

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»
Факультет біомедичної інженерії
Кафедра трансляційної медичної біоінженерії**

«До захисту допущено»
В.о. завідувача кафедри

_____ Олександр БЕСАРАБ
«__» _____ 2023 р.

**Дипломний проєкт
на здобуття ступеня бакалавра
за освітньо-професійною програмою
«Регенеративна та біофармацевтична інженерія»
спеціальності 163 Біомедична інженерія
на тему: «Біоінженерне конструювання трансдермальної системи
для доставки лікарських засобів при терапії ендокринних патологій»**

Виконала:

здобувачка IV курсу, групи БФ-91

Жиденко-Драч Ольга Миколаївна

Керівник:

доц. каф. ТМБ, к.фарм.н.,

Голембіовська Олена Ігорівна

Консультант з «Розробки схеми автоматизації»:

ст. викл. каф. ТПЗА,

Жураковський Ярослав Юрійович

Консультант з «Охорони праці та техніки безпеки»:

доц. каф. ОППЦБ, к.т.н.,

Демчук Гліб Вікторович

Рецензент:

доц. каф. ББЗЛ, к.пед.н.,

Бочкова Наталія Леонідівна

Засвідчую, що у цьому дипломному
проєкті немає запозичень з праць
інших авторів без відповідних
посилань.

Здобувач _____
(підпис)

Київ – 2023

Відомість дипломного проєкту

№ з/п	Формат	Позначення	Найменування	К-сть листів	Примітка
1	A4		Завдання на дипломний проєкт	2	
2	A4	БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Пояснювальна записка	108	
3	A1	БФ 9105.13.30.002 ТС	Технологічна схема	1	
4	A1	БФ 9105.13.30.003 АС	Апаратурно-технологічна схема	1	
5	A1	БФ 9105.13.30.004 СА	Схема автоматизації	1	

				БФ 9105.13.30.000		
	ПІБ	Підп.	Дата			
Розробн.	Жиденко-Драч О. М.			Відомість дипломного проєкту	Лист	Листів
Керівн.	Голембіовська О. І.				1	1
Консульт.					КПІ ім. Ігоря Сікорського Каф. <u>ТМБ</u> Гр. <u>БФ-91</u>	
Н/контр.						
В.о. зав. каф.	Бесараб О. Б.					

**Пояснювальна записка
до дипломного проєкту**

на тему: «Біоінженерне конструювання трансдермальної системи для
доставки лікарських засобів при терапії ендокринних патологій»

Київ – 2023

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Факультет біомедичної інженерії

Кафедра трансляційної медичної інженерії

Рівень вищої освіти – перший (бакалаврський)

Спеціальність – 163 Біомедична інженерія

Освітньо-професійна програма «Регенеративна та біофармацевтична інженерія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

В. о. завідувача кафедри

_____ Олександр БЕСАРАБ

« ____ » _____ 20__ р.

ЗАВДАННЯ

на дипломний проєкт студенту

Жиденко-Драч Ользі Миколаївні

1. Тема проєкту «Біоінженерне конструювання трансдермальної системи для доставки лікарських засобів при терапії ендокринних патологій», керівник проєкту Голембіовська Олена Ігорівна, к.фарм.н., затверджені наказом по університету від «30» травня 2023 р. № 2106-с.
2. Термін подання студентом проєкту 16.06.2023 р.
3. Вихідні дані до проєкту: розчинні мікроголки для трансдермальної доставки тіамазолу при терапії ендокринних захворювань.
4. Зміст пояснювальної записки: вступ, 4 розділи (медико-біологічна частина, технологічна частина, апаратурно-інженерна частина, охорона праці та техніка безпеки), висновки, список використаних джерел та додатки.
5. Перелік графічного матеріалу (із зазначенням обов'язкових креслеників, плакатів, презентацій тощо): технологічна схема виробництва розчинних мікроголок (А1), апаратурно-технологічна схема виробництва розчинних мікроголок (А1), автоматизація процесу виготовлення майстер-форми шляхом 3D-друку принтером SLM (А1).

6. Консультанти розділів проєкту

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 3.2. Розробка схеми автоматизації	Жураковський Я. Ю., старший викладач кафедри технічних та програмних засобів автоматизації	05.04.2023	09.06.2023
Розділ 4. Охорона праці та техніка безпеки	Демчук Г. В., доцент кафедри охорони праці, промисловості та цивільної безпеки	19.04.2023	02.06.2023

7. Дата видачі завдання 03.04.2023 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання дипломного проєкту	Термін виконання етапів проєкту	Примітка
1	Літературний пошук по темі ДП	01.09.2022-10.10.2022	
2	Розробка оптимального складу розчинних мікроглок	11.10.2022-12.12.2022	
3	Аналіз технологічних аспектів виготовлення та вибір технології з урахуванням вимог охорони праці та техніки безпеки	13.12.2022-07.02.2023	
4	Виконання технологічної схеми, апаратурно-технологічної схеми та схему автоматизації виробництва	08.02.2023-20.04.2023	
5	Апробація виготовлення розчинних мікроглок в лабораторних умовах	21.04.2023-08.05.2023	
6	Оформлення ДП та підготовка до захисту	травень 2023	

Здобувач

Ольга ЖИДЕНКО-ДРАЧ

Керівник

Олена ГОЛЕМБІОВСЬКА

РЕФЕРАТ

Тема дипломного проєкту: «Біоінженерне конструювання трансдермальної системи для доставки лікарських засобів при терапії ендокринних патологій».

Обсяг дипломної роботи становить 89 сторінки, міститься 22 рисунки, 20 таблиць, а також 7 додатків. Загалом опрацьовано 77 джерел літератури.

Ендокринні патології, котрі охоплюють широкий спектр порушень, які впливають на секрецію, регуляцію та дію гормонів, асоціюються зі значною захворюваністю та смертністю. Сучасні методи лікування мають різні недоліки, включаючи неспецифічність, системні побічні ефекти та іноді низький комплаєнс пацієнтів. Для вирішення цих проблем в останні роки приділяється велика увага новим системам доставки лікарських засобів.

Основною метою дослідження даного дипломного проєкту є розробка оптимальної трансдермальної системи, здатної ефективно та швидко доставляти тіамазол – препарат, що використовується для лікування різних ендокринних захворювань, зокрема гіпертиреозу.

У роботі розглянуто теоретичні аспекти, пов'язані з ендокринними патологіями, механізмами дії тіамазолу та перевагами трансдермальної доставки. Основні результати дипломного проєкту включають в себе розробку ефективної та стабільної трансдермальної системи доставки тіамазолу, а також оптимальної технології виробництва даного продукту.

Ключові слова: розчинні мікроголки, ендокринні патології, тіамазол, трансдермальна система доставки ліків, технологія виробництва.

ABSTRACT

The topic of the diploma project: «Bioengineering construction of a transdermal system for the delivery of drugs in the treatment of endocrine pathologies».

The thesis volume is 89 pages, containing 22 figures, 20 tables, and 7 appendices. In total, 77 sources of literature were studied.

Endocrine pathologies, which encompass a wide range of disorders that affect the secretion, regulation, and action of hormones, are associated with significant morbidity and mortality. Current treatments have various drawbacks, including nonspecificity, systemic side effects, and sometimes low patient compliance. In recent years, much attention has been paid to new drug delivery systems to solve these problems.

The main goal of the research of this diploma project is to develop an optimal transdermal system capable of efficiently and quickly delivering thiamazole, a drug used to treat various endocrine diseases, including hyperthyroidism.

The paper examines theoretical aspects related to endocrine pathologies, mechanisms of action of thiamazole, and the advantages of transdermal delivery. The main results of the diploma project include the development of an effective and stable transdermal thiamazole delivery system and the optimal technology for producing this product.

Keywords: soluble microneedles, endocrine pathologies, thiamazole, transdermal drug delivery system, production technology.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ.....	8
ВСТУП.....	9
РОЗДІЛ 1 МЕДИКО-БІОЛОГІЧНА ЧАСТИНА.....	11
1.1 Медико-біологічне обґрунтування.....	11
1.1.1 Характеристика захворювань	11
1.1.2 Трансдермальна система доставки ліків	12
1.1.3 Аналіз ринку аналогічних продуктів	14
1.1.4 Аналіз попиту на продукт	16
1.2 Характеристика біомедичного продукту та обґрунтування складу (конструкції)	19
1.2.1 Тіамазол	20
1.2.1.1 Фармакодинаміка.....	20
1.2.1.2 Фармакокінетика.....	21
1.2.1.3 Хімічні та фізичні властивості	24
1.2.2 Полівініловий спирт	25
1.3 Біологічні основи отримання біомедичного продукту	27
Висновки до розділу 1	29
РОЗДІЛ 2 ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА	30
2.1 Обґрунтування вибору технології виготовлення.....	30
2.2 Опис технологічного процесу.....	34
2.3 Характеристика сировини та матеріалів.....	47

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ			
Зм.	Арк.	№ Документа	Підпис	Дата	Біоінженерне конструювання трансдермальної системи для доставки лікарських засобів при терапії ендокринних патологій	Літера	Аркуш	Аркушів
Розробив		Жиденко-Драч О. М.					6	89
Перевірив		Голембіовська О. І.						
Н. контр.		Голембіовська О. І.				КПІ ім. Ігоря Сікорського ФБМІ		
Затвердив		Бесараб О. Б.						

2.4 Матеріальний розрахунок	48
2.5 Контроль процесу виготовлення	51
2.6 Стандартизація біомедичної продукції.....	52
2.7 Апробація відтворення технології виготовлення в лабораторних умовах	57
2.7.1 Підготовка необхідного обладнання та сировини.....	57
2.7.2 Методика виготовлення розчинних мікроглок.....	59
2.7.3 Результат дослідження	61
Висновки до розділу 2	63
РОЗДІЛ 3 АПАРАТУРНО-ІНЖЕНЕРНА ЧАСТИНА.....	64
3.1 Обґрунтування конструкції технологічного устаткування	64
3.2 Розробка схеми автоматизації технології виготовлення.....	66
3.2.1 Опис технологічної схеми процесу виготовлення майстер-форми.....	66
3.2.2 Аналіз технологічного процесу як об'єкта автоматизації	69
3.2.3 Опис розробленої схеми автоматизації	70
Висновки до розділу 3	71
РОЗДІЛ 4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА ТЕХНІКА БЕЗПЕКИ	72
4.1 Характеристика виробничого приміщення	72
4.2 Аналіз потенційних небезпек та заходи їх усунення	74
4.2.1 Небезпека ураження електричним струмом	74
4.2.2 Пожежна безпека	75
4.2.3 Хімічна безпека	76
Висновки до розділу 4	78
ВИСНОВКИ.....	79
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	81
ДОДАТКИ.....	90

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		7

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

ЛР – лікарський розчин;

ПВС – полівініловий спирт;

ТДСД – трансдермальна система доставки;

Т3 – трийодтиронін;

Т4 – тироксин;

PDMS – polydimethylsiloxane (полідиметилсилоксан);

SLM – selective laser melting (селективне лазерне плавлення);

SLS – selective laser sintering (селективне лазерне спікання).

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
						8
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ВСТУП

Актуальність проєкту

Ендокринні патології є результатом неправильної роботи ендокринної системи, яка включає залози, що виділяють гормони, рецептори, що реагують на них, і органи, на які безпосередньо впливають гормони. В будь-якій із цих складових може виникнути дисфункція, яка спричинить широкий спектр негативних наслідків для організму. Ендокринні розлади найчастіше є результатом гормонального дисбалансу, що характеризується недостатнім або надлишковим виробленням гормонів в ендокринних залозах. Дисбаланс може призводити до різноманітних захворювань, таких як гіпертиреоз, гіпотиреоз, діабет, гіперпаратиреоз та інші. Метод лікування порушень ендокринної системи залежить від причини захворювання і його локалізації. У переважній більшості випадків, лікар призначає медикаментозне лікування, яке включає, зокрема, і пролонговані лікарські форми, для яких необхідно підібрати відповідну ефективну систему доставки.

Системи доставки ліків суттєво еволюціонували за останні шість десятиліть. Зокрема, відбувся величезний прогрес у технологіях. Наприклад, вдосконалено трансдермальну систему доставки лікарських засобів, що має численні переваги над іншими, включаючи уникнення подразнення шлунку та ефекту метаболізму першого проходження, а також покращення комплаєнсу пацієнтів. На відміну від ін'єкцій, трансдермальне введення є безболісним, безпечним та простим у застосуванні. Однак попри всі переваги, існує недолік трансдермальної доставки: пасивна дифузія ліків через епідермальний шар шкіри відбувається дуже повільно, при цьому великі молекули не проникають крізь шкіру взагалі.

Мікроголки є однією з найбільш перспективних концепцій ефективної трансдермальної доставки лікарських засобів, які проникають через захисний бар'єр мінімально інвазивним і безболісним способом. Вони забезпечують транспортний шлях для малих молекул ліків, макромолекул або наночастинок, і

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		9

доставляють активні фармацевтичні інгредієнти, які не можуть пасивно проходити через шкіру.

Мета проєктування: розробка розчинних мікроголок, навантажених тіамазолом, для доставки лікарського засобу при терапії ендокринних патологій, а також проєктування виробництва даної трансдермальної системи.

Завдання дослідження:

1. Дослідити трансдермальну систему доставки тіамазолу як ефективний метод терапії ендокринних патологій, шляхом аналізу захворювань, визначенням переваг та недоліків використання розчинних мікроголок.

2. Розробити оптимальний склад розчинних мікроголок та обґрунтувати вибір компонентів.

3. Проаналізувати технологічні аспекти виготовлення розчинних мікроголок, обґрунтувати вибір технології та розробити схему технологічного процесу виробництва мікроголок, а також визначити умови для забезпечення якості кінцевого продукту.

4. Виконати апробацію виготовлення розчинних мікроголок в лабораторних умовах.

5. Обґрунтувати конструкцію технологічного устаткування, виконати апаратурно-технологічну схему та розробити схему автоматизації виробництва.

6. Розробити оптимальні умови для створення розчинних мікроголок з урахуванням вимог забезпечення охорони праці та техніки безпеки.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		10

РОЗДІЛ 1 МЕДИКО-БІОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

1.1 Медико-біологічне обґрунтування

1.1.1 Характеристика захворювань

Серед ендокринних розладів, разом з цукровим діабетом, головну проблему представляє стрімке зростання захворювань щитоподібної залози. Саме різновиди цих патологій, такі як дифузний зоб I-III ступеню, вузловий зоб, дифузний токсичний зоб, гіпертиреоз та тиреоїдити, є найпоширенішими серед хворих на ендокринопатії в Україні [1, 2]. Таким чином, проблема лікування захворювань щитоподібної залози, у тому числі пов'язаних з її гіперфункцією, стає все більш актуальною як в Україні, так і у цілому світі.

У більшості країн світу основними препаратами для лікування тиреотоксикозу є антитиреоїдні засоби [3, 4]. При цьому, провідною лікарською речовиною при виборі лікування як в Україні, так і за її межами, є тіамазол (метімазол, мерказоліл). Крім того, він фігурує в протоколі надання медичної допомоги відповідно Наказу МОЗ України від 27.04.2006 №254 [5].

Тіамазол – це тіонамідний антитиреоїдний засіб для лікування гіпертиреозу, стану, коли щитовидна залоза виробляє занадто багато тиреоїдних гормонів, зокрема тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3). Гіпертиреоз можуть викликати різні фактори, зокрема хвороба Грейвса (аутоімунне захворювання), токсичний багатовузловий зоб і тиреоїдит. Гіпертиреоз може бути причиною тиреотоксикозу [3].

Тиреотоксикоз відноситься до клінічного синдрому підвищеного рівня гормонів щитовидної залози в крові, що викликає широкий спектр симптомів і ускладнень. Ці симптоми можуть включати втрату ваги, нервозність, дратівливість, прискорене серцебиття, непереносимість спеки та втому. Існує багато різних причин тиреотоксикозу і важливо точно визначити їх, оскільки терапія базується на основній етіології. Лікування тиреотоксикозу включає використання антитиреоїдних препаратів, блокаторів β-адренорецепторів,

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		11

радіоактивний йод, хірургічне втручання на щитовидній залозі або комбінацію цих засобів [3].

Тіамазол використовується як для терапії гіпертиреозу, так і для лікування його синдрому – тиреотоксикозу. Він діє, пригнічуючи дію тиреопероксидази, і таким чином перешкоджає синтезу Т4 та Т3. На сьогоднішній день тіамазол здебільшого випускається у формі таблеток і зазвичай приймається перорально один або два рази на день [2, 3].

1.1.2 Трансдермальна система доставки ліків

Трансдермальна доставка ліків набуває все більшого інтересу як варіант введення препаратів. Лікарська речовина потрапляє в системний кровообіг через шкіру, що підвищує біодоступність, покращує тривале вивільнення препарату, мінімізує небажані побічні ефекти і покращує фізіологічну та фармакологічну відповідь [6].

Використання трансдермальної системи доставки (ТДСД) дозволить забезпечити поступове та рівномірне вивільнення тіамазолу. Це дозволить підтримувати стійку концентрацію препарату в крові на необхідному рівні для ефективної терапії та дасть змогу уникнути його пресистемного метаболізму у печінці [6]. Застосування ТДСД має значні переваги перед препаратами у формі таблеток. Зокрема, може сприяти уникненню таких побічних ефектів, як нудота та блювота, які часто пов'язані з пероральним прийомом [2]. Також трансдермальне використання тіамазолу забезпечить безпроблемну терапію тиреотоксикозу в людей, котрі мають дисфагію чи одиофагію, або інші проблеми із прийманням пероральних засобів.

Мікроголки – це метод ТДСД терапевтичних сполук, який швидко розвивається. Усі типи мікроголок – суцільні, порожнисті, з покриттям або розчинні, функціонують шляхом проникнення в роговий шар шкіри, що створює мікроканал, через який можуть надходити терапевтичні речовини. Використання мікроголок пропонує простий і ефективний механізм доставки лікарських засобів, який поєднує легкість трансдермального використання з ефективністю інвазивних голок і шприців [6, 7].

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		12

На сьогодні мікроголки з покриттям і порожнисті мікроголки були найуспішнішими, всупереч таким проблемам, як погана здатність завантажувати ліки та заблоковані отвори [7]. Розчинні мікроголки, з іншого боку, мають чудове завантаження ліків, кількісне і контрольоване вивільнення ЛР, низький ризик інфікування, а також інші позитивні властивості, які роблять їх ідеальною системою доставки, особливо враховуючи прості методи виготовлення, утилізації та велику кількість доступних матеріалів [6, 7].

Попри численні переваги використання мікроголок, навантажених тіамазолом, для терапії тиреотоксикозу, має ряд своїх недоліків. Однією з основних проблем є швидке загоєння шкіри й закриття мікроканалів, індукованих використанням мікроголок. Швидкість закриття мікроотворів може бути різною залежно від характеристик шкіри, наприклад, більш меланістична шкіра демонструє значно довше загоєння, яке може сягати навіть на 50% відносно швидкості закриття отворів на світлій шкірі. Крім того, стара шкіра також повільніше відновлюється після введення мікроголок. Покращене розуміння біомеханіки шкіри може допомогти в забезпеченні послідовного проникнення мікроголки в шкіру [7, 8].

Дослідження профілю ADME (absorption, distribution, metabolism and excretion) будь-якого інкапсульованого матеріалу в основному зосереджуватиметься на часі, необхідному для досягнення активним інгредієнтом максимальної концентрації в плазмі [7]. Це критичний фактор, який вказує на абсорбцію, що може бути досягнута мікроголковим «пластом», а також на потенціал лікарського засобу як локального засобу. Розчинні мікроголки мають обмежену здатність до завантаження ліками, що означає, що лише незначна кількість препарату може бути доставлена одночасно [6]. Це може бути недоліком для використання ліків, які потребують високого дозування, або для пацієнтів котрим необхідне часте введення препарату.

Використання допоміжних речовин часто викликає занепокоєння у регуляторних органів, оскільки лише деякі з цих речовин мають перевірені та підтверджені дані профілів безпеки, особливо при внутрішньошкірному

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		13

застосуванні. Метаболізм полімерів все ще не до кінця вивчений, а відсутність довгострокових досліджень щодо їх відкладення у шкірі після тривалого використання препаратів, зокрема для розчинних мікроглоб, є ще одним питанням безпеки, яке потребує дослідження [7]. Якщо осаджений полімер не буде ефективно метаболізуватися організмом, він буде розподілятися по всьому тілу, накопичуватися в печінці та/або накопичуватися в дермальній тканині після багаторазового застосування [9]. Ці питання створюють проблеми при встановленні вимог для виробництва та зберігання полімерних терапевтичних засобів, оскільки критерії, що застосовуються для визначення чистоти, стабільності та терміну придатності цих матеріалів, часто є довільними.

1.1.3 Аналіз ринку аналогічних продуктів

Як вже вище зазначалося, нині на світовому фармацевтичному ринку препаратів для людей, тіамазол представлений тільки однією лікарською формою – таблетками. Основними таблетованими лікарськими засобами (табл. 1.1) з активною лікарською формою «тіамазол» є «Тирозол» («Merck Healthcare KGaA», Німеччина), «Тапазол» («Pfizer Pharma», США), «Метизол» («IcN Polfa Rzeszów S.A.», Польща). В Україні виробництво таблетованої форми тіамазолу під назвою «Мерказоліл-Здоров'я» налагоджено на ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»» (м. Харків). Усі названі лікарські препарати містять 5 або 10 мг ЛР в одній таблетці [10, 11, 12].

Таблиця 1.1 – Аналоги (прототипи) біомедичного продукту

Назва продукту	Виробник	Лікарська форма	Склад	Переваги та недоліки
«Тирозол»	«Merck Healthcare KGaA», Німеччина		діюча речовина: тіамазол; допоміжні речовини: лактоза моногідрат; крохмаль кукурудзяний; целюлоза порошкоподібна; тальк; гіпромелоза 2910/15;	Переваги: зручні та прості у використанні; мають точне дозування; стабільність та довговічність;

Продовження таблиці 1.1

1	2	3	4	5
		Таблетки	магнію стеарат VS; натрію крохмальгліколят (тип C); кремнію діоксид колоїдний безводний	порівняно недороге виробництво; <i>Недоліки:</i> повільний
«Тапазол»	«Pfizer Pharma», США		<i>діюча речовина:</i> тіамазол; <i>допоміжні речовини:</i> лактоза моногідрат; магній стеарат; крохмаль (кукурудзяний); прежелатинізований крохмаль; тальк	початок дії; варіабельність абсорбції; взаємодія з їжею та напоями; проблеми з дотриманням режиму
«Метимазол»	«IcN Polfa Rzeszów S.A.», Польща		<i>діюча речовина:</i> тіамазол; <i>допоміжні речовини:</i> лактоза моногідрат; крохмаль картопляний; повідон; тальк; магнію стеарат	приймання; побічні ефекти з боку шлунково- кишкового тракту; труднощі з ковтанням; несумісність з
«Мерказоліл- Здоров'я»	«Фарма- цевтична компанія «Здоров'я», Україна		<i>діюча речовина:</i> тіамазол; <i>допоміжні речовини:</i> крохмаль картопляний; кальцію стеарат; цукор-рафінад; тальк	певними лікарськими засобами;

Розчинні мікроголки та таблетки – це дві різні системи доставки ліків з унікальними характеристиками. Нижче наведено порівняння цих двох систем:

1. Мікроголки починають діяти швидше, ніж таблетки, оскільки вони обминають шлунково-кишковий тракт і доставляють ліки безпосередньо в кров. Таблетки можуть діяти довше у зв'язку із повільним всмоктування через шлунково-кишковий тракт.

2. Через ефект первинного проходження (деградація ліків у печінці після їх засвоєння з травного тракту), біодоступність таблеток нижча, а співвідношення дози та терапевтичного відгуку менш передбачуване.

3. Розчинні мікроголки дозволяють точніше контролювати дозу та потрапляння препаратів безпосередньо у шари шкіри там, де вони є найефективнішими. Таблетки мають меншу точність, оскільки вони всмоктуються системно і розподіляються по всьому організму.

4. Пероральний прийом тіамазолу часто супроводжується такими побічними реакціями, як нудота та блювота, натомість використання розчинних мікроголок усуває цю проблему, проте передбачає появу мікроотворів та ризик розподілення осаджених полімерів по всьому тілу.

5. Таблетки, як правило, більш стабільні, ніж мікроголки, які чутливі до факторів навколишнього середовища, таких як тепло і вологість.

6. Як і розчинні мікроголки, так і таблетки прості у застосування та можуть використовуватися в домашніх умовах без потреби в спеціальному персоналі або засобах.

7. Розчинні мікроголки можуть бути дорожчими, ніж таблетки, оскільки їх виробництво складніше.

1.1.4 Аналіз попиту на продукт

Відповідно до звіту про світовий ринок антитиреоїдних препаратів за 2023 рік [13], ринок антитиреоїдних препаратів зростає з \$2,45 млрд у 2022 році до \$2,52 млрд у 2023 році при середньорічному темпі зростання 3,0%. Ринок антитиреоїдних препаратів складається з продажів левотироксину, пропілтіоурацилу та тіамазолу. Російсько-українська війна підірвала шанси на відновлення світової економіки після пандемії COVID-19, принаймні в короткостроковій перспективі. Війна між державами призвела до економічних санкцій проти багатьох країн, різкого зростання цін на сировинні товари та порушення ланцюгів постачання, що спричинило інфляцію на товари і послуги, яка вплинула на багато ринків у всьому світі. Очікується, що ринок

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		16

анти тиреоїдних препаратів зросте до \$2,78 млрд у 2027 році із середньорічним темпом зростання 2,5% [13].

Хвороба Грейвса є однією з безпосередніх причин гіпертиреозу і захворюваність на хворобу Грейвса лише зростає. За даними дослідження, опублікованого в 2020 році, в розвинених країнах хвороба Грейвса є найпоширенішою причиною гіпертиреозу [13].

Захворювання переважно зустрічається у віці від 30 до 60 років, причому жінки хворіють у 5-10 разів частіше, ніж чоловіки. 79% ризику розвитку хвороби Грейвса припадає на генетичну схильність, а 21% – на фактори навколишнього середовища. У зв'язку зі збільшенням кількості хворих на хворобу Грейвса зростає і кількість людей, які страждають на тиреотоксикоз. Це призводить до загального зростання попиту на анти тиреоїдні препарати, тим самим стимулюючи ринок [13].

Прогнозується, що світовий ринок лікування захворювань щитоподібної залози, включаючи ліки, діагностику та хірургічні процедури, зростатиме найближчими роками завдяки таким факторам, як збільшення витрат на охорону здоров'я, підвищення обізнаності про захворювання щитоподібної залози та технологічний прогрес у діагностиці та лікуванні.

За оцінками аналітиків, на тиреотоксикоз страждає приблизно 1-2% населення в усьому світі. Станом на 2021 рік населення планети становило близько 7,9 мільярди людей. Тобто, у світі налічується приблизно 79-158 мільйонів осіб з тиреотоксикозом [14].

За 5 років, в період з 2015 по 2019 рік, захворюваність по Україні на тиреотоксикоз збільшилася на 9,1% (рис. 1.1). У 2020 році на 100 тисяч населення 168,1 особи мало тиреотоксикоз [15]. Станом на 2021 рік населення України становило близько 43,79 мільйона людей. Тобто, приблизна кількість осіб з тиреотоксикозом становить 73754.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		17

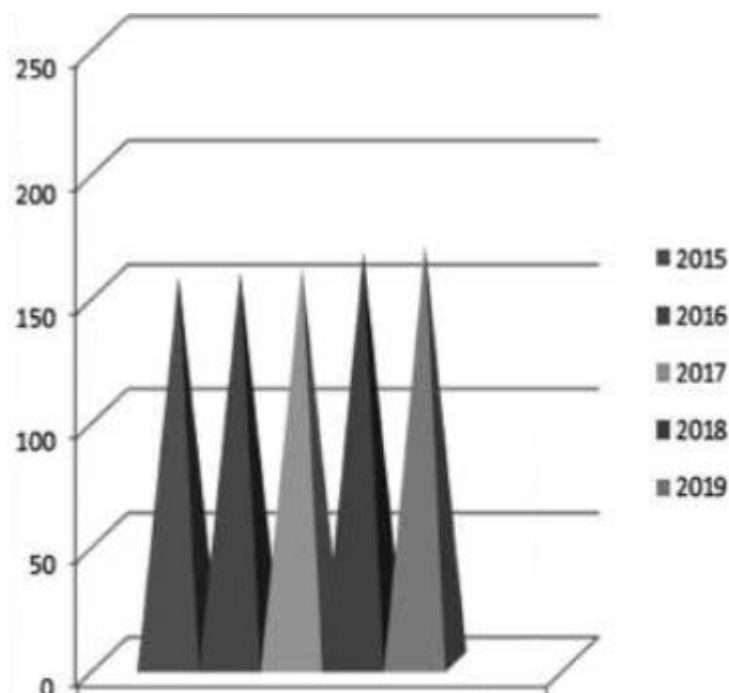


Рисунок 1.1 – Динаміка поширеності тиреотоксикозу в Україні (на 100 тис. населення) [15]

При розрахунку кількості потенційних споживачів варто врахувати те, що лікування частково буде проводитись у державних та приватних медичних установах, науково-дослідних інститутах, адже майбутній препарат потребує, щоб його споживачі спостерігалися кваліфікованими спеціалістами. Простота застосування розчинних мікроголок, навантажених лікарським засобом, передбачає використання їх в домашніх умовах, проте пацієнт обов'язково має періодично відвідувати лікаря для моніторингу стану здоров'я.

Частина ринку, яку буде займати препарат, становить 15%. Дане число зумовлене існуванням хворих, котрим з тих чи інших причин не підходить використання препарату перорально. Наприклад, вони мають супутні захворювання на дисфагію чи одиофагію, або ж відчувають дискомфорт при ковтанні ліків. Також багатьом дітям чи літнім людям зручніше використовувати патч із мікроголками. Для того, щоб визначити кількість «пластів» мікроголок, яку треба продукувати за рік, необхідно врахувати вищезгадані параметри. В Україні загальна кількість хворих, які можуть лікуватися майбутнім препаратом, складатиме приблизно 11100.

Середня кількість лікарського засобу на основі тіамазолу, що буде застосована для 1 людини буде складати 20 мг – це усереднений показник, бо дозування залежить від ступеня тяжкості захворювання. Тоді загальна кількість лікарської речовини, що буде використана за рік, складатиме 81,03 кг.

Один патч розчинних мікроголок міститиме 2,5 мг, отже, приблизна кількість виготовлених одиниць становить 32412000 шт.

1.2 Характеристика біомедичного продукту та обґрунтування складу (конструкції)

Для терапії тиреотоксикозу було змодельовано трансдермальну систему доставки у вигляді розчинних мікроголок, навантажених тіамазолом.

Розчинні мікроголки являють собою мікроскопічних розмірів голки (<1000 мкм у довжину), які виготовляються шляхом інкапсуляції ліків у біорозкладний полімер [7]. Після проникнення в роговий шар, полімер, що формує голку, розчиняється і вивільняє капсульований препарат (рис. 1.2).

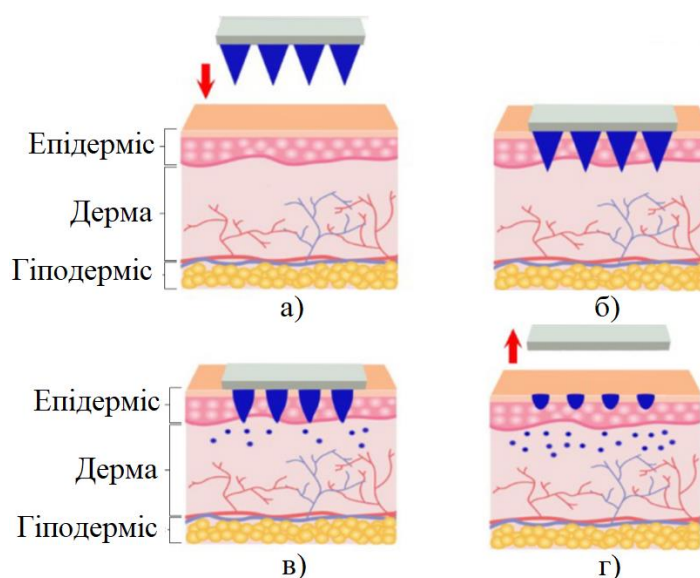


Рисунок 1.2 – Принцип дії розчинних мікроголок [7]:

а, б – введення мікроголок в шкіру; в, г – розчинення та вивільнення ЛР

Матеріали, вибрані в якості основи для виробництва розчинних мікроголок, повинні бути біосумісними, оскільки голки порушують захисний

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		19

шкірний бар'єр і проникають в організм, діючи як чужорідне тіло. Біосумісні продукти перебувають у гармонії з тканинами, не викликаючи імунної відповіді під час руйнування організмом проникаючих голок [16]. Матеріали, які використовуються при виготовленні розчинних мікроголок, можуть відрізнятися залежно від конкретної конструкції та вимог системи доставки, але зазвичай включають біосумісні водорозчинні та біорозкладні полімери, такі як декстран, альбумін, хондроїтин сульфат, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, фіброїн, мальтозу, хітозан і гіалуронову кислоту [17].

Як матеріал основи розчинних мікроголок, навантажених тіамазолом, було обрано полівініловий спирт (ПВС). За даними досліджень, мікроголки з ПВС виявилися кращими за інші розчинні мікроголки, в котрих за основу було взято трегалозу, рафінозу, полівінілпіролідон, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та альгінат натрію, у зв'язку із його високою міцністю, що забезпечувала проникнення в роговий шар епідермісу без механічних пошкоджень [18, 19]. ПВС здатний до біологічного розкладання, яке забезпечує повне розщеплення часток організмом, що зменшує ризик побічних ефектів при довгостроковому використанні [17].

1.2.1 Тіамазол

1.2.1.1 Фармакодинаміка

Тіамазол пригнічує синтез гормонів щитоподібної залози, що призводить до полегшення симптомів тиреотоксикозу [20]. Зокрема, він перешкоджає окисленню йодид-іонів, необхідних для синтезу тиреоїдних гормонів. Початок дії відбувається протягом 12-18 годин, а тривалість дії становить 36-72 години, ймовірно, через концентрацію препарату та деяких метаболітів у щитоподібній залозі після прийому [21, 22].

Основним механізмом дії тіамазолу є втручання на ранньому етапі синтезу гормонів щитоподібної залози за участю тиреопероксидази, однак точний спосіб, яким тіамазол інгібує цей етап, незрозумілий [23]. Тиреопероксидаза, разом з перекисом водню, зазвичай каталізує перетворення йодиду в йод, а потім додатково каталізує приєднання цього йоду до 3 та/або 5

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		20

положень фенольних кілець залишків тирозину в тиреоглобуліні. Молекули тиреоглобуліну розкладаються в фолікулярних клітинах щитоподібної залози з утворенням T3 або T4 [21].

Тіамазол може безпосередньо інгібувати тиреопероксидазу, але, як було показано *in vivo*, замість цього він виступає як конкурентний субстрат для даного білка, сам йодується і перешкоджає йодуванню тиреоглобуліну [23, 24]. Інша запропонована теорія полягає в тому, що сірчаний фрагмент метимазолу може безпосередньо взаємодіяти з атомом заліза у центрі молекули гема тиреопероксидази, таким чином пригнічуючи його здатність йодувати залишки тирозину [25]. Інші запропоновані механізми зі слабшими доказами включають зв'язування тіамазолу безпосередньо з тиреоглобуліном або пряме пригнічення самого тиреоглобуліну [23].

Найсерйознішим потенційним побічним ефектом лікування тіамазолом є агранулоцитоз, тому пацієнтів слід проінструктувати про необхідність відстежувати та повідомляти про будь-які ознаки або симптоми цього захворювання, наприклад, лихоманка або біль у горлі. Під час лікування тіамазолом може виникати цитопенія. Застосування препарату також супроводжується ризиком розвитку вираженої печінкової недостатності, тому доцільно проводити моніторинг стану пацієнтів на наявність ознак і симптомів печінкової дисфункції, таких як жовтяниця, втрата апетиту і підвищення рівня печінкових трансаміназ [20, 21].

1.2.1.2 Фармакокінетика

1. Абсорбція. Абсорбція тіамазолу після перорального застосування є швидкою та екстенсивною, з абсолютною біодоступністю приблизно 0,93 та $T_{\max}$ від 0,25 до 4,0 годин. $C_{\max}$ дещо вища у пацієнтів з гіпертиреозом, а також на $C_{\max}$ та AUC суттєво впливає доза, яку застосовують перорально [24].

2. Розподіл. Уявний об'єм розподілу тіамазолу становить приблизно 20 л [21]. Після перорального застосування тіамазол у високих кількостях концентрується в щитоподібній залозі – внутрішньощитоподібні рівні

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		21

препарату приблизно в 2-5 разів перевищують пікові рівні в плазмі крові і залишаються високими протягом 20 годин після прийому [23].

3. Метаболізм. Тіамазол швидко та інтенсивно метаболізується печінкою, переважно за допомогою ферментних систем CYP450 (цитохром Р-450) та FMO (флавінвмісна монооксигеназа) [26, 27]. Було ідентифіковано декілька метаболітів (рис. 1.2), хоча конкретні ізоформи ферментів, відповідальні за їх утворення, до кінця не зрозумілі. Один з перших ідентифікованих метаболітів тіамазолу, 3-метил-2-тіогідантоїн, може відповідати за антитиреоїдну активність препарату – вона була продемонстрована на щурах, що може пояснити тривалість інгібування йодування після введення, попри відносно короткий період напіврозпаду тіамазолу [21, 24].

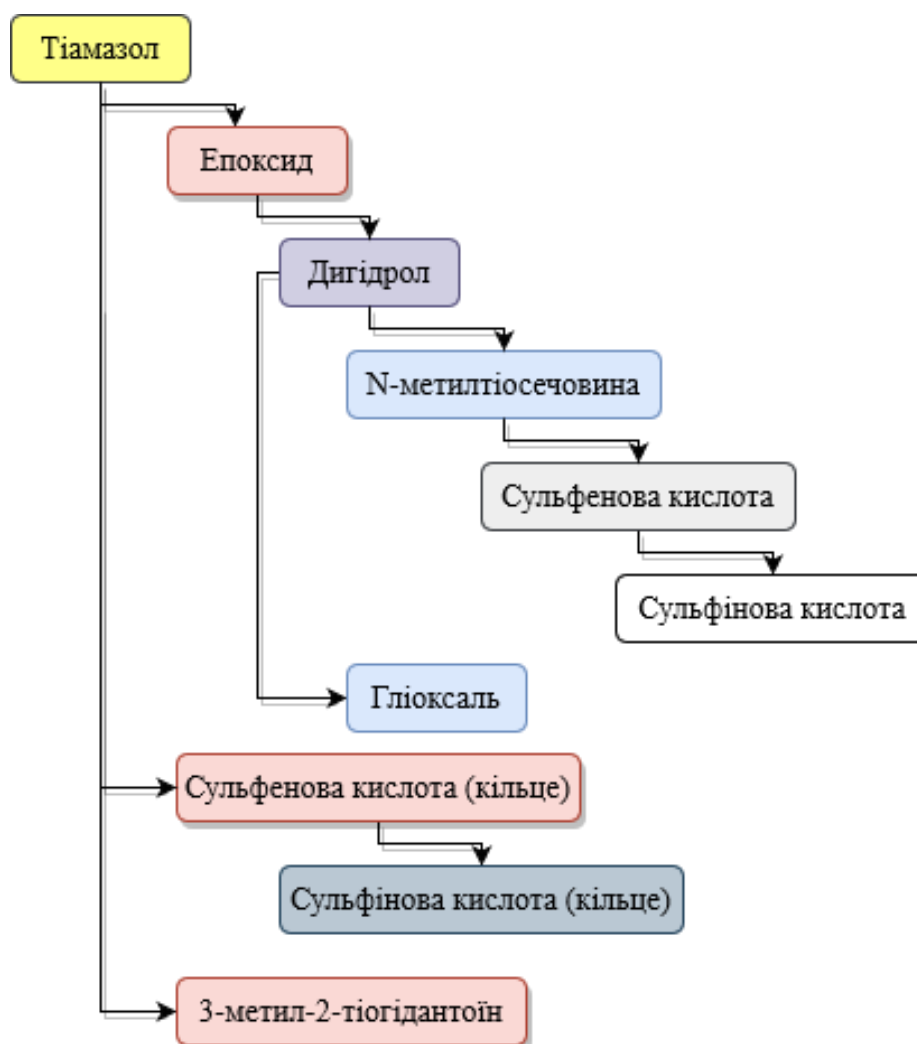


Рисунок 1.3 – Метаболізм тіамазолу [21]

Було досліджено низку метаболітів, які можуть бути причиною гепатотоксичності, спричиненої тіамазолом. Як гліюксаль, так і N-метилтіосечовина мають встановлену цитотоксичність і є продуктами метаболізму проміжного продукту тіамазолу – дигідродіолу. Вважається, що похідні сульфенової та сульфінової кислот тіамазолу є основними токсикантами, які відповідають за гепатотоксичність, проте їх походження незрозуміле – вони можуть виникати внаслідок прямого окислення тіамазолу через FMO або внаслідок окислення N-метилтіосечовини далі в процесі метаболізму [26, 27].

4. Виведення. Елімінація нерозщепленого тіамазолу з сечею становить від 7% до 12%. Кумулятивна екскреція з калом – 3% [24]. Кишково-печінкова циркуляція також відіграє певну роль у виведенні тіамазолу та його метаболітів, оскільки значні кількості цих речовин локалізуються в жовчі [22].

5. Період напіввиведення. Після одноразової внутрішньовенної болюсної ін'єкції 10 мг тіамазолу, $t_{1/2}$ фази розподілу становив 0,17 години, а $t_{1/2}$ фази елімінації – 5,3 години [22]. Основний активний метаболіт тіамазолу, 3-метил-2-тіогідантоїн, має період напіввиведення приблизно в 3 рази довший, ніж сам препарат. Ниркова недостатність не змінює період напіввиведення тіамазолу, проте у пацієнтів з печінковою недостатністю він збільшується майже пропорційно до її стадії – початкова недостатність призводить до часу виведення $t_{1/2}$ 7,1 годин, в той час як виражена недостатність – до $t_{1/2}$ 22,1 години [24].

6. Токсичність. Пероральна смертельна доза тіамазолу у щурів становить 2250 мг/кг [28]. Ознаки та симптоми передозування метимазолу можуть включати шлунково-кишкові розлади, головний біль, лихоманку, біль у суглобах, свербіж та набряки. Більш серйозні побічні ефекти, такі як апластична анемія або агранулоцитоз, можуть проявитися протягом декількох годин або днів [20]. Гепатит, нефротичний синдром, ексfolіативний дерматит та ефекти з боку ЦНС, такі як нейропатія або пригнічення/стимуляція ЦНС, також є потенційними, хоча і менш частими, наслідками передозування [20, 21].

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		23

1.2.1.3 Хімічні та фізичні властивості

Структурна формула та фізико-хімічні властивості, характерні тіамазолу, представлені на рис. 1.4 та в табл. 1.2 [21, 29].

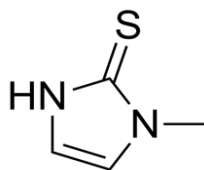


Рисунок 1.4 – Структурна формула тіамазолу

Таблиця 1.2 – Хімічні та фізичні властивості тіамазолу

Властивість		Значення (характеристика)
Експериментальні властивості	Агрегатний стан	твердий
	колір/форма	кристалічна речовина від білого до блідо-коричневого кольору, крохмалеподібний на вигляд і дотик
	запах	слабкий, характерний
	розчинність	добре розчинний у воді, спирті, хлороформі; помірно розчинний в ефірі, петролейному ефірі
	чутливість	чутливий до світла
	розкладання	при нагріванні до розпаду виділяє дуже токсичні пари нітроксидів і сульфоксидів
	температура плавлення	143-146 °C
	температура кипіння	280 °C
	logP	-0,34
Розраховані властивості	молекулярна маса	114,17
	кількість донорів водневих зв'язків	1
	кількість акцепторів водневих зв'язків	1
	pKa	10,41
	полярна площа поверхні	15,27 Å ²
	біодоступність	так
	правило «П'яти»	так
	фільтра Гхоша	ні
	правило Вебера	так
	MDDR-подібне правило	ні

1.2.2 Полівініловий спирт

Полівініловий спирт – напівпрозорий гранульований порошок білого кольору без запаху і смаку [30]. Він володіє хорошими оптичними властивостями, високою діелектричною міцністю та чудовою здатністю зберігати заряд [31]. Його механічні, оптичні та електричні характеристики можна легко адаптувати шляхом легування нанонаповнювачами.

Полівініловий спирт розчинний у воді, злегка розчинний в етанолі, але нерозчинний в інших органічних розчинниках. Зазвичай 5% розчин ПВС має рН в діапазоні від 5,0 до 6,5 [30, 32]. Його молекулярна маса становить від 26 300 до 30 000 г/моль, а ступінь гідролізу – від 86,5 до 89% [32]. Полівініловий спирт демонструє відмінні плівкоутворювальні, емульгуючі та адгезивні властивості. Він має високу міцність на розрив, гнучкість, а також високий кисневий і ароматичний бар'єр. Однак ці властивості залежать від вологості. Оскільки при вищій вологості ПВС поглинає більше води, вона, як діє як пластифікатор, зменшує міцність на розрив, але збільшує розтяг і стійкість до розриву. Як гідрофільний полімер, ПВС демонструє відмінні вологоутримувальні та водопоглинаючі властивості [30, 31].

Структурну формулу та фізичні властивості полівінілового спирту наведено на рис. 1.5 та в табл. 1.3 [31].

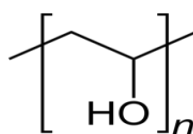


Рисунок 1.5 – Структурна формула полівінілового спирту

Таблиця 1.3 – Фізичні властивості полівінілового спирту

Властивості	Значення (характеристика)
зовнішній вигляд	гранульований порошок від кремового до білого кольору
щільність	1,19-1,31 г/см ³
питома вага	1,3 (для повністю та частково гідролізованих, високов'язких)
стійкість до сонячного світла	відмінна
горючість	горючий
температура кипіння	228 °C

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		25

Продовження таблиці 1.3

1	2
температура плавлення	230 °С (для повністю гідролізованого) 180-190 °С (для частково гідролізованого)
термічна стабільність	знебарвлюється при ~ 100 °С, темніє при температурі вище 150 °С, розкладається при ~ 200 °С
температура склування	75-85 °С
питома теплоємність	1,5 Дж/(г·К)

Полівініловий спирт не має відомої фармакологічної активності, і його фармакодинамічні ефекти, як правило, обмежуються його фізичними та хімічними властивостями.

Як покриття для таблеток або капсул ПВС може створити захисний бар'єр, який допомагає запобігти деградації активного фармацевтичного інгредієнта, збільшити біодоступність або змінити час вивільнення ліків. У розчинах ПВС може діяти як загусник або суспендуючий агент, що покращує стабільність і однорідність композиції.

Фармакокінетика полівінілового спирту залежить від його молекулярної маси, ступеня гідролізу та концентрації в препараті.

Завдяки своїй інертності та стабільності полівініловий спирт зазвичай вважається безпечним і біосумісним. ПВС є відносно безпечним при пероральному застосуванні. Гостра пероральна токсичність ПВС у щурів та мишей становить 20 г/кг та 14,7 г/кг відповідно [33]. Дані щодо гострої токсичності для інгаляційного та трансдермального шляхів введення відсутня. Полівініловий спирт погано всмоктується зі шлунково-кишкового тракту і легко виводиться з організму. Було виявлено, що мічений ^{14}C ПВС, який вводився перорально щурам у разовій дозі 0,01 мг/кг, майже повністю виводився з фекаліями у незміненому вигляді протягом 48 годин. При дослідженні біоаккумуляції спостерігалися подібні результати, і лише 0,05% від загальної дози було виявлено в основних тканинах [34]. Дослідження субхронічної токсичності та генотоксичності проводили на щурах в дозах 2000, 3500 та 5000 мг/кг маси тіла/добу протягом щонайменше трьох місяців. Побічної токсичності не було виявлено, а єдиним серйозним ефектом був

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		26

несформований кал з аногенітальним забарвленням у щурів при дозах 3500 і 5000 мг/кг [35].

1.3 Біологічні основи отримання біомедичного продукту

Розчинні мікроголки, навантажені ЛР, можна віднести до групи продуктів отриманих з використанням різноманітних матеріалів біологічного чи хімічного походження, які піддають ряду перетворень для досягнення потрібних функціональних характеристик.

В якості матеріалів, для виготовлення даного біомедичного продукту, було обрано, безпосередньо, сам активний фармацевтичний інгредієнт – тіамазол, а як матеріал основи – полівініловий спирт.

ПВС – це водорозчинний, біосумісний і біологічно розкладний полімер, який активно вивчається та широко використовується для виробництва мікроголок. Він має ряд переваг, таких як простота виготовлення, стабільність і низька токсичність. Крім того, ПВС має хороші механічні властивості, які необхідні для успішного проникнення в шкіру. Як було вказано вище (див. п. 1.2), мікроголки з ПВС вирізняються високою міцністю [18, 19]. Наприклад, конічні мікроголки з карбоксиметилцелюлози у 5 (п'ять) разів механічно слабші за аналоги з полівінілового спирту [19]. Це було ключовим фактором для зосередження уваги саме на полівініловому спирті. Адже механічна міцність розчинних мікроголок може мати значний вплив на ефективність доставки ліків. Вона визначає, наскільки легко вони можуть проникнути через шкіру та доставити ліки. Якщо мікроголки занадто слабкі, вони можуть зламатися під час введення в шкіру, що призведе до неоптимальної доставки ліків [19]. Міцність мікроголок також важлива і для контролю вивільнення препарату. Якщо мікроголки занадто слабкі, вони будуть швидко розчинятися та вивільняти препарат, що призведе до неефективності лікування. З іншого боку, якщо мікроголки занадто міцні, вони можуть розчинятися надто повільно, що призведе до затримки вивільнення препарату або неповної його доставки.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		27

В табл. 1.4 наведені склад і відсоткове відношення компонентів на 1 масив мікроголок.

Таблиця 1.4 – Склад компонентів на 1 масив мікроголок

Найменування компонентів	Функціональне призначення	Вміст на 1 мікроголку, мг	%
Тіамазол	АФІ	2,5	0,0312
Полівініловий спирт (ПВС)	наповнювач	1335,3	16,63
Вода дистильована	розчинник	6689	83,3
Всього	—	8026,8	100

Для досягнення певних властивостей, таких як підвищена міцність, гнучкість і здатність завантажувати ліки, полівініловий спирт можна модифікувати, поєднавши із іншими синтетичними полімерами, наприклад, мальтозою [17, 36]. Комбінацію з іншими препаратами, за необхідністю, можна використати для подолання основного недоліку полівінілового спирту – дещо повільнішого розчинення в порівнянні з іншими полімерами [36]. Дана властивість, а саме відносно повільне розчинення, корисна, якщо потрібне поступове та тривале вивільнення лікарського засобу.

До своєрідних недоліків полівінілового спирту можна віднести також і розчинність у воді. Вода може призвести до набухання або розчинення мікроголок ПВС, що обмежить термін їх зберігання та негативно вплине на стабільність [31].

Процес створення розчинних мікроголок включає як фізичні, так і хімічні перетворення вихідних матеріалів, полівінілового спирту і тіамазолу, для отримання кінцевого продукту. Нижче наведений спрощений процес створення мікроголок та описано перетворення, які при цьому відбуваються:

- Полівініловий спирт змішують з тіамазолом та розчиняють у дистильованій воді. У такому середовищі полімерний ланцюг набрякає, що призводить до утворення в'язкого гелеподібного розчину. Паралельно з цим ПВС утворює водневі зв'язки з молекулами тіамазолу. У полівініловому спирті $(C_2H_4O)_n$ присутні гідроксильні групи (-ОН), які функціонують як акцептори водневих зв'язків. Тіамазол $(C_7H_9N_3S)$ містить атом азоту з неспареними електронним парами, який може діяти як донор водневих зв'язків. Таким чином,

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		28

гідроксильні групи в ПВС можуть взаємодіяти з азотним атомом тіамазолу, утворюючи водневі зв'язки. Окремо готується чистий розчин ПВС без тіамазолу, котрий також доводиться до утворення гелеподібної форми.

- Розчин ПВС-тіамазол наносять на підготовлену форму та поміщають її в ультразвукову ванну, де відбувається взаємодія хвиль заданої частоти з рідиною, внаслідок чого утворюються мікротечії, які впливають на місткість із мікроголками та сприяють кращому заповненню порожнин.

- Форму з розчином ПВС-тіамазол поміщають у вакуумну сушарку, в якій створюється спеціальна атмосфера, що призводить до пришвидшеного застигання розчину. На цьому етапі відбувається додаткове зв'язування молекул полімерного ланцюга,

- Залишки розчину ПВС-тіамазол знімають, а зверху наносять чистий розчин ПВС. Для формування кінцевого продукту необхідно повторити два вище вказаних пункти.

Висновки до розділу 1

В даному розділі було проведено аналіз розчинних мікроголок, як ТДСД, та доцільність розробки даного продукту для терапії гіпертиреозу і тиреотоксикозу. В процесі медико-біологічного обґрунтування біомедичного продукту було проведено порівняння мікроголок, навантажених тіамазолом, з доступним на ринку аналогом у вигляді оральних препаратів (таблеток). Також було проаналізовано потребу в даному продукті на ринку України та встановлено необхідні об'єми випуску кінцевої продукції.

Була надана характеристика біомедичного продукту, вказані переваги та недоліки його застосування, а також наведене обґрунтування вибору складових, а саме тіамазолу та полівінілового спирту. Було схарактеризовано фізико-хімічні та біологічні властивості обраних речовин та досліджено перетворення, яких зазнає матеріал, при створенні біомедичного продукту.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		29

РОЗДІЛ 2 ТЕХНОЛОГІЧНА ЧАСТИНА

2.1 Обґрунтування вибору технології виготовлення

Для виробництва розчинних мікроголок було обрано метод мікроформування (або ж мікролиття), як оптимальну технологія виготовлення.

Технологія мікроформування – це високоточний виробничий процес, який дозволяє виготовляти складні та деталізовані вироби з мікронною точністю [37]. Вона особливо підходить для виробництва невеликих і делікатних медичних виробів, включаючи мікроголки, завдяки своїй здатності підтримувати жорсткі допустимі відхилення, мінімізувати відходи матеріалу і витрати. Процес мікроформування включає введення рідкого матеріалу, наповненого лікарським засобом, у форму, а потім надання йому можливості затвердіти та прийняти бажану форму [38].

Перш за все, для виготовлення мікроголок цим методом, потрібна майстер-форма (рис. 2.1), з якої надалі буде зроблений зліпок та виготовлений молд.

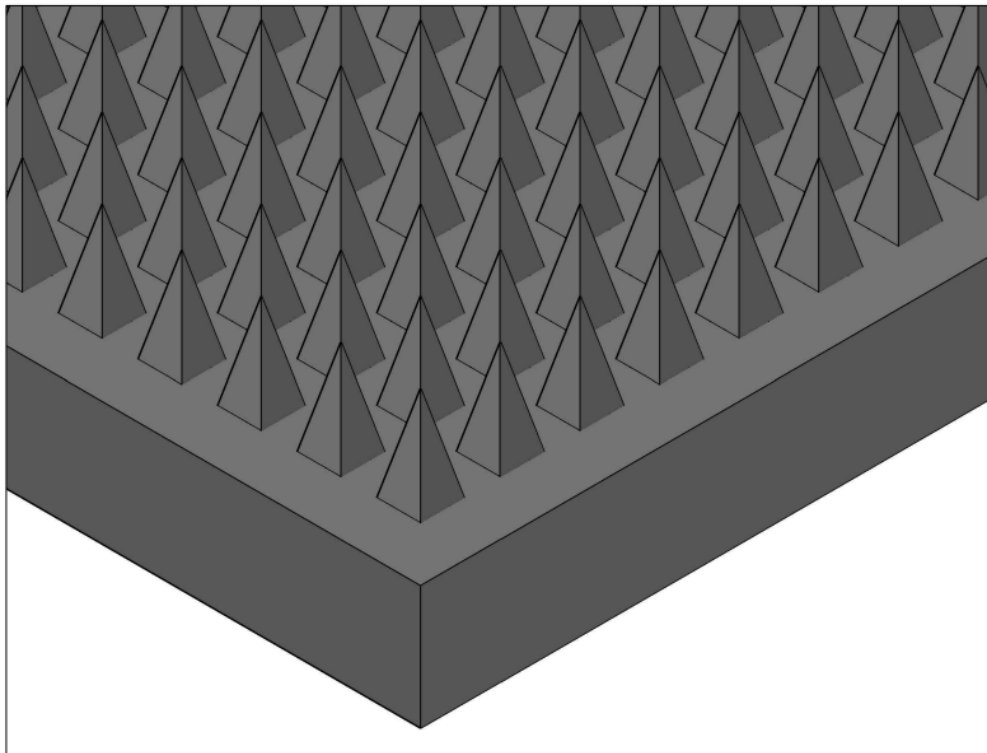


Рисунок 2.1 – Майстер-форма

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		30

Форма має розміри 28 мм×28 мм зі структурами мікроголкового малюнка високої роздільної здатності висотою 650 мкм, з квадратною основою зі стороною 300 мкм, та відстанню одна від одної – 250 мкм має 2500 одиниць мікроголок. Відстань від мікроголок до краю пластини – 375 мкм, загальна висота форми – 1,5 мм.

Молд, багаторазову форму для виливання мікроголок, виготовляють із полідиметилсилоксану (PDMS). Полідиметилсилоксан – це еластомерний полімер із відмінними властивостями для біомедичних застосувань, включаючи біосумісність, хімічну стабільність, хороші механічні властивості та чудову оптичну прозорість [39]. Розчин PDMS має рідку консистенцію, яка дозволяє йому заповнити дрібні деталі та структури майстер-форми, і з відмінною точністю відтворити їх. Завдяки високій еластичності та міцності матеріалу, молд, виготовлений з PDMS, може витримувати тривалі навантаження без деформацій чи пошкоджень, що дозволяє використовувати його багаторазово. PDMS володіє відмінною термостабільністю і може витримувати високі температури без спотворення чи руйнування [39].

Для того, щоб збільшити коефіцієнт використання препарату, що міститься в мікроголках, а також зменшити кількість відходів, використовується метод двоетапного лиття [40]. Розчинні мікроголки, виготовлення даним способом, складаються з двох шарів. Верхній шар мікроголок містить лікарський речовину та ПВС, а нижній шар складається лише з ПВС [40]. Діюча речовина концентрується лише в кінчиках мікроголок, значно зменшує кількість невиправданого використання ЛР. Крім того, навантаження кінчика мікроголок мінімізує міграцію активного фармацевтичного інгредієнта з наконечника до підкладки [40].

Метод двоетапного лиття передбачає замішування розчину ПВС-тіамазолу та нанесення його на молд з PDMS таким чином, щоб він заповнив усі мікроголкові порожнини, та подальше сушіння форми до часткового висихання розчину. Другий крок полягає в нанесенні розчину підкладки, а саме розчину ПВС без домішок, на молд з підсушеними наконечниками та повторне

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		31

сушіння продукту до остаточного висихання. На рис. 2.2 зображено процес відливання розчинних мікроголок [40].

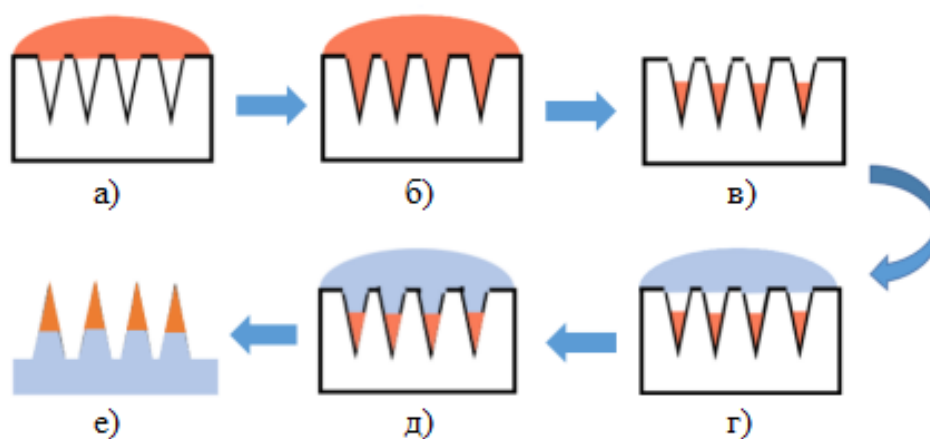


Рисунок 2.2 – Схема процесу виготовлення двошарових мікроголок [40]:

а) відливання суміші з ЛР в молд; б) заповнення мікроголкових порожнин; в) сушіння матеріалу; г) нанесення розчину без ЛР; д) розподілення розчину по формі; е) висушування мікроголок та одержання готового продукту

Розчин для наконечників мікроголок готується шляхом змішування ПВС та тіамазолу у ваговому відношенні 1:1 та подальше їх розчинення у дистильованій воді до концентрації 20%. Це забезпечує однорідний розподіл препарату в матриці мікроголки без втрати міцності, що усуває ризик надлому кінчиків голок та передбачає контрольоване і рівномірне вивільнення тіамазолу. Розчин підкладки виготовляється шляхом розчинення ПВС у дистильованій воді до концентрації 20%. Використання дистильованої води для розчинення ПВС забезпечує мінімізацію домішок і забруднень, що дозволяє отримати високоякісний продукт з кращими характеристиками. Розчин із 20%-ю концентрацією достатньо рідкий, щоб рівномірно заповнити всі мікроголкові порожнини.

Обидві суміші ретельно перемішуються при температурі в 50°C. Розчинність ПВС залежить від ступеня його гідролізу та молекулярної маси [41]. Ступінь гідролізу ПВС обернено пропорційний його розчинності. ПВС із високим ступенем гідролізу буде гірше розчинятися у воді через між- та внутрішньомолекулярні Н-зв'язки, які утворюються між гідроксильними

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		32

групами молекул ПВС. Взаємодія між молекулами ПВС сильніша, ніж з молекулами води, тому розчинність знижується. Матеріал із високим ступенем гідролізу висококристалізований, і при розчиненні у воді, для розбиття кристалічної структури, його потрібно нагрівати [41].

Основа мікроголок, ПВС, при розчиненні має пористу структуру, і велика кількість бульбашок повітря негативно впливає на кінцевий продукт, спричиняючи нерівномірне розподілення матеріалів у мікроголках. Це призводить до низької якості кінцевого продукту, зменшення його міцності та неоднорідності у структурі. Тому необхідно проводити дегазацію розчинів під вакуумом.

При доторку до шкіри, мікроголки на полімерній основі починають одразу розм'якшуватися, тому для збереження стабільності продукту, вони кріпляться на одностороннє неткане полотно Medical Tape 9916, 3М™ (або доступні аналоги). Це також забезпечує зручність використання під час фізичної активності.

Кінцевий продукт упаковується в чарункові блістерні упаковки по 10 штук, які потім поміщаються у фольговану упаковку, що захищає від впливу вологи, температури, механічних пошкоджень та сонячного світла. Кінцева упаковка, яка являє собою картонну пачку, містить 100 патчів препарату по 2,5 мг. Узагальнений приклад пакування наведений на рис. 2.3 [42].



Рисунок 2.3 – Приклад пакування: картонна коробка, що містить 50 патчів, по 10 патчів в упаковці з фольги [42]

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		33

2.2 Опис технологічного процесу

ДР 1 Санітарна підготовка виробництва

Санітарна підготовка виробництва є невід’ємною частиною виробництва, та охоплює ряд процедур і заходів, спрямованих на забезпечення відповідної якості цільового продукту на усіх стадіях технологічного процесу. Санітарні заходи, як і наступні стадії виробництва, здійснюються відповідно до вимог нормативної та технологічної документації.

ДР 1.1 Підготовка персоналу

ДР 1.1.1 Медичний огляд

Відповідно до вимог чинного законодавства про охорону здоров’я обов’язковими до проходження персоналом є попередній (під час прийняття на роботу) і періодичні (протягом трудової діяльності) медичні огляди [43]. Цей процес передбачає комплексне обстеження з метою виявлення будь-яких медичних проблем або хвороб, які можуть вплинути на безпеку праці та якість виробництва. Результати медичного огляду враховуються при прийнятті рішення щодо призначення співробітника на роботу. Інформацію та результати періодичних обстеження фіксують у відповідних журналах.

ДР 1.1.2 Дотримання належного санітарного стану персоналу

Усі співробітники повинні дотримуватися встановлених санітарних норм і правил, включаючи використання спеціального захисного одягу та обробку рук антисептичними засобами. Розроблені інструкції щодо санітарних норм повинні бути доступні до прочитання в кожному приміщенні. Перед допуском до зон виробництва, персонал має пройти первинне навчання з правил особистої гігієни та в подальшому регулярно проходити санітарно-гігієнічні навчання [44].

ДР 1.1.3 Навчання та періодична перевірка знань

Персонал повинен мати розуміння процесу виробництва, принципів роботи з обладнанням, правил безпеки та якості. Роботодавець має забезпечити навчання всіх працівників, які працюють у виробничих зонах, зонах зберігання

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		34

або контрольних лабораторіях [44]. Працівники проходять систематичне навчання з цих питань, а також отримують інформацію про нові методи та технології виробництва для підвищення кваліфікації. Також співробітникам мають надаватися знання про правила техніки безпеки, протипожежні заходи та охорону праці. Навчання і перевірка цих знань виконуються під час підготовки, перепідготовки, при підвищенні кваліфікації. Періодична перевірка знань допомагає визначити рівень розуміння персоналом вимог і стандартів, а також ідентифікувати можливі проблеми і недоліки в навчанні, що потребують коригування.

ДР 1.2 Підготовка робочих розчинів

Дотримання чистоти і порядку у виробничих приміщеннях, систематичне проведення процедур миття і дезінфекції поверхонь та обладнання є обов'язковими до виконання задля усунення ризику забруднення та зараження цільового продукту.

Для забезпечення безпечної та ефективної обробки поверхонь виробничих приміщень, обладнання, устаткування та інвентарю, а також шкіри рук персоналу від патогенних та сапрофітних мікроорганізмів, необхідно використовувати мийні та дезінфекційні засоби, які зареєстровані в Україні і дозволені до використання на підприємствах медичної промисловості [45, 46].

Використання мийних та дезінфекційних засобів повинно здійснюватися у встановленому порядку, з урахуванням рекомендацій виробників та відповідних регуляторних вимог. Задля запобігання розвитку і розповсюдження стійких варіантів мікроорганізмів, дезінфекційні засоби змінюються кожні 1-3 місяці [46]. Приготовані робочі розчини зберігаються в попередньо очищеній тарі протягом визначених термінів та використовуються одноразово.

ДР 1.2.1 Підготовка дезінфекційних розчинів

На цьому етапі проводиться підготовка розчинів, які використовуються для гігієнічної дезінфекції шкіри рук та забезпечення дезінфекції технологічного обладнання, інвентарю, комунікацій тощо.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		35

Як асептичний засіб для шкіри рук та для дезінфекції обладнання використовують робочий розчин спирту в концентрації 76%, який готують шляхом розведення 96%-го розчину етилового спирту питною водою до зазначеної концентрації [45, 46].

Для щоденної дезінфекції технологічно обладнання та комунікацій використовується 3% розчин перексиду водню. Для профілактичної дезінфекції інвентарю, інструментів та внутрішньоцехової тари застосовується 6% розчин перексиду водню. Обидва розчини готуються шляхом розведення 33%-го розчину перексиду водню питною водою до зазначеної концентрації [45, 46].

ДР 1.2.2 Підготовка мийних розчинів

На цьому етапі проводиться підготовка мийних розчинів, які використовуються для очищення обладнання, посуду, контейнерів, приміщень тощо. Підготовка мийних розчинів може включати розведення мийного засобу водою або використання готових мийних засобів з відповідною концентрацією.

ДР 1.3 Підготовка спеціального одягу

Задля захисту цільового продукту від забруднень, передбачається використання персоналом спеціального технологічного одягу. Для кожного типу технологічних операцій виробництва визначається відповідний комплект захисного одягу. Цей одяг має відповідати встановленим стандартам і мати необхідні властивості, які забезпечують захист від забруднень та контамінації.

В залежності від класу чистоти виробничих приміщень (клас D, C та B), персонал повинен використовувати відповідний комплект технологічного одягу. Одяг, розроблений для використання в певній зоні виробничого простору, має містити відповідне маркування та використовуватися лише в цій області.

Для роботи у приміщенні класу D голова повинна бути покрита, рекомендується використання звичайного захисного костюму та відповідного взуття або бахіл. Періодичність зміни – кожні 2-3 доби.

Для роботи у приміщенні класу C голова має бути покрита, рекомендується використання костюму, що щільно обгортає зап'ястя, із

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		36

високим коміром і відповідним взуттям або бахілами. Періодичність зміни – через 1-2 доби.

Для роботи у приміщенні класу В рекомендується використовувати захисний костюм з довгими рукавами та штанами, що покривають все тіло, чисте та безворсисте взуття або бахіли, маску або респіратор для захисту дихальних шляхів, рукавички, а також головний убір, який повністю покриває волосся. Періодичність зміни – через добу.

Процес підготовки комплекту включає прання, сушіння, термічну обробку одягу і рукавичок; вологе та дезінфекційне чищення взуття.

ДР 2 Підготовка виробничих приміщень та комунікацій

Підготовка виробничих приміщень та комунікацій являє собою комплекс заходів, і складається з вологого прибирання та дезінфекційної обробки поверхонь приміщень і використовуваного посуду, виконання яких спрямоване на досягнення відповідного класу чистоти [46]. Підготовка виробничих приміщень та комунікацій проводиться згідно з нормативно-технологічною документацією.

ДР 2.1 Підготовка посуду та інструментів

Комплекс робіт з підготовки посуду та інструментів має на меті забезпечити належний їх стан, та в подальшому відповідну якість цільового продукту. Ця стадія складається з мийки посуду та інструментів, і їх стерилізації.

ДР 2.1.1 Мийка посуду та інструментів

Посуд та інструменти, які контактують з речовинами, підлягають миттю синтетичними майними засобами при температурі 50-60°C та подальшій обробці дезінфікуючими розчинами. Знімні частини інструментів розбирають, знімають та миють аналогічним способом.

ДР 2.1.2 Ополіскування посуду та інструментів

Після миття посуду та інструментів необхідно повністю видалити залишки забруднень і мийний засіб з оброблених поверхонь шляхом промивання водою.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		37

ДР 2.1.3 Стерилізація посуду та інструментів

Після миття та ополіскування, інструменти і посуд просушують та готують до стерилізації. У верхню частину піпеток вставляють ватні тампони, а колби та пробірки закривають ватними пробками, які додатково закріплюють паперовими серветками або фольгою. Шпателі упаковують у термостійкий папір.

Стерилізацію проводять в парових стерилізаторах (автоклавах) насиченою парою при температурі 140°C, тиску 0,2 МПа, протягом 30 хв. Під час процесу контролюють технологію виконання та проводять мікробіологічний контроль.

ДР 2.2 Стерилізація обладнання

Для стерилізації обладнання та комунікацій використовується перегріта пара, яка надходить безпосередньо в апарат. Стерилізацію проводять при температурі 140°C, тиску 0,15 МПа, протягом 90 хв. Після закінчення стерилізації, для підтримки асептичних умов, через барботер до апаратів подається стерильне повітря під тиском 0,02-0,03 МПа. Проводиться мікробіологічний та технічний контроль. Проводиться мікробіологічний та технічний контроль.

ДР 2.3 Підготовка виробничих приміщень

Підготовка виробничих приміщень включає набір заходів, метою яких є досягнення відповідного рівня чистоти. Цей етап передбачає щоденне та щотижневе (генеральне) прибирання, та здійснюється відповідно до вимог стандартних робочих процедур підприємства.

ДР 2.3.1 Щоденне прибирання

Щоденне прибирання здійснюється після кожної зміни відповідно до розробленої методики. Воно передбачає вологе прибирання поверхонь приміщення (підлоги, столів і т. д.) розчином мийного засобу, промивання теплою водою та висушування. Перед початком роботи, проводиться протирання робочих поверхонь дезінфекційним розчином. Після завершення

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		38

прибирання, ведеться реєстрація санітарного та гігієнічного стану приміщення у відповідній документації. Періодично проводять мікробіологічний контроль.

ДР 2.3.2 Генеральне прибирання

Генеральне прибирання проводиться раз на тиждень. Воно включає обробку поверхонь стін, стелі та підлоги з використанням мийних та дезінфекційних розчинів. Генеральне прибирання доповнюється щоденною підготовкою приміщення. Проводять мікробіологічний контроль.

ДР 3 Підготовка очищеного повітря

У процесі виготовлення лікарських засобів важливим аспектом є якість повітря в приміщеннях. Для забезпечення очищення і контролю повітряного потоку відповідно до класів чистоти, застосовується неоднаправлений повітряний потік. Система кондиціонування постачає повітря через встановлені розподільники. В середині виробничого приміщення додатково встановлюють мобільні рециркуляційні повітроочисники, які дозволяють швидко та ефективно очищати повітря завдяки механічній фільтрації. Подача повітря здійснюється після трьох рівнів очищення, які зумовлені необхідною чистотою повітря у тій чи іншій зоні. На кожному рівні очищення слід використовувати фільтри, що по ефективності фільтрації відповідають вимогам європейського стандарту EN 779 [46].

ДР 3.1 Забір атмосферного повітря

При виборі місця забору повітря із зовнішнього середовища, враховуються наявні та можливі джерела аерозольних і газоподібних забруднень. На основі цих даних визначається оптимальне місце для забору повітря, процес якого здійснюється, в свою чергу, через трубчасті конструкції висотою 8-10 м.

ДР 3.2 Механічна очистка повітря

Механічне очищення повітря передбачає видалення механічних аерозольних частинок та запобігання абразивному пошкодженню обладнання. На цьому етапі використовують фільтри грубого (попередньої) очищення, які

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		39

розміщують перед вентиляторами. Клас очищення – G2, ефективність очищення від частинок більших 10 мкм – 65-80% [45, 47].

ДР 3.3 Другий ступінь очищення повітря

На даному етапі в якості фільтрів другого ступеня очищення (доочищення) використовуються фільтри тонкого очищення класу F8 з ефективністю вловлювання 90-95% частинок розміром більше 1 мкм [47].

ДР 3.4 Третій ступінь очищення повітря

В якості головного фільтра використовується промисловий повітряний фільтр особливо тонкого (кінцевого) очищення повітря від зважених частинок як, наприклад, аерозолів, токсичного пилу, хвороботворних мікробів, вірусів тощо. Рекомендується використовувати фільтр класу H13 HEPA для фармацевтичної промисловості та медицини з ефективністю вловлювання < 99,95% частинок розміром більше 0,3 мкм. Проводиться мікробіологічний контроль очищеного повітря [47].

ДР 4 Стабілізація термодинамічних показників повітря

В процесі підготовки очищеного повітря відбувається його нагрівання до високих температур, зумовлене роботою повітряного компресора. Відповідно до нормативних документів виробництва, кімнатна температура у приміщеннях має перебувати у межах 20-25°C за вологості 60%. Тому при виході повітря, здійснюється його охолодження в теплообміннику за допомогою оборотної води $t = 18^{\circ}\text{C}$. На даному етапі проводиться технологічний контроль.

ДР 5 Виготовлення форми для створення відбитку мікроглок

Виготовлення майстер-форми для створення відбитку є одним із найважливіших етапів до проведення основного технологічного процесу виробництва. Від якості, чіткості та прецизійності початкової форми залежить якість готового виробу.

ДР 5.1 Огляд та підготовка обладнання перед використанням

Перед початком друку на 3D-принтері потрібно зробити кілька обов'язкових кроків з підготовки принтера до роботи та перевірки його налаштувань. Для роботи використовується металевий 3D-принтер, котрий

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		40

працює за технологію SLM (селективне (вибіркове) лазерне плавлення) – найбільш досконалою і точною на даний час серед інших адитивних технологій.

ДР 5.1.1 Підготовка 3D-принтеру

До процесу підготовки 3D-принтеру відноситься вирівнювання платформи, на якій відбувається друк та завантаження розхідного матеріалу. В роботі використовується порошок з мартенситностаріючої сталі, розміром 20-30 мкм. Порошок мартенситностаріючої сталі готується шляхом просіювання для видалення будь-яких великих частинок і забезпечення їх однакового розміру. В подальшому він завантажується до порохового картриджа. Відбувається налаштування потужності лазера. Процес проводиться під технологічним контролем.

ДР 5.1.2 Калібрування 3D-принтеру

Калібрування 3D-принтеру відбувається перед початком робота та надалі раз в місяць. Калібрування гарантує що кожна деталь буде ідентична попереднім. Калібрування відбувається автоматичним способом відповідно до документації приладу. Під час даного етапу відбувається технологічний контроль.

ДР 5.2 3D-друк

3D-принтер використовує високоенергетичний лазерний промінь для плавлення та з'єднання порошку мартенситностаріючої сталі шар за шаром. Перш за все, металевий порошок втискним лезом розподіляється на базовій плиті. Лазерний промінь спрямовується системою, керованою комп'ютером, яка відповідає специфікаціям проєкту для створення потрібної форми. Відбувається опромінення лазером потужністю $N = 400$ Вт, який розплавляє та спікає матеріал. Після друку кожного, шару деталі дають охолонути, щоб забезпечити затвердіння металевого порошку. Після завершення друку, виріб знімається з робочої платформи, а будь-які опорні конструкції видаляються вручну або за допомогою втискного леза. Етап 3D-друку супроводжується технологічним контролем.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		41

ДР 5.3 Пост-обробка

Деталь піддається термічній обробці для покращення її механічних властивостей і усунення будь-яких залишкових навантажень. Це передбачає нагрівання виробу до певної температури та його витримання при цій температурі протягом деякого часу перед охолодженням. Процес термічної обробки зазвичай передбачає ряд етапів, включаючи відпал виробу, старіння та загартування.

ДР 5.3.1 Відпал гомогенізувальний

Під час етапу гомогенізувального відпалу, продукт зазвичай нагрівають до температури приблизно 820°C протягом 3 хвилин в електропечі, після чого різко охолоджують до кімнатної температури, щоб загартувати матеріал і зберегти його мікроструктуру. Цей відпал застосовується для усунення шляхом дифузії хімічної неоднорідності зерен порошку, які могли утворитися під час процесу SLM-друку, і для забезпечення повної гомогенізації матеріалу. Під час даного етапу відбувається технологічний контроль.

ДР 5.3.2 Стадія старіння

Наступна стадія, стадія старіння, передбачає витримку продукту при температурі 500°C протягом 4 годин для утворення інтерметалічних сполук, які сприяють набуття бажаної міцності та в'язкості матеріалу. Етап супроводжується технологічним контролем.

ДР 5.3.3 Загартування форми

Під час останнього етапу пост-обробки відбувається загартування виробу, а саме нагрівання деталі до 200°C протягом 30 хв, щоб зняти будь-які залишкові напруги та покращити його пластичність. Під час даного етапу відбувається технологічний контроль.

ДР 6 Підготовка майстер-форми

ДР 6.1 Очищення майстер-форми

Перед процесом літографії, а саме виготовленням форми з PDMS, поверхню моделі-оригіналу необхідно ретельно очистити від забруднень та знежирити спиртовим дезінфекційним розчином.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		42

ДР 6.2 Обробка УФ-світлом та озоном

Обробка УФ-світлом та озоном підвищує гідрофільність поверхні, що, в свою чергу, покращує адгезію між еластомером та майстер-формою. Даний процес відбувається протягом 5 хв за довжини хвиль $\lambda=148$ нм. Процес супроводжується технологічним контролем.

ДР 7 Виготовлення форми PDMS

PDMS – це двокомпонентний еластомер, що складається з основного полімеру та каталізатора затвердіння. PDMS зазвичай використовується як м'який формовий матеріал для перенесення візерунка мікроголок на поверхню, щоб створити відбиток їх масиву. Якісна та чітка форма для подальшого формування розчинних мікроголок надзвичайно важлива і безпосередньо впливає на кінцевий продукт.

ДР 7.1 Приготування суміші PDMS

Для приготування PDMS використовується Sylgard 184, двокомпонентний набір PDMS еластомеру виробництва Dow Corning (або доступні аналоги). Низький рівень в'язкості і тривалий час життя забезпечує краще заповнення простору між мікроголками. Змішування та приготування суміші є критичним етапом у процесі створення відбитка за допомогою PDMS.

Силіконова основа (частина А) та каталізатор затвердіння (частина Б) поміщаються у чисту ємність у співвідношенні 10:1. Каталізатор додається поступово, частинами, при ретельному та рівномірному перемішуванні протягом 3-5 хв. Оптимальна температура – + 25-30 °С.

ДР 7.2 Дегазування у вакуумі

Суміш дегазують під вакуумом за температури 25°C, щоб видалити будь-які бульбашки повітря, які можуть заважати процесу реплікації, протягом 10 хв. Проводиться технологічний контроль.

ДР 7.3 Створення відбитку майстер-форми

Суміш PDMS виливають на майстре-форму та, за необхідності, знову дегазують, щоб видалити залишки бульбашок. Час повного затвердіння молду становить 48 годин при температурі 25°C.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		43

ДР 7.4 Видалення майстер-форми

Коли PDMS затвердіє, форму-оригінал обережно відшаровують від шаблону. Копія PDMS матиме негативний відбиток масиву мікроголок на своїй поверхні.

ТП 8 Виготовлення розчинів для створення мікроголок

Стадія приготування розчинів для подальшого створення мікроголок.

ТП 8.1 Приготування розчину наконечників

Етап передбачає виготовлення розчину наконечників мікроголок, котрі навантажені лікарським засобом.

ТП 8.1.1 Об'єднання основи з лікарським препаратом

Полівініловий спирт та тіамазол додають до чистої тари у ваговому співвідношенні 1:1 та ретельно перемішують.

ТП 8.1.2 Створення розчину наконечників

Утворена суміш розчиняється у дистильованій воді до концентрації 20% та утворення в'язкого гелеподібного розчину. Для отримання однорідного розчину, суміш перемішують протягом 2 год при температурі 50°C за допомогою магнітної мішалки.

ТП 8.2 Виготовлення розчину підкладки

Полівініловий спирт розчиняють у дистильованій воді до концентрації 20% та за допомогою магнітної мішалки при температурі 50°C 1 годину перемішують розчин.

ТП 8.3 Дегазація під вакуумом

Отримані розчини дегазують під вакуумом протягом 1 години для одержання рівномірних непористих сумішей.

ТП 9 Формування мікроголок

Стадія формування готової продукції – мікроголок, навантажених тіамазолом.

ТП 9.1 Нанесення розчину наконечників на форму PDMS

Етап включає в себе відливання розчину ПВС-тіамазолу у форму з мікроголками, попередньо виготовлену з PDMS.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		44

ТП 9.2 Занурення в ультразвукову ванну

Форму з наконечниками занурюють в ультразвукову ванну при температурі 50°C на 1 годину для кращого заповнення мікроголкових порожнин. Проводиться технологічний контроль.

ТП 9.3 Сушка у вакуумній сушарці

Форму поміщають у вакуумну сушарку на 30 хв при температурі 50°C, що призводить до часткового застигання розчину ПВС-тіамазолу. Проводиться технологічний контроль.

ТП 9.4 Видалення залишків розчину

Залишки розчину ПВС-тіамазол видаляють з PDMS-форми за допомогою лабораторного шпателя.

ТП 9.5 Нанесення розчину підкладки

Гель ПВС без лікарської речовини рівномірно наносять на поверхню PDMS-форми з мікроголками.

ТП 9.6 Занурення в ультразвукову ванну

Для кращого розподілення нанесеного розчину підкладки, форму з мікроголками занурюють в ультразвукову ванну при температурі 50°C на 1 годину. Проводиться технологічний контроль.

ТП 9.7 Сушка у вакуумній сушарці

Форму з мікроголками сушать під вакуумом при температурі 50°C 1 годину. Проводиться технологічний контроль.

ТП 9.8 Видалення PDMS-форми

Готові мікроголки обережно від'єднують від PDMS-форми.

ТП 9.9 Прикріплення до основи

Готові мікроголки закріплюють на одностороннє неткане полотно.

ТП 10 Контроль якості

Після завершення процесу виготовлення розчинних мікроголок, відповідний персонал з відділу контролю якості відбирає зразок продукту для контролю його зовнішнього вигляду на наявність дефектів та кількісного вмісту терапевтичної речовини. Проводиться хімічний та мікробіологічний контроль.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		45

ПМВ 11 Пакування, маркування, відвантаження готової продукції

Стадію пакування починають після отримання висновку відділу контролю якості про відповідність зовнішнього вигляду та кількісного вмісту терапевтичної речовини в мікроголках.

ПМВ 11.1 Фасування готової продукції

В якості первинного пакування використовуються чарункові упаковки у формі блістеру на 10 одиниць продукту з фармацевтичної полівінілхлоридної плівки, котра покрита полівініліденхлоридом для покращення захисту від вологи та повітря. Кожен блістер індивідуально упаковують у термозварювальну фольгу Protect™ 470 (або доступний аналог), яка виступає в якості вторинного пакувального матеріалу. Відповідно до специфікації виробника, фольга Protect™ 470 складається з чотирьох матеріалів (починаючи із зовнішнього шару): поліпропілену, поліетилену, фольги та поліетилену [48]. Даний матеріал забезпечить ефективний захист від вологи, несприятливих температур та сонячного світла [49]. Третинне пакування – картонні коробки, в які вкладається 10 упакованих блістерів. Туди ж вкладають й інструкцію для застосування. Проводять технологічний контроль.

ПМВ 11.2 Маркування споживчої тари

Після наповнення, картонні пачки маркують шляхом нанесення етикеток. На пачці вказують назву препарату латинською та українською мовами, вказівки щодо умов та терміну зберігання, виробника, серійний та реєстраційний номери. Проводять технологічний контроль.

ПМВ 11.3 Зберігання та транспортування готової продукції

Промарковані упаковки із готовою продукцією зберігаються та транспортуються в картонних коробках при температурі 20°C (за потреби використовують спеціальний термоконтейнер). На коробці має бути наклеєна етикетка з інформацією про препарат. Транспортування здійснюється у супроводі представника підприємства. Проводиться технологічний контроль процесу.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		46

ПВ 12 Переробка відходів

На стадії переробки відходів відбувається відновлення фільтрувальних матеріалів, що надходять з кількох стадій виробництва, шляхом їх обробки гарячою водою та дезінфекційними засобами, просіювання порошку з мартенситностаріючої сталі, який залишається після проведення 3D-друку, та повернення його до порохового картриджа для повторного використання, очищення майстер-форми водою та мийним засобом, очищення та аналіз PDMS-форми на можливість подальшого використання, а також збір паперових та пластикових відходів і передача для переробки профільним компаніям.

ЗВ 13 Знешкодження відходів

Під час виробництва утворюється велика кількість відходів, таких як тверді відходи, відпрацьовані рідини та повітряні викиди, які належним чином знешкоджуються для забезпечення екологічно-чистого виробництва цільового продукту.

2.3 Характеристика сировини та матеріалів

Основною сировиною, з якої безпосередньо складається кінцевий продукт, є тіамазол, полівініловий спирт та дистильована вода. До допоміжної сировини відносяться розчин для виготовлення форми PDMS, порошок з мартенситностаріючої сталі та засоби для дезінфекції і мийні розчини. Матеріали, які використовуються у виробництві, включають спецодяг, лабораторний посуд, пакувальний матеріал тощо.

В додатку А наведена характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів, що використовуються при створенні розчинних мікроглок, навантажених тіамазолом.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		47

2.4 Матеріальний розрахунок

При виробництві розчинних мікроголок, матеріальний баланс не може бути чітко вирахований у зв'язку із відсутністю складових, які зазнають значних перетворень, тому запропоновано провести матеріальний розрахунок виробництва одного патчу мікроголок та упаковки, яка містить 100 одиниць кінцевого продукту.

Матеріали та продукти, які необхідні для створення мікроголок, наведені в тал. 2.1.

Таблиця 2.1 – Компоненти для виготовлення 1 та 100 патчів мікроголок

Найменування	Кількість	
	1 патч мікроголок	Упаковка із 100 одиницями
Металева 3D форма	1	1
Молд PDMS	1	2
Тіамазол	0,0025 г	0,25 г
ПВС	1,3353 г	133,53 г
Дистильована вода	6,689 мл	668,9 мл
Одностороннє неткане полотно	12,25 см ² (3,5×3,5 см)	1225 см ²

Згідно розробленої технології, форму необхідних розмірів виготовляються шляхом 3D друку SLM. В роботі використовується порошок з мартенситностаріючої сталі розміром 20-30 мкм. Кількість використаного порошку для однієї матриці – 20 г. Ціна за 1 кг - Час виготовлення (з врахуванням часу 3D друку та пост-обробки) – 6 годин. Металева 3D-форма придатна для багаторазового використання (до 5000 разів), тому її вартість для однієї і 100 мікроголок не враховується в розрахунок у зв'язку з дуже малим значенням.

Виходячи з теоретичних роздумів щодо економічної ефективності виробництва розчинних мікроголок, навантажених тіамазолом, одним із варіантів є придбання готових майстер-форм, а не самостійне їх виготовлення. Одна силіконова форма може експлуатуватися до 1000 разів. Для матеріального розрахунку було обрано саме цей варіант із купівлею майстер-форми. В роботі

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		48

використовується форма мікроголок, виготовлена на замовлення компанією Blueacre Technology [50]. Вартість однієї форми 250 €.

Припускаємо, що для виготовлення одного молду необхідно 3,3 г двокомпонентного набору PDMS еластомеру Sylgard 184 виробництва Dow Corning. Він може використовуватися в роботі до 50 разів, після чого потребує заміни. Вартість двокомпонентного еластомеру знаходиться в межах 233,33 \$ – 292,97 \$ за 1,1 кг продукту (в набір входить 1 кг основи та 0,1 кг затверджувача) [51]. Для розрахунку обираємо PDMS за ціною 233,33 \$ від постачальника Farnell.

Відповідно до бази активно-фармацевтичних інгредієнтів PharmaCompass' API Reference Price [52], найнижча вартість субстанції тіамазолу – 370,3 \$ за 1 кг. Друга складова мікроголок – полівініловий спирт, присутній на ринку за 300 грн/кг від Chemco [53]. Третя складова мікроголок, дистильована вода, виготовляється самостійно. Для тканинної основи використовується одностороннє неткане полотно Medical Tape 9916, 3M™ вартістю 910,82 \$ за рулон шириною 0,09 м та довжиною 66 м [54]. Для всіх вищевказаних складників можна підібрати доступні аналоги.

В табл. 2.2 наведена вартість компонентів для виробництва 1 та 100 одиниць мікроголок. Ціни переведені у грн відповідно чинному курсу валют.

Таблиця 2.2 – Вартість продукту без врахування супутніх витрат

Найменування	1 патч мікроголок		100 патчів мікроголок	
	Кількість	Вартість, грн	Кількість	Вартість, грн
3D форма	1	9,943	1	994,29
Молд PDMS	1	0,496	2	49,56
Тіамазол	0,0025 г	0,034	0,25 г	3,42
ПВС	1,3353 г	0,4	133,53 г	40,06
Дистильована вода	6,689 мл	–	668,9 мл	–
Одностороннє неткане полотно	12,25 см ²	6,95	1225 см ²	695
Вартість загальна	11 грн 82 коп		1782 грн 33 коп	

При виготовленні мікроголок на роботу приладів витрачається певна кількість електроенергії, яку також варто враховувати при розрахунку кінцевої вартості продукту.

В роботі для створення одного патчу мікроголок використовується наступні електроприлади:

1. УФ-озоновий очищувач – 5 хв;
2. вакуумний ексікатор (працює з вакуумним насосом) – 4 год 10 хв;
3. магнітна мішалка – 4 год;
4. ультразвукова ванна – 2 год;
5. вакуумна сушарка – 1 год 30 хв;
6. електронні ваги – сумарно приблизно 30 хв.

Перевагою обраного технологічного процесу та підібраних приладів, є можливість паралельного виготовлення великої кількості мікроголок. Через обмеження в розмірах внутрішньої робочої площі ультразвукової ванни, один цикл виробництва передбачає виготовлення до 190 мікроголок.

Для виготовлення мікроголок необхідна дистильована вода, яка виробляється самостійно з використанням бідистилятора DE-10C MICROmed, продуктивність якого становить 10 л/год.

В табл. 2.3 наведена вартість електроенергії, затрачена на виготовлення 1 та 100 патчів мікроголок, відповідно до технічних характеристик приладів.

Таблиця 2.3 – Вартість затраченої електроенергії

Найменування	1 патч мікроголок		100 патчів мікроголок	
	Час, год	Вартість, грн	Час, год	Вартість, грн
УФ-озоновий очищувач	0,083	0,0004	0,083	0,035
Вакуумний насос	4,167	0,008	4,167	0,811
Магнітна мішалка	8	0,1	8	10,004
Ультразвукова ванна	4	0,027	4	2,668
Вакуумна сушарка	3	0,038	3	3,752
Електронні ваги	0,5	—	0,5	0,004
Бідистилятор	0,0007	0,002	0,067	0,035
Вартість загальна	17,5 коп		17 грн 31 коп	

Розрахунки вартості електроенергії проводилися відповідно актуальному тарифу – 2 грн 64 коп за 1 кВт/год.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		50

Накладні витрати, а саме супутні витрати електроенергії (освітлення, холодильне обладнання тощо), додатковий пакувальний матеріал, канцелярія і т. д. запропоновано встановити як 3 % від вартості складових продукту.

Мікроголки створюються вручну за участі двох працівників – наукового співробітника та лаборанта. Середня заробітна плата лаборанта в Україні становить 10 000 грн, а наукового співробітника – 15 000 грн. Особливості робочих процесів дозволяють виконувати їх паралельно, тому на виготовлення як 1 патчу, так і 100 одиниць витрачається 19,75 год. Тобто, за виготовлення ста патчів мікроголок працівники сумарно отримують 2 938 грн (лаборант та науковий співробітник відповідно 1 175 грн та 1 763 грн відповідно).

Сумарна вартість кінцевого продукту наведена в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Повна собівартість кінцевого продукту

Найменування	1 патч мікроголок	100 патчів мікроголок
Складові продукту	11 грн 82 коп	1 782 грн 33 коп
Електроенергія	17,5 коп	17 грн 31 коп
Накладі витрати	35,5 коп	53 грн 46 коп
Заробітна плата	2 938 грн	2 938 грн
Сума	2 950 грн 35 коп	4 791 грн 10 коп

2.5 Контроль процесу виготовлення

Одним з важливих аспектів ефективного управління технологічними процесами є контроль виробництва. Контроль виробництва є системою заходів, спрямованих на перевірку та забезпечення відповідності технологічних процесів встановленим вимогам, стандартам та специфікаціям. Він дозволяє виявляти та усувати відхилення, забезпечуючи стабільність виробничого процесу та якість виробленої продукції.

Переліку критичних параметрів, які потребують контролю, а також методи контролю та нормативні характеристики наведені в додатку Б.

2.6 Стандартизація біомедичної продукції

Готові розчинні мікроголки, навантажені тіамазолом, вважаються медичними виробами. Їх слід відносити до активних медичних виробів для терапії для тимчасового використання класу Іа згідно класифікації, наведеної в Постанові Кабінету Міністрів України «Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів» від 2 жовтня 2013 р. № 753.

В Україні медичні вироби, у тому числі мікроголки, регулюються Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. Держслужба відповідає за забезпечення безпеки, якості та ефективності медичних виробів в Україні.

Серед основних нормативно-правових актів, які на сьогодні застосовуються до медичних виробів можна виділити чотири окремі Закони України: «Про загальну безпечність нехарчової продукції», «Про державний ринковий нагляд і контроль нехарчової продукції», «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності», «Про технічні регламенти та оцінку відповідності», понад п'ятнадцять базових до застосування постанов Кабінету Міністрів України, включаючи ті, якими затверджені основні технічні регламенти: Технічний регламент щодо медичних виробів, Технічний регламент щодо медичних виробів для діагностики *in vitro*, Технічний регламент щодо активних медичних виробів, які імплантують, та низка наказів Міністерства економічного розвитку і торгівлі України та Міністерства охорони здоров'я України [55]. Також якість мікроголок, навантажених лікарським засобом, має контролювати Державна Фармакопея України.

У Європі медичні прилади, включно з мікроголками, регулюються Європейським Союзом (ЄС) відповідно до Регламенту про медичні прилади 2017/745 та його виконавчих положень. Цей документ встановлює вимоги до розробки, виробництва та розміщення на ринку медичних пристроїв у межах ЄС [56].

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		52

Деякі з відповідних документів, які регулюють якість мікроголок для медичного використання в Європі, включають:

MDCG 2020-6 – цей документ містить вказівки щодо клінічного оцінювання медичних пристроїв, у тому числі мікроголок, у рамках нормативної бази ЄС.

ISO 13485 – цей міжнародний стандарт визначає вимоги до системи управління якістю для виробників медичних пристроїв. Призначений для використання організаціями, які беруть участь у розробці, виробництві, установці та обслуговуванні медичних пристроїв і супутніх послуг. Він також може використовуватися внутрішніми та зовнішніми сторонами, такими як органи сертифікації, щоб допомогти їм у процесах аудиту. Відповідність стандарту ISO 13485 часто є необхідною умовою для отримання маркування CE, яке вимагається для розміщення медичних виробів на ринку ЄС [57].

Конкретного нормативно-технічного документу, котрий характеризує розчинні мікроголки, навантажені лікарським засобом, на даний момент не передбачено, тому зазвичай такі продукт називають просто розчинними мікроголками або біорозкладними мікроголками. Також відсутній матеріал щодо специфікації та вимог якості до мікроголок.

Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для людини прийняла специфікацію Q6A: Процедури випробувань і критерії прийнятності для нових лікарських речовин і нових лікарських засобів: хімічні речовини – це настанови, призначені допомогти у створенні єдиного набору глобальних специфікацій для нових лікарських засобів [58]. Вона містить вказівки щодо встановлення та обґрунтування критеріїв прийнятності та вибору процедур випробувань нових лікарських речовин синтетичного хімічного походження і нових лікарських засобів, вироблених на їх основі, які раніше не були зареєстровані в США, Європейському Союзі або Японії. Якість лікарських субстанцій і лікарських засобів визначається їх проектуванням, розробкою, контролем у процесі виробництва, контролем GMP і перевіркою процесу, а також специфікаціями, які застосовуються до них протягом розробки

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		53

та виробництва. Ця конкретна настанова стосується специфікацій, тобто тих тестів, процедур і критеріїв прийнятності, які відіграють важливу роль у забезпеченні якості нової лікарської субстанції та/або нового лікарського засобу під час випуску та протягом терміну придатності. Специфікації є важливим компонентом загальної системи забезпечення якості (частиною якої є контроль якості), але не єдиним компонентом. Усі перераховані вище міркування є необхідними для забезпечення стабільного виробництва лікарських субстанцій та лікарських засобів високої якості [58, 59].

Якщо опиратися на специфікацію Q6A Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог, та запозичити необхідні специфічні випробування і критерії як для нових лікарських засобів, то наступні перераховані пункти будуть обов'язковими і могли б стати основою структури для набору універсальних критеріїв прийнятності для специфікацій мікроглок [58, 59, 60]:

1. Розчинення: тест для вимірювання вивільнення лікарської речовини з продукту. Якщо зміни в рецептурі або технологічних змінних суттєво впливають на розчинення і такі зміни не контролюються іншим аспектом специфікації, може бути доцільним прийняти умови випробування розчинення, які дозволяють розрізнити ці зміни.

2. Розпадання: для продуктів, що швидко розчиняються (розчинення >80% за 15 хвилин при рН 1,2, 4,0 і 6,8), розпадання може бути замінено випробуванням на розчинення. Випробування на розпадання є найбільш доцільним, коли встановлено взаємозв'язок з розчиненням або коли показано, що випробування на розпадання є більш дискримінаційним, ніж розчинення. Мікроголки, призначені для розчинення в шкірі, таким чином вивільняючи своє лікарську речовину, можуть підпадати під цю категорію випробувань.

3. Міцність/крихкість: зазвичай доцільно проводити випробування міцності та/або крихкості як контроль у процесі виробництва. Якщо характеристики твердості та крихкості мають критичний вплив на якість лікарського засобу, критерії якості повинні бути включені до специфікації.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		54

4. Однорідність дозованих одиниць: цей гармонізований фармакопейний тест включає визначення маси лікарської форми та вмісту діючої речовини в лікарській формі.

5. Вміст води: тест на вміст води слід включати, коли це доречно. Критерії прийнятності можуть бути обґрунтовані даними про вплив гідратації або водопоглинання на лікарський засіб.

6. Мікробіологічна чистота: тестування мікробіологічної чистоти розглядається як атрибут належної виробничої практики. Загалом, рекомендовано тестувати лікарський засіб, якщо його компоненти не тестуються перед виробництвом, а виробничий процес не несе значного ризику мікробного зараження або розповсюдження. Оскільки мікроголки відрізняються від звичайних ТДСД тим, що вони проникають крізь шкіру, а не залишаються на її поверхні, цей пункт є особливо актуальним з точки зору вимоги до стерильності та продукту з низьким біонавантаженням.

8. Тверді частинки: парентеральні препарати повинні мати відповідні критерії прийнятності для твердих частинок. Зазвичай вони включають критерії прийнятності для видимих часток і/або прозорості розчину.

9. Екстраговані речовини: контроль екстрагованих речовин з систем контейнер/закупорювальний засіб вважається значно важливішим для парентеральних продуктів, ніж для рідин для перорального застосування. Однак, якщо дані з розробки та стабільності свідчать про те, що вміст екстрагованих речовин постійно знаходиться нижче рівнів, які вважаються прийнятними та безпечними, зазвичай можна відмовитися від цього випробування.

10. Випробування функціональності систем доставки: парентеральні препарати, упаковані в попередньо заповнені шприци, картриджі для автоін'єкторів або еквівалентні засоби, повинні мати процедури випробувань і критерії прийнятності, пов'язані з функціональністю системи доставки. Для мікроголок ключовий тест на функціональність може базуватися на оцінці їх

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		55

здатності проникати через шкіру протягом усього терміну придатності продукту.

Останній аспект контролю якості, згаданий як у настанові від Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог, так і в документі ЄС «Настанова з належної виробничої практики з контролю якості лікарських засобів для людини та ветеринарії» – це необхідність постійної програми контролю стабільності [58, 61]. Після введення в обіг, стабільність продукту слід контролювати згідно з безперервною відповідною програмою, яка дозволить виявити будь-яку проблему стабільності (наприклад, зміни рівня домішок або профілю розчинення), пов'язану з рецептурою, що міститься в продаваній упаковці [59].

Опираючись на вищевказані пункти, можна виділити наступні критерії, за яким варто оцінити кінцевий продукт, а саме розчинні мікроголки, навантажені тіамазолом та які увійшли до переліку показників якості в специфікації (специфікація якості продукту та опис методів контролю наведені в Додатку В):

1. розчинення медичного виробу;
2. випробування міцності мікроголок;
3. однорідність дозованих одиниць;
4. мікробіологічна чистота;

Широкомасштабне виробництво мікроголок вимагатиме автоматизованої системи контролю якості на кожному етапі виробничої лінії. Існують суворі правила та фармакопейні стандарти, яким повинен відповідати лікарський засіб, щоб вважатися придатним для випуску для використання людиною. Однак, фармакопейні стандарти не будуть розроблені для продуктів на основі мікроголок до тих пір, поки на ринок не вийде цілий ряд продуктів таких медичних виробів, оскільки ці випробування є похідними від випробувань, затверджених регуляторними органами як частина наданого виробником досьє. Таким чином, на нормативні специфікації в кінцевому підсумку суттєво впливатимуть перші продукти для доставки лікарських засобів на основі мікроголок, що з'являться на ринку, а перші представники галузі, які

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		56

впровадили цю технологію у широкомасштабне виробництво, матимуть перевагу у визначенні стандартів якості, яким повинні будуть відповідати пізніші продукти на основі мікроголкової системи доставки [59].

2.7 Апробація відтворення технології виготовлення в лабораторних умовах

2.7.1 Підготовка необхідного обладнання та сировини

Для експериментального виготовлення розчинних мікроголок було підібрано аналоги до деяких матеріалів у зв'язку із їх важкодоступністю. В роботі використовувалося дві круглі майстер-форми, люб'язно надані Познанським технологічним університетом (Польща). Обидві моделі надруковані 3D принтером методом лазерної стереолітографії. Перша форма мала підкладку діаметром 14 мм та висотою 1 мм. Мікроголки розміщені над підкладкою на висоті 0,5 мм, діаметр пластини – 10 мм. Форма містить 21 мікроголоку висотою 2 мм, з діаметром основи 1 мм та відстанню одна від одної 1 мм. Друга форма, за таких же розмірів підкладки, мала дрібніший мікроголковий малюнок, який складався з 32 голочок висотою 1 мм та діаметром основи 0,5 мм (рис. 2.4).

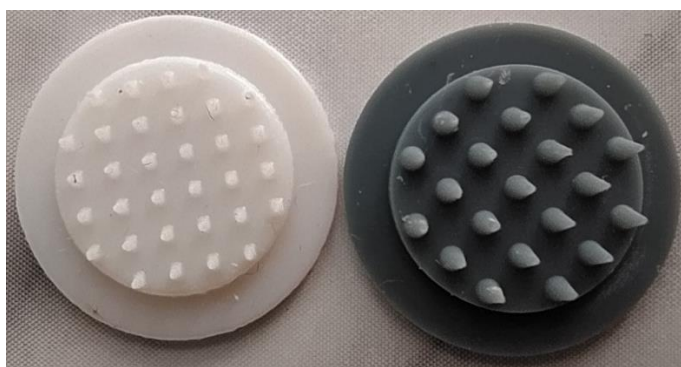


Рисунок 2.4 – Зображення майстер-форм, використаних в роботі

Матеріалом для створення аналогу молду з PDMS обрано гнучкий та еластичний двокомпонентний силіконовий компаунд SKR-784 від Silikon SK, Словаччина (сертифікат якості матеріалу наведений в Додатку Г на рис. Г.1).

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		57

Завдяки низькому рівню в'язкості, даний силікон здатен точно відтворювати високодеталізовану структуру майстер-форм. Основа каталізатора (затверджувача) – олово. На рис. 2.5 зображені вище вказані матеріали, а також розділювач для форми та ємності, в яких виконувався зліпок.

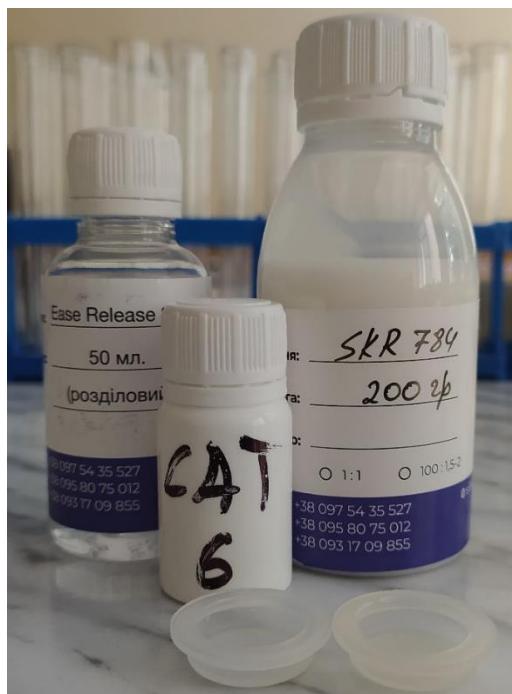


Рисунок 2.5 – Матеріали для виготовлення молду

При роботі із силіконовим компаундом для розділення типу модель-форма використовувалося універсальне рідке антиадгезійне мастило Ease Release 205 від Silikon SK, Словаччина. Силікон має тенденцію прилипати до різних поверхонь, включаючи інструменти, форми для лиття та інші матеріали. Використання розділювача створює бар'єр між силіконом і поверхнею, запобігаючи його прилипанню і забезпечуючи легке відокремлення після затвердіння. Ємності, в яких виконувався зліпок, мали внутрішній діаметр 20 мм та висоту 6 мм.

Розчинні мікроголки виготовлялися з полівінілового спирту виробництва Chemco, Китай (сертифікат якості неведений в Додатку Г на рис. Г.2), без використання тіамазолу.

У зв'язку із відсутністю в лабораторії деякого необхідного обладнання, дослід проводився з використанням доступних альтернатив. В роботі

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		58

використовувалися ваги ТВЕ-0,21-0,001-а від ТОВ «НВП Техноваги» з максимальним навантаженням 210 г та дискретністю 0,001 г; ультразвукова мийка УЗМ від ТОВ «НПК Медпромприбор» з потужністю нагріву 200 Вт та потужністю ультразвуку 50 Вт; сушильна шафа від ТОВ «ХІМЛАБОРРЕАКТИВ» з діапазоном температур 10-300°C та електроплитка від ТМ «Термія».

2.7.2 Методика виготовлення розчинних мікроголок

Перший етап проведення досліду передбачав виготовлення двох молдів із силікону. Майстер-форми та ємності для зліпка оброблювали розділювачем та залишали сохнути на 10 хв. Паралельно готувалася силіконова суміш – основа силікону та затверджувач змішувалися у чистій ємності у відношенні 50:1. Каталізатор додавався поступово, під час постійного ретельного перемішування протягом 3-5 хв. Утворилася в'язка гелеподібна суміш із невеликою кількістю бульбашок повітря. Для того, аби частково позбутися повітря, розчин поставили в ультразвукову ванну на 5 хв, та розлили у ємності для створення відбитку, які також помістили в ультразвукову ванну для видалення залишку бульбашок на 3 хв. Після чого акуратно лабораторним пінцетом в розчин вклали майстер-форми мікроголок (рис. 2.6). Суміш сохла при кімнатній температурі (20°C) протягом 12 год.



Рисунок 2.6 – Майстер-форми мікроголок в розчині силікону

Після висихання молди виймали з ємностей, та від'єднували форми від силікону. Молди чітко відтворювали структуру майстер-моделей та мали чіткий мікроголковий відбиток (рис. 2.7).

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		59



Рисунок 2.7 – Силіконові молди з відбитком мікроголок

Вага першого відбитка (з більшими мікроголками) становила 0,793 г, а вага другого – 0,581 г.

Наступний етап передбачав виготовлення розчину полівінілового спирту. Для цього 2 г ПВС розвели 100 мл дистильованої води постійно перемішуючи. У холодній воді ПВС набухав та важко розчинявся. В процесі перемішування розчин підігрівали на електроплиті до 50°C. Після 30 хв постійного перемішування ПВС майже повністю розчинився та утворив білий напівпрозорий в'язкий гелеподібний пористий розчин (рис. 2.8).



Рисунок 2.8 – Розчин ПВС

Ємність з розчином ПВС поставили в ультразвукову ванну на 15 хв, після чого нанесли на молди мікроголок таким чином, щоб вони заповнили лише мікроголкові порожнини. Молди відправили в ультразвукову ванну на 15 хв для кращого заповнення порожнин та видалення бульбашок повітря. Опісля форми з розчином ПВС помістили в сушильну шафу на 1 год при температурі 50°C.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
						60
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Після висихання молди повністю заповнили розчином ПВС, занурили в ультразвукову ванну на 15 хв та відправили сохнути в сушильну шафу на 3 год при температурі 50°C.

2.7.3 Результат дослід

В результаті виконання вищеописаних дій було отримано первинні продукти – мікроголки, які виявились частково сформованими та пересушеними (рис. 2.9).



Рисунок 2.9 – Виготовлені мікроголки з ПВС

Мікроголковий малюнок чітко відслідковувався, проте матеріал не потрапив у деякі мікропорожнини.

Мікроскопічне дослідження показало, що одержані мікроголки мають багато порожнин, заповнених повітрям (рис. 2.10).

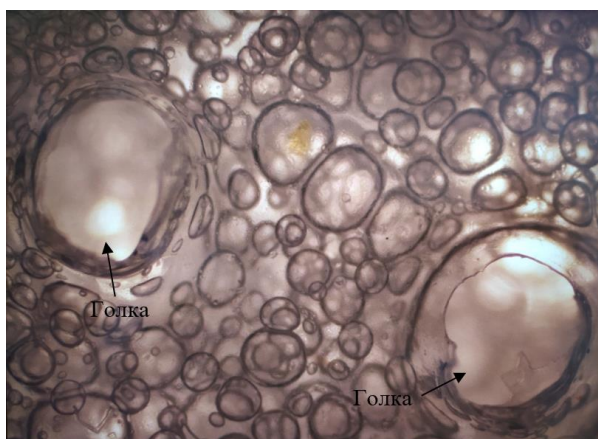


Рисунок 2.10 – Мікроскопічне зображення мікроголок, збільшення в $\times 10$

Було проаналізовано відбиток мікроголок, який порівняли із початковою майстер-формою. На рис. 2.11 зображено мікрофотографії першої форми

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		61

мікроголок із більшими голками, а на рис. 2.12 – другої форми із меншими голками.

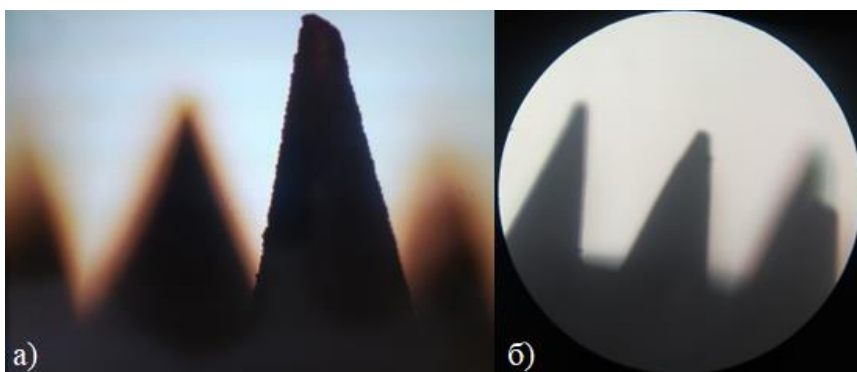


Рисунок 2.11 – Мікрофотографії першої форми:
а) збільшення в $\times 10$; б) збільшення в $\times 4$

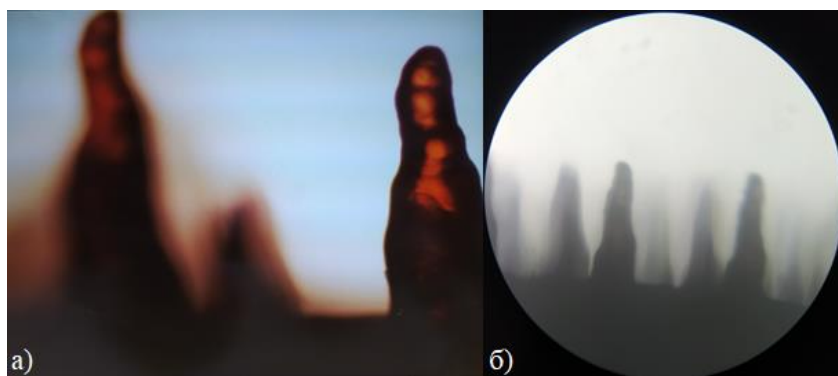


Рисунок 2.12 – Мікрофотографії другої форми:
а) збільшення в $\times 10$; б) збільшення в $\times 4$

На рис. 2.13 та 2.14 представлено мікрофотографії одержаних мікроголок. Згідно із зображеннями, великі мікроголки не мають кінчиків, а відбитки другої форми майже не утворилися. В обох випадках в структурах наявні порожнини.

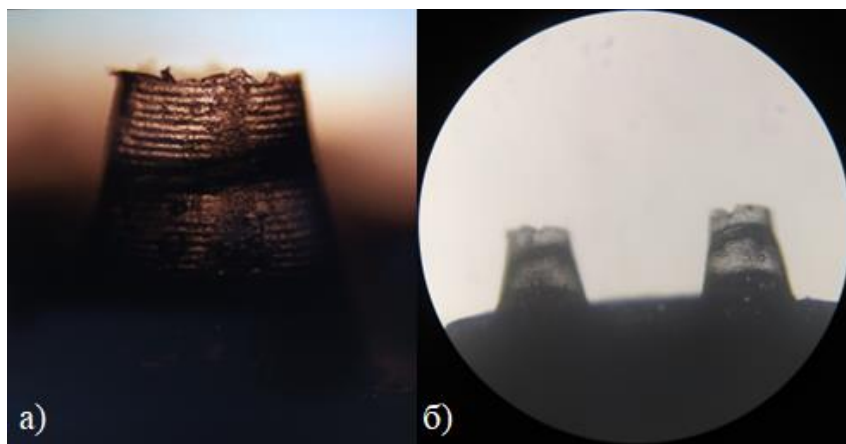


Рисунок 2.13 – Мікрофотографії першого відбитку мікроголок:
а) збільшення в $\times 10$; б) збільшення в $\times 4$

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		62

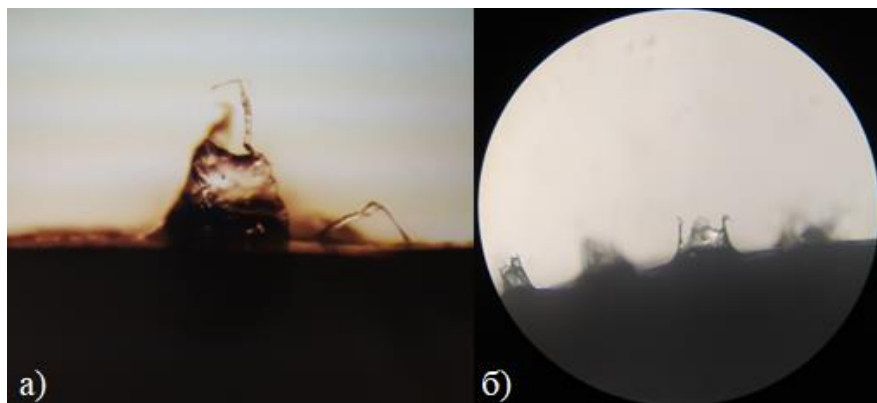


Рисунок 2.14 – Мікрофотографії першого відбитку мікроголок:

а) збільшення в $\times 10$; б) збільшення в $\times 4$

В підсумку варто зазначити, що первинний експеримент був невдалим. Утворилися нерівномірно заповнені пластини мікроголок з великою кількістю бульбашок повітря, які частково вплинули на те, що матеріал виявився пересушеним. При виготовленні мікроголок, а саме при створенні розчинів, критично важливо позбутися зайвого повітря, що зробити без спеціалізованого обладнання майже неможливо у зв'язку із пористою структурою розчину ПВС. З цією метою проєктом передбачене тривале дегазування у вакуумному ексикаторі, а також сушіння у вакуумній сушарці.

Висновки до розділу 2

У розділі даному було розглянуто технологічну частину проєкту, та обґрунтовано вибір цієї технології, описано технологічний процес, наведено характеристики сировини та матеріалів, здійснено матеріальний розрахунок та розглянуто контроль процесу виготовлення. Також було розглянуто можливу стандартизацію біомедичного продукту, що гарантує виконання вимог якості та безпеки.

В рамках даного експерименту, було виготовлено розчинні мікроголки в лабораторних умовах. Через брак необхідних приладів, не вдалося досягти бажаного результату, проте було підтверджено критичну необхідність у дегазації матеріалу.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		63

РОЗДІЛ 3 АПАРАТУРНО-ІНЖЕНЕРНА ЧАСТИНА

3.1 Обґрунтування конструкції технологічного устаткування

Апаратурно-технологічна схема виробництва зображає основні процеси створення розчинних мікроголок, та охоплює допоміжні роботи і технологічний процес. Кожен етап виробництва супроводжується використанням апаратів різного напрямку та функціональності. Специфікація обладнання для виробництва розчинних мікроголок наведена в Додатку Д.

Для виготовлення майстер-форми, яка надалі застосовується для створення молду з PDMS, використовується адитивна технологія SLM. Це спеціальна технологія 3D-друку, яка використовує лазер високої потужності, котрий повністю розплавляє та спікає металеві порошки для отримання деталей ідеальної форми з майже повною щільністю. SLM підходить для виготовлення тривимірних моделей зі складною структурою та геометрією [62]. Головна особливість селективного лазерного плавлення – можливість друкувати вироби зі складною геометрією без підставок для підтримки. Цю функцію виконує сам матеріал друку: порошок, на який не вплинув лазерний промінь. Ця особливість полегшує процес друку складних деталей, які неможливо виготовити стандартними методами. Виключений ризик пошкодження готового виробу. Другий етап виготовлення майстер-форми полягає у її пост-обробці. Для цього використовується муфельна піч, яка забезпечує проведення сушки при високих і дуже високих температурах, та, водночас, захищає матеріал, який піддається обробці, від взаємодії з використовуваним паливом і продуктами його згоряння, зокрема з газами.

Далі майстер-форму піддають обробці УФ-світлом та озоном, які підвищують гідрофільність поверхні, що, в свою чергу, покращує адгезію між еластомером та формою, забезпечуючи створення молду, котрий чітко відтворює найдрібніші контури металевої моделі. Також озонування видаляє залишки забруднень, органічні речовини та зайві сліди з поверхні деталі.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		64

Суміш PDMS, яка використовується при створенні молду, дегазують у вакуумному ексикаторі для видалення зайвих бульбашок повітря. Вакуум допомагає знизити тиск над поверхнею розчину, що сприяє видаленню повітря, яке розчинене у PDMS. Його присутність може призвести до утворення дефектів або нерівностей на поверхні молду. Дегазація PDMS у вакуумному ексикаторі допомагає отримати більш чисту і однорідну суміш для подальшої роботи. Також у вакуумному ексикаторі відбувається дегазація готових розчинів наконечників та підкладки. В роботі з ексикатором використовується вакуумне джерело у вигляді компактного вакуумного насосу. Враховуючи особливості вимог до апаратурно-технічної схеми, на кресленні даний прилад не зображується, а замінюється на трубопровід з вакуумом.

Використання ультразвукової ванни в процесі створення розчинних мікроголок дозволяє позбутися залишків повітря у розчинах та, перш за все, забезпечити краще розподілення матеріалу у мікроголкових порожнинах.

В технологічному процесі активно застосовується вакуумна сушарка, яка забезпечує швидке та ефективне видалення вологи з матеріалу. Використання вакууму знижує тиск над матеріалом, що забезпечує низьку температуру кипіння води і прискорює процес випаровування вологи. Це дозволяє швидко сушити мікроголки без ризику їх зміни форми або пошкодження. ПВС та тіамазол схильні до гідратації, а це може призвести до зміни форми мікроголок під впливом вологи. Вакуумна сушарка допомагає видалити вологу та уникнути деформування, забезпечуючи стабільність їхньої структури.

Для спрощення етапу перемішування, а також для одночасного нагрівання розчинів під час цього процесу, використовується магнітна мішалка. Процес перемішування повністю автономний, і не потребує особливого контролю людини.

Розчинні мікроголки виготовляються з розбавлених розчинів, де важливо точно виміряти масу компонентів. Аналітичні ваги, які використовуються в процесі, мають високу точність вимірювання та мінімальну похибку.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		65

3.2 Розробка схеми автоматизації технології виготовлення

3.2.1 Опис технологічної схеми процесу виготовлення майстер-форми

Виготовлення майстер-форми для створення мікроголкового відбитку є одним із надважливих етапів допоміжних робіт при виробництві розчинних мікроголок. Від початкової форми залежить подальша якість готового продукту, адже вона використовується для створення молду, в якому потім відливається кінцевий продукт. Для 3D-друку застосовується технологія селективного лазерного плавлення.

Селективне лазерне плавлення – це технологія адитивного виробництва, яка використовує високопотужний лазер для плавлення дрібних частинок металевих порошків без домішок полімерів в тверду структуру на основі 3D-моделі [62]. SLM споріднена з технологією друку SLS (селективне лазерне спікання), яка базується на точковому спіканні лазерним променем [63]. Основна різниця між 3D друком SLS та SLM в тому, що SLS забезпечує часткове плавлення порошку (переважно полімерного), необхідне лише для його об'єднання в єдиний елемент [62, 64]. SLM плавить частки повністю, об'єднуючи порошок в монолітний виріб, який не потребує додаткової фінішної обробки, наприклад, полірування, як у випадку із продуктом SLS-друку. Деталі, надруковані за технологією SLM, міцніші у зв'язку з майже повною відсутністю пустот. Принтери 3D друку SLS і SLM мають однакову будову.

На рис. 3.1 зображена схема процесу селективного лазерного плавлення [63]. В процесі друку металевий порошок, а саме порошок з мартенситностаріючої сталі М300, диспергується тонким шаром товщиною 20-30 мкм поверх платформи всередині робочої камери [64]. Принтер попередньо нагріває порошок до температури 1095 °С, яка є дещо нижчою за температуру плавлення сировини, що полегшує лазеру підвищення температури певних ділянок шару матеріалу, коли він сканує контур моделі друку [63]. CO₂ лазер потужністю 400 Вт сканує поперечний переріз 3D-моделі, нагріваючи порошок

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		66

до температури, рівній температурі плавлення сировини, а саме 1413°C [66], чим вибірково агрегує частинки металевого порошку [62, 64]. Скануюче дзеркало змушує лазер рухатися в двовимірній площині, а висота шару порошку регулюється для фокусування лазера на новоутвореній поверхні. Коли шар друку завершено, робоча платформа опускається вниз, і ролик знову наносить матеріал на її поверхню [62]. Процес повторюється доти, доки вся деталь не буде готова. Порошок, що не розплавився, підтримує деталь під час друку і усуває потребу в спеціальних опорних конструкціях [63].

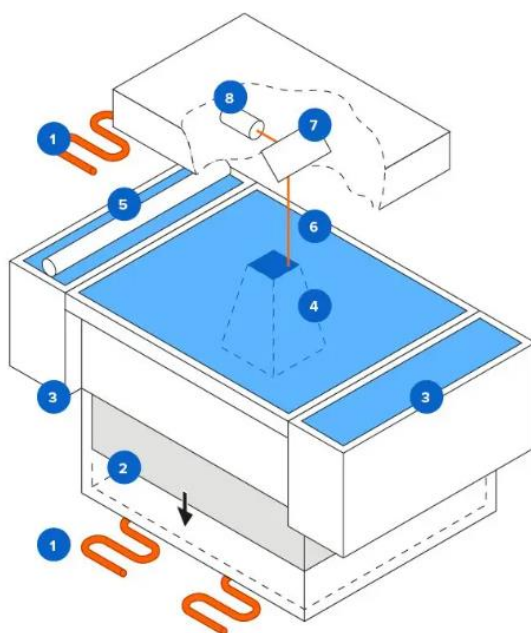


Рисунок 3.1 – Схема процесу 3D-друку SLM [63]:

1 – електронагрівач, 2 – робоча платформа, 3 – камера з порошком, 4 – друкована деталь, 5 – ролик, 6 – лазерний промінь, 7 – рухоме скануюче дзеркало в системі XY, 8 – лазер

Однак деякі з використовуваних порошків можуть швидко окислюватися і вимагають наявності нейтральної газової атмосфери, такої як азот, для збереження якості друку. Тому на 3D принтері, або поруч з ним, передбачена наявність газового балону під тиском 8 бар, що подає азот до робочої камери. Витрата газу становить 20 м³/год. Азот створює середовище інертного газу, зберігаючи якість нерозплавленого порошку для подальшого використання, мінімізуючи відходи та забезпечуючи кращу обробку поверхні на сплавлених деталях [65, 67].

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		67

Після друку деталі повністю інкапсульовані в нерозплавленому порошку. Контейнер з порошком та робоча камера мають охолонути, перш ніж звідти буде вийнято продукт [63]. Це забезпечить набуття оптимальних механічних властивостей та дозволить уникнути деформації частин. Готові деталі виймають з робочої камери, відокремлюють та очищають від зайвого порошку, який опісля просіюється та завантажується до камери з порошком для повторного використання.

Селективне лазерне плавлення вимагає високого рівня точності і жорсткого контролю протягом усього процесу друку.

Схематичне зображення 3D принтера SLM в аксонометрії показано на рис. 3.2 [65].

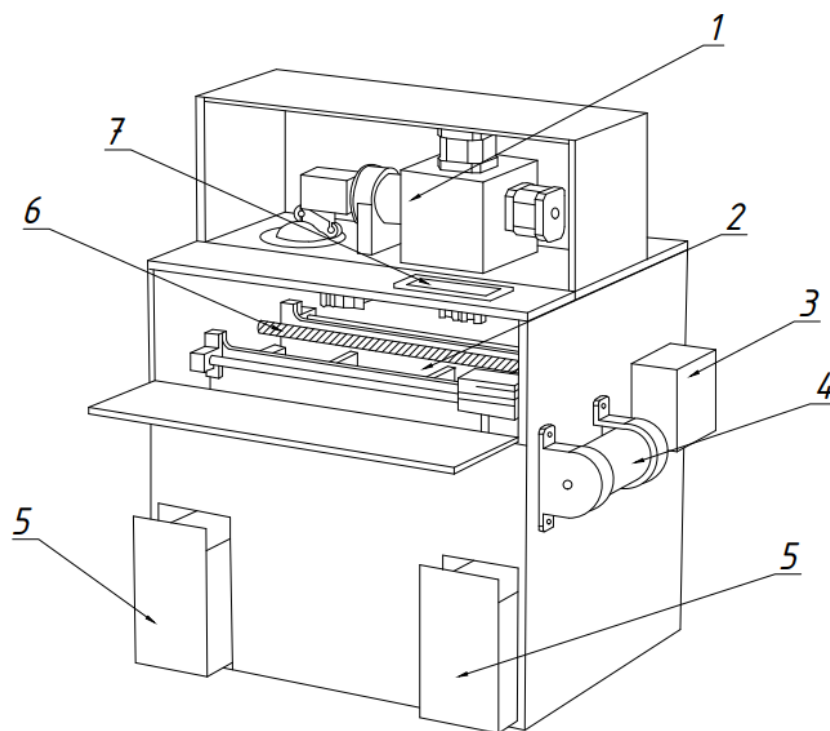


Рисунок 3.2 – 3D принтер SLM [65]:

1 – система керування лазером, 2 – формувальна камера, 3 – електродвигун, 4 – газовий балон, 5 – камери подачі матеріалу, 6 – ролик, 7 – дисплей

3D-принтер для технології селективного лазерного плавлення складається з оболонки, лазерної системи керування (1), камери формування (2), балона із захисним газом (4), камер переробки матеріалу (5) і дисплея (6). Система управління лазером (1) встановлена на верхній частині корпусу і служить для

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		68

генерації лазера. Екран дисплея (7) встановлений на корпусі і з'єднаний з лазерною системою управління (1). Формувальна камера (2) встановлена в середині оболонки і розташована під системою управління лазером (1). Балон захисного газу (4) встановлений на бічній стінці корпусу і забезпечує нагнітання захисних газів у формувальну камеру (2). Камера переробки матеріалу (5) встановлена на нижній частині корпусу [65].

3.2.2 Аналіз технологічного процесу як об'єкта автоматизації

На підставі аналізу особливостей технологічного процесу та норм технологічного режиму друку майстер-форми, необхідно забезпечити наступний рівень автоматизації:

- контроль та регулювання потужності лазера (400 Вт);
- контроль та регулювання температури порошку в робочій камері, що становить 1095 °С;
- контроль переміщення і положення двигунів, що керують рухом ролика та положенням скануючого дзеркала;
- контроль та сигналізація тиску в газовому балоні (0,8 МПа);
- контроль та регулювання витрати газу (20 м³/год);
- контроль та сигналізація рівня у контейнерах з порошком.

Таблиця 3.1 – Параметри контролю та керування виробництвом

Назва стадії процесу (технологічний об'єкт), місце заміру параметра	Назва контрольованого чи регульованого параметра	Норми технологічного режиму та допустимі відхилення	Вимоги до рівня автоматизації (контроль, регулювання, сигналізація)
3D принтер SLM	потужність	400 Вт	контроль, регулювання
	температура	1095 °С	контроль, регулювання,
	положення М1	—	контроль
	положення М2	—	контроль
	переміщення і положення М3	—	контроль

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
	тиск	0,8 МПа	контроль, сигналізація
	витрата	20 м³/год	контроль, регулювання
	рівень	—	контроль, сигналізація

3.2.3 Опис розробленої схеми автоматизації

Для забезпечення нормальної роботи усього технологічного устаткування, збільшення продуктивності виробництва, підвищення якості продукту, стабілізації, контролю та реєстрації технологічних параметрів, а також мінімізації можливих помилок персоналу, розроблено схему автоматизації, що призначена вирішувати всі ці завдання [68]. Схема автоматизації включає низку контурів автоматичного контролю та регулювання режимних параметрів технологічного процесу. В Додатку Е наведено специфікацію устаткування, виробів і матеріалів, які використовуються для автоматизації процесу.

Для контролю положення електродвигунів М1 та М2 розроблено контур 1 та контур 2 відповідно, що складаються з пристроїв для перетворення положення вихідного штока регулювального органу з дистанційним передаванням показань (1-1), (2-1), керувальних блоків (1-2), (2-2) та приладів для керування процесом за часовою програмою (1-3), (2-3) відповідно.

Для контролю положення електродвигуна М3 розроблено контур 9, котрий охоплює пристрої для перетворення положення вихідного штока регулювального органу з дистанційним передаванням показань (9-1), (9-2) та керувального блоку (9-3).

Контур 3 застосовують для контролю та регулювання потужності лазера. Контур містить первинний вимірювальний перетворювач для вимірювання потужності (3-1), регулювальний блок (3-2) та ватметр з функцією реєстрації (3-3).

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		70

Контроль та регулювання температури порошку в робочій камері забезпечує контур 4, який включає первинний вимірювальний перетворювач температури (4-1) та комплект для вимірювання температури, що складається з показувального і реєструвального приладу, котрий оснащений станцією керування (4-2), (4-3). Контур оснащений виконавчим механізмом ТЕН.

Контур 7 здійснює контроль та сигналізацію тиску в газовому балоні. Він складається з первинного перетворювача тиску (7-1), безшкального приладу для вимірювання тиску з дистанційним передаванням показань (7-2), а також показувального приладу з сигналізацією (7-3).

Для контролю та регулювання витрати газу розроблено контур 8, котрий включає первинний вимірювальний перетворювач для вимірювання витрати (8-1), прилад для вимірювання витрати безшкальний з дистанційним передаванням показань (8-2), показувальний і реєструвальний прилад (8-3), блок регулювання (8-4) та виконавчий механізм (8-5).

Контроль та сигналізація рівня забезпечується контурами 5 та 6, що складаються з безшкальних приладів для вимірювання рівня з дистанційним передаванням показань (5-1), (6-1) та показувальних приладів із сигнальним пристроєм, що сигналізують верхній та нижній граничні рівні (5-2), (6-2).

Висновки до розділу 3

В даному розділі було обґрунтовано технологічне устаткування, котре необхідне для створення розчинних мікроголок, навантажених тіамазолом, а також проведена робота з пошуку та підбору необхідного обладнання та складання його специфікації.

Результатом виконання роботи є розроблена схема автоматизації зі специфікацією на використанні в схемі технічні засоби автоматизації, одного із процесів, який необхідний для виробництва розчинних мікроголок, а саме 3D-друк майстер-форми для створення молду. У процесі виконання було проаналізовано технологічний процес з позицій автоматизації та розроблено схему автоматизації технологічного процесу.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		71

РОЗДІЛ 4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА ТЕХНІКА БЕЗПЕКИ

Дипломна робота виконується на базі НТУУ «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського».

Даний розділ дипломного проєктування виконуватиметься за планом № 1, оскільки за мету дипломної роботи було поставлено розробку та конструювання трансдермальної системи доставки ліків для терапії ендокринних патологій, а саме розчинних мікроголок, навантажених тіамазолом.

Метою даного розділу є розробка рекомендацій з охорони праці та техніки безпеки при виробництві розчинних мікроголок, навантажених лікарським засобом, в межах одного лабораторного приміщення.

4.1 Характеристика виробничого приміщення

Лабораторія являє собою світле сухе приміщення із природнім та штучним освітленням. Відповідно до Наказу про затвердження Правил охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях [69], передбачається застосування місцевого освітлення в комбінації із загальним освітленням.

У якості підлогового покриття для приміщення хімічної лабораторії рекомендується використовувати епоксидне наливне покриття, яке задовольняє вимоги, наведені у вищевказаному нормативному документі [69]. Стіни, стеля, а також двері приміщення пофарбовані олійною фарбою світлих тонів. Стіни на висоту в 2 метра облицьовані глазурованою плиткою. Двері гладкі, без виступів. Клас чистоти приміщення не нижче рівня В [70].

Приміщення обладнане загальнообмінною примусовою вентиляцією, а місця можливого накопичення шкідливих хімічних речовин – місцевими відсмоктувачами [69, 71]. Проєктом пропонується використання вентиляційної системи, яка передбачає окрім наявності витяжної та подавальної систем, також регулювання температури та вологості в приміщенні.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		72

Відповідно до ДСТУ Б В.1.1-36:2016 «Визначення категорій приміщень, будинків та зовнішніх установок за вибухопожежною та пожежною небезпекою» [72] та «Правил будови електроустановок. Електрообладнання спеціальних установок» [73], приміщення хімічної лабораторії за пожежною небезпекою належить до категорії В, класу зони – П-І.

В Додатку Ж наведені параметри лабораторного приміщення та перелік наявного обладнання й оснащення.

На рис. 4.1 зображено план проекрованої хімічної лабораторії, а в табл. 4.1 розглянуто відповідність основним вимогам нормативних документів щодо характеристики приміщення.

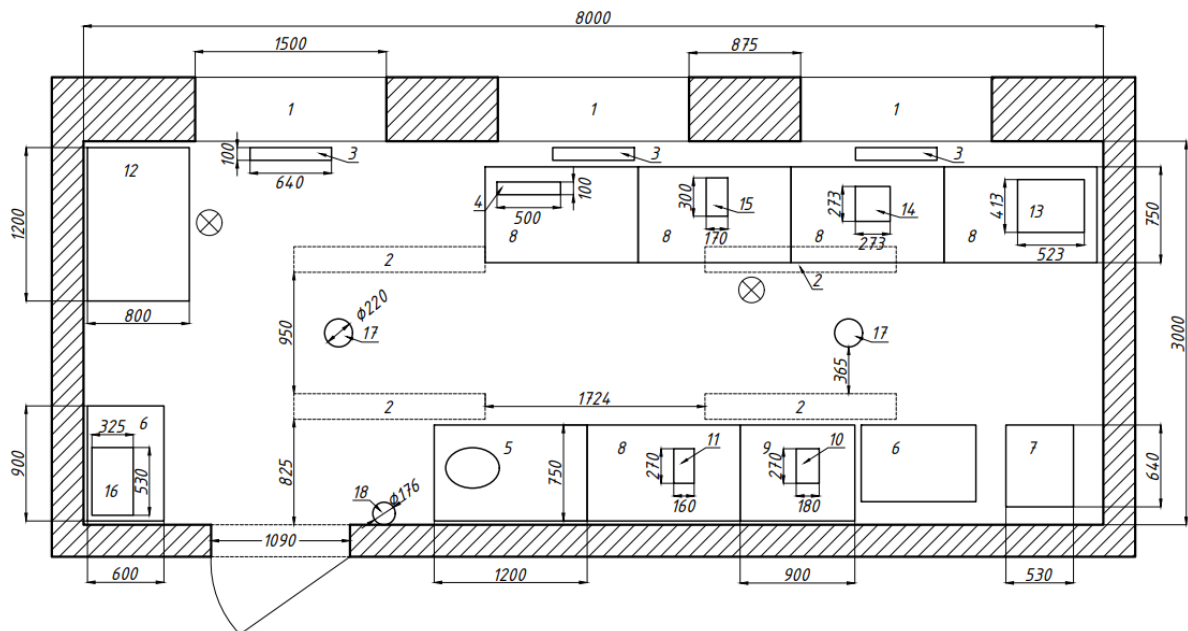


Рисунок 4.1 – План-схема хімічної лабораторії

Таблиця 4.1 – Реальні та нормативні характеристики приміщення і розміщення технологічного обладнання

№	Параметр приміщення	Реальні значення	Нормативні значення
1	Мінімальна площа на 1 працюючого	7,5 м ²	6 м ²
2	Мінімальний об'єм на 1 працюючого	26 м ³	20 м ³
3	Мінімальна ширина проходу	1,5 м	1,5 м
4	Мінімальна відстань між технологічним обладнанням (робоча зона)	1 м	1 (1,2) м
5	Мінімальна відстань між технологічним обладнанням (неробоча зона)	0,8 м	0,6 м

Реальні характеристики приміщення відповідають нормам ДСТУ Б В.1.1-36:2016, тому проводити додаткові заходи нормалізації не потрібно.

4.2 Аналіз потенційних небезпек та заходи їх усунення

Відповідно до ст. 153 Кодексу законів про працю України [74], роботодавець повинен створити безпечні та нешкідливі умови праці. До основних небезпечних та шкідливих виробничих чинників в хімічній лабораторії можна віднести електронебезпеку, пожежну та хімічну небезпеки.

4.2.1 Небезпека ураження електричним струмом

Інформація про джерела електронебезпеки та заходи для захисту наведені в табл. 4.2-4.4.

Таблиця 4.2 – Оцінка небезпек електричного характеру

№	Найменування обладнання, оснащення, матеріалів	Джерело небезпеки	Причини небезпеки	Наслідки небезпеки
1	Ультразв. ванна	змінний струм	пошкодження ізоляції кабелю; відсутність заземлення; потрапляння води; механічні пошкодження;	ураження електричним струмом
2	Шафа сушильна вакуумна			
3	Холодильник			
4	Витяжна шафа			
5	Ваги лабораторні			
6	Магнітна мішалка			
7	Вакуумний насос			

Таблиця 4.3 – Реальні та нормативні значення факторів електронебезпеки

Фактор небезпеки	Реальне значення	Нормативні значення
Максимальний струм	> 10 мА	10 мА

Таблиця 4.4 – Заходи попередження електронебезпеки

№	Група номенклатурних заходів з ОП	Вид заходу	Критерій вибору
		заземлення розеток	запобігання накопиченню статичної електрики та перенапруженню

Продовження таблиці 4.4

1	Технічні заходи	заземлення приладів із струмопровідним корпусом (клас захисту I)	запобігання ураження електричним струмом
		ізоляція струмопровідних частин приладів	запобігання ураження електричним струмом, захист від зовнішнього середовища
		використання автоматичних вимикачів	швидке відключення електрики у разі аварійної ситуації
		запобігання механічним пошкодженням та потрапляння води	запобігання некоректної роботи приладів, ураженню електричним струмом
2	Організаційні заходи	інструктаж з експлуатації	навчання з питань електробезпеки при експлуатації приладів
3	Експлуатаційні заходи	регулярна перевірка та технічне обслуговування приладів	виявлення та усунення можливих несправностей і пошкоджень

Заходи, описані в табл. 4.4, суттєво підвищують електричну безпеку приладів при їх використанні, та відповідають вимогам ДСТУ Б В.2.5-82:2016 [75] щодо захисних заходів від ураження електричним струмом.

4.2.2 Пожежна безпека

Інформація про джерела пожежної безпеки та заходи усунення ризиків наведені в табл. 4.5-4.7.

Таблиця 4.5 – Основні небезпеки, пов'язані з виникненням пожежі

№	Найменування обладнання, оснащення, матеріалів	Джерело небезпеки	Причини небезпеки	Наслідки небезпеки
1	Ультразв. ванна	коротке замикання; перевантаження; несправність приладів; неправильне використання;	недотримання заходів безпеки; недотримання правил експлуатації;	загоряння приладів та виникнення пожежі; травмування працівників;
2	Шафа сушильна вакуумна			
3	Холодильник			
4	Витяжна шафа			
5	Ваги лабораторні			
6	Магнітна мішалка			

Продовження таблиці 4.5

7	Вакуумний насос			
8	Легкозаймисті речовини	загоряння внаслідок контакту з вогнем, нагріванням або іскрами	неправильне зберігання; недотримання заходів безпеки;	пожежа; викид шкідливих речовин; травмування працівників;

Таблиця 4.6 – Реальні та нормативні значення факторів небезпеки

№	Фактор небезпеки	Реальні значення	Нормативні значення
1	Струм короткого замикання	наявні	відсутні
2	Іскри	наявні	відсутні
3	Відкритий вогонь	наявні	відсутні

Таблиця 4.7 – Заходи запобігання пожежній небезпеці

№	Група номенклатурних заходів з ОП	Вид заходу	Критерій вибору
1	Технічні заходи	установка димового пожежного сповіщувача	виявлення пожежі на ранній стадії
		використання вогнегасника	ліквідація загоряння; локалізація пожежі;
2	Організаційні заходи	інструктаж з експлуатації	навчання з питань пожежної безпеки при експлуатації приладів
		інструктаж з пожежної безпеки	підвищення рівня пожежної безпеки
		розробка плану евакуації	збереження життя та здоров'я працівників
3	Експлуатаційні заходи	технічне обслуговування систем безпеки	забезпечення їх надійності та функціональності
		періодичне вимірювання опору ізоляції	запобігання короткому замиканням

Відповідно до ДСТУ 3855-99 [76] в даній лабораторії дотримані всі необхідні правила для забезпечення пожежної безпеки.

4.2.3 Хімічна небезпека

Інформація про джерела небезпеки та заходи усунення ризиків наведені в табл. 4.8-4.10.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		76

Таблиця 4.8 – Джерела хімічної небезпеки

№	Найменування обладнання, оснащення, матеріалів	Джерело небезпеки	Причини небезпеки	Наслідки небезпеки
1	Органічні розчинники	хімічна пара	недотримання техніки безпеки при поводженні з матеріалами	подразнення дихальних шляхів, очей, хімічні опіки
2	Леткі гази	розкид або витік		

Таблиця 4.9 – Реальні й нормативні значення факторів хім. небезпеки

№	Фактор небезпеки	Реальне значення	Нормативні значення
1	Спирт етиловий	$< 1000 \text{ мг/м}^2$	$< 1000 \text{ мг/м}^2$
2	Хлор	$< 1 \text{ мг/м}^2$	$< 1 \text{ мг/м}^2$
2	Озон	$< 0,1 \text{ мг/м}^2$	$< 0,1 \text{ мг/м}^2$

Таблиця 4.10 – Заходи з запобігання хімічній небезпеці

№	Група номенклатурних заходів з ОП	Вид заходу	Критерій вибору
1	Технологічні заходи	встановлення вентиляційної системи	забезпечення відведення шкідливих парів та розчинників
		використання витяжної шафи	захист від небезпеки отруйних та летючих речовин
		встановлення газоаналізатора	моніторинг рівня шкідливих речовин у повітрі
2	Організаційні заходи	розробка та дотримання процедур безпеки	запобігання небезпекам та забезпечення безпеки працівників
		перевірка справності роботи витяжних систем	зменшення ГДК шкідливих речовин
3	Експлуатаційні заходи	маркування розчинів	ідентифікація, надання інформації про небезпеку
4	ЗІЗ	використання захисного спеціального одягу, рукавичок тощо	захист від потрапляння шкідливих речовин на шкіру, до очей та дихальних шляхів

Обрані заходи з охорони праці забезпечують умови для безпечної роботи з шкідливими речовинами у хімічній лабораторії.

Висновки до розділу 4

В даному розділі було розглянуто потенційно небезпечні фактори, які зумовлені роботою в хімічній лабораторії, зокрема виготовленням розчинних мікроглобок, та шляхи їх усунення. В процесі було охарактеризовано приміщення та обладнання лабораторії, а також здійснено аналіз відповідності вимогам нормативних документів, в результаті чого встановлена відсутність потреби в заходах нормалізації приміщення.

Основними небезпечними та шкідливими факторами є електронебезпека, небезпека займання та хімічна небезпека. Відповідно до цього були розроблені технічні, організаційні та експлуатаційні заходи з метою їх усунення і попередження.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		78

ВИСНОВКИ

1. В результаті проведених досліджень було встановлено, що трансдермальна система доставки у вигляді розчинних мікроголок, навантажених тіамазолом, є перспективним напрямком в сучасній медицині для терапії гіпертиреозу та тиреотоксикозу. Ця система дозволяє забезпечити контрольовану та стабільну доставку лікарського засобу, що може значно поліпшити ефективність терапії завдяки уникненню пресистемного метаболізму, підвищення біодоступності та зниження побічних ефектів. До недоліків використання мікроголок можна віднести появу мікроотворів, ризик розподілення осаджених полімерів по всьому тілу та дорожче виробництво, порівняно з таблетками.

2. Було розроблено склад розчинних мікроголок, в який входив, окрім лікарського засобу, полівініловий спирт в якості основи. Опираючись на проаналізовані дослідження, було встановлено, що ПВС відзначається високою міцністю на противагу іншим полімерам, що забезпечує проникнення в роговий шар епідермісу без механічних пошкоджень. ПВС здатний до біологічного розкладання, яке забезпечує повне розщеплення часток організмом, що зменшує ризик побічних ефектів при довгостроковому використанні

3. Було обрано оптимальну технологію виготовлення розчинних мікроголок, а саме метод мікроформування, який доповнили методом двоетапного лиття для зменшення кількості невиправданого використання ЛР та мінімізації міграції препарату з наконечника до підкладки. Було розроблено відповідний технологічний процес виробництва, проведено матеріальний розрахунок та розглянуто стандартизацію кінцевого продукту.

4. В ході роботи над дипломним проектом, було проведено лабораторну апробацію виготовлення розчинних мікроголок, в результаті якої підтверджено необхідність ретельної відповідності технологічного процесу створення мікроголок.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		79

5. Було обґрунтовано конструкцію технологічного устаткування, створену апаратурно-технологічну схему та підібрано до неї відповідні прилади, а також розроблено схему автоматизації технології створення майстер-форми мікроголок методом 3D-друку.

6. Було розроблено та спроектовано приміщення хімічної лабораторії з врахуванням вимог нормативних документів. До основних небезпечних та шкідливих виробничих чинників в хімічній лабораторії можна віднести електронебезпеку, пожежну та хімічну небезпеки. Відповідно до цього були розроблені технічні, організаційні та експлуатаційні заходи з метою їх усунення і попередження.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
						80
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України / Оксана Олександрівна Чукур // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2019. – № 4. – С. 19–25.
2. Ратушний С. В. Наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом: Кандидатська дисертація : 15.00.01 / Сергій Володимирович Ратушний. – Київ, 2013. – 177 с.
3. Novodvorsky P. Thyrotoxicosis / Peter Novodvorsky, Amit Allahabadia // Medicine. – 2021. – Vol. 49, no. 8. – P. 515–521.
4. World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list (2021) [Електронний ресурс] // World Health Organization. – 2021. – Режим доступу до ресурсу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345533>.
5. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [Електронний ресурс] : М-во охорони здоров'я України від 27.04.2006 р. № 254 : станом на 14 верес. 2021 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0254282-06#Text>
6. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery / Khater Ahmed Saeed AL-Japairai [та ін.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 587. – P. 119673.
7. Sartawi Z. Dissolving microneedles: applications and growing therapeutic potential / Ziad Sartawi, Caroline Blackshields, Waleed Faisal // Journal of Controlled Release. – 2022. – Vol. 348. – P. 186–205.
8. Micropore closure time is longer following microneedle application to skin of color / Abayomi T. Ogunjimi [та ін.] // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10, no. 1.
9. Microneedle arrays as transdermal and intradermal drug delivery systems: materials science, manufacture and commercial development / Eneko

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		81

Larrañeta [та ін.] // Materials Science and Engineering: Reports. – 2016. – Vol. 104. – P. 1–32.

10. Діюча речовина: тіамазол [Електронний ресурс] // tabletki.ua – Режим доступу: <https://tabletki.ua/uk/substance/2995/>

11. Інструкція: Метизол [Електронний ресурс] // helsi.me – Режим доступу: <https://helsi.me/liki/kyiv/metizol/4314/instruction>

12. Rx item-tapazole 5mg tab 100 by pfizer pharma [Електронний ресурс] // AmericanPharmaWholesale – Режим доступу: <https://www.americanpharmawholesale.com/store.php/AmericanPharmaWholesale/pd9060691/rx-itemtapazole-5mg-tab-100-by-pfizer-pharma>

13. Anti-Thyroid drugs global market report 2023 [Електронний ресурс] // The Business Research Company. – 2023. – Режим доступу: https://www.reportlinker.com/p06245007/Anti-Thyroid-Drugs-Global-Market-Report.html?utm_source=GNW

14. Pandey R. Thyroid Storm: Clinical Manifestation, Pathophysiology, and Treatment / Rahul Pandey, Sanjeev Kumar, Narendra Kotwal // Goiter - Causes and Treatment. – [S. l.], 2020.

15. Epidemiological assessment of dynamics of the prevalence and incidence of the thyroid gland diseases in ukraine and chernivtsi region / I. I. Kamyshna [та ін.] // Clinical & experimental pathology. – 2021. – Vol. 20, no. 3.

16. Hydrogel-Forming microneedles: current advancements and future trends / Joseph G. Turner [та ін.] // Macromolecular Bioscience. – 2021. – Vol. 21, no. 2. – P. 2170003.

17. Panorama of dissolving microneedles for transdermal drug delivery / Mayuri Dalvi [et al.] // Life Sciences. – 2021. – Vol. 284. – P. 119877.

18. Production of dissolvable microneedles using an atomised spray process: effect of microneedle composition on skin penetration / Marie G. McGrath [та ін.] // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2014. – Vol. 86, no. 2. – P. 200–211.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		82

19. Lee J. W. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery / Jeong W. Lee, Jung-Hwan Park, Mark R. Prausnitz // *Biomaterials*. – 2008. – Vol. 29, no. 13. – P. 2113–2124.
20. Tapazole (methimazole) oral tablet [Електронний ресурс] // FDA Approved Drug Products. – Режим доступу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/040320s005lbl.pdf.
21. Methimazole [Електронний ресурс] // DrugBank. – Режим доступу до ресурсу: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00763>.
22. Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy / Shannon M. Clark [та ін.] // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2006. – Vol. 28, no. 4. – P. 477–483.
23. Burch H. B. Antithyroid drug therapy: 70 years later / Henry B. Burch, David S. Cooper // *European Journal of Endocrinology*. – 2018. – Vol. 179, no. 5. – P. 261–274.
24. Okamura Y. Pharmacokinetics of methimazole in normal subjects and hyperthyroid patients. / Yukari Okamura, Chiaki Shigemasa, Tohoru Tatsuhara // *Endocrinologia Japonica*. – 1986. – Vol. 33, no. 5. – P. 605–615.
25. Manna D. Antithyroid drugs and their analogues: synthesis, structure, and mechanism of action / Debasish Manna, Gouriprasanna Roy, Govindasamy Mugesh // *Accounts of Chemical Research*. – 2013. – Vol. 46, no. 11. – P. 2706–2715.
26. Factors affecting drug-induced liver injury: antithyroid drugs as instances / Reza Heidari [та ін.] // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2014. – Vol. 20, no. 3. – P. 237.
27. Evidence for the involvement of n-methylthiourea, a ring cleavage metabolite, in the hepatotoxicity of methimazole in glutathione-depleted mice: structure–toxicity and metabolic studies / Tamio Mizutani [та ін.] // *Chemical Research in Toxicology*. – 2000. – Vol. 13, no. 3. – P. 170–176.
28. Methimazole MSDS [Електронний ресурс] // CaymanChem. – Режим доступу до ресурсу: <https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/23718m.pdf>.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		83

29. Methimazole [Електронний ресурс] // PubChem – Режим доступу до ресурсу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methimazole>.

30. Poly vinyl alcohol Hydrogel and its Pharmaceutical and Biomedical Applications: A Review / Balaram Gajra [та ін.] // International Journal of Pharmaceutical Research. – 2012. – Vol. 4, no. 2. – P. 20–26.

31. Aslam M. Polyvinyl alcohol: a review of research status and use of polyvinyl alcohol based nanocomposites / Muhammad Aslam, Mazhar Ali Kalyar, Zulfiqar Ali Raza // Polymer Engineering & Science. – 2018. – Vol. 58, no. 12. – P. 2119–2132.

32. Saxena S. K. Polyvinyl alcohol (PVA) [Електронний ресурс] / Sushil Kumar Saxena // Chemical and Technical Assessment (CTA). – 2004. – Режим доступу: <https://www.fao.org/fileadmin/templates/agns/pdf/jecfa/cta/61/PVA.pdf>.

33. Muppalaneni S. Polyvinyl alcohol in medicine and pharmacy: a perspective / Srinath Muppalaneni // Journal of Developing Drugs. – 2013. – Vol. 02, no. 03.

34. Sanders J. M. Vaginal absorption of polyvinyl alcohol in fischer 344 rats / J. M. Sanders, H. B. Matthews // Human & Experimental Toxicology. – 1990. – Vol. 9, no. 2. – P. 71–77.

35. Subchronic toxicity study in rats and genotoxicity tests with polyvinyl alcohol / C. M. Kelly [та ін.] // Food and Chemical Toxicology. – 2003. – Vol. 41, no. 5. – P. 719–727.

36. Development of sinomenine hydrochloride-loaded polyvinylalcohol/maltose microneedle for transdermal delivery / Yingji Cao [та ін.] // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2016. – Vol. 35. – P. 1–7.

37. Fabrication, evaluation and applications of dissolving microneedles / Lijing Zhang [та ін.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 604. – P. 120749.

38. Tip-loaded dissolving microneedles for transdermal delivery of donepezil hydrochloride for treatment of Alzheimer's disease / Ji-Yeon Kim [та ін.]

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		84

// European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2016. – Vol. 105. – P. 148–155.

39. Properties and applications of PDMS for biomedical engineering: a review / Inês Miranda [та ін.] // Journal of Functional Biomaterials. – 2021. – Vol. 13, no. 1. – P. 2.

40. Study on the fabrication and characterization of tip-loaded dissolving microneedles for transdermal drug delivery / Jian Zhuang [та ін.] // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2020. – Vol. 157. – P. 66–73.

41. Dissolvable polyvinyl-alcohol film, a time-barrier to modulate sample flow in a 3D-printed holder for capillary flow paper diagnostics / Dorin Harpaz [та ін.] // Materials. – 2019. – Vol. 12, no. 3. – P. 343.

42. McAllister D. V. Simplified drug and vaccine delivery using micron's microneedle patch / Devin V. McAllister, Sebastien Henry, Mark Prausnitz // Frederick Furness Publishing Ltd. – 2018. – No. 3. – P. 20–23.

43. Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 21.05.2007 р. № 246 : станом на 23 берез. 2012 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0846-07#Text>

44. Про затвердження Документів з питань забезпечення якості лікарських засобів. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» : Наказ МОЗ України від 24.12.2020 р. № 3019 : станом на 24 груд. 2020 р.

45. Макогін О. О. Технологія виробництва біомаси грибів *Trametes pubescens*. Дільниця біосинтезу [Електронний ресурс] : Дипломний проєкт / Макогін Ольга Олександрівна. – Київ, 2020. – 79 с. – Режим доступу: https://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/41488/1/Makohin_bakalavr.pdf

46. Про затвердження Методичних рекомендацій щодо виконання санітарно-гігієнічних вимог та проведення мікробіологічного контролю у виробництві нестерильних лікарських засобів. Наказ МОЗ України від

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		85

14.12.2001 р. № 507 : станом на 24 квіт. 2015 р. – Режим доступу:
<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0502282-01#Text>

47. Таблиця класифікації повітряних фільтрів. [Електронний ресурс] // ENVIRCO. – Режим доступу: <https://envirco.in.ua/filterklass.html>

48. Moisture barrier bags [Електронний ресурс] // Protective Packaging Corporation. – Режим доступу: <https://www.protectivepackaging.net/moisture-barrier-bags>.

49. From the laboratory to the end-user: a primary packaging study for microneedle patches containing amoxicillin sodium / Emma McAlister [та ін.] // Drug Delivery and Translational Research. – 2021. – Vol. 11, no. 5. – P. 2169–2185.

50. Custom microneedle molds [Електронний ресурс] // Blueacre Technology. – Режим доступу: <https://blueacretechnology.com/product/custom-microneedle-molds/>.

51. Sylgard 184, price and stock [Електронний ресурс] // Octopart. – Режим доступу: <https://octopart.com/sylgard+184,+1.1kg-dow+corning-85537171>.

52. Methimazole [Електронний ресурс] // PharmaCompass.com. – Режим доступу: <https://www.pharmacompass.com/price/methimazole>.

53. Полівініловий спирт [Електронний ресурс] // prom.ua. – Режим доступу: <https://prom.ua/ua/p1461015752-polivinilovyj-spiirt.html>.

54. 3M Medical tape 9916 [Електронний ресурс] // Strobels Supply. – Режим доступу: <https://www.strobelssupply.com/3m-medical-tape-9916-single-sided-spunlaced-nonwoven-fabric-62-liner-3-538-in-x-72-yd-3-in-fiber-customized/>.

55. Законодавство України [Електронний ресурс] // Офіційний вебпортал парламенту України. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/index>.

56. Regulation on the clinical investigation and sale of medical devices for human use: Regulation (EU) 2017/745 – [Effective from 2020-04-24] – European Parliament and of the Council, 2017. – 295 p.

57. ISO 13485 – Medical devices [Електронний ресурс] // ISO – Режим доступу до ресурсу: <https://www.iso.org/iso-13485-medical-devices.html>.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		86

58. ICH Q6A Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances : ICH Guideline of 06.10.1999 : as of 1 November 2005.

59. Microneedle characterisation: the need for universal acceptance criteria and GMP specifications when moving towards commercialisation / Rebecca E. M. Lutton [та ін.] // Drug Delivery and Translational Research. – 2015. – Vol. 5, no. 4. – P. 313–331.

60. Microwave-Assisted preparation of hydrogel-forming microneedle arrays for transdermal drug delivery applications / Eneko Larrañeta [та ін.] // Macromolecular Materials and Engineering. – 2015. – Vol. 300, no. 6. – P. 586–595.

61. Communities E. Good manufacturing practices: medicinal products for human veterinary use (rules governing medicinal products in the european union , vol 4) / European Communities, Ec. – [S. l.] : Bernan Press, 1998. – 143 p.

62. Ratna D. Properties and processing of thermoset resin / Debdatta Ratna // Recent advances and applications of thermoset resins. – [S. l.], 2022. – P. 173–292.

63. Guide to selective laser sintering (SLS) 3D printing [Електронний ресурс] // Formlabs. – Режим доступу: <https://formlabs.com/asia/blog/what-is-selective-laser-sintering/>.

64. Leary M. J. Design of titanium implants for additive manufacturing / Martin John Leary // Titanium in medical and dental applications. – [S. l.], 2018. – P. 203–224.

65. Selective-laser-sintering 3D printing demonstrator : patent G09B 25/02 China : G09B 25/02. No. 201710889111.6 ; applied on 27.09.2017 ; published on 05.12.2017.

66. Data sheet: Maraging steel M300 for 400 W powder for additive manufacturing [Електронний ресурс] // Renishaw plc. – 2017. – Режим доступу: <https://www.renishaw.com/resourcecentre/en/details?data=96326&lang=en>.

67. Improvement of gas permeability of gas permeable mold with lattice structure for reduction of transfer failure in photoimprint lithography / Naoto Sugino

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		87

[та ін.] // Journal of Photopolymer Science and Technology. – 2019. – Vol. 32, no. 4. – P. 627–632.

68. Лукінюк М. В. Контроль і керування хіміко-технологічними процесами [Текст]: у 2 кн. Кн. 1. Методи та технічні засоби автоматичного контролю хіміко-технологічних процесів: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл., які навчаються за напрямом: «Хімічна технологія та інженерія» / М. В. Лукінюк. – К.: НТУУ «КПІ», 2012. – 336 с. : іл. – Біблігр.: с. 328–330. – 300 пр. – ISBN 978-966-622-530-9

69. Про затвердження Правил охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях [Електронний ресурс] : Наказ М-ва надзвич. ситуацій України від 11.09.2012 р. № 1192. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1648-12#Text>.

70. Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря (ISO 14644-1:1999, IDT) : ДСТУ ISO 14644-1:2009 . – [Чинний від 2012-01-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2009. – (Національний стандарт України).

71. Про затвердження Правил з безпечної експлуатації систем вентиляції у хімічних виробництвах [Електронний ресурс] : Наказ Держ. ком. України з пром. безпеки, охорони пр. та гірн. нагляду від 05.10.2009 р. № 164. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0988-09#Text>.

72. Визначення категорій приміщень, будинків та зовнішніх установок за вибухопожежною та пожежною небезпекою : ДСТУ Б В.1.1-36:2016. – [Чинний від 2016-06-15]. – К. : Держспоживстандарт України, 2016. – 34 с. – (Національний стандарт України).

73. Про затвердження Правил будови електроустановок. Електрообладнання спеціальних установок [Електронний ресурс] : Наказ М-ва пр. та соц. політики України від 21.06.2001 р. № 272. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0272203-01#Text>.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		88

74. Кодекс законів про працю України [Електронний ресурс] : Кодекс України від 10.12.1971 р. № 322-VIII : станом на 27 січ. 2023 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/322-08#Text>.

75. Електробезпека в будівлях і спорудах. Вимоги до захисних заходів від ураження електричним струмом: ДСТУ Б В.2.5-82:2016. – [Чинний від 2017-04-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2016. – 163 с. – (Національний стандарт України).

76. Пожежна безпека. Визначення пожежної небезпеки матеріалів та конструкцій. Терміни та визначення: ДСТУ 3855-99. – [Чинний від 2000-07-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 199. – 27 с. – (Національний стандарт України).

77. Engineering microneedle patches for improved penetration: analysis, skin models and factors affecting needle insertion / Pooyan Makvandi [та ін.] // Nano-Micro Letters. – 2021. – Vol. 13, no. 1.

					БФ 9105.13.30.001 ПЗ	Арк.
Зм.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		89

ДОДАТКИ

Додаток А. Характеристика сировини та матеріалів

№	Найменування	Категорія та номер НТД, відповідно до якої перевіряються необхідні показники	Показники, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4	5
1. Основна сировина				
1.1	Тіамазол	Державна фармакопея України, сертифікат СЕР виданий EDQM	зовнішній вигляд: кристалічна речовина від білого до блідо-коричневого кольору, крохмалеподібний на вигляд і дотик, з слабким запахом; мікробіологічна чистота	складова кінцевого продукту
1.2	Полівініловий спирт, Chemco	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals	зовнішній вигляд: гранульований порошок від кремового до білого кольору; мікробіологічна чистота; молекулярна маса; ступінь гідролізу	складова кінцевого продукту
1.3	Дистильована вода	ГОСТ 6709-72	прозорість; рН; жорсткість; мікробіологічна чистота	складова кінцевого продукту
1.4	Одностороннє неткане полотно Medical Tape 9916, 3М™	FDA registration, Сертифікат Underwriters Laboratory	зовнішній вигляд	складова кінцевого продукту

Продовження додатка А

2. Допоміжна сировина				
2.1	Аміачна вода	ДСТУ 9-92	—	для обробки рук
2.2	Аніосгель 800 UA	EN1040, EN1500, EN12791, EN13727	атестований відповідно до ЕС 1272/2008	для стерилізації та обробки
2.3	Етиловий спирт	ГОСТ 56389- 2015	зовнішній вигляд: прозора рідина з яскравим запахом; концентрація	для стерилізації та обробки
2.4	NaHCO_3	ДСТУ 2156-76	зовнішній вигляд: дрібний порошок білого кольору, без запаху	складник миючого розчину
2.5	NaOH	монографія ДФУ 2.0, 2014	зовнішній вигляд: кристали білого кольору; гігроскопічність	складник дезінфекційного розчину
2.6	Порошок мартенситно- старіючої сталі	—	зовнішній вигляд: сферичний, вільно сипучим, з відповідним розподілом розмірів частинок; щільність 8,1 г/см ³ ;	складник форми для створення відбитку мікроголок
2.7	Набір PDMS еластомеру Sylgard 184, Dow Corning	норматив UL746C, regulation (EC) No 1272/2008	зовнішній вигляд: текучість, прозорість; питома вага 1,03 при 25°C	складник форми PDMS
3. Матеріали				
3.1	Спецодяг	ГОСТ 24760-81	зовнішній вигляд	для персоналу
3.2	Рукавички гумові	ДСТУ EN ISO 374-1:2018	зовнішній вигляд	для персоналу
3.3	Лабораторний стакан	ГОСТ 25336-82Е	зовнішній вигляд	лабораторний посуд
3.4	Стакан мірний	ГОСТ 25336-82Е	зовнішній вигляд	лабораторний посуд

Продовження додатка А

3.5	Чашка Петрі	ГОСТ 25336-82Е	зовнішній вигляд	лабораторний посуд
3.6	Скло предметне	ГОСТ 25336-82Е	зовнішній вигляд	лабораторний посуд
3.7	Лабораторна паличка для перемішування	ГОСТ 25336-82Е	—	лабораторний посуд
3.8	Пінцет хірургічний	ГОСТ 25336-82Е	—	лабораторний посуд
3.9	Банка для промивання	ГОСТ 25336-82Е	зовнішній вигляд	лабораторний посуд
3.10	Піпетка скляна	ГОСТ 25336-82Е	зовнішній вигляд	лабораторний посуд
3.11	Шпатель-лопатка лабораторний	ГОСТ 25336-82Е	—	лабораторний посуд
3.12	Мило рідке	ГОСТ 18-336-78	—	для обробки рук
3.13	Засіб для миття посуду	—	—	для миття посуду, обладнання
3.14	Губки	ДСТУ ISO 6916-1:2009	зовнішній вигляд	для миття посуду, обладнання
3.15	Рукавички господарські гумові	—	зовнішній вигляд	для персоналу
3.16	Пакети для сміття	—	зовнішній вигляд	для відходів
3.17	Касетні фільтри класу G2, F8, HEPA	Сертифікат EN 779	зовнішній вигляд	для системи вентиляції
3.18	Етикетки	ТУ 9571-002-14350732-2006	зовнішній вигляд	для маркування
3.19	Фармацевтична плівка ПВХ/ПВДК	ISO 9001, ISO 14001, GMP, CFDA, FDA, REACH	зовнішній вигляд	для пакування
3.20	Алюмінієва фольга	FDA Regulations PART 177-1520 CFR21	зовнішній вигляд	для пакування
3.21	Пакувальні коробки картонні	—	зовнішній вигляд	для пакування

Додаток Б. Контроль виробництва

№ контро- льної точки (назва стадії)	Об'єкт контролю та показник, що визначається	Метод контролю	Періодичніс- ть перевірки та порядок відбору проби	Нормативна характеристика показника, що визначається
1	2	3	4	5
K1.1.2	руки та спецодяг працівників; мікробіологічн а чистота	мікробіологічне дослідження змивів	один раз на 15 днів	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008
K2.1.3.1	автоклав; температура, тиск, тривалість процесу	візуально на таймері, датчиках температури та тиску на автоклаві	кожного процесу	t = 140 °C, p = 0,2 МПа, t = 30 хв
K2.1.3.2	посуд та інструменти; мікробіологічн а чистота	мікробіологічне дослідження мазків	один раз на 15 днів	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008
K2.2.1	обладнання та виробничі комунікації; температура, тиск, тривалість процесу	візуально на таймері, датчиках температури та тиску	кожного процесу	t = 140 °C, p = 0,15 МПа, t = 90 хв
K2.2.2	обладнання та виробничі комунікації; мікробіологічн а чистота	мікробіологічне дослідження мазків	один раз на 15 днів	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008
K2.3.1	робоче приміщення; мікробіологічн а чистота	мікробіологічне дослідження змивів	один раз на 15 днів	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008

Продовження додатка Б

1	2	3	4	5
K2.3.2	робоче приміщення; мікробіологічна чистота	мікробіологічне дослідження змивів	кожного процесу	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008
K3.4	повітря; мікробіологічна чистота	седиментація на пластину	один раз на місяць	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008
K4	характеристика приміщення; температура, вологість	візуально на датчиках температури та вологості	щоденно	t = 20-25 °C, W = 50-60%
K5.1.1	порошок мартенситно-старіючої сталі; розмір	метод просіювання	кожного процесу	20-30 мкм
K5.1.2	3D-принтер; калібрування	відповідно до технічної документації приладу	кожного процесу	відповідно до технічної документації приладу
K5.2	3D-принтер; потужність лазера	візуально на датчику 3D-принтеру	кожного процесу	400 Вт
K5.3.1	муфельна електропіч; температура, тривалість процесу	візуально на датчику температури та таймері на печі	кожного процесу	t = 820 °C, t = 3 хв
K5.3.2	муфельна електропіч; температура, тривалість процесу	візуально на датчику температури та таймері на печі	кожного процесу	t = 500 °C, t = 4 год
K5.3.3	муфельна електропіч; температура, тривалість процесу	візуально на датчику температури та таймері на печі	кожного процесу	t = 200 °C, t = 30 хв

Продовження додатка Б

1	2	3	4	5
K6.2	УФ-озоновий очишувач; довжина хвилі, тривалість процесу	візуально на таймері та датчику на УФ- очишувачі	кожного процесу	$\lambda = 245 \text{ нм}$ $t = 30 \text{ хв}$
K7.2	вакуумний ексикатор; температура, тривалість процесу, вакуум	візуально на датчику тиску на ексикаторі, термометрі, годиннику	кожного процесу	$t = 25 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 30 \text{ хв}$, $p = 20 \text{ мбар}$
K8.1.2	магнітна мішалка; температура, тривалість процесу	візуально на датчику температури на мішалці, годиннику	кожного процесу	$t = 50 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 2 \text{ год}$
K8.2	магнітна мішалка; температура, тривалість процесу	візуально на датчику температури на мішалці, годиннику	кожного процесу	$t = 50 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 2 \text{ год}$
K8.3	вакуумний ексикатор; температура, тривалість процесу, вакуум	візуально на датчику тиску на ексикаторі, термометрі, годиннику	кожного процесу	$t = 25 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 30 \text{ хв}$, $p = 20 \text{ мбар}$
K9.2	ультразвукова ванна; температура, тривалість процесу	візуально на датчику температури на мішалці, годиннику	кожного процесу	$t = 50 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 1 \text{ год}$
K9.3	вакуумна сушарка; температура, тривалість процесу	візуально на датчику температури та таймері на сушарці	кожного процесу	$t = 50 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 30 \text{ хв}$
K9.6	ультразвукова ванна; температура, тривалість процесу	візуально на датчику температури на мішалці, годиннику	кожного процесу	$t = 50 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 1 \text{ год}$

Продовження додатка Б

1	2	3	4	5
K9.7	вакуумна сушарка; температура, тривалість процесу	візуально на датчику температури та таймері на сушарці	кожного процесу	$t = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 1\text{ хв}$
K10.1	один патч мікроголок, мікробіологічна чистота	мікробіологічне дослідження мазків	кожного процесу	відповідно до технічного протоколу
K10.2	один патч мікроголок, хімічний контроль	відповідно до технічного протоколу	кожного процесу	відповідно до технічного протоколу
K11.1	матеріал для пакування; цілісність	візуально	кожного процесу	без пошкоджень,
K11.2	матеріал для маркування; відповідність	візуально	кожного процесу	наявність всієї необхідної інформації
K11.3	коробки з готовою продукцією; температура	термометр	кожного процесу	$t = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$

**Додаток В. Специфікація контролю якості на біомедичний продукт та
проект методів контролю якості**

Специфікація

Показник контролю	Встановлені значення	Методи контролю
1. Опис	Напівпрозора матриця на коричневій підкладці без дефектів та механічних включень видимих неозброєним оком	за п.1 МКЯ, візуально
2. Вміст лікарської речовини	2,5±0,05 мг	за п.2, ДФУ*, 2.2.25 (СФ-метод)
3. Однорідність дозованих одиниць	$CV \leq 5\%$	за п.3, ДФУ*, 2.9.40, метод прямого визначення: 2.2.25 (СФ-метод)
4. Розчинення	Не менше 90% тіамазолу вивільняється протягом 60 хвилин	За п.4, ДФУ*, 2.9.3, 2.2.25 (СФ-метод)
5. Механічна міцність	Сила розриву $\leq 0,5$ Н/голка	За п.5, випробування на стискання [77]
6. Мікробіологічна чистота	Критерії прийнятності: Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС): 10^2 КУО в 1 г. Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС): 10^1 КУО в 1 г. Відсутність <i>Slaphylococcus aureus</i> та <i>Pseudomonas aeruginosa</i> на 1 патч	За п. 6, ДФУ*, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13

* — чинне видання Державної фармакопеї України

Проект методів контролю якості

1. Опис. Напівпрозора матриця на коричневій підкладці без дефектів та механічних включень видимих неозброєним оком.

2. Вміст лікарської речовини. Аналіз вмісту лікарської речовини проводять відповідно ДФУ 2.2.25 методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях. Виконується однокомпонентний однохвильовий аналіз – кількісне визначення одного з компонентів лікарського засобу за допомогою вимірювання оптичної густини розчину випробовуваного зразка за однієї аналітичної довжини хвилі. Вміст лікарської речовини має бути $2,5 \pm 0,05$ мг.

3. Однорідність дозованих одиниць. Однорідність дозування тіамазолу в розчинних мікроголках перевіряють відповідно ДФУ 2.9.40 методом прямого визначення. Для аналізу відбирають не менше 30 одиниць мікроголок і досліджують за допомогою УФ-спектрофотометрії згідно вимог в п. «Кількісне визначення». Коефіцієнт варіації (CV) має становити $\leq 5\%$.

4. Розчинення. 2.9.3, 2.2.25 (СФ, прямий метод). Випробування проводять на 12 патчах мікроголок згідно вимог в п. «Кількісне визначення». Не менше 90% тіамазолу вивільняється протягом 60 хвилин

5. Механічна міцність. Для проведення дослідження використовується механізм для випробування на осьове навантаження, оснащений датчиком навантаження і вимірювачем переміщення. Стискаюче навантаження, перпендикулярне до підкладки та паралельне поздовжній осі мікроголок, прикладається до масиву, як показано на рис. В.1а [77]. Швидкість стискаючої пластини регулюється, а також контролюється швидкість поздовжньої деформації масиву мікроголок. Враховуючи потужність обладнання та бажану точність, цю швидкість можна регулювати від 1 до 500 мкм с⁻¹. Низька швидкість деформації підвищує роздільну здатність вилученої інформації. Побудувавши графік залежності деформації зразка від прикладеного навантаження, можна визначити силу руйнування при стисканні. Як показано на рис. В.1б, в крива «сила-деформація» різко зменшується при досягненні

падіння сили навантаженні або ж при набуття її сталості. В обох випадках максимальне прикладене навантаження розглядається як руйнівне навантаження [77].

Мікроголки мають витримувати силу $\leq 0,5$ Н/голка.

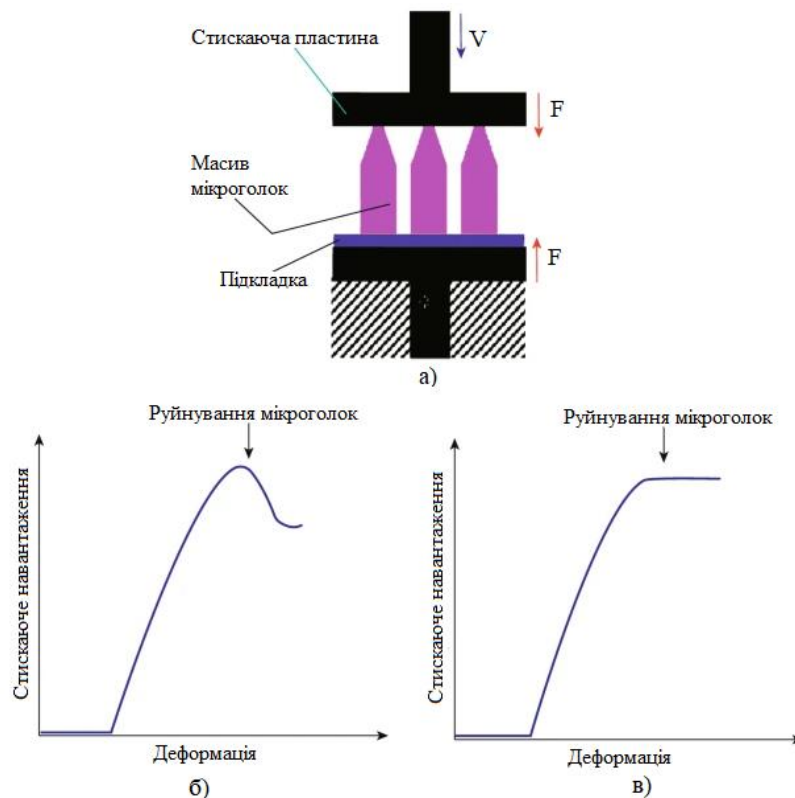


Рисунок В.1 – Випробування на механічну міцність [77]

а) схематичне зображення тесту на міцність; б) руйнування мікроголок при досягненні падіння сили навантаження; в) руйнування мікроголок при набутті сталості сили навантаження

6. Мікробіологічна чистота. Випробування проводять згідно з вимогами ДФУ 2.6.12, 2.6.13 методом прямого висівання. Результати оцінюють згідно ДФУ 5.1.4. Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не повинно перевищувати 10^2 КУО в 1 г. Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – 10^1 КУО в 1 г. В патчах мають бути відсутні *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* (на 1 патч).

**Додаток Г. Сертифікати якості матеріалів, які використовувались для
апробації матеріалів та технології мікроголок**

**ФОП Токарева Ксенія
Володимирівна**

Паспорт якості

РЕЗУЛЬТАТИ

Показник	SKR-784
Співвідношення компонентів (А:В)	100:2-3
Твердість по Шору А	15±2
В'язкість, МПа*с	15000
Супротив роздиру, кН/м	18-23
Міцність при розтягуванні, мПа, не менше	2,8-3,2
Відносне подовження при розриві, %	620-730
Час життя, хв	30-40
Час полімеризації, год	3-4
Оптимальна робоча температура	25-30

Переклад підтверджено
Токарева К.В.

Рисунок Г.1 – Сертифікат якості силіконового еластомеру SKR-784 від Silikon
SK

СЕРТИФІКАТ ЯКОСТІ

Назва продукції **спирт полівініловий**
 Виробник **17-99**
 Китай
 Партія **20211227**

№	Показники	Норматив	Випробування
1	Зовнішній вигляд	Белые хлопья	Білі пластівці
2	Гідроліз, %	98,0 - 100,0	99,78
3	В'язкість, mPa * s	22,0 - 32,0	28,1
4	Летючі речовини, %	5,0	2,8
5	Чистота, %	94,0	96,7
6	Зола, %	0,7	0,2

Висновок: Сертифікат якості відповідає оригінальному сертифікату виробника

Рисунок Г.2 – Сертифікат якості полівінілового спирту

Додаток Д. Специфікація обладнання для виробництва розчинних мікроголок

Позиція	Позначення, марка	Найменування	Кількість	Маса, кг	Примітка
1	2	3	4	5	6
П-1	SLM 125, SLM Solutions	3D принтер SLM; область друку: 150×150×150 мм, розмір лазерної плями 60 мкм, оптична система: волоконний лазер потужністю 400 Вт, газ Ar/N ₂ , товщина шару 20-70 мкм, максимальна швидкість сканування 25 см ³ /год, розміри 1400×900×2460 мм	1	750	—
СШ-2	SNOL 8,2/1100, АВ «Umega» *	електрична муфельна піч; сушильний агент – повітря, місткість 8,2 л, діапазон температур 10...1100°С, розміри 440×575×530 мм	1	33	—
РР-3 РР-6 РР-8 РР-10 РР-16 РР-19** РР-22**	—	ручна робота	—	—	—
О-4	SC-UV-II, SETCAS	УФ-озоновий очищувач; площа опромінення 300×300мм, діапазон хвиль 185-254 нм, середня інтенсивність світла на відстані 3-5 мм від УФ-лампи 28~32 мВт/см ²	1	26	—
ДР-5 ДР-9 ДР-13	ТВЕ-1,5-0,01-а, Техноваги	ваги лабораторні; розмір платформи d = 145 мм, діапазон зважування 0,5-1500 г, дискретність 0,01 г, клас точності ІІ відповідно ДСТУ EN 45501 ІІ, розміри 270×180×70 мм	1	1,5	—
ВЕ-7 ВЕ-12 ВЕ-15	Space Saver, SP Bel-Art	вакуумний ексикатор; тримає повний вакуум (759,46 мм рт. ст.) до 24 год, V = 0,88 м ³ , підтримує температуру до 0°С, розміри 273×273×311 мм	1	1	—

Продовження додатка Д

1	2	3	4	5	6
—	VP18 Plus Vacuum Pump, Labtech	вакуумний насос; тиск 20 мбар / 0,29 psi, потужність 140 Вт, швидкість накачування 18 л/хв, розміри 300×170×240 мм	1	3	—
P-11 P-14	RCT 5 digital, IKA	магнітна мішалка; діапазон температур 0...310°C, максимальний об'єм перемішування 20 л, швидкість обертання мішалки 50-1500 об/хв, потужність нагріву 850 Вт, розміри 270×160×85 мм	1	2,6	—
УВ-17 УВ-20	JP-080S, Skymen	ультразвукова ванна; місткість 22 л, потужність ультрз. очищення 480 Вт, частота очищення 40 кГц, температура нагрівання 0...80°C, розміри резервуара 500×300×150 розміри 530×325×285 мм	1	12,6	—
СШ-18 СШ-21	VD 23, Binder	шафа сушильна вакуумна; місткість 24 л, діапазон температур 9...220°C, час нагрівання до 100°C – 80 хв, розміри 523×413×698 мм	1	68	—

* — в апаратурно-технологічній схемі передбачене одне позначення електричної муфельної печі для трьох процесів пост-обробки у зв'язку їх послідовним перебігом та періодичністю

** — в апаратурно-технологічній схемі передбачене одне позначення для етапів ТП 9.4 та 9.5 як РР-19, а також етапів ТП 9.8 та 9.9 як РР-22.

Додаток Е. Специфікація устаткування, виробів і матеріалів

Позиція на схемі	Назва параметра	Середовище, місце відбору інформації	Граничне значення параметра	Місце монтажу	Назва, технічна характеристика	Тип, марка моделі	Завод-виробник	Кількість
1	2	3	4	5	6	7	8	9
УСТАТКУВАННЯ ТА ПРИЛАДИ								
1-1 2-1	ПОЛОЖЕННЯ	електродвигун	—	місцевий прилад	датчик кута нахилу, діапазон вимірювання до $\pm 90^\circ$, одинарна або подвійна вісь, аналогові вихідні параметри 0,1-10 В постійного струму, 4-20 мА, точність до $\pm 0,1^\circ$	INC 110	ATEK Sensor Technologies, Туреччина	2
9-1 9-2		робоча камера	—	місцевий прилад	магнітострикційні лінійні датчики положення, діапазон вимірювання 2250 мм, аналоговий, струмовий 0-20 мА, робоча напруга 20-28 В постійного струму, точність $\pm 0,02\%$	BTL01R0	Balluff, Нова Зеландія	2
1-2 2-2 9-3		—	—	щит керування	інтегрований контролер положення, вхідна напруга 120 або $240 \pm 10\%$ В постійного струму, максимальний постійний струм 50 А, 50-60 Гц, одночасні осі - до 8, послідовні осі - до 8, віртуальні осі - до 4 на шасі, робоча температура 0-40 $^\circ\text{C}$	ELE-IPC	NSI-MI, Technologies, США	3
1-3 2-3		—	—	щит керування	реле часу багатофункціональне, 10 режимів роботи, 2 діапазони часу: блок 1 інтервалу - секунди/хвилини, блок 2 -хвилини/години, керуюча напруга 220-230 В, частота 50-60 Гц, номінальний струм перемикання 16 А, тип керуючої напруги змінний (AC)	Exta 250V 16A	Zamel, Польща	1

Продовження додатка Е

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3-1	потужність	лазерна система	400 Вт	місцевий прилад	багатофункціональний вимірювач потужності з вбудованим LCD дисплеєм, діапазон -9999 МВт~9999 МВт, роздільна здатність 1 Вт, клас точності 0,2, живлення 100-415 В постійного струму, робоча температура -25-70 °С	Acuvim IIBN	Accuenergy, Канада	1
3-2		—	—	щит керування	регулятор потужності цифровий, регулювання потужності 0-100%, крок встановлення потужності – 1%, максимально допустиме навантаження - 5,0 кВт, напруга живлення - 220-240 В ,	Цифровий регулятор потужності Dalas	Dalas, Україна	1
3-3		—	—	щит керування	ватметр однофазний, межа виміру: 0,00-9,99 кВт, крок виміру 0,01 кВт, напруга живлення 220 В, 50 Гц, робоча температура 5-50 °С	BTM-10/D001	Укрреле, Україна	1
4-1	температура	порошок	—	місцевий прилад	перетворювач температури, вихід 4-20 мА, точність : <0,1% або <0,5 °С, гальванічна розв'язка 1500 В змінного струму	SMART TIXo3	Georgin, Франція	1
4-2		—	—	щит керування	багатофункціональний універсальний вимірювальний контролер, аналогових сигналів 4-20 мА, частота 3,5 кГц, зворотний аналоговий вихід 10-0 В, 20-0 мА	EPA200	ATEK Sensor Technologies, Туреччина	1
4-3		—	—	щит керування	індикатор температури, діапазон вимірювання -58~1382 °С, роздільна здатність 0,1 °С нижче 1000 °С, 1 °С вище 1000 °С, точність ±(0,1 % від показів + 0,7 °С), RS232 інтерфейс	ATS-2000	EZODO, Тайвань	1

Продовження додатка Е

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5-1 6-1	рівень	контейнери з порошком	—	місцевий прилад	радарний датчик для безперервного вимірювання рівня сипучих речовин, діапазон вимірювання до 120 м, відхилення ± 5 мм, робоча напруга 9,6- 48 В постійного струму, 50-60 Гц	VEGAPUL S 69	VEGA, США	2
5-2 6-2		—	—	щит керування	контрольно-операційний блок 2 конфігурованих реле для виведення стану, сигналізації системи або кінцевого вимикача, сигналізація стану 5 світлодіодами, аналогові виходи 4-20 мА	SHD 200	KROHNE, Німеччина	2
7-1	тиск	газовий балон	0,8 МПа (8 бар)	місцевий прилад	перетворювач тиску, діапазон 0-10 бар, діелектрична міць 2 мА, похибка $\pm 0,25\%$	M5200	TE Connectivity, США	1
7-2		—	—	місцевий прилад	копланарний перетворювача тиску, діапазон 0-10,34 бар точність $\pm 0,15\%$, 4-20 мА з цифровим сигналом	3051C	Rosemount США	1
7-3		—	—	щит керування	індикатор тиску та температури з реєстрацією даних, сигналом тривоги та повідомленнями, діапазон до 100 бар	DM650/PM	Status Instruments Японія	1
8-1		20 м ³ /год 0,8 МПа	—	місцевий прилад	витратомір з трубкою Вентурі, діаметр 50 мм, тиск $\leq 6,3$ МПа, точність $\pm 0,7-1,5\%$, температурний діапазон -20-100 °С,	SI-3704	Sino-Inst Китай	1
8-2		—	—	місцевий прилад	датчики різниці тисків з аналоговою обробкою сигналу, тип тиску диференційний, діапазон вимірювання 0-1,6 МПа, точність 0,5%, вихідний сигнал 4-20 мА	Сафір 2460	ЗАТ «Манометр», Україна	1

Продовження додатка Е

1	2	3	4	5	6	7	8	9
8-3	витрата	—	—	щит керування	універсальний реєстратор вхідних даних, до 15 входів аналогового датчика (± 50 В), максимальна частота вибірки 40 Гц, ефективна роздільна здатність 18 біт, точність 0,01%, джерело напруги 4,5 В	dataTaker DT80	CAS DataLoggers США	1
8-4		—	—	щит керування	регулятор мікропроцесор, тип вхідних аналогових сигналів: 0(4)-20 мА ($R_n \leq 500$ Ом), похибка $\pm 0,2\%$, період вимірювання 0,2 сек напруга живлення 100-242 В, 50 Гц	МІК-21-К7	Microl, Україна	1
ЕЛЕКТРОАПАРАТИ								
8-5	витрата	—	—	—	улектричний виконавчий механізм однообертовий типу МЕО на основі самогальмівного однофазного електродвигуна з фазозрушувальним конденсатором, номінальне значення навантаження на вихідному органі 6,3 Нм, номінальне значення часу повного ходу вихідного органа 10 с; номінальне значення ходу вихідного органа 0,25 обертів	МЕО 6,3/10-0,25	«Спецавтома-тика Україна», Україна	1
HL1 HL3	—	—	—	—	лампа сигнальна світлодіодна із зеленим індикатором («Верхній граничний рівень»), $U_{жив} = 220$ В, 50/60 Гц	ЛС 47-1	«ІЕК Україна», Україна	1
HL2 HL4	—	—	—	—	лампа сигнальна світлодіодна із червоним індикатором («Нижній граничний рівень»), $U_{жив} = 220$ В, 50/60 Гц	ЛС 47-2	«ІЕК Україна», Україна	1

Додаток Ж. Характеристика хімічної лабораторії. Параметри приміщення, обладнання і оснащення

№	Найменування	Основні характеристики	Кількість	Поз. на рис.
1	2	3	4	5
Приміщення				
1	Параметри приміщення	8000 × 3000 × 2600 мм; S = 24 м ² ; V = 62,4 м ³	—	—
2	Кількість працюючих	науковий співробітник, лаборант	2	—
3	Природне освітлення	вікно металопластикове Kommerling 70ST plus, двостулкове, поворотно-відкидне, 1500 × 1500 мм	3	1
4	Штучне освітлення	стельовий світильник Horoz TETRA/SQ-72, 5670 Лм, 1500 × 174 × 24 мм	4	2
5	Вентиляційна система	припливно-витяжна установка Slimstar-Pap 1000 EC-P, 1244 × 438 × 969 мм	1	—
6	Опалення	радіатор алюмінієвий Fondital Master D3 500/100, 1408,8 Вт, 640 × 100 × 557 мм	3	3
7	Знезаражування	медичний стерилізатор з кварцовою лампою Philips, 500 × 100 × 100 мм	1	4
Обладнання, оснащення, матеріали				
8	Стіл-мийка лабораторна	розмір, мм: 1200 × 750 × 900; матеріал: метал з полімерним покриттям	1	5
9	Шафа лабораторна	розмір, мм: 900 × 600 × 1920; матеріал: сталь	2	6
10	Лабораторний холодильник Lcrr 260, EVERmed	розмір, мм: 530 × 640 × 1700; матеріал: метал, скло; споживана потужність: 800 Вт; напруга: ~ 240 В, 60 Гц; рівень звукової потужності: ≤55 дБА; температурний режим: 0...+15°C	1	7
11	Стіл лабораторний	розмір, мм: 1200 × 750 × 900; матеріал: метал з полімерним покриттям	5	8
12	Стіл для аналітичних ваг	розмір, мм: 900 × 750 × 900; матеріал: метал, полірований граніт	1	9
13	Ваги лабораторні ТВЕ-1,5-0,01-а, Техноваги	розмір, мм: 270 × 180 × 70; матеріал: сталь, пластик; клас виробу за ступенем захисту: IP40; споживана потужність: 6 Вт; напруга: ~ 220 В, 50-60 Гц	1	10

Продовження додатка Ж

1	2	3	4	5
14	Магнітна мішалка RCT 5 digital, IKA	розмір, мм: 270 × 160 × 85; матеріал: метал, пластик; клас виробу за ступенем захисту: IP42; споживана потужність 900 Вт; напруга: ~ 220 В, 50-60 Гц; температурний діапазон: 0...+310°C; швидкість обертання: 50-1500 об/хв	1	11
14	Витяжна шафа класична, Експерт	розмір, мм: 1200 × 750 × 1935; матеріал: метал, скло; клас виробу за способом захисту: I; клас виробу за ступенем захисту: IP44; споживана потужність 3 кВт; напруга: ~ 220 В, 50-60 Гц; рівень звукової потужності: ≤55 дБА	1	12
15	Шафа сушильна вакуумна VD 23, Binder	розмір, мм: 523 × 413 × 698; матеріал: метал, скло; клас виробу за способом захисту: II; клас виробу за ступенем захисту: IP20; споживана потужність 800 Вт; напруга: ~ 230 В, 50-60 Гц; рівень звукової потужності: ≤40 Дб; температурний діапазон: +9...+220°C	1	13
16	Вакуумний ексикатор Bel-Art	розмір, мм: 273 × 273 × 311; матеріал: полікарбонат, поліпропілен	1	14
17	Вакуумний насос VP18 Plus, Labtech	розміри 300 × 170 × 240 мм; споживана потужність 140 Вт; напруга: ~ 110/220 В, 50-60 Гц; рівень звукової потужності: ≤ 42 дБ; тиск 20 мбар / 0,29 psi	1	15
18	Ультразвукова ванна JP-080S, Skymen	розмір, мм: 530 × 325 × 285; матеріал: метал, пластик; споживана потужність: 480 Вт; напруга: ~ 230 В, 60 Гц; температурний діапазон: 0...80°C	1	16
19	Пожежний сповіщувач	димовий Tiras Detecto SMK110, 110 × 110 × 50 мм	2	17
20	Вогнегасник	порошковий, ОПУ-10, ємність 10 л	1	18
21	Газоаналізатор	Dräger X-am 5000, до 5 газів	1	—