отверстия для форсунок – они находятся на разной высоте от основания колонны, что позволяет регулировать объём получаемой загрузки и производить препараты с различной насыпной массой сухих компонентов.

Сушилка-гранулятор оснащена датчиками температуры – один из них установлен на основании сушилки-гранулятора, он измеряет температуру подаваемого в камеру воздуха; второй датчик подсоединяется к бункеру для сырья и измеряет температуру смеси в процессе. Третий датчик находится на выходном трубопроводе за фильтрационными камерами, измеряет температуру выходящего воздуха. Все данные отображаются на экране монитора.

Бункер для сырья выполнен в форме усеченного конуса и оборудован следующим вспомогательным оборудованием: смотровым окном, датчиком температуры для измерения температуры материала и ручным пробоотборником. Стационарная пластина распределения воздушного потока бункера для сырья состоит из двухслойного сита с диаметром ячеек 0,089 мм из нержавеющей стали, и перфорированной пластины в нижней части, конструкция легко демонтируется. Бункер для сырья установлен на тележке 6 (рисунок 2.4), которая ставится и убирается вручную. Выгрузка сырья осуществляется вручную под наклоном. Тележка может свободно перемещаться, и оборудована двумя парами поворотных колес.

Камера распыления 2 (рисунок 2.4) выполнена в виде обратного конуса, установлена на стойке, может вращаться при помощи оси вращения. Также как и в бункере для сырья, камера распыления оборудована двумя смотровыми окнами диаметром 150 мм, во время работы можно включить взрывозащищенную лампу (с задней стороны камеры распыления) для более удобного наблюдения за технологическим процессом. В корпусе на разной высоте имеется несколько монтажных отверстий для форсунок 9, при установке форсунок настраивается высота в соответствии с технологическими требованиями.

Фильтрационная камера имеет цилиндрическую форму, продольная перегородка в середине цилиндра разделяет фильтрационную камеру на 2 части. Два рукавных фильтра и воздушные подушки по отдельности установлены в каждой части камеры, образуя независимую конструкцию фильтрации. Мешочные фильтры выполнены из антистатической

фильтровальной ткани, они обладают большой фильтровальной площадью, их верхняя часть соединена с устройством встряхивания фильтров, нижняя часть соединена с уплотнительным устройством. Встряхивание рукавных фильтров осуществляется за счет двух пневмоцилиндров.

Сушилка-гранулятор FBG500E разработана для использования в пищевой и фармацевтической промышленности. Она осуществляет производственные операции: перемешивание компонентов смеси, грануляцию и сушку. В таблице 2.3 приведены основные технические характеристики.

Таблица 2.3 – Основные технические характеристики

Параметр	Значение
Габаритные размеры (Д×Ш×В), мм	100×459×1450
Объём, л	500
Производительность, кг/партия	65-190
Диапазон регулировки температуры, °С	Комнатная ~ 110
Расход сжатого воздуха, м ³ /ч	≥ 98
Давление сжатого воздуха, Мпа	0,5-0,7
Производственная влажность, %	≤ 2
Расход пара, кг/ч	330
Мощность вытяжного вентилятора, кВт	37
Мощность электрического нагрева, кВт	50
Уровень шума, дБ	≥ 75
Источник питания	АС: 380В / 50Гц
Условия эксплуатации	
Температура, °С	5-40
Относительная влажность, %	≤ 50 при 40°С
Давление воздуха, кПа	86-106

Основными особенностями сушилки-гранулятора FBG-500E является:

- функциональное модульное проектирование, облегчающее установку, наладку и обслуживание;
- для управления оборудованием используется сенсорный экран с доступным интерфейсом, на экране отчетливо видна информация;
- высокая степень автоматизации, необходимо один раз установить параметры и оборудование будет автоматически выполнять грануляцию и сушку;

- при критических отклонениях параметров, опасных для оборудования или процесса, оборудование автоматически переключится на безопасный автоматический режим, позволяя избежать аварии и получения несоответствующей продукции без остановки процесса;

- есть возможность автоматического сбора соответствующих протоколов о работе оборудования, позволяет отслеживать и официально засвидетельствовать процесс;

- весь процесс происходит в замкнутом пространстве, отсутствует загрязнение пылью и разбрызгивание жидкости, машина является высококачественным и высокоэффективным оборудованием.

5 ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ

Оценка коммерческой ценности разработки является необходимым условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов. Это важно для разработчиков, которые должны представлять состояние и перспективы проводимых научных исследований.

Необходимо понимать, что коммерческая привлекательность научного исследования определяется не только превышением технических параметров над предыдущими разработками, но и тем, насколько быстро разработчик сумеет найти ответы на такие вопросы – будет ли продукт востребован рынком, какова будет его цена, каков бюджет научного проекта, какой срок потребуется для выхода на рынок и т.д.

Таким образом, целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является определение перспективности и успешности научно-технического исследования, оценка его эффективности, уровня возможных рисков, разработка механизма управления и сопровождения конкретных проектных решений на этапе реализации.

Для достижения обозначенной цели необходимо решить следующие задачи:

- организовать работы по научному исследованию;
- осуществить планирование этапов выполнения исследования;
- оценить коммерческий потенциал и перспективность проведения научного исследования;
- рассчитать бюджет проводимого научно-технического исследования;
- произвести оценку социальной и экономической эффективности исследования.

5.1 Предпроектный анализ

5.1.1 Сегментирование рынка и потенциальные потребители

Данный проект направлен на изучение оптимальных условий получения таблеточного гранулята при производстве Эналаприл 10 мг в связи с изменением аппаратурной схемы производства таблеток на «ПФК Обновление».

Препарат Эналаприл 10 мг является одним из препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Эналаприл в основном применяют для лечения высокого артериального давления, хронической сердечной недостаточности, а также при некоторых проблемах с почками, вызванных сахарным диабетом. Активный метаболит – эналаприлат – базовый препарат для лечения осложнённых гипертонических кризов при отсутствии противопоказаний. Механизм действия и профиль безопасности эналаприла хорошо изучены, эффективность клинически апробирована, в связи с чем данный препарат входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.

Производством данного препарата занимается ряд предприятий на территории РФ, а так как спрос на данный препарат велик, на «ПФК Обновление» производится оптимизация процесса получения. Потенциальными потребителями продукции являются, в первую очередь жители Сибирского Федерального округа, а также других регионов, поскольку продукция «ПФК Обновление» поставляется практически во все субъекты РФ.

5.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Поскольку рынок находится в постоянном движении, детальный анализ технологических схем производства, существующих на сегодняшний день, проводится регулярно и систематически. Анализ конкурирующих технических

разработок с позиции ресурсоэффективности дает возможность оценить эффективность данного проекта по сравнению с предприятиями-конкурентами, а также определить рациональность увеличения мощности существующей схемы получения таблеток Эналаприл 10 мг на «ПФК Обновление».

В таблице 5.1 приведена оценка конкурентов, где Φ – ТС, разработанная в данном проекте, K_1 – ТС, используемая на «ПФК Обновление» на сегодня.

Таблица 5.1 – Оценочная карта для сравнения конкурентных технологических схем (ТС)

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентоспособность	
		B_{Φ}	B_{K1}	K_{Φ}	K_{K1}
1	2	3	4	6	7
Технические критерии оценки ресурсоэффективности					
1. Повышение производительности труда	0,1	4	3	0,4	0,3
2. Удобство в эксплуатации	0,05	4	4	0,2	0,2
3. Помехоустойчивость	0,1	4	4	0,4	0,4
4. Энергоэкономичность	0,2	4	3	0,8	0,6
5. Надежность	0,1	5	5	0,5	0,5
6. Уровень шума	0,05	3	3	0,15	0,15
7. Безопасность	0,1	5	5	0,5	0,5
8. Потребность в ресурсах	0,1	4	3	0,4	0,3
9. Функциональная мощность	0,1	4	3	0,4	0,3
10. Простота эксплуатации	0,1	4	4	0,4	0,4
Итого	1	41	37	4,15	3,65

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_i, \quad (5.1)$$

где K – конкурентоспособность научной разработки;

B_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i -го показателя.

Расчет коэффициента конкурентоспособности:

$$K = \frac{K_{\Phi}}{K_{K1}} = \frac{4,15}{3,65} = 1,14$$

Коэффициент конкурентоспособности больше 1, то есть предлагаемый проект является конкурентоспособным.

5.1.3 SWOT-анализ

SWOT-анализ применяется для исследования внешней и внутренней среды проекта. Анализ проводится в 3 этапа.

Первый этап SWOT анализа заключается в идентификации сильных и слабых сторон проекта, определения перспектив и рисков при реализации проекта, которые проявляются или могут проявиться в его внешней среде.

1. Сильные стороны проекта характеризуют его конкурентоспособность. Сильные стороны – это ресурсы или преимущества проекта, которые могут использоваться для эффективного достижения поставленных целей в условиях конкуренции. Сильные стороны проекта рассматривают как с позиции руководства организации, реализующей проект, так и с позиции исполнителей. Для выявления сильных сторон проекта оценивают такие критерии:

- Степень технического преимущества в сравнении с конкурентами;
- Компетенции исполнителей проекта;
- Близость проекта к завершению и время вывода в эксплуатацию.

2. Слабые стороны – это ресурсы или преимущества, которыми организация, реализующая проект не располагает. Это недостатки или какие-либо ограничения проекта, которые препятствуют эффективному достижению поставленных целей и которые не используются для достижения поставленных целей в условиях конкуренции.

Для определения слабых сторон проекта также оценивают ряд критериев:

- Степень технического несовершенства, нехватки ресурсов, недостатка компетенций исполнителей;
- Потенциал модернизации.

3. Возможности проекта – это выгодные в каком-либо плане (экономически, технически, социально) ситуации, возникающие при

реализации проекта и позволяющие организации поднять свой рейтинг на рынке. При оценке возможностей проекта изучают ряд факторов:

— Наличие свободной ниши или слабой конкурентной активности в соответствующем сегменте рынка.

Анализ этого фактора необходимо производить систематически, поскольку благоприятные возможности могут появляться в разное время по ряду причин:

- Технологическая модернизация и изменения на рынках;
- Изменение курса политики Правительства РФ в отношении соответствующей отрасли;

- Повышение/понижение уровня жизни населения, изменение социальных стандартов.

— Уровень рыночных возможностей;

— Наличие и уровень спроса у потенциальных потребителей.

4. Угрозы проекта – неблагоприятные ситуации, тенденции или изменения при реализации проекта, носящие разрушительный или угрожающий характер для его конкурентной позиции на рынке сегодня или в перспективе. В качестве угрозы могут выступать риски, ограничения или нехватка ресурсов и компетенций, которые могут повлечь за собой вред или ущерб организации, реализующей проект.

Для выявления угроз проекта необходимо проанализировать следующие факторы:

— Степень соответствия проекта современному уровню технологического прогресса;

— Потенциал модернизации проекта;

— Наличие разного рода препятствий для успешной реализации проекта (финансовых, законодательных, социальных);

— Необходимость использования новых стандартов и инструкций в организации.

На втором этапе SWOT анализа необходимо выявить соответствие сильных и слабых сторон проекта внешним условиям окружающей среды. Соответствия или несоответствия помогают выявить необходимость проведения стратегических изменений.

Итоговая матрица SWOT анализа представлена в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Итоговая матрица SWOT анализа

	<p>Сильные стороны проекта: С1.Экономичность и энергоэффективность технологии. С2. Наличие необходимого оборудования С3.Наличие финансирования С4.Квалифицированный персонал С5.Сформированный рынок сбыта С6.Отсутствие необходимости использовать новые стандарты и инструкции</p>	<p>Слабые стороны проекта: Сл1.Увеличение закупок сырья Сл2.Увеличение нагрузки на персонал Сл3.Увеличение энергозатрат</p>
<p>Возможности: В1. Использование совмещенных ТС и инфраструктуры «ПФК Обновление» В2. Появление дополнительного спроса на продукт В3. Расширение рынка сбыта В4. Снижение таможенных пошлин на фарм.субстанцию</p>	<p>При появлении дополнительного спроса на продукт у предприятия есть возможность обеспечить предложение в необходимом количестве</p>	<p>При появлении дополнительного спроса на продукты расширения рынка возрастает объём закупок сырья, а также увеличиваются затраты на производство</p>
<p>Угрозы: У1. Развитая конкуренция технологий производства У2. Ограничения на экспорт технологии У3. Введение дополнительных государственных требований к сертификации продукции</p>	<p>Создание конкурентоспособного проекта в связи с наличием необходимого оборудования и финансирования; В случае введения дополнительных требований к сертификации продукции высокая квалификация персонала и достаточное финансирование проекта значительно ускорит процесс</p>	<p>При возможном введении дополнительных требований при регистрации продукции увеличится нагрузка на персонал, участвующий в производстве</p>

5.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации

Готовность проекта к коммерциализации можно оценить при помощи ряда критериев. Бланк оценки готовности данного проекта к коммерциализации представлен в таблице 5.3.

При проведении анализа по таблице, по каждому показателю ставится оценка по пятибалльной шкале. При оценке степени проработанности научного

проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта. Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объеме теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Таблица 5.3 – Бланк оценки готовности проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1	Определен имеющийся научно-технический задел	4	4
2	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	4	4
3	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	4
4	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	5	5
5	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	4	2
6	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	2	2
7	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	4	3
8	Разработан бизнес-план коммерциализации разработки	2	1
9	Определены пути продвижения разработки на рынок	4	4
10	Разработана стратегия (форма) реализации разработки	5	4
11	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	3	2
12	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	4	4
13	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	3	3
14	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	2
15	Проработан механизм реализации научного проекта	4	4
	ИТОГО БАЛЛОВ	55	48

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

$$B_{\text{сумм}} = \sum B_i, \quad (5.2)$$

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

B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ равно 55, что говорит о том, что разработка является перспективной, а уровень имеющихся знаний у разработчика выше среднего. Основными лимитирующими факторами, снижающими общую оценку готовности к коммерциализации, является бизнес-план и проработка вопросов финансирования коммерциализации данного проекта на «ПФК Обновление».

5.1.5 Методы коммерциализации результатов проекта

Для коммерциализации результатов данного проекта предлагается использовать инжиниринг – вид коммерческих операций, предполагающих предоставление на договорной основе одной стороной, именуемой разработчиком, другой стороне, именуемой заказчиком, комплекса или отдельных наименований инженерно-технических услуг, связанных с проектированием и разработкой усовершенствованных технологических процессов.

5.2 Инициация проекта

В ходе инициации проекта идентифицируются первоначальные цели проекта и основное содержание работы, а также рассчитываются первоначальные финансовые затраты.

В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются

внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта.

5.2.1 Цели и результат проекта

Для работы над проектом необходимо выявить заинтересованные стороны, которые будут влиять на результат работы. Для данного проекта заинтересованные группы представлены в таблице 5.4. Также приведены первоначальные цели и ожидаемые результаты проекта (таблица 5.5).

Таблица 5.4 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
Научный руководитель	Проведение математического моделирования процесса, проведение опытных загрузок с использованием новой аппаратной схемы, определение оптимальных параметров подготовки таблеточной смеси. Внедрение усовершенствованной ТС на «ПФК Обновление»
Магистрант	

Таблица 5.5 – Цели и результат проекта

Цели проекта	Изучение факторов, влияющих на технологический процесс производства лекарственных препаратов, рассмотрение технологического процесса производства лекарственного препарата Эналаприл 10 мг с описанием технологической схемы производства и расчёт факторов, оказывающих влияние на получение готового продукта.
Ожидаемые результаты проекта	Оптимизированная усовершенствованная технологическая схема производства таблеток Эналаприл 10 мг, готовая к внедрению в технологический цикл «ПФК Обновление»
Критерии приемки результата проекта	Подтверждение значимости выявленных факторов, влияющих на технологический процесс производства
Требования к результату проекта	Требование:
	Увеличение мощности производства таблеток Эналаприл 10 мг
	Подтверждение значимости выявленных факторов, влияющих на технологический процесс производства
	Экономическая целесообразность внедрения разработанной технологической схемы

5.2.2 Рабочая группа проекта

На данном этапе работы определена рабочая группа данного проекта, роль каждого участника в данном проекте, а также функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте (таблица 5.6)

Таблица 5.6 – Рабочая группа проекта

№ п/п	Фамилия И.О. место работы, должность	Функции в проекте	Основные обязанности
1	Чернова А.П., к.х.н., доцент	Руководитель проекта	Осуществляет поэтапное планирование проекта; контролирует сроки выполнения работ по проекту
2	Бондаренко Д.С, магистрант	Исполнитель проекта	Выполняет проект
3	Рыжакина Т.Г., к.э.н., доцент, консультант раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Консультант	Оказывает методическую помощь при работе над разделом «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» в магистерской диссертации
4	Романцов И.И., к.т.н., доцент, консультант раздела «Социальная ответственность»	Консультант	Оказывает методическую помощь при работе над разделом «Социальная ответственность»
5	Асадуллина Л.И, консультант – лингвист	Консультант	Оказывает методическую помощь при работе над переводом одной из глав магистерской диссертации на иностранный язык

5.2.3 Ограничения и допущения проекта

В качестве ограничений проекта выступают факторы, которые ограничивают степени свободы участников проекта, а также «границы проекта» - параметры проекта или его результата, которые не будут реализованы на данном этапе исследования.

Таблица 5.7 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
Бюджет проекта	805 000 руб.
Источник финансирования	«ПФК Обновление»
Сроки проекта	01.09.2020 – 31.05.2021
Дата утверждения плана управления проектом	01.04.2021
Дата завершения проекта	01.06.2021
Прочие ограничения и допущения*	Не имеются

Таким образом, определены в рамках инициации проекта начальные цели и финансовые ресурсы, заинтересованные стороны проекта, действия которых направлены на достижение общего результата. Также проведен анализ всех ограничительных факторов данной работы.

5.3 Планирование управления научно-техническим проектом

Планирование научного проекта состоит из процессов определения цели работы и разработки последовательности действий, требуемых для достижения определенных целей.



Рисунок 5.1 – Иерархическая структура работ по проекту

5.3.1 Контрольные события проекта

Контрольные точки работы представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Контрольные события проекта

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат
1	Изучение литературных источников	01.09.2019-01.11.2019	Составление литературного обзора
2	Проведение подготовительных работ	01.11.2019-01.02.2020	Проведение предварительных расчетов и обоснований
3	Работа над магистерской диссертацией	01.02.2020-31.03.2021	Проведение математического моделирования процесса, проведение опытных загрузок с использованием новой аппаратной схемы
		01.04.2021-01.06.2021	Написание магистерской диссертации

5.3.2 План проекта

Для планирования научного проекта необходимо построить календарный план проекта. Календарный план данного проекта отображен в таблице 5.9.





Таблица 5.9 – Календарный план проекта

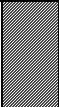



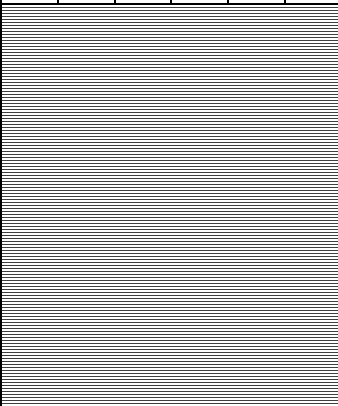
Основные этапы	№ раб.	Содержание работ	Дата начала	Дата окончания	Состав участников (ФИО ответственных исполнителей)
1	2	3	4	5	6
Проведение научно-исследовательских работ					
Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	01.12.2020	10.12.2020	Чернова А.П.
Выбор направления исследований	2	Поиск и изучение научной литературе по теме проекта	01.12.2020	20.12.2020	Чернова А.П.
	3	Выбор направления исследований	20.12.2020	30.12.2020	Бондаренко Д.С, Чернова А.П.
	4	Составление календарного плана работ по проекту	20.12.2020	30.12.2020	Бондаренко Д.С.

Продолжение таблицы 5.9:

1	2	3	4	5	6
Теоретические и экспериментальные исследования	5	Изучение факторов, влияющих на технологический процесс производства лекарственных препаратов, рассмотрение технологического процесса производства лекарственного препарата	01.01.2021	01.03.2021	Бондаренко Д.С.
	6	Проведение математического моделирования процесса, проведение опытных загрузок с использованием новой аппаратной схемы, определение оптимальных параметров подготовки таблеточной смеси	01.03.2021	31.03.2021	Бондаренко Д.С.
Обобщение и оценка результатов	7	Подведение итогов работы	31.03.2021	10.04.2021	Бондаренко Д.С.
	8	Оценка полученных результатов	10.04.2021	15.04.2021	Чернова А.П., Бондаренко Д.С.
	9	Определение целесообразности проведения данного исследования	10.04.2021	15.04.2021	Чернова А.П.
Проведение ОКР					
Разработка технической документации	10	Сбор данных для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	15.04.2021	30.04.2021	Бондаренко Д.С.
	11	Оформление экономической части диссертации	20.04.2021	30.04.2021	Бондаренко Д.С., Рыжакина Т.Г.
Оформление отчета по НИР, комплектация документации по ОКР	12	Составление пояснительной записки	01.05.2021	31.05.2021	Бондаренко Д.С.
	13	Процесс рецензирования	01.06.2021	07.06.2021	Рецензент
	14	Процедура предзащиты магистерской диссертации	07.06.2021	12.06.2021	Бондаренко Д.С.
	15	Защита магистерской диссертации	16.06.2021	16.06.2021	Бондаренко Д.С.

Таблица 5.10 – Календарный план-график проведения НИОКР

 - Руководитель
  - Исполнитель
  - Консультант по экономической части
  - Рецензент

№ работ	Вид работы	Исполнители	Т, кал. дн.	Продолжительность выполнения работ																				
				декабрь			январь			февраль			март			апрель			май			июнь		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	2	3	4	5			6			7			8			9			10			11		
1	Составление и утверждение технического задания	Руководитель	10																					
2	Поиск и изучение материалов по теме	Исполнитель	20																					
3	Выбор направления исследований	Руководитель, исполнитель	11																					
4	Календарное планирование работ по теме	Исполнитель	11																					
5	Изучение факторов, влияющих на технологический процесс производства лекарственных препаратов, рассмотрение технологического процесса производства лекарственного препарата	Исполнитель																						

Продолжение таблицы 5.10:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11										
6	Проведение математического моделирования процесса, проведение опытных загрузок с использованием новой аппаратной схемы, определение оптимальных параметров подготовки таблеточной смеси	Исполнитель																		
7	Подведение итогов работы																			
8	Оценка полученных результатов	Руководитель, исполнитель																		
9	Определение целесообразности проведения данного исследования	Руководитель																		
10	Сбор данных для выполнения раздела «Финансовый менеджмент»	Исполнитель																		
11	Оформление экономической части диссертации	Исполнитель, консультант																		
12	Составление пояснительной записки	Исполнитель																		
13	Процесс рецензирования	Рецензент																		

Продолжение таблицы 5.10:

1	2	3	4	5			6			7			8			9			10			11			
14	Процедура предзащиты магистерской диссертации	Исполнитель																							
15	Защита магистерской диссертации	Исполнитель																							

5.4 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения.

5.4.1 Сырье, материалы, покупные изделия (за вычетом отходов)

В этом разделе включаются затраты на сырьевые материалы, комплектующих полуфабрикатов и изделий, необходимых для выполнения работы. Потребность сырьевых материалов определяется по количеству их расхода.

Таблица 5.11 – Сырье, материалы, комплектующие изделия и покупные полуфабрикаты

Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
ПК AcerExtensa EM2610	1	25999	25999
19.5" Монитор Acer K202HQLb	1	5099	5099
ПереходникFinePower Molex - SATA 15pin x2	1	90	90
КабельFinePower HdTms300 HDMI - HDMI	2	550	1100
Шлейф FinePower SATA - SATA	2	150	300
КабельпитанияCablexpert CEE 7/7 - IEC 320 C5	1	250	250
Мышь проводная TrustMaxTrackсерый	1	590	590
Клавиатура SvenStandart 303	1	490	490
Коврик Defender Silver opti-laser	1	250	250
ПО MicrosoftWindows 10 Home	1	7990	7990
ПО "Office 365 Персональный" + "Kaspersky Internet Security"	1	2290	2290
Память USB Flash SanDisk Cruzer Switch 8 ГБ	2	499	998
Портативный маршрутизатор TP-LINK M5350	1	2399	2399
Сетевой фильтр DEXP Optimus 418	1	350	350
Принтерструйный HP DeskJet Ink Advantage 2029	1	4999	4999
Бумага для принтера А4, пачка	2	300	600
Электроэнергия, кВт*ч	140	2,56	358,4
Итого			54152,4

5.4.2 Расчет фонда заработной платы

Основная заработная плата

В данном разделе включена основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, которые участвуют в выполнении работы по магистерской теме. Расходы по заработной плате определяются исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок в НИ ТПУ. Расчет основной заработной платы сводится в таблице 5.12.

Таблица 5.12 - Расчет основной заработной платы

№ п/п	Наименование этапов	Исполнители по категориям	Трудоемкость, чел.-дн.	Зарплата, приходящаяся на один чел.-дн., руб.	Всего заработная плата по тарифу (окладам), руб.
1	Руководитель	Доцент, к.х.н.	30	2159,37	64781,10
2	Исполнитель	Магистрант	183	1221,27	223492,54
3	Консультант по экономической части	Доцент, к.т.н.	8	2159,37	17274,96
4	Консультант по охране труда	Доцент, к.т.н.	8	2159,37	17274,96
ИТОГО					322823,56

Зарплата:

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (5.3)$$

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

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб}, \quad (5.4)$$

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

$T_{\text{раб}}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб.дн.;

$Z_{\text{дн}}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}, \quad (5.5)$$

где $Z_{\text{м}}$ – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 24 раб.дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

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

$F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб.дн.

Таблица 5.13 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Исполнитель	Консультант по экономической части	Консультант по охране труда
Календарное число дней	365	365	365	365
Количество нерабочих дней				
- выходные дни	52	52	52	52
- праздничные дни	14	14	14	14
Потери рабочего времени				
- отпуск	48	48	48	48
- невыходы по болезни	0	0	0	0
Действительный годовой фонд рабочего времени	247	247	247	247

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_{\text{м}} = Z_{\text{б}} \cdot (k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) \cdot k_{\text{р}}, \quad (5.6)$$

где $Z_{\text{б}}$ – базовый оклад, руб.;

$k_{\text{пр}}$ – премиальный коэффициент (определяется Положением об оплате труда);

$k_{\text{д}}$ – коэффициент доплат и надбавок;

$k_{\text{р}}$ – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Таблица 5.14 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	$Z_{б, руб.}$	$k_{пр}$	k_d	k_p	$Z_m, руб$	$Z_{дн}, руб.$	$T_p, раб.дн.$	$Z_{осн}, руб.$
Руководитель	26300	0,3	0,2	1,3	51285	2159,37	30	64781,10
Исполнитель (м.н.с.)	14874,45	0,3	0,2	1,3	29005,18	1221,27	183	223492,54
Консультант по экономической части	26300	0,3	0,2	1,3	51285	2159,37	8	17274,96
Консультант по охране труда	26300	0,3	0,2	1,3	51285	2159,37	8	17274,96
ИТОГО								322823,56

Дополнительная заработная плата

В данную статью включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде (в среднем – 12 % от суммы основной заработной платы).

$$Z_{доп} = Z_{осн} \cdot k_{доп}, \quad (5.7)$$

где $k_{доп}$ – коэффициент дополнительной зарплаты;

$Z_{осн}$ – основная заработная плата, руб.

Таблица 5.15 – Дополнительная заработная плата участников проекта

Зарплата	Руководитель	Исполнитель	Консультант по экономической части	Консультант по охране труда
Основная зарплата	64781,10	223492,54	17274,96	17274,96
Дополнительная зарплата	7773,73	26819,11	2072,00	2072,00
Итого по статье $C_{зп}$				361560,40

5.4.3 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

В данной статье расходов отражаются обязательные отчисления, установленные законодательством Российской Федерации.

$$Z_{внеб} = k_{внеб} \cdot (Z_{осн} + Z_{доп}), \quad (5.8)$$

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

На 2021 г. в соответствии с НК РФ (часть вторая)" от 05.08.2000 N 117-ФЗ (ред. от 01.04.2020) (с изм. и доп., вступ. в силу с 18.04.2020) установлен

размер страховых взносов равный 30%. Однако, поскольку место выполнения данной работы является учреждением, осуществляющим образовательную и научную деятельность, ставка отчислений на уплату во внебюджетные фонды составляет 27,1%.

Таблица 5.16 – Отчисления во внебюджетные фонды

Налогоплательщик	Основная заработная плата, руб.	Дополнительная заработная плата, руб.	Отчисления во внебюджетные фонды, руб.
Руководитель	64781,10	7773,73	19662,36
Исполнитель	223492,54	26819,11	67834,48
Консультант по экономической части	17274,96	2072,00	5243,03
Консультант по охране труда	17274,96	2072,00	5243,03
ИТОГО			97982,89

5.4.4 Накладные расходы

В статью накладных расходов включаются затраты на управление и хозяйственное обслуживание: содержание, эксплуатация и ремонт оборудования, производственного инструмента и инвентаря, зданий и т.д.

$$C_{\text{накл}} = k_{\text{накл}} \cdot (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \quad (5.9)$$

где $k_{\text{накл}}$ – коэффициент накладных расходов (80%).

$$C_{\text{накл}} = 0,8 \cdot 36150,4 = 289248,32 \text{ руб.}$$

Таблица 5.17 – Итоговые затраты на проект

Статьи	Сумма, руб.
Сырье и материалы	54152,40
Основная заработная плата	322823,56
Дополнительная заработная плата НПП	38736,84
Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	97982,89
Накладные расходы	289248,32
Итого плановая себестоимость, руб.	802944,01

5.5 Организационная структура проекта

Для данного проекта наиболее подходящей является проектная организационная структура (таблица 5.18). Проектные структуры, как правило, используются в случаях, когда возникает необходимость осуществления организационных проектов комплексного характера, охватывающих, с одной стороны, решение широкого круга специализированных технических, экономических, социальных вопросов, а с другой – деятельность различных функциональных подразделений. К организационным проектам относят любые процессы целенаправленных изменений в системе, например реконструкцию производства, разработку и освоение новых видов продукции и технологических процессов, строительство объектов.

Таблица 5.18 – Выбор организационной структуры научного проекта

Критерии выбора	Функциональная	Матричная	Проектная
Степень неопределенности условий реализации проекта	Низкая	Высокая	Высокая
Технология проекта	Стандартная	Сложная	Новая
Сложность проекта	Низкая	Средняя	Высокая
Взаимозависимость между отдельными частями проекта	Низкая	Средняя	Высокая
Критичность фактора времени (обязательства по срокам завершения работ)	Низкая	Средняя	Высокая
Взаимосвязь и взаимозависимость проекта от организаций более высокого уровня	Высокая	Средняя	Низкая

5.6 Матрица ответственности

Для распределения ответственности между участниками проекта формируется матрица ответственности (таблица 5.19).

Степень участия в проекте описывается следующим образом:

- Ответственный (О)– лицо, отвечающее за реализацию этапа проекта и контролирующее его ход.

- Исполнитель (И) – лицо (лица), выполняющие работы в рамках этапа проекта.
- Утверждающее лицо (У) – лицо, осуществляющее утверждение результатов этапа проекта (если этап предусматривает утверждение).
- Согласующее лицо (С) – лицо, осуществляющее анализ результатов проекта и участвующее в принятии решения о соответствии результатов этапа требованиям.

Таблица 5.19 – Матрица ответственности

Этапы проекта	Руководитель /Доцент НОЦ Н.И. Кижнера	Исполнитель /Магистрант	Консультант раздела «Социальная ответственность»	Консультант раздела «Финансовый менеджмент»
Разработка технического задания	О,И	-	-	-
Выбор направления исследования	О	И	-	-
Теоретические и экспериментальные исследования	О,С	И	-	-
Обобщение и оценка результатов	О,С,У	И	-	-
Разработка технической документации	О	И	С,У	С,У
Оформление отчета по НИР, комплектация документации по ОКР	О,С,У	И	-	-

5.7 План управления коммуникациями проекта

План управления коммуникациями отражает требования к коммуникациям со стороны участников проекта. Для данного проекта плана управления коммуникациями представлен в таблице 5.20

Таблица 5.20 – План управления коммуникациями

№ п/п	Какая информация передается	Кто передает информацию	Кому передается информация	Когда передает информацию
1	Статус проекта	Исполнитель проекта	Руководителю проекта	Ежемесячно
2	Обмен информацией о текущем состоянии проекта	Исполнитель проекта	Руководителю проекта	Еженедельно (четверг)
3	Документы и информация по проекту	Исполнитель	Руководителю проекта и консультантам	Не позже утвержденных сроков
4	Замечания и комментарии к работе	Руководитель проекта и консультанты	Исполнителю проекта	В течение недели после получения материалов
5	Отчет о выполнении всех контрольных точек проекта	Исполнитель проекта	Руководителю проекта	За две недели до назначенной даты защиты проекта

5.8 Реестр рисков проекта

На пути реализации проекта могут возникнуть разного рода риски, представляющие опасность того, что поставленные цели проекта могут быть не достигнуты полностью или частично. Полностью избежать риска практически невозможно, но снизить их угрозу можно, уменьшая действие неблагоприятных факторов. Возможные риски представлены в таблице 5.21

Таблица 5.21– Реестр рисков

Риск	Вероятность наступления (1-5)	Влияние риска (1-5)	Уровень риска	Способы смягчения риска
Неточности в составлении математического уравнения анализа	2	5	высокий	Контроль правильности выполнения
Выявление не полного списка факторов влияния	3	5	высокий	Контроль правильности выполнения

5.9 Оценка сравнительной эффективности исследования

Эффективность научного ресурсосберегающего проекта включает в себя социальную эффективность, экономическую и бюджетную эффективность.

Кроме вышеперечисленных видов эффективности, можно выделить ресурсный эффект (характеризуется показателями, отражающими влияние инновации на объем производства и потребления того или иного вида ресурса), научно-технический (оценивается показателями новизны и полезности) и др.

5.9.1 Оценка абсолютной эффективности исследования

В основе проектного подхода к инвестиционной деятельности предприятия лежит принцип денежных потоков. Особенностью является его прогнозный и долгосрочный характер, поэтому в применяемом подходе к анализу учитываются фактор времени и фактор риска. Для оценки общей экономической эффективности используются следующие основные показатели:

- чистая текущая стоимость (NPV);
- индекс доходности (PI);
- внутренняя ставка доходности (IRR);
- срок окупаемости (DPP).

Чистая текущая стоимость (NPV) – это показатель экономической эффективности инвестиционного проекта, который рассчитывается путём дисконтирования (приведения к текущей стоимости, т.е. на момент инвестирования) ожидаемых денежных потоков (как доходов, так и расходов).

Расчёт NPV осуществляется по следующей формуле:

$$NPV = \sum_{t=1}^n \frac{ЧДП_{опt}}{(1+i)^t} - I_0, \quad (5.10)$$

где $ЧДП_{опt}$ – чистые денежные поступления от операционной деятельности;

I_0 – разовые инвестиции, осуществляемые в нулевом году;

t – номер шага расчета ($t= 0, 1, 2 \dots n$)

n – горизонт расчета;

i – ставка дисконтирования (желаемый уровень доходности инвестируемых средств).

Расчёт NPV позволяет судить о целесообразности инвестирования денежных средств. Если $NPV > 0$, то проект оказывается эффективным.

Для данного проекта продолжительность шага расчета равна одному году. План денежных потоков для проекта представлен в таблице 5.22.

При расчете рентабельность проекта составляла 95 %, норма амортизации- 10 %.

Таблица 5.22 – Расчет чистой текущей стоимости по проекту в целом

№	Наименование показателей, тыс.руб	Номер шага (периода) расчета (t)					
		0	1	2	3	4	5
1	Выручка от реализации	0	1600	2000	2080	2280	2500
2	Итого приток	0	1600	2000	2080	2280	2500
3	Инвестиционные издержки	-802,944	0	0	0	0	0
4	Операционные затраты	0	865,8	1086,4	1225,4	1280,7	1451,5
5	Налогооблагаемая прибыль (1-4)	0	734,2	913,6	854,6	999,3	1048,5
6	Налоги 20 %, (5*20%)	0,0	146,8	182,7	170,9	199,9	209,7
8	Чистая прибыль, (5-6)	0,0	587,4	730,9	683,7	799,4	838,8
9	Чистый денежный поток (ЧДП), (чистая прибыль+амортиз)	-802,944	587,460	730,980	683,780	799,540	838,900
10	Коэффициент дисконтирования (КД)	1,000	0,833	0,694	0,579	0,482	0,482
11	Чистый дисконтированный денежный поток (ЧДД), (9*10)	-802,944	489,550	507,625	395,706	385,581	404,562
12	ΣЧДД	2183,024					
12	Итого NPV, тыс.руб.	535,060					

Важнейшим показателем эффективности проекта является ЧДД (интегральный эффект, NetPresentValue, NPV) - накопленный

дисконтированный эффект за расчетный период. Дисконтирование представляет собой приведение доходов и расходов будущих периодов к текущему моменту с учетом временной стоимости денежных средств. Коэффициент дисконтирования (K_d) определяется по формуле:

$$K_d = \frac{1}{(1 + i)^t}, \quad (5.11)$$

где i - ставка дисконтирования за период, 20 %;

t - порядковый номер периода с начала реализации проекта.

Таким образом, чистая текущая стоимость по проекту в целом составляет 535,06 тыс рублей, что позволяет судить об его эффективности.

ВНД (InternalRateofReturn, IRR) характеризует внутреннюю норму рентабельности инвестиционного проекта. Внутренней нормой доходности называется такое положительное число $E_{\text{внутр}}$, при котором в случае установления нормы дисконта, равняющейся $E_{\text{внутр}}$, чистый дисконтированный доход проекта обращается в 0, при всех больших значениях -отрицателен, при всех меньших значениях -положителен.

Для оценки эффективности предприятия значение ВНД необходимо сопоставлять с нормой дисконта E . Инвестиционные проекты, у которых $\text{ВНД} > E$, имеют положительный ЧДД и поэтому эффективны. Проекты, у которых $\text{ВНД} < E$, имеют отрицательный ЧДД и потому неэффективны.

Индекс доходности (PI) – показатель эффективности инвестиции, представляющий собой отношение дисконтированных доходов к размеру инвестиционного капитала. Данный показатель позволяет определить инвестиционную эффективность вложений в данный проект. Индекс доходности рассчитывается по формуле:

$$PI = \sum_{t=1}^n \frac{\text{ЧДД}_t}{1(1 + i)^t} / I_0, \quad (5.12)$$

где ЧДД – чистый денежный поток, руб.;

I_0 – начальный инвестиционный капитал, руб.

Таким образом, PI для данного проекта составляет:

$$PI = \frac{2183,024}{802,944} = 2,72$$

Так как $PI > 1$, то проект является эффективным.

Внутренняя ставка доходности (IRR). Значение ставки, при которой обращается в нуль, носит название «внутренней ставки доходности» или IRR. Формальное определение «внутренней ставки доходности» заключается в том, что это та ставка дисконтирования, при которой суммы дисконтированных притоков денежных средств равны сумме дисконтированных оттоков или =0. По разности между IRR и ставкой дисконтирования i можно судить о запасе экономической прочности инвестиционного проекта. Чем ближе IRR к ставке дисконтирования i , тем больше риск от инвестирования в данный проект.

Между чистой текущей стоимостью (NPV) и ставкой дисконтирования (i) существует обратная зависимость. Эта зависимость представлена в таблице 5.23 и на рисунке 5.2.

Таблица 5.23 – Зависимость NPV от ставки дисконтирования

№	Наименование показателя	0	1	2	3	4	5	NPV, руб.	
1	Чистые денежные потоки, руб.	-802,944	704,832	877,056	820,416	959,328	1006,560		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	
2	Коэффициент дисконтирования								
	0,1	1,000	0,909	0,826	0,751	0,683	0,621		
	0,2	1,000	0,833	0,694	0,579	0,482	0,402		
	0,3	1,000	0,769	0,592	0,455	0,350	0,269		
	0,4	1,000	0,714	0,510	0,364	0,260	0,186		
	0,5	1,000	0,667	0,444	0,296	0,198	0,132		
	0,6	1,000	0,625	0,391	0,244	0,153	0,095		
	0,7	1,000	0,588	0,346	0,204	0,120	0,070		
	0,8	1,000	0,556	0,309	0,171	0,095	0,053		
	0,9	1,000	0,526	0,277	0,146	0,077	0,040		
	1	1,000	0,500	0,250	0,125	0,063	0,031		

Продолжение таблицы 5.23:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	
3	Дисконтированный денежный поток, руб.								
	0,1	-802,944	534,055	604,116	513,734	546,097	520,957	1916,014	
	0,2	-802,944	489,550	507,625	395,706	385,581	337,238	1312,755	
	0,3	-802,944	451,892	432,533	311,234	279,941	225,664	898,320	
	0,4	-802,944	419,614	372,949	249,191	208,127	156,035	602,972	
	0,5	-802,944	391,640	324,880	202,601	157,934	110,735	384,846	
	0,6	-802,944	367,163	285,539	166,938	122,000	79,696	218,392	
	0,7	-802,944	345,565	252,934	139,178	95,729	58,723	89,185	
	0,8	-802,944	326,367	225,611	117,246	76,164	44,462	-13,094	
	0,9	-802,944	309,189	202,488	99,691	61,352	33,556	-96,668	
	1,0	-802,944	293,730	182,745	85,473	49,971	26,006	-165,019	

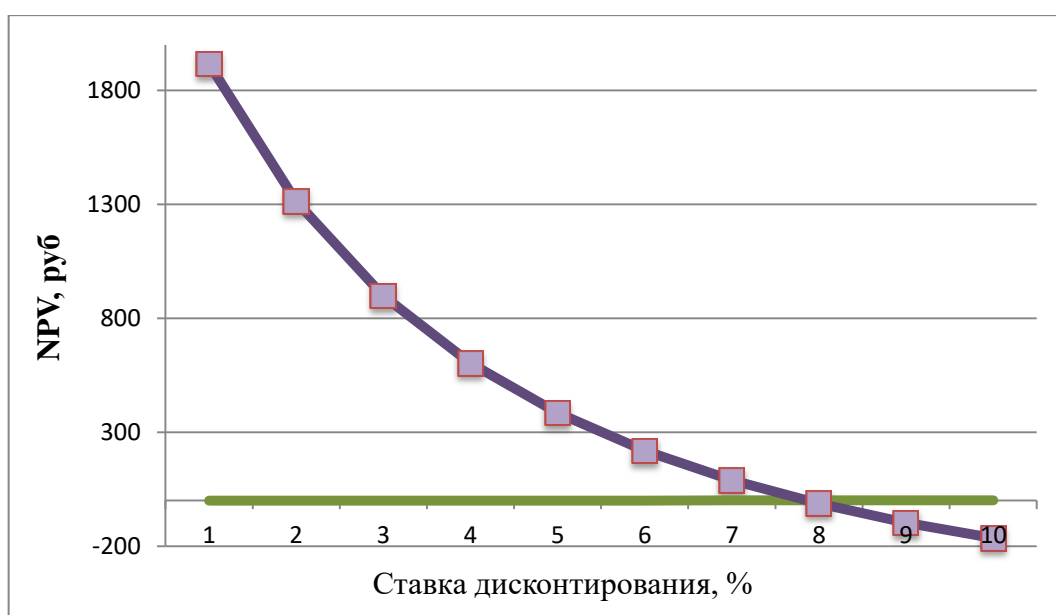


Рисунок 5.2 – Зависимость NPV от ставки дисконтирования

Из таблицы и графика следует, что по мере роста ставки дисконтирования чистая текущая стоимость уменьшается, становясь отрицательной. Значение ставки, при которой NPV обращается в нуль, носит название «внутренней ставки доходности» или «внутренней нормы прибыли». Из графика получаем, что IRR составляет 0,96.

Запас экономической прочности проекта: $78\% - 20\% = 58\%$

Дисконтированный срок окупаемости

Как отмечалось ранее, одним из недостатков показателя простого срока окупаемости является игнорирование в процессе его расчета разной ценности денег во времени.

Этот недостаток устраняется путем определения дисконтированного срока окупаемости. То есть это время, за которое денежные средства должны совершить оборот.

Наиболее приемлемым методом установления дисконтированного срока окупаемости является расчет кумулятивного (нарастающим итогом) денежного потока (таблица 5.24).

Таблица 5.24 – Дисконтированный срок окупаемости

Наименование показателя	Шаг расчета					
	0	1	2	3	4	5
Дисконтированный чистый денежный поток ($i=0,20$), тыс руб.	-802,944	489,550	507,625	395,706	385,581	404,562
То же нарастающим итогом, тысруб.	-802,944	-313,394	194,231	589,937	975,518	1312,755
Дисконтированный срок окупаемости	$PP_{дск} = 1 + (313,394 / 507,625) = 1,62$ года					

Социальная эффективность научного проекта учитывает социально-экономические последствия осуществления научного проекта для общества в целом или отдельных категорий населения или групп лиц, в том числе как непосредственные результаты проекта, так и «внешние» результаты в смежных секторах экономики: социальные, экологические и иные внеэкономические эффекты (таблица 5.25).

Таблица 5.25 – Критерии социальной эффективности

ДО	ПОСЛЕ
Отсутствие информации о значимых факторах при производстве ЛП с использованием технологии превдооживленного слоя	Получены данные о значимых факторах при производстве ЛП с использованием технологии превдооживленного слоя

5.9.2 Оценка сравнительной эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется по следующей формуле:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{ri}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (5.13)$$

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

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

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

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить по следующей формуле:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i, \quad (5.14)$$

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

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b_i^a, b_i^p – балльная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности приведен в форме таблицы (таблице 5.26).

Таблица 5.26 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

ПО Критерии	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1
1. Выход продукта	0,20	5	4
2. Удобство в эксплуатации	0,15	5	3
3. Надежность	0,15	4	3
4. Безопасность	0,15	4	4
5. Простота эксплуатации	0,15	5	4
6. Возможность автоматизации данных	0,20	5	4
Итого	1	28	22

$$I_m^p = 5 \cdot 0,20 + 5 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,20 = 4,7$$

$$I_1^A = 4 \cdot 0,20 + 3 \cdot 0,15 + 3 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,20 = 3,9$$

Интегральный показатель эффективности разработки $I_{финр}^p$ и аналога $I_{финр}^a$ определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{финр}^p = \frac{I_m^p}{I_{\phi}^p}; I_{финр}^a = \frac{I_m^a}{I_{\phi}^a}, \quad (5.15)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта.

Сравнительная эффективность проекта определяется по формуле:

$$\mathcal{E}_{\text{ср}} = \frac{I_{\text{финр}}^p}{I_{\text{финр}}^a}, \quad (5.16)$$

где $\mathcal{E}_{\text{ср}}$ – сравнительная эффективность проекта;

$I_{\text{финр}}^p$ – интегральный показатель разработки;

$I_{\text{финр}}^a$ – интегральный технико-экономический показатель аналога.

Сравнительная эффективность разработки по сравнению с аналогами представлена в таблице 5.27.

Таблица 5.27 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Разработка	Аналог 1
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,18	0,14
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,67	3,67
3	Интегральный показатель эффективности	25,94	26,21
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,00	1,12

Выводы: Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволило определить, что существующий вариант решения поставленной в магистерской диссертации технической задачи с позиции ресурсной эффективности является наиболее приемлемым.

Таким образом, имеем ресурсоэффективный проект с высоким запасом финансовой прочности и коротким сроком окупаемости.

6 СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности

Создание безопасных условий труда следует считать предпосылкой адекватного существования и плодотворной деятельности и отдельных работников, и современных предприятий в целом.

В Российской Федерации основным нормативным правовым актом в сфере труда является Трудовой Кодекс Российской Федерации (ТК РФ), который регулирует трудовые и иные, непосредственно связанные с трудовой деятельностью отношения в целях установления государственных гарантий трудовых прав и свобод граждан, создание благоприятных условий труда, защиты прав и интересов работников и работодателей. Вопросы ОТ и ТБ во всех отраслях строго регламентируются статьями 209-231 ТК РФ, которые являются базой для создания и разработки нормативных правовых и нормативно-технических документов, а также представляют общие сведения об организации труда. [61]

Государственное регулирование вопросов ТБ в сфере фармацевтической деятельности осуществляется в настоящее время законодательными и нормативными правовыми актами различных уровней: федеральные законы, законы субъектов РФ, а также нормативные акты (регламенты, порядки, инструкции), соответствующих федеральных министерств и ведомств.

Особое место среди них занимает Минздрав РФ. Его функции перечислены в «Положении о Министерстве здравоохранения Российской Федерации», утвержденном Постановлением Правительства РФ от 19 июня 2012 г. № 608. Так, на Минздрав РФ возложены функции по выработке и реализации государственной политики и нормативному правовому регулированию в сфере здравоохранения, включая вопросы:

- организации профилактики заболеваний (в т.ч. профессиональных);

- фармацевтической деятельности, включая обеспечение качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинских изделий;
- медико-санитарного обеспечения работников отдельных отраслей экономики с особо опасными условиями труда;
- медико-биологической оценки воздействия на организм человека особо опасных факторов физической и химической природы и др. [62]

Также техника безопасности фармацевтических работников регламентируются документами Министерства труда и социального развития РФ, одним из которых является Приказ Минтруда России от 10.12.2018 «Об утверждении Типовых норм бесплатной выдачи специальной одежды, специальной обуви и других средств индивидуальной защиты работникам организаций легкой промышленности». [63]

Согласно ФЗ N 426 [64] проведена классификация условий труда на рабочем месте оператора, занятого в производстве. Персонал, работающий на участке, относится к классу 3 с вредными условиями труда подкласс 3.1 (вредные условия труда 1 степени).

Вредными условиями труда являются условия труда, при которых уровни воздействия вредных и (или) опасных производственных факторов превышают уровни, установленные нормативами (гигиеническими нормативами) условий труда, в том числе:

- условия труда, при которых на работника воздействуют вредные и (или) опасные производственные факторы, после воздействия которых измененное функциональное состояние организма работника восстанавливается, как правило, при более длительном, чем до начала следующего рабочего дня (смены), прекращении воздействия данных факторов, и увеличивается риск повреждения здоровья.

Согласно трудовому кодексу РФ и федеральному закону РФ «О специальной оценке условий труда» работникам категории 3.1 предусматриваются:

- Сокращение числа рабочих часов. При сорока часах еженедельно для рабочих-«вредников» неделя уменьшена до 36 часов;
- Кроме оплачиваемого отпуска, предоставляемого каждый год, законодательство «вредникам» обеспечивает дополнительные отпуска. Длительность допотопуска 7 дней;
- Дополнительные выплаты за негативные факторы. 4% от тарифов работников, занимающих сходные рабочие места в благоприятной среде;
- Пенсия сверх установленных сроков. Сверх сроков пенсию предоставляют, если контакт с отрицательными факторами труда составляет 80% времени трудящегося; название должности не противоречит квалификационному справочнику; стаж на опасной работе — от 12 лет. По закону мужчины уходят досрочно в 55 лет, а женщины в 50;
- Медосмотры внедрены приказом Минздравсоцразвития №302н. Сроки и содержание зафиксированы в приложении к приказу. Обследования проводят на: психические и нервные заболевания; вирус иммунодефицита; туберкулез;
- Предоставление молока и молочной продукции. Организуют на работах, где обнаружены риски по воздействию;
- Предоставление страхования жизни и здоровья. Закон № 125-ФЗ предписывает фирмам предоставлять страхование от несчастных случаев. При неблагоприятных случаях (несчастных) сотрудникам оплачивают суммы по страховке. Работникам гарантирована компенсация лечения, лекарств и восстановления здоровья;
- Средства индивидуальной защиты (СИЗ). Их выдают сотрудникам под роспись и проводят обучение по правилам эксплуатации. В состав СИЗ включены: спецодежда, приспособления по защите дыхания, рук, головы, средства дезинфекции. [64]

В соответствии с ГОСТ 12.2.033-78 [65] рабочее место для выполнения работ стоя организуют при физической работе средней тяжести и тяжелой, а

также при технологически обусловленной величине рабочей зоны, превышающей ее параметры при работе сидя.

Конструкция, взаимное расположение элементов рабочего места (органы управления, средства отображения информации и т. д.) должны соответствовать антропометрическим, физиологическим и психологическим требованиям, а также характеру работы.

Организация рабочего места и конструкция оборудования должны обеспечивать прямое и свободное положение корпуса тела работающего или наклон его вперед не более чем на 15°.

Конструкцией производственного оборудования и организацией рабочего места должно быть обеспечено оптимальное положение работающего, которое достигается регулированием: высоты рабочей поверхности и подставки для ног при нерегулируемой высоте рабочей поверхности. [65]

6.2 Производственная безопасность

Профессиональная деятельность в фармацевтической отрасли связана с воздействием комплекса неблагоприятных факторов разнообразного происхождения. Во время своей профессиональной деятельности работники фармацевтической промышленности могут подвергаться воздействию вредных и опасных факторов физической, химической и биологической природы, а также широкого спектра психофизиологических факторов.

Таблица 6.1 – Возможные опасные и вредные факторы

Факторы	Эксплуатация	Нормативные документы
Отклонение показателей микроклимата	+	СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений [66]
Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека	+	ГОСТ 12.1.038-82. ССБТ. Электробезопасность. Предельно допустимые значения напряжений прикосновения и токов [67]
Пожарная опасность	+	СНиП 21-01-97. Пожарная безопасность зданий и сооружений [68]

Недостаточная освещенность рабочей зоны	+	СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* (с Изменением N 1) [69]
Нервно-психические перегрузки, монотонность трудового процесса	+	ТК РФ от 30.12.2001 №197-ФЗ (изм. от 05.04.2021) [61]
Присутствие в воздухе токсичных веществ	+	СанПиН 1.2.3685-21 [70] ГОСТ 12.1.007-76 [71]

1) Отклонение показателей микроклимата

Показатели микроклимата должны обеспечивать сохранение теплового баланса человека с окружающей средой и поддержание оптимального или допустимого теплового состояния организма.

Оптимальные микроклиматические условия установлены по критериям оптимального теплового и функционального состояния человека. Они обеспечивают общее и локальное ощущение теплового комфорта в течение 8-часовой рабочей смены при минимальном напряжении механизмов терморегуляции, не вызывают отклонений в состоянии здоровья, создают предпосылки для высокого уровня работоспособности и являются предпочтительными на рабочих местах.

Оптимальные величины показателей микроклимата необходимо соблюдать на рабочих местах производственных помещений, на которых выполняются работы операторского типа, связанные с нервно-эмоциональным напряжением (в кабинах, на пультах и постах управления технологическими процессами, в залах вычислительной техники и др.). Согласно СанПиН 2.2.4.548-96 устанавливаются оптимальные и допустимые величины показателей микроклимата, представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2 – Оптимальные и допустимые величины показателей микроклимата на рабочих местах производственных помещений

Оптимальные значения характеристик микроклимата				
Период года	Температура воздуха, °С	Температура поверхностей, °С	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	22 – 24	21 – 25	40 – 60	0,1

Тёплый	23 – 25	22 – 26	40 – 60	0,1
Допустимые значения характеристик микроклимата				
Период года	Температура воздуха, °С	Температура поверхностей, °С	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	20 – 25	19 – 26	15 – 75	0,1
Тёплый	21 – 28	20 – 29	15 – 75	0,1 – 0,2

2) Повышенное значение напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека

Электрический ток вызывает местные и общие нарушения в организме. Местные изменения проявляются ожогами ткани в местах выхода и входа электрического тока. При воздействии тока высокого напряжения возможны расслоение тканей, их разрыв, иногда полный отрыв конечности. При воздействии переменного тока силой 15 мА у пострадавшего возникают судороги (так называемый неотпускающий ток). В случае поражения током силой 25–50 мА наступает остановка дыхания. Если действие тока не прекращается, через несколько минут происходит остановка сердца в результате гипоксии и наступает смерть пострадавшего. Смертельна электротравма при силе тока более 100 мА.

Для обеспечения защиты от случайного прикосновения к токоведущим частям предусмотрена изоляция токоведущих частей, а также изоляция рабочего места.

Для обеспечения защиты от поражения электрическим током при прикосновении к металлическим нетоковедущим частям, которые могут оказаться под напряжением в результате повреждения изоляции предусмотрено применение в комплексе защитного заземления, зануления и защитного отключения.

3) Пожарная опасность

Пожарная опасность здания – состояние объекта, характеризующее вероятностью возникновения пожара (риском возникновения пожара) и величиной ожидаемого ущерба. Риск пожара находится в прямой зависимости

от показателей пожарной опасности здания, к которым относят: вероятность возникновения пожара в здании в год; ожидаемые материальные и социальные потери; вероятность гибели (травмирования) людей при пожаре; вероятность того, что: площадь горения и материальный ущерб от пожара превысят заданные величины; пожар распространится на здания, смежные с рассматриваемым объектом; на объекте могут погибнуть более 5 человек; расчётное (фактическое) время эвакуации превысит время блокирования ОФП путей эвакуации и др. Показатели пожарной опасности здания устанавливаются расчётным путём, а в ряде случаев – на основе статистических данных о пожарах.

Эвакуация представляет собой процесс организованного самостоятельного движения людей наружу из помещений, в которых имеется возможность воздействия на них опасных факторов пожара. Эвакуацией также следует считать несамостоятельное перемещение людей, относящихся к маломобильным группам населения, осуществляемое обслуживающим персоналом. Эвакуация осуществляется по путям эвакуации через эвакуационные выходы.

4) Недостаточная освещенность рабочей зоны

Правильно спроектированное и рационально выполненное освещение производственных помещений оказывает положительное психофизиологическое воздействие на персонал, способствует повышению эффективности и безопасности труда, снижает утомление и травматизм, сохраняет высокую работоспособность.

Рабочие зоны освещаются в такой мере, чтобы рабочий имел возможность хорошо видеть процесс работы, не нанося вред сетчатке глаза и не наклоняясь для этого к инструменту и обрабатываемому изделию, расположенным на расстоянии не далее 0,5 м от глаза. Освещение не должно создавать резких теней или бликов, оказывающих слепящее действие.

Производственное освещение должно обеспечивать отсутствие в поле зрения работающего резких теней. Наличие резких теней искажает размеры и формы объектов различения и тем самым повышает утомляемость, снижает производительность труда. Особенно вредны движущиеся тени, которые могут привести к травме.

Осветительные установки должны быть удобны и просты в эксплуатации, долговечны, отвечать требованиям эстетики, электробезопасности, а так же не должны быть причиной возникновения взрыва или пожара.

Расчет освещения

Расчет освещения рабочей зоны выполняется для обеспечения выполнений условий, установленных в СанПиН 1.2.3685-21 – освещенность 200 лк (III класс точности работ). Задачей расчёта является выполнение общего равномерного освещения помещения. Расчёт общего равномерного искусственного освещения горизонтальной рабочей поверхности выполняется методом коэффициента светового потока, учитывающим световой поток, отражённый от потолка и стен.

Участок смешивания представляет собой прямоугольную комнату длиной 14,5 м, шириной 8,0 м и высотой 5,0 м. Высота рабочей поверхности над полом $h_p = 1,5$ м. Согласно СанПиН 1.2.3685-21 необходимо создать освещенность не ниже 200 лк, в соответствии с разрядом зрительной работы.

Площадь помещения:

$$S = A \times B, \quad (6.1)$$

где A – длина, м;

B – ширина, м.

$$S = 14,5 \times 8,0 = 116 \text{ м}^2$$

Коэффициент отражения свежепобеленных стен с окнами $\rho_C=50\%$, свежепобеленного потолка $\rho_{II}=70\%$. Коэффициент запаса, учитывающий загрязнение светильника, для помещений с малым выделением пыли равен $K_3 = 1,8$. Коэффициент неравномерности для люминесцентных ламп $Z= 1,1$.

Интегральным критерием оптимальности расположения светильников является величина $\lambda = L/h$, характеризующая наивыгоднейшее относительное расстояние между светильниками. Уменьшение λ удорожает устройство и обслуживание освещения, а чрезмерное увеличение ведёт к резкой неравномерности освещённости. Принимаем $\lambda=1,4$, расстояние светильников от перекрытия $h_c = 1$ м.

$$h = H - h_p - h_c, \quad (6.2)$$

где H – высота потолка, м;

h_p – высота рабочей поверхности над полом, м;

h_c – расстояние светильников от перекрытия, м.

$$h = 5,0 - 1,5 - 1,0 = 2,5 \text{ м}$$

Расстояние между светильниками:

$$L = 1,4 \times 2,5 = 3,5 \text{ м}$$

Расстояние от крайних светильников или рядов до стены определяется выражением:

$$l = \frac{L}{3} = \frac{3,5}{3} = 1,2$$

Определяем количество рядов светильников и количество светильников в ряду:

$$n_{\text{ряд}} = \frac{\left(B - \frac{2}{3}L\right)}{L} + 1, \quad (6.3)$$

$$n_{\text{св}} = \frac{\left(A - \frac{2}{3}L\right)}{l_{\text{св}} + 0,5}, \quad (6.4)$$

где L – расстояние между светильниками, м;

$l_{\text{св}}$ – длина лампы, м;

$$n_{\text{ряд}} = \frac{\left(8,0 - \frac{2}{3} \cdot 3,5\right)}{3,5} + 1 = 2,62 \sim 2$$

$$n_{\text{св}} = \frac{\left(14,5 - \frac{2}{3} \cdot 3,5\right)}{1,764 + 0,5} = 5,37 \sim 5$$

Размещаем светильники в два ряда. В каждом ряду можно установить 5 люминесцентных ламп мощностью 70 Вт (с длиной 1,764 м), при этом разрывы между светильниками в ряду составят 50 см. Изображаем в масштабе план помещения и размещения на нем светильников (рис. 6.1). Учитывая, что в каждом светильнике установлено две лампы, общее число ламп в помещении $N = 20$.

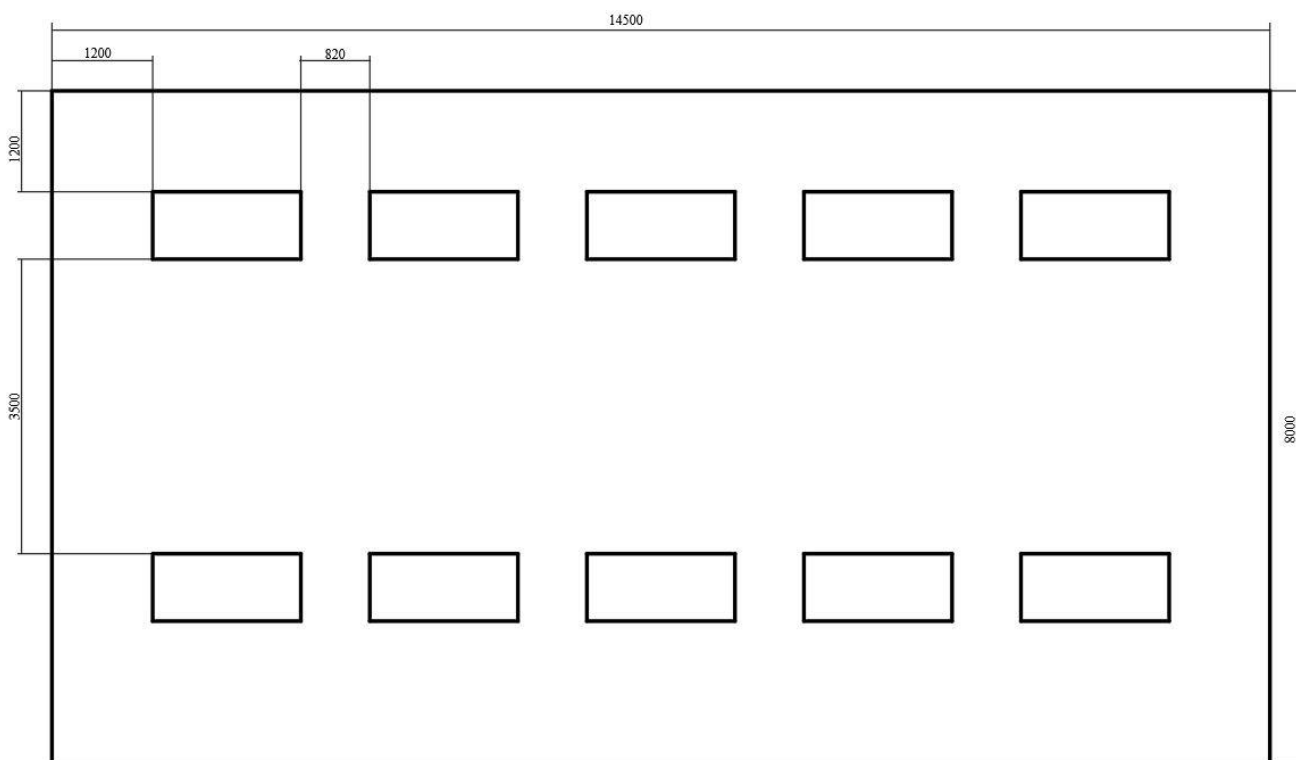


Рисунок 6.1 – Схема расположения светильников

Находим индекс помещения. Индекс i рассчитывается с помощью следующей формулы:

$$i = \frac{AB}{h(A + B)}, \quad (6.5)$$

где h – высота подвеса светильников над рабочей поверхностью, м.

$$i = \frac{116}{2,5(14,5 + 8)} = 2,06$$

Учитывая полученное значение индекса помещения, коэффициенты отражения стен и потолка, а также тип светильника (ПВЛ), коэффициент использования принимается равным $\eta = 0,44$.

Определяем потребный световой поток ламп в каждом из рядов:

$$\Phi = \frac{E_n \cdot S \cdot K_z \cdot Z}{N_l \cdot \eta}, \quad (6.6)$$

где E_n – освещённость, лк;

K_z – коэффициент запаса;

Z – коэффициент неравномерности;

N_l – количество ламп, шт.

$$\Phi = \frac{200 \cdot 116 \cdot 1,8 \cdot 1,1}{20 \cdot 0,44} = 5220$$

Выбираем люминесцентную лампу Osram L 70W/640, световой поток которой равен ФЛД = 5250 Лм. Способ размещения светильников – симметричный, это обеспечивает равномерное освещение оборудования и рабочих мест.

Делаем проверку выполнения условия:

$$-10\% \leq \frac{\Phi_{л.станд} - \Phi_{л.расч}}{\Phi_{л.станд}} \cdot 100\% \leq +20\%, \quad (6.7)$$

Получаем:

$$-10\% \leq \frac{5250 - 5220}{5250} \cdot 100\% \leq +20\% \Rightarrow -10\% \leq 0,57\% \leq +20\%$$

Определяем электрическую мощность осветительной установки:

$$P = 20 \cdot 70 = 1400 \text{ Вт}$$

На основании проведенного расчета можно сделать вывод, что полученное значение светового потока соответствует схеме расположения светильников и его достаточно для освещения данного помещения.

5) Нервно-психические перегрузки, монотонность трудового процесса
Психофизиологические опасные и вредные производственные факторы по характеру действия подразделяются на физические перегрузки и нервно-психические перегрузки. При работе над данным проектом участники подвергаются только нервно-психическим перегрузкам.

При проектировании рабочего места следует учитывать, что фиксированная рабочая поза физиологически не оправдана, так как она вызывает нарушение кровообращения в нижних конечностях и органах тазовой области, приводящие к профессиональным заболеваниям (варикозному расширению вен, геморрою и др.). При проектировании рабочих мест необходимо стремиться к тому, чтобы рабочая поза была как можно ближе к естественной позе человека. Поэтому целесообразно предусматривать возможность работы как стоя, так и сидя.

Отрицательно на состоянии здоровья работающих отражается также гиподинамия – нарушение функций организма (опорно-двигательного аппарата, кровообращения, дыхания, пищеварения и др.) при ограниченной двигательной активности, снижении сил сопротивления мышц.

Напряженность внимания характеризуется длительностью сосредоточения наблюдения, числом объектов одновременного наблюдения, плотностью сигналов (световых, звуковых) и сообщений. Такой характер деятельности присущ для данного проекта. Степень напряженности анализаторских функций для зрительного анализатора зависит от размера объекта различения и расстояния объекта от глаз, различия в контрастности объекта различения и фона, для слухового анализатора – от соотношения между уровнями речи и шума.

Эмоциональные напряжения вызывают изменения функционального состояния центральной нервной системы.

Основные меры по уменьшению влияния монотонности на человека:

- применять оптимальные режимы труда и отдыха в течение рабочего дня: назначать короткие дополнительные перерывы для отдыха. Целесообразны частые, но короткие перерывы;
- усовершенствовать эстетическое и функциональное оформление рабочего процесса.

б) Присутствие в воздухе токсичных веществ

В современных промышленных производствах используется большое количество веществ, которые в виде газов, паров или пыли попадают в воздух рабочей зоны и могут представлять опасность для здоровья работающих. При внедрении в хозяйственную деятельность они должны подлежать обязательной токсикологической оценке и гигиеническому нормированию. Специальная комиссия на основе материалов по изучению токсичности химического вещества устанавливает в законодательном порядке предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, которые корректируются или дополняются по мере поступления новых результатов экспериментальных исследований. Решения о необходимости обоснования ПДК и ОБУВ (ОДУ) в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест принимаются на основе гигиенических критериев.

Проникая в организм человека, вредные вещества могут вызвать различные нарушения. Эти нарушения проявляются в виде острых и хронических профессиональных отравлений. Острые отравления часто происходят в результате аварий, поломок оборудования и грубых нарушений техники безопасности, характеризуются кратковременностью действия относительно высоких концентраций вредных веществ, их проникновением в организм непосредственно в момент воздействия или через сравнительно небольшой (обычно несколько часов) скрытый (латентный) период. Хронические отравления возникают постепенно при длительном воздействии вредных веществ, проникающих в организм в относительно небольших количествах. Они развиваются вследствие накопления вредного вещества в организме (материальная кумуляция) или вызываемых им изменений (функциональная кумуляция). [72]

Все сотрудники перед началом работы проходят инструктаж, включающий в себя правила обращения с токсичными веществами. Для минимизации воздействия вредных веществ на организм, все работы с их использованием проводятся только в вытяжном шкафу с использованием

дополнительных средств индивидуальной защиты (СИЗ) – перчаток, халатов, респираторов и/или противогазов.

6.3 Экологическая безопасность

— Защита атмосферы и гидросферы

С предприятий фармацевтического производства в атмосферу могут выбрасываться летучие органические соединения, кислотные газы и твердые частицы, причем это происходит как из точечных источников, так и при неконтролируемом выделении.

Летучие органические соединения. Наиболее существенными источниками летучих органических соединений (ЛОС) являются производственные процессы химического синтеза и экстракции.

Выбросы ЛОС при вторичном фармацевтическом производстве могут образовываться в результате смешивания, грануляции и приготовления составов, в результате операций, предусматривающих применение растворителей (например, грануляции) или спиртовых смесей (например, покрытия таблеток оболочкой).

Меры по предотвращению и сведению к минимуму выбросов растворителей и ЛОС включают следующее:

- снижение объема или замещение использования растворителей;
- снижение, по возможности, температуры рабочих процессов.

Твердые частицы

Твердые частицы, состоящие из конечного продукта или полуфабриката, могут выделяться при вторичном производстве. Источниками твердых частиц являются операции размолла, смешивания, таблетирования и упаковки. Рекомендуемые меры по контролю выбросов твердых веществ включают следующие:

- сбор твердых частиц с помощью установок воздушной фильтрации и их рециклирование в технологический процесс приготовления (например,

пыли от таблеток) в зависимости от требований к продукту и параметров процесса;

- установку в грануляционном оборудовании специальных фильтрационных систем. Установка камеры обезвреживания отходов, в которой твёрдые частицы удаляется из воздуха, для снижения скорости потока;

- установку высокоэффективных воздушных фильтров в системы вентиляции, кондиционирования и обогрева для контроля выбросов твердых частиц, как внутри, так и снаружи, а также для предотвращения перекрестного загрязнения;

- сбор твердых частиц с помощью установок воздушной фильтрации с рукавными тканевыми фильтрами.

Сточные воды

Сточные воды в фармацевтическом производстве могут включать: стоки, образующиеся при химических реакциях, воду от промывки продукта, отработанные кислотные и щелочные стоки, стоки конденсата от процессов стерилизации и очистки, стоки скрубберов очистки воздуха, стоки от очистки оборудования и производственных помещений, а также стоки от безразборной мойки.

Методы очистки технологических сточных вод включают разделение стоков в зависимости от источников загрязнения с предварительной очисткой концентрированных стоков, особенно тех, в которых присутствуют активные вещества. Типовые методы очистки сточных вод включают применение: жируловителей, пеногасителей и сепараторов для отделения масел и всплывающих твердых частиц, фильтрационных установок для отделения фильтрующихся твердых частиц, а также осадение взвешенных твердых частиц с использованием осветлителей. [73]

— Защита литосферы

В процессе работы образуются твердые отходы, преимущественно макулатура. Образующиеся бумажные отходы следует извлекать из общей массы ТКО и хранить отдельно для дальнейшей передачи на утилизацию

согласно ГОСТ Р 55090-2012. Отработавшие люминесцентные лампы, которые представляют собой опасность загрязнения окружающей среды ртутью (ПДК 0,0003 мг/м³ по ГН 2.1.6.3492-17), собираются отдельно и передаются на утилизацию в порядке, установленном Постановлением Правительства РФ от 03.09.2010 N 681.

6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

Одним из основных факторов, обеспечивающих безопасность жизнедеятельности людей, является осведомленность о порядке действия в чрезвычайных ситуациях. Природные явления (землетрясения, наводнения, засухи, ураганы и т. д.), в городе Новосибирск отсутствуют. Возможными ЧС на объекте могут быть сильные морозы и диверсия, а также пожары.

Для Новосибирской области, в которой находится предприятие, в зимнее время года характерны сильные морозы. Достижение критически низких температур приведет к авариям систем теплоснабжения и жизнеобеспечения, приостановке работы, обморожениям и даже жертвам среди населения. В случае ЧС электрическую нагрузку тепловых сетей переводят на дизельные генераторы. Их количества и мощности должно хватать для того, чтобы работа на предприятии не прекращалась.

Для предупреждения вероятности осуществления диверсии предприятие необходимо оборудовать системой видеонаблюдения, круглосуточной охраной, пропускной системой, надежной системой связи, а также исключения распространения информации о системе охраны объекта, расположении помещений и оборудования в помещениях, системах охраны, сигнализаторах, их местах установки и количестве. Должностные лица раз в полгода проводят тренировки по отработке действий на случай экстренной эвакуации.

Помимо этого, одной из наиболее часто возникающих ЧС является пожар. Участки производства лекарственных препаратов относятся к классу Б,

так как в этих помещениях хранятся легковоспламеняющиеся и горючие материалы.

Причины возникновения пожара электрического характера: короткое замыкание, перегрузки по току, статическое электричество и т. п.

По степени огнестойкости данное помещение относится к 1-й степени огнестойкости по СНиП 21.01.97* (выполнено из кирпича, относится к трудно сгораемым материалам). Возникновение пожара при работе с электронной аппаратурой может быть по причинам как электрического, так и неэлектрического характера.

Важным моментом в фармацевтическом производстве является планировка помещений с соблюдением правил пожарной безопасности и их соответствием правилам GMP. Это касается устройства полов, потолков, окон и вентиляции.

Для устранения причин возникновения и локализации пожаров в помещении лаборатории должны проводиться следующие мероприятия:

- а) использование исправного оборудования;
- б) проведение инструктажей по пожарной безопасности;
- д) отключение электрооборудования, освещения и электропитания в отсутствие обслуживающего персонала или по окончании работ;
- е) курение в строго отведенном месте;
- ж) содержание путей и проходов для эвакуации людей в свободном состоянии.

Для локализации или ликвидации загорания на начальной стадии используются первичные средства пожаротушения. Первичные средства пожаротушения обычно применяют до прибытия пожарной команды. Все помещения имеют средства пожаротушения, соответствующие требованиям пожарной безопасности. Огнетушители водо-пенные (ОХВП-10) используют для тушения очагов пожара без наличия электроэнергии. Углекислотные (ОУ-2) и порошковые огнетушители предназначены для тушения электроустановок, находящихся под напряжением до 1000В. Кроме того, порошковые применяют

для тушения документов. Для тушения токоведущих частей и электроустановок применяется переносной порошковый огнетушитель, например ОП-5.

В общественных зданиях и сооружениях на каждом этаже должно размещаться не менее двух переносных огнетушителей. Огнетушители располагаются на видных местах вблизи от выходов из помещений на высоте не более 1,5 м от верхнего края огнетушителя. Размещение первичных средств пожаротушения в коридорах, переходах не препятствует безопасной эвакуации людей. В случае возникновения пожара эвакуация людей проводится согласно плану эвакуации.

В ходе работы над разделом «Социальная ответственность» были идентифицированы вредные и опасные факторы, возникающие при работе на участке, определены меры по их минимизации или ликвидации. Также, были определены источники экологического загрязнения и предложены меры по его предупреждению.

Выполнен анализ возможных чрезвычайных ситуаций, а также описан план действий в случае ЧС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы была изучена технологическая схема производства ЛП Эналаприл 10 мг с использованием сушилки-гранулятора FBG500E, также были изучены факторы, влияющие на проведение технологического процесса получения лекарственных препаратов методом влажного гранулирования в псевдооживленном слое.

Разработана математическая модель планирования эксперимента на стадии получения массы для таблетирования, определены однородность и адекватность построенной модели, произведена оценка значимости коэффициентов уравнения.

Подобраны оптимальные условия производства ЛП Эналаприл 10 мг, что было подтверждено валидацией технологического процесса. Валидационными испытаниями подтверждено, что процесс производства лекарственного препарата Эналаприл 10 мг с использованием сушилки-гранулятора FBG-500E на АО «ПФК Обновление», воспроизводим и позволяет изготавливать продукт, соответствующий по качеству требованиям нормативной документации.

Были идентифицированы вредные и опасные факторы, возникающие при работе на участке, определены меры по их минимизации или ликвидации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Чуешов В.И. Технология лекарств промышленного производства / В.И. Чуешов, Е.В. Гладух, И.В. Сайко и др. – Винница: Нова Книга, 2014. – 696 с.
2. Курс лекций по общей фармакологии: учебно-методическое пособие / Л.В. Прокофьева [и др.]. – Ульяновск: УлГУ, 2017. – 155 с.
3. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Т. С. Кондратьева, Л. А. Иванова, Ю. И. Зеликсон и др.; Под ред. Т. С. Кондратьевой. – Москва: Медицина, 1991. – 496 с.: ил.
4. Ю.В. Юдин. Организация и математическое планирование эксперимента : учебное пособие / Ю. В. Юдин, М. В. Майсурадзе, Ф. В. Водолазский. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2018. – 124 с.
5. Е.И. Короткова. Планирование и организация эксперимента. Учебное пособие. Томск: Изд-во ТПУ, 2003, 92с.
6. Государственная Фармакопея Российской Федерации, XIV издание, Федеральная медицинская электронная библиотека, 2018 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Дата обращения 27.02.2021
7. Вибрационное оборудование для рассева и смешивания сыпучих материалов. Каталог производителя ООО «КОНСИТ-А» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.consit.ru/stati/st-pishchevaya/vibratsionnoe-oborudovanie-dlya-rassevai-smeshivaniya>. Дата обращения 27.02.2021
8. Меньшутина, Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства, Том 1 / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес. – Москва: Издательство Бином, 2012. – 328 с., ил.
9. GMP [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://gmpua.com/Process/Tablet/index.html>. Дата обращения 27.02.2021
10. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза: Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 77 // Собрание законодательства РФ. – 2017

11. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zdravmedinform.ru/grls/reg-lsr-001800-07.html>. Дата обращения 27.02.2021
12. Чжэцзян Хуахай Фармасьютикал Ко.Лтд, Китай, Чжэцзян Чанмин Фармасьютикал Ко.Лтд, Китай. Эналаприла малеат, субстанция
13. ГОСТ Р 53876-2010 Крахмал картофельный. Технические условия (Переиздание). – Москва: Стандартинформ, 2019
14. ТУ 6-09-4233-76 Стеарат кальция
15. ФСП 42-0345-4368-03 Поливинилпирролидон низкомолекулярный.
16. ГОСТ 33567-2015. Сахар молочный. Технические условия (с поправкой). – Москва: Стандартинформ, 2016.
17. ОФС.1.2.4.0002.15 Микробиологическая чистота.
18. ГОСТ 25250-88. Пленка поливинилхлоридная для изготовления тары под пищевые продукты и лекарственные средства. Технические условия. – Москва: Издательство стандартов, 1989
19. ГОСТ 745-2014 Фольга алюминиевая для упаковки. Технические условия (с Поправкой, с Изменением N 1). – Москва: Стандартинформ, 2015
20. ТУ 9467-002-14404190-2003 Заготовки гибких упаковок на основе алюминиевой фольги для лекарственных средств.
21. ТУ 1811-002-45094918-97 Гибкая упаковка в рулонах на основе алюминиевой фольги для лекарственных препаратов.
22. ТУ 6-00-00205133-61-96 Подложка металлическая для фотополимерных печатных форм «ЛИКОФОТ-Т22».
23. ГОСТ 7933-89 Картон для потребительской тары. Общие технические условия. – Москва: Издательство стандартов, 1990
24. ГОСТ 17527-2014 (ISO 21067:2007) Упаковка. Термины и определения. – Москва: Стандартинформ, 2019

25. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями на 22 декабря 2020 года) (редакция, действующая с 1 января 2021 года)
26. ГОСТ 17768-90 Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение. – Москва: ИПК Издательство стандартов, 2003
27. ФС.2.1.0045.15 Эналаприла малеат
28. ФС.2.2.0020.15 Вода очищенная
29. ТУ 2342-033-45860602-2011 Клей ПВА.
30. ГОСТ 18992-80 Дисперсия поливинилацетатная гомополимерная грубодисперсная. Технические условия (с Изменениями N 1-5, с Поправкой) – Москва: ИПК Издательство стандартов, 2001
31. ТУ 2383-018-52662802-2002 Средство моющее жидкое универсальное «ПРОГРЕСС».
32. ГОСТ 177-88 Водорода перекись. – Москва: Стандартинформ, 2006
33. ТУ 9392-031-00203306-1997 Средство дезинфицирующее «Хлорамин Б»
34. ТУ 9392-00-41547288-2002 Препарат антимикробный «БИОПАГ»
35. ТУ 9392-008-46842767-2009 Средство дезинфицирующее «Диасептик-30 ДВС»
36. ГОСТ 9805-84 Спирт изопропиловый. – Москва: ИПК Издательство стандартов, 1999
37. ГОСТ 20477-86 Лента полиэтиленовая с липким слоем. – М.: Издательство стандартов, 1994
38. ГОСТ 9347-74 Картон прокладочный и уплотнительные прокладки из него. – Москва: Издательство стандартов, 1993
39. ГОСТ 8273-75 Бумага оберточная. – Москва: ИПК Издательство стандартов, 2001
40. ГОСТ 18510-87 Бумага писчая. Технические условия (с Изменениями N 1, 2, 3, с Поправкой) – Москва: ИПК Издательство стандартов, 1996

41. ГОСТ 7625-86 Бумага этикеточная. Технические условия (с Изменениями N 1, 2, 3) – Москва: Издательство стандартов, 1991
42. ГОСТ 10354-82 Пленка полиэтиленовая. Технические условия (с Изменениями N 1, 2, 3, 4, 5) – Москва: Стандартиформ, 2007
43. ГОСТ 5962-2013 Спирт этиловый ректификованный из пищевого сырья. Технические условия – Москва: Стандартиформ, 2014
44. ГОСТ 745-2014 Фольга алюминиевая для упаковки. Технические условия (с Поправкой, с Изменением N 1) – Москва: Стандартиформ, 2015
45. ГОСТ 9142-2014 Ящики из гофрированного картона. Общие технические условия (с Поправками) – Москва: Стандартиформ, 2019
46. ГОСТ 34033-2016 Упаковка из картона и комбинированных материалов для пищевой продукции. Технические условия – Москва: Стандартиформ, 2019
47. ГОСТ 3826-82 Сетки проволочные тканые с квадратными ячейками. Технические условия (с Изменениями N 1, 2, 3) – Москва: ИПК Издательство стандартов, 2003
48. ГОСТ 4403-91 Ткани для сит из шелковых и синтетических нитей. Общие технические условия – Москва: ИПК Издательство стандартов, 2002
49. ТУ 8388-001-50363891-00 Ткани полиэфирные фильтровальные.
50. ПР 47509455-13 Промышленный регламент для получения воды очищенной и воды для инъекций/АО «ПФК Обновление», 2013 г.
51. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с Изменением N 1) – Москва: Стандартиформ, 2008
52. СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений. – Москва: Информационно-издательский центр Минздрава России, 1997
53. МУК 4.2.734-99 Микробиологический мониторинг производственной среды. – Противоэпидемические мероприятия: Сб.

официальных документов. Том 2. Санитарные правила и методические документы. В 2-х томах. - Москва: "ИНТЕРСЭН", 2006

54. ГОСТ Р ИСО 8573-8-2007 Сжатый воздух. Часть 8. Методы определения массовой концентрации твердых частиц – Москва: Стандартиформ, 2007

55. СанПиН 4079-86. Санитарные правила для предприятий по производству лекарственных препаратов

56. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 N 302н (ред. от 13.12.2019) "Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда" (Зарегистрировано в Минюсте России 21.10.2011 N 22111).

57. ГОСТ Р 52538-2006 Чистые помещения. Одежда технологическая. Общие требования – Москва: Стандартиформ, 2006

58. ГОСТ 14192-96 Маркировка грузов (с Изменениями N 1, 2, 3) – Москва: Стандартиформ, 2011

59. Промышленный регламент на регламент на производство лекарственного препарата Эналаприл, таблетки 10 мг / АО «ПФК Обновление», ПР 47509455-43.17–2019.

60. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение: учебно-методическое пособие/ Н.А. Гаврикова, Л.Р. Тухватулина, И.Г. Видяев, Г.Н. Серикова, Н.В. Шаповалова; Томский политехнический университет. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2014. – 73 с.

61. Кодекс РФ от 30.12.2001 N 197-ФЗ. Трудовой кодекс Российской Федерации (с изменениями на 5 апреля 2021 года)

62. Постановление Правительства РФ от 19.06.2012 N 608 «Об утверждении Положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации» (с изменениями на 3 апреля 2021 года)

63. Приказ Минтруда России от 10.12.2018 N 778н «Об утверждении Типовых норм бесплатной выдачи специальной одежды, специальной обуви и других средств индивидуальной защиты работникам организаций легкой промышленности, занятым на работах с вредными и (или) опасными условиями труда, а также на работах, выполняемых в особых температурных условиях или связанных с загрязнением».

64. Федеральный закон от 28.12.2013 N 426-ФЗ «О специальной оценке условий труда» (с изменениями на 30 декабря 2020 года).

65. ГОСТ 12.2.033-78. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Рабочее место при выполнении работ стоя. Общие эргономические требования.

66. СанПиН 2.2.4.548-96 Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений

67. ГОСТ 12.1.038-82. ССБТ. Электробезопасность. Предельно допустимые значения напряжений прикосновения и токов

68. СНиП 21-01-97. Пожарная безопасность зданий и сооружений

69. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95* (с Изменением N 1)

70. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 2 Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы от 28.01.2021 N 1.2.3685-21 СанПиН 1.2.3685-21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания

71. ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2)

72. Методические указания от 28.12.2010 N 2.2.5.2810-10. Организация лабораторного контроля содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны предприятий основных отраслей экономики.

73. Руководство по охране окружающей среды, здоровья и труда для фармацевтического и биотехнологического производства. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://studylib.ru/doc/2354317/rukovodstvo-po-ohrane-okruzhayushhej-sredy--zdorov-ya-i-truda> – Дата обращения 21.04.2021.

Part 1
Literature review

Студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ93	Бондаренко Дарья Сергеевна		

Консультант – лингвист ОЯИ ШБИП:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
старший преподаватель	Асадуллина Лилия Ильгизовна			

1 LITERATURE REVIEW

1.1 The main pharmaceutical factors in the technological production of solid finished dosage forms

Pharmaceutical factors that affect the drug are those phenomena occurring directly in the process of drug manufacture. For such factors, the quantitative effect on the therapeutic efficacy of medicinal substances has been confirmed.

Currently, the following groups of pharmaceutical factors are distinguished:

- chemical structure of substances (acid, complex compounds, salt, presence of ether bonds, etc.);
- physico-chemical properties (polymorphism, crystallinity, solubility, grinding, optical properties, etc.);
- the type of dosage form, the route of drug administration;
- auxiliary substances, nature, and quantity;
- pharmaceutical technology of drug production and auxiliary substances, as well as the dosage form itself.

The release and absorption of the drug depend on the chemical structure of the substance. Therefore, this factor is necessarily taken into account by technologists when developing new medicines.

The physical properties of active substances and excipients include:

- physical structure (amorphism or crystallinity);
- degree of grinding;
- shape and value of crystals;
- solubility;
- polymorphism phenomenon, etc.

The degree of grinding is one of the most significant factors for hardly soluble substances in such dosage forms as tablets, suspensions, powders, suppositories, gelatin capsules with powdered contents. When using a drug substance ground to small powders, the therapeutic effect of LP is achieved in much lower doses. For

example, when the particle size of acetylsalicylic acid is reduced by 30 times, the analgesic activity of the preparation is doubled.

It should be remembered that excessive grinding of the substance leads to a decrease in the stability of the drug.

Physical structure and solubility. According to the data, the activity duration of the crystalline form of insulin is 36 hours, and amorphous acts much faster - 12-16 hours.

The shape of the crystals. For example, the streptocide may be in the shape of needle crystals, plates, or large elongated prisms. The tests proved that an elongated shape, in the shape of prisms has the most pronounced therapeutic effect.

Auxiliaries. Usually, not only the nature of the auxiliary substances but also their amount has an influence. The greatest influence is manifested in those dosage forms that contain a large number of adjuvants - tablets, ointments, suppositories, etc. For example, the use of lactose and sucrose in papaverine hydrochloride and dibazole tablets increases the release rate of the active substance from the tablets, whereas calcium carbonate reduces it and has some prolonging effect. Also, adjuvants can interact with the active substance to form different types of bonds. This can lead to a complete loss of pharmacological activity, as well as to an acceleration or slowdown in the absorption of medicinal substances.

Dosage form. The selection of the optimal dosage form allows to:

- obtain the maximum therapeutic effect, at the same time receiving the minimum side effect;
- prolong the action of medicinal substances;
- reduce the level of allergic reactions;
- eliminate undesirable physicochemical properties of the drug substance.

Pharmaceutical technology. It has been proved that the stability of the drug substance, the rate of its release from the dosage form, the intensity of absorption and its therapeutic effectiveness depend on the method of preparing the medicinal substance.

Also, the bioavailability of the drug is affected by operations such as grinding, granulation, drying, pressing, dissolution, filtration, sterilization and others.

The chosen pharmaceutical technology for the production of the drug largely determines its quality, including therapeutic effectiveness. At the same time, various phenomena are concentrated in the production processes, which can lead to the appearance of therapeutically inadequate drugs.

Different manufacturing techniques, excipients and equipment can be used in the production of tablets, which to some extent can cause changes in the biological activity of the drug.

The most common stage in the manufacturing process of tablets is wet granulation. This technology involves drying the moistened mixture that changes such properties of the future tablets as dissolution, strength and dispersity. When using wet granulation technology, such processes as oxidation, hydrolysis or isomerization can occur that cause the destruction of the substance.

For example, when obtaining tablets of acetylsalicylic acid using the method of wet granulation, the acid is decomposed and releases the salicylic acid. Wet granulation leads to the destruction of many antibiotics, as well as to the "cementation" of tablets (for example - paracetamol, analgin, amidopyrine).

In the process of obtaining tablets on tablet presses such characteristic as the value of pressing pressure is very important. It determines not only such physical and chemical properties of drugs as strength but also the ability of the tablet to decompose and release the drug substances.

Taking the above into account, it is important to select pharmaceutical factors in the manufacture of drugs, considering their impact on the bioactivity of the drug and all possible adverse reactions. Only those drug components and excipients and manufacturing processes should be used in manufacturing, and only those dosage forms should be obtained that will provide the production of therapeutically adequate drugs with the required activity.

1.2 The main stages of production of solid dosage forms

In the current production of tablets, the following operations are performed: sifting of raw materials, weighing, mixing and moistening the mixture components, drying the mixture, calibration of granules, powdering, tableting and dust removal, packing and packaging.

✓ Sifting of raw materials

In the pharmaceutical industry, powdered substances and excipients are widely used in the production of medicines. The quality of the mass for tableting and tablets is influenced by many factors. One of them is the fractional composition of active pharmaceutical substances and excipients.

Seeding is used to obtain the raw materials necessary for the production of products with particles of a certain fractional composition.

Depending on the properties of the material to be screened, different screening methods are used:

- mechanical sifting;
- air-blast sifting;
- acoustic sieving.

In pharmaceutical production, the main sifting method is mechanical sifting - sifting through sieves. Most often the sifting is carried out on vibrating screens.

Vibrating screens can be used with meshes sized from 0.05 to 5 mm and more. Vibrating screens provide the separation of bulk materials into fractions with a capacity from 0.02 to 5 m³/h.

The vibrating screens body is made of cylindrical shells, which are assembled with quick-release clamps. The screens, through which the material is sieved, are mounted on the frames, which are installed between the body shells. This design allows a quick replacement of the vibrating screen meshes, as well as changing their number depending on the desired fraction of the sieved material. Rubber sealers on the inlet and outlet spigots, as well as sealing at the junction of the shells ensure almost a dust-free operation of the screen.

The vibrating screen can have from one to four sieving areas with sieves of different diameters. The raw material, which falls on the screen, is sieved by gravity, due to the created vibration, as well as to the additional rubber balls and plastic rings located under the sieve.

The pieces of material that have not passed through the screens are moved to the edge of the sieve and discharged through special spigots for coarse fraction of the material.

The vibrating motion of the screen is created by means of two flywheels of the offset cam, which are located at both ends of the motor shaft.

The rotation of the upper flywheel creates a vibration in the horizontal plane- this allows moving the sifted material from the center of the screen to the edges.

The rotation of the lower flywheel creates a vibration in the vertical plane. By adjusting the position of the lower flywheel relatively to the upper one, you can change the sieving efficiency and vibration amplitude.

✓ Weighing

The preparation of the required amount of components for the production of 10 mg Enalapril tablets is carried out by weighing them according to the production task. For this purpose, electronic platform scales are used. The weight of each component is measured separately using some type of scales.

✓ Mixing, granulation and drying.

Structural granulation is the effect of air on a humidified mixture, which leads to the formation of rounded and homogeneous granules. There are several types of structural granulation:

— granulation by spray drying:

For this type, a binder solution is prepared, which is supplied through nozzles to the spray dryer chamber. The spray particles of the solution lose moisture and form spherical porous granules with a mixture of components. Spherical granules have good looseness and compressibility. It should be noted that this kind of granulation is suitable for substances that do not change their structure and properties at high temperatures;

— granulation under fluidization conditions:

Pellet formation and growth under fluidization conditions are due to two physical processes occurring in the apparatus: clumping by wetting with a binder solution and clumping followed by agglomeration. The components of the mixture and the resulting granulate are in constant motion. All processes occurring under fluidization conditions (mixing, wetting, granulation, drying and application of powdering agents) can occur in a single piece of equipment.

The granulate obtained under fluidization conditions has a number of advantages over the granulate obtained by other methods. Such a granulate has a more balanced granulometric composition, a rounded shape of the granules and better flowability. The bulk of the pellets has a size of 0.25 to 1.5 mm. This granulometric composition contributes to a more uniform operation of tablet presses.

Drying is the process of removing moisture from materials. It is one of the most important operations in the technology of drug production at any stage of the process. First of all, the drying process is necessary to remove moisture from the wetted mixture and bring it to the required specifications. In the production process of tablets, the resulting mixture must have a certain residual moisture before tableting. Residual moisture for each drug is selected individually and must be optimal for the tableting process to run in the best way, and the quality of the finished product complies with the requirements of regulatory documents (ND).

For example, granules with high residual moisture (undried) usually press very well, but they will stick to the press tool during the tableting process and fill the die unevenly (can lead to variations in mass). Such mixtures often require increased amounts of lubricants. Over-dried mixtures have poor compressibility, as well as tablets obtained from such a mixture may have uneven edges, chipping and layering.

It is very important to choose the right drying method. The choice may depend on the properties of the material to be dried, the conditions of production and its objectives. Often the dried mixture is required to have a good flowability and should not flake. Increased cakeability of the mixture significantly impairs the

processing properties - poor automatic dosing into dies, the need for additional sliding agents.

Improperly selected drying equipment can lead to sintering of the mixture, color changes, poor flowability of the dried mixture, uneven distribution of the residual importance and degradation of the active substance. Most of these disadvantages can be avoided by using spray dryers and fluid bed drying.

A fluid bed dryer is used in production. It allows mixing, drying and pelletizing operations to be combined in one piece of equipment, which significantly reduces the production time, the number of personnel engaged in maintenance, and also significantly reduces the number of losses.

✓ Calibration of pellets

After the drying operation, the dried mass is subjected to dry granulation to obtain a uniform granulometric composition. Such masses for tableting do not segregate into fractions, have good flowability, which ensures uniform dosing into matrices and stable weight of tablets.

A calibrator is used in production. The principle of operation of the calibrator is quite simple, and it also allows to minimize manual labor and reduce the operation time. After the drying operation, a cart with the product is attached to the cone-shaped pelletizing system, lifted and turned over. The dried granulate is supplied to the granulation unit on its own.

✓ Powdering

Powdering is an operation carried out by applying finely ground excipients on the surface of the granulate. In the process of powdering, loosening, sliding, lubricating and other substances are introduced into the mass for tableting.

Sliding substances are used to improve the flowability of the granules by reducing the friction between the parts.

To improve such properties as disintegrability and dissolution of tablets, disintegrators are used that provide the destruction of tablets in a liquid medium, which is necessary to release the active substance quickly.

Lubricants reduce the friction force between the tablet surface and the working surface of the press tool.

✓ **Tableting and dust removal**

Tableting is the process of obtaining tablets from the obtained granulate under pressure.

There are two methods of producing the tablet dosage forms:

1. Pressing - pressing the mass for tableting on tablet presses with different capacity. This method is the main one.

2. Moulding, or trituration tablets - molding the mass for tableting. This method accounts for approximately 1-2% of the total production of tablets.

When making Enalapril 10 mg tablets, it is more appropriate to use the pressing method for the following reasons:

— The need for precise dosage, and this is easily achieved with the pressing method;

— This drug does not contain explosive and flammable substances, so the trituration method is not used;

— Pressing method is more productive;

— In production, the pressure on the material does not affect the content of substances in the tablet.

Dust removal from tablets

Dust removal from tablets – is a process that is used to remove dust fractions from the surface of tablet. Dusting devices are designed so that tablets pass through rotating perforated drum and are cleaned from dust, which is sucked by the vacuum cleaner.

✓ **Primary and secondary packaging**

Packaging – is all the operations, including packaging and labeling, that need to be completed for unpackaged products to become finished products.

The most important requirement to the packaging of medicinal products is the protection of products from external factors – moisture, light, oxygen in the air and

microbial contamination. The selection and use of the correct packaging allows you to prevent a decrease in the quality of drugs during storage.

Currently, there are many types of packaging of such dosage forms as tablets. This can be contour cell-free packaging (tape), contour cell packaging (blister), cans and medicine bottles made of glass, plastic and metal.

The choice of the type of packaging and packaging materials is made depending on the physical and chemical properties of the components used to produce the drug.

In pharmaceutical production, the packaging is classified into the following types: primary, secondary, group and transport packaging.

— A primary package is an individual package in which the drug directly contacts with the material of the package. It should provide the necessary conditions for the integrity of the drug, as well as long-term storage without losing quality characteristics. In recent years, film materials have been used for its production - polyethylene, polystyrene, polypropylene, polyvinyl chloride and various combined films based on these materials.

The most widespread are the film contour packs. They are made on the basis of combined materials by the thermo-welding method: cell-free (tape) and cell (blister). They are more convenient for intake and have an attractive appearance.

For tape packages, the following materials are widely used: aluminum foil, laminated paper, and polymer film laminated with polyester or nylon. This type of packaging is made by heat welding the two materials on the special equipment.

The blister consists of two basic elements: the film of polymeric material from which cells are obtained by thermoforming, and thermo-weldable or self-adhesive film for sealing the cells after filling. As a thermoforming film, rigid polyvinylchloride (PVC) with a thickness of 0.2-0.35 mm or more is used most often. This material is most commonly used for packaging non-hygroscopic tablets.

Aluminum foil is more commonly used as the material designed to close the cells. The outer side of the foil is coated with a varnish, and the inner side with a thermal adhesive layer. Aluminum foil well protects products from penetration of

odors, it is impervious to water vapor and gases. So, the package, which has aluminum foil as one of its layers, will be less permeable, and the one consisting entirely of aluminum foil – will provide a high tightness.

This type of packaging also has some disadvantages – it is not environmentally friendly: a huge amount of such packaging is used all over the world, but few factories recycle it. Also, the PVC film with a significant increase in temperature releases chlorine and other toxic substances.

— Secondary packaging - is designed to protect the integrity of the primary packaging of tablets, as well as to place more complete information about the product. The secondary packaging has the printed text about the method of administration of the drug and a QR code that allows you to track the complete information about the product. Secondary packaging is usually cardboard packs, in which drugs, packed in blister packs are placed. Secondary packaging creates additional sealing and protects the primary packaging from the influence of external factors.

— A group package is a block of packages formed in machines when packaging products into a shrink film or paper.

— Transport packaging is packing into transport containers in which finished products will be delivered to the sales outlets. It is very important to ensure the necessary consumer properties of the package: it should conveniently move, contain information about the storage and reception of the product, it is mandatory to control the first opening of the package. It is also important to have an attractive appearance.

1.3 Principle of operation and device of the drier-granulator in the fluidized bed FBG-500E

A FBG-500E fluidized bed granulator dryer is intended for use in the food and pharmaceutical industries. The FBG-500E dryer performs the following production stages: mixing of raw materials, wetting, granulation and drying.

To create the fluidized bed, a warm air stream is created, which flows from the bottom to the top. The air stream is sucked in by the fan, filtered by the air preparation unit, heated, and enters the hopper, thereby creating a fluidized bed for the loaded material, stirred by the air. The binder solution and compressed air are separately fed into the granulation chamber through a nozzle, the liquid is atomized in the form of small droplets, thus the powdered material is moistened and bonded, forming porous granules.

The hot air stream simultaneously dries the mixture, particles of the dry mixture are captured using bag filters - left and right. The left and right bag filter chambers begin to vibrate alternately for cleaning, after use the filters continue to operate, thereby performing uniform and rapid mixing and drying to obtain granules.

After the binder solution is supplied, only the obtained granules are dried to the specified humidity. If necessary, cooling of the mass for tableting is used. The mixing, granulation and drying operations are carried out in one container (granulation chamber) in a closed state.

The granulator dryer FBG-500E consists of the following main units shown in Figure 1.1.

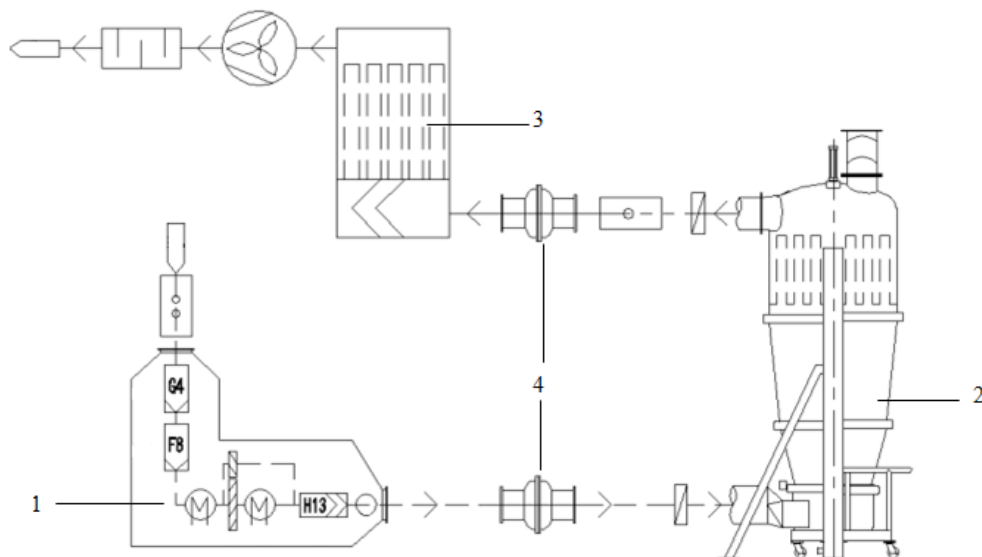


Figure 1.1 – General view of the drier-granulator in the fluidized bed FBG-500E:

1 – Air preparation system; 2 – Granulation chamber; 3 – Dust collector; 4 – Pipeine.

The air treatment system shown in Figure 1.2 purifies and heats the air and supplies it to the granulation chamber. It is an L-shaped stainless steel housing, the outer surface of which is polished.

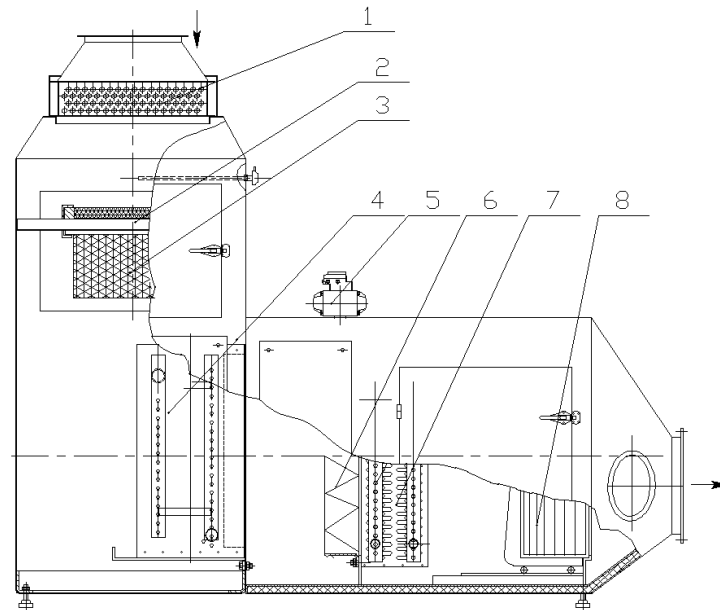


Figure 1.2 – Air treatment system:

1 – Electric heat exchanger; 2 – Coarse filter G4; 3 – Fine filter H8; 4 – Air cooler (air dryer); 5 – Valve positioner; 6 – Multi-plate air valve; 7 – Steam heat exchanger; 8 – H13 high performance filter.

In the air treatment system there is a positioner (5), which controls a multi-plate air valve (6), which mixes hot air with cold air. The positioner allows for proportional control of the cold and hot air flow to enter the granulator module, thereby being one of the factors affecting the drying effect. In air quality, necessary for the equipment, usual air is used, it passes through filters of rough G4 (2) and thin cleaning of H8 (3), heats up by means of steam heat exchanger 7 to temperature ~ 90 °C, then it passes through the highly effective H13 (8) filter. Coarse and fine filters as well as high performance filters are easily removed and replaced. Then the air enters granulation chamber where raw material is heated. Pipes supplying and discharging

air into granulation chamber are made of stainless steel, inner surface of which is polished. Pipeline also includes flanges, sealing rings and other connecting parts. Safety valve and temperature control valve of supplied air are installed on air duct.

The external view of the FBG-500E fluidized bed dryer is shown in Figure 1.3. Dryer-granulator consists of filtration chamber (1), spraying chamber (2), raw material hopper (3) and base (4). Between each technological unit there is a seal made of food silicone for hermetic sealing of the system.

During the operation, a column of hot air is formed, which moves from the bottom up. A low-pressure zone is formed from the upper enlarged part to the lower part of the hopper; the material overcomes gravity forces under the action of air pressure and moves from high-pressure zone to low pressure zone from below upwards, at the very end the material descends. Inside the granulation chamber, the material makes a movement similar to a fountain. The binder substance is sprayed over the fluidized bed region. Spraying takes place by means of a peristaltic pump. Under the influence of pure compressed air, the binder substance is sprayed, gluing the powdered substance and forming crystal-shaped porous granules. Measuring instruments are installed in granulation chamber to measure and control temperature and differential pressure of granulation process in chamber.

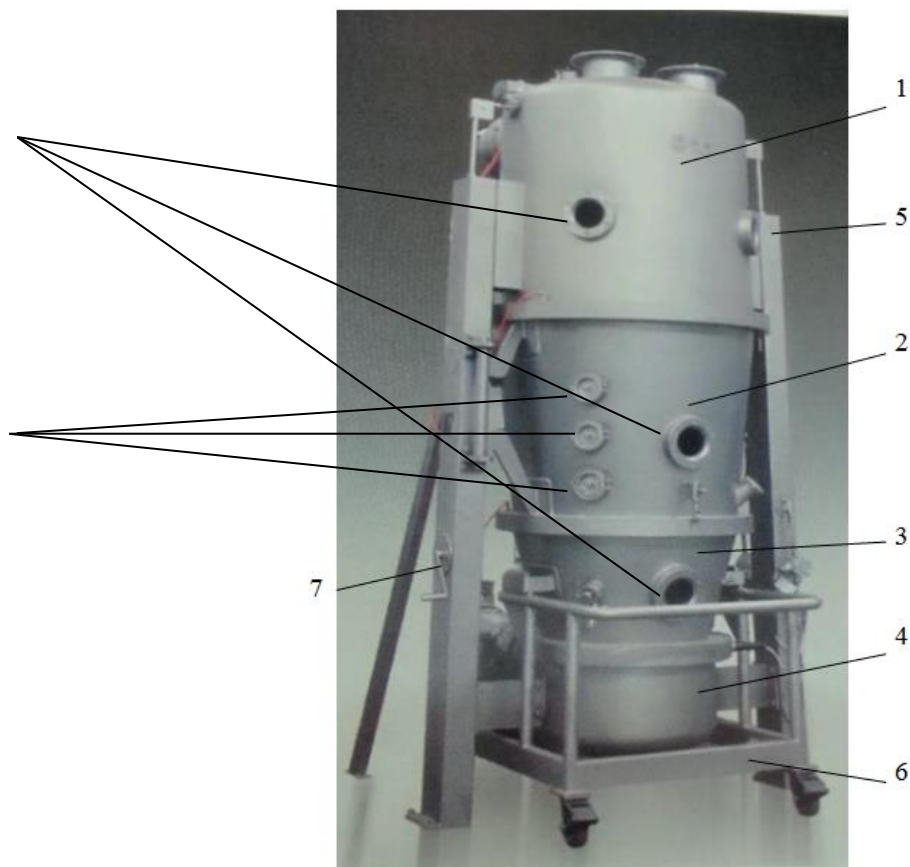


Figure 1.3 – The drier-granulator in the fluidized bed FBG-500E:

1 – Filtration chamber; 2 – Spraying chamber; 3 – Feed bin; 4 – Basis; 5 – Rack; 6 – Cart; 7 – Winch handle; 8 – Inspection windows; 9 – Mounting holes for nozzle.

The binder solution is supplied by a peristaltic pump. The binder solution, which is in a reactor with a controlled jacket temperature, is pumped through a silicone hose to a nozzle, from where it is sprayed under pressure onto a boiling mixture.

The granulation chamber has three mounting holes for nozzles - they are at different heights from the base of the column, which allows you to adjust the volume of the received load and produce preparations with the different bulk weights of dry components.

The dryer-granulator is equipped with temperature sensors - one of them is installed on the base of the dryer-granulator, it measures the temperature of the air fed into the chamber; the second sensor is connected to the feedstock hopper for raw materials and measures the temperature of the mixture in the process. The third

sensor is on the outlet piping behind the filtration chambers, it measures the temperature of the outlet air. All data are displayed on the monitor screen.

The raw material hopper is made in the form of a truncated cone and is equipped with the following auxiliary equipment: an inspection window, a temperature sensor for measuring the temperature of the material and a manual sampler. The stationary airflow distribution plate of the raw material hopper consists of a double-layer screen with a cell diameter of 0.089 mm made of stainless steel, and a perforated plate in the lower part, the structure is easily dismantled. The raw material bin is installed on the trolley (6) (Figure 1.3), which is installed and retracted manually. Offloading of raw materials is performed manually under inclination. Bogie can move freely and is equipped with two pairs of rotary wheels.

Spraying chamber 2 (Figure 1.3) is made in shape of a reverse cone, installed on a post, and can rotate by means of the axis of rotation. As in the raw material hopper, the spray chamber is equipped with two Ø150 mm inspection windows, and an explosion-proof lamp (at the rear of the spray chamber) can be activated during the operation to monitor the process more easily. In the housing at different heights, there are several mounting holes for nozzles (9), during installation of nozzles the height is adjusted in accordance with technological requirements.

The filtration chamber has a cylindrical shape, a longitudinal wall in the middle of the cylinder divides the filtration chamber into 2 parts. Two sleeve filters and air cushions are separately installed in each part of the chamber, forming an independent filtration structure. Bag filters are made of antistatic filter cloth, they have a large filter area, their upper part is connected to the filter shaking device, the lower part is connected to the sealing device. The filter is shaken due to two pneumatic cylinders.

The FBG500E granulator dryer is designed for use in the food and pharmaceutical industries. It carries out production operations: mixing of mixture components, granulation and drying. Table 1.1 shows the main technical characteristics.

Table 1.1 - Main technical characteristics

The parameter	Value of parameter
Overall dimensions (L×W×B), mm	100×459×1450
Volume, l	500
Capacity, kg / batch	65-190
Temperature adjustment range, °C	Room temperature ~ 110
Compressed air consumption, m ³ / ч	≥ 98
Compressed air pressure, Mpa	0,5-0,7
Production humidity, %	≤ 2
Steam consumption, kg / h	330
Exhaust fan power, kW	37
Electric heating power, kW	50
Noise level, dB	≥ 75
Power supply	AC: 380V / 50Hz
Operating conditions	
Temperature, °C	5-40
Relative humidity, %	≤ 50 at 40°C
Air pressure, kPa	86-106

The main features of the drier-granulator in the FBG-500E fluidized bed are the following:

- functional modular design facilitating installation, adjustment and service;
- the touch screen with the user-friendly interface is used to control the equipment;
- high degree of automation (it is necessary to set the parameters once and the equipment will automatically carry out granulation and drying);
- at deviations from the set parameters dangerous to the equipment or process, the equipment will automatically switch to the safe automatic mode, allowing to avoid accident and receiving inappropriate products without stopping of the process;
- it is possible to collect the relevant protocols on the operation of the equipment automatically, which allows to trace and to officially testify the process;
- the whole process proceeds in a closed space, there is neither dust pollution nor liquid spraying, the machine is the high-quality and highly effective equipment.