

Аналіз технологічних ліній дозування лікарських препаратів як об'єкта керування

<https://doi.org/10.31713/MCIT.2023.083>

Володимир Шалева

Кафедра автоматизації та комп'ютерно-інтегрованих технологій, НУ «Львівська політехніка»
м. Львів, Україна
shaleva1997@gmail.com

Федір Матіко

Кафедра автоматизації та комп'ютерно-інтегрованих технологій, НУ «Львівська політехніка»
м. Львів, Україна
fedir.d.matiko@lpnu.ua

Олег Качор

Кафедра автоматизації та комп'ютерно-інтегрованих технологій,
НУ «Львівська політехніка»
м. Львів, Україна
oleh.kachor.mavkv.2022@lpnu.ua

Анотація—В цій роботі представлено огляд та аналіз існуючих систем та методів наповнення ємностей лікарськими засобами. Визначено переваги та недоліки кожної із систем. Описано принцип роботи кожної із систем. Визначено перспективний метод наповнення ємностей який має можливості до подальшого дослідження та удосконалення для покращення його технічних характеристик.

Ключові слова—методи дозування; лікарські препарати; технологічні лінії; об'єкт керування.

I. ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ

У сучасних виробничих процесах існує поширена задача реалізації процесу дозування тих чи інших матеріалів, рідин, реагентів тощо. Процес дозування може бути основним для забезпечення потрібних характеристик продукції (наприклад, процес дозування рідин у ємності), а також бути частиною іншого, більш-складного технологічного процесу. У другому випадку процес дозування реалізують для підтримання проміжних параметрів у вказаних межах методом порційного дозування необхідних речовин у відповідний часовий проміжок технологічного процесу.

У фармацевтичному виробництві процес дозування відіграє важливу роль у технологіях випуску готових лікарських засобів (ГЛЗ). Процес дозування потрібно вибудувати таким чином щоб забезпечити дотримання необхідних вимог фармацевтичного виробництва, таких як GXP (правила належних практик), GMP (вимоги належної виробничої практики) [1] а також стандарту МОЗ України СТ-Н МОЗУ 42-3.4-2004 «Виробництво лікарських засобів» [2]. Відповідно до даних вимог потрібно забезпечити відповідний підбір технічних засобів реалізації процесу дозування, підбір матеріалів що матимуть контакт із ГЛЗ а також вимоги до зовнішнього середовища. Необхідно провести аналіз обраного об'єкту регулювання визначити керуючий вплив, збурюючий вплив а також вихідні параметри об'єкту.

У цій роботі авторами виконано аналіз процесу дозування ГЛЗ та систем автоматичного дозування ГЛЗ.

II. АНАЛІЗ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ЛІНІЙ ДОЗУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Як відомо [3], дозування - процес відмірювання певної кількості речовини шляхом визначення її маси, об'єму або числа однакових штучних об'єктів.

За видом робочого циклу дозування може бути безперервним або порційним, а по принципу дії – об'ємним або ваговим. При безперервному дозуванні потік продукту який виходить із дозатора, безперервно зважується і в залежності від результатів зважування продуктивність дозатора постійно коректується. При фасуванні продукції, як правило, застосовується порційне дозування, яке полягає в періодичному повторенні циклів вимірювання дози продукту і подачі її на упакування. Для порційного дозування застосовуються об'ємні і вагові дозатори, вимірювачі об'єму і маси продукції, а також дозатори однакових штучних виробів. Обладнання дозування фармацевтичної продукції включає об'ємні і вагові дозатори спеціально призначені для вимірювання кількості речовини, яка подається в окрему споживчу тару.

Авторами виконано аналіз структури, функційних можливостей систем дозування готових лікарських засобів, серед яких слід виділити три принципово відмінні системи:

- системи дозування базовані на методі шприцевого наповнення;
- системи автоматичного дозування на основі витратомірів;
- системи дозування базовані на методі вагового наповнення.

Поширеним об'ємним методом дозування є метод шприцевого наповнення. Шприцевий спосіб наповнення ампул набув широкого поширення

за кордоном і здійснюється за допомогою установок зі спеціальними дозаторами (поршневыми, мембранними та ін.). Метод має більш складне апаратне оформлення, ніж вакуумний і жорсткіші вимоги до розмірів і формі капілярів ампул, але завдяки ряду переваг він є кращим для застосування в технології ампулювання. Особливо ці переваги позначаються при проведенні операцій наповнення та запаювання в одному автоматі.

До суттєвих переваг шприцевого способу наповнення слід також віднести можливість точного дозування розчину ($\pm 2\%$) та невеликий проміжок часу наповнення та запаювання (5-10 с), що дозволяє ефективно використовувати наповнення їх вільного обсягу інертним газом та значно подовжує термін придатності препарату. При наповненні в ампулу вводиться лише необхідна кількість розчину, при цьому капіляр ампули не змочується розчином, залишається чистим, завдяки чому покращуються умови запаювання ампул. Особливо це важливо для густих та в'язких розчинів. [4].

Недоліком методу є:

- Мала продуктивність хоча вона варіюється в залежності від формату об'єкту який необхідно наповнити, тобто від об'єму тари яку наповнюємо розчином. Тож даний метод є ефективним для дозування малих об'ємів. Також окрім дозування продукції у ампули даний метод широко застосовується для дозування у флакони, хоч як і було описано вище при цьому значно втрачається продуктивність обладнання;
- Технічна та апаратна складність реалізації даного методу на обладнанні.

Перевагами даного методу є:

- Висока точність дозування $\pm 2\%$ від заданого об'єму.
- При наповненні в тару вводиться лише необхідна кількість розчину, при цьому стінки тари не змочуються розчином, залишаються чистими, що позитивно впливає на чистоту розчину, та відсутність додаткового контакту розчинів із зовнішніми стінками.

Іншим методом об'ємного дозування є системи автоматичного дозування реалізовані на основі витратомірів.

У загальному принципі побудови даних систем вони зазвичай мають аналогічну побудову як і система реалізована на методі шприцевого наповнення. Проте в даній системі замість шприца дозатора на матеріальній лінії дозування встановлено витратомір а також керований відсічний клапан, вмикання якого здійснюється по сигналу наявності пустої тари та вимикання якого здійснюється при досягненні заданої значення витрати. Зазвичай у фармацевтичному виробництві

використовують витратоміри Коріоліса. Витратомір Коріоліса — витратомір, у якому вимірювання масової витрати здійснюється на основі прояву сили Коріоліса. Витратоміри цього типу визначають масову витрату безпосередньо, а не через вимірювання швидкості чи об'єму. Робота витратоміра Коріоліса не залежить ні від тиску рідини, ні від її температури, ні від її в'язкості і густини. Тому такі датчики є універсальними і не вимагають проведення повторних калібрувань і підналагодження під кожен конкретний тип рідкого середовища. [5].

До переваг системи автоматичного дозування реалізованої на основі витратомірів належать:

- технічна простота реалізації системи керування;
- надійність роботи системи;
- універсальність використання незалежно від типу дозованих рідин.

До недоліків вказаних витратомірів та загального методу дозування на основі їх використання можна віднести:

- високу вартість реалізації;
- невисока точність дозування та відтворюваність результатів, хоча витратоміри Коріоліса мають високу точність ($\pm 0,05\%$) та повторюваність ($\pm 0,02\%$) результатів вимірювання, проте в даному випадку слід розглядати систему керування в цілому, у якій точність дозування буде залежати від технічних характеристик вузлів системи керування, а саме їх швидкодії та надійності.

Вагове дозування - один з найточніших і найпопулярніших методів дозування на даний момент. Дозування є дуже важливою частиною виробництва, оскільки від точності дозування компонентів часто залежить якість майбутньої продукції. Вручну дозувати матеріали дуже непрактично, тому на виробництвах використовуються спеціальні машини – дозатори. Дозатори надають можливість видачі точно заданої порції тієї чи іншої речовини.

Опишемо детальніше процес наповнення флакону. Після транспортування та встановлення пустої тари на станцію зважування проводиться зважування тари та визначається її прийнятність встановленим межах ваги. При виконанні цієї умови вважається що тара на даній станції наявна та можливо починати етап наповнення флакону. Процес наповнення відбувається у 3 етапи:

- етап швидкого наповнення;
- етап напівточного наповнення;
- етап точного наповнення.

Етап швидкого наповнення передбачає швидке наповнення флакону до певної ваги де непотрібно контролювати точну вагу наповненого розчину. Даний етап напряму впливає на закладену

продуктивність обладнання та відповідно повинен бути мінімально можливим.

Етап напівточного наповнення – це так званий перехід від грубого дозування до точного дозування. У даному етапі здійснюється плавне зменшення ступеня відкриття перетискної станції та доводячи за певний час та при досяганні певної ваги до ступеня відкриття точного наповнення.

Етап точного наповнення відбувається наприкінці наповнення флакону. Даний етап дозує завершальні декілька грам заданої ваги флакону та відбувається на мінімальному ступені відкриття перетискної станції для досягнення максимальної точності дозування. Загальний вигляд етапів наповнення зображений на рис. 1.

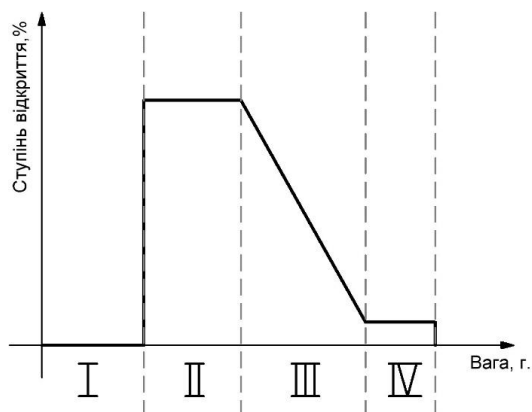


Рисунок 1. Схематичне зображення процесу наповнення тари, де I – етап зважування флакону, II – грубе дозування, III – напівточне дозування, IV – точне дозування

Розглянемо переваги даного методу дозування:

- висока точність дозування;
- відносна дешевизна реалізації;
- висока продуктивність обладнання. При роботі із форматами наповнення 400-200 мл. – 2100 – 2800 шт/год., для формату наповнення 100 мл. – 3000 шт./год.

Недоліки даного методу:

- технічна складність реалізації системи керування;
- складність налаштування параметрів системи керування для виходу на необхідні продуктивності;
- необхідність у висококваліфіковану обслуговуючому та експлуатаційному персоналу.

Розглянувши всі вище описані методи дозування та їх проблематику можемо зробити висновки, що найбільш ефективним для фармацевтичного виробництва є метод вагового наповнення. Проте у ньому існує ряд задач які необхідно та можливо вирішити для покращення його характеристик. Такими задачами є:

- розроблення адаптивного алгоритму дозування, що забезпечить підвищення точності дозування, а також зменшення часу дозування, що в свою чергу збільшить продуктивність обладнання.
- Розроблення адаптивного алгоритму направлено на самонавчання системи для

спрощення методів її налаштування персоналом.

Враховуючи вище описану проблематику авторами для подальших досліджень обрано ваговий (масовий) метод дозування рідких речовин як найбільш перспективний метод.

III. ВИСНОВКИ

В роботі представлено аналіз існуючих методів дозування та наповнення ємностей лікарськими засобами. Розглянуто наступні методи дозування:

- системи дозування базовані на методі шприцевого наповнення;
- системи автоматичного дозування на основі витратомірів;
- системи дозування базовані на методі вагового наповнення.

Перераховано переваги та недоліки кожного із методів, наведено конструктивні особливості типового обладнання наповнення для кожного із методів.

Авторами виконано аналіз технологічних ліній як об'єкта керування та визначено основні керуючі величини, що дасть можливість у подальшому розробити ефективні системи керування технологічними лініями дозування лікарських засобів. Також встановлено, що метод вагового наповнення є перспективним та має потенціал щодо покращення якості дозування. Визначено ряд задач, вирішення яких дасть можливість покращити динамічні характеристики ліній дозування, які сконструйовані за методом вагового наповнення. Такими задачами є :

- розроблення адаптивного алгоритму дозування, що забезпечить підвищення точності дозування, а також зменшення часу дозування, що в свою чергу позитивно вплине на продуктивність обладнання в цілому.
- розроблення алгоритму самонавчання системи для спрощення методів її налаштування персоналом.

ЛІТЕРАТУРА

- [1] СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. [Чинний від 2020-05-04]. Вид. офіц. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2020. 356 с.
- [2] СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2004 Лікарські засоби. Настанова з якості. Виробництво готових лікарських засобів. [Чинний від 2003-12-31]. Вид. офіц. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2004. 16 с.
- [3] “Фармацевтична енциклопедія України.” [Online]. Available: <https://www.pharmacycyclopedia.com.ua/>. [Accessed: October 15, 2023].
- [4] Чуешов В.І., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. Промислова технологія ліків. Том 2. Харків: Основа; Видавництво УкрФА, 1999. 704 с.
- [5] “Технологія Кориолісового витратоміра.” [Online]. Available: <https://www.smartmeasurement.com/uk/coriolis-flow-meter-technology/>. [Accessed: October 15, 2023].