

DOI: 10.20535/1970.68(2).2024.318371

УДК 681.5

**АНАЛІЗ ФУНКЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ АВТОМАТИЗОВАНИХ СИСТЕМ ДОЗУВАННЯ ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ***Шалева В. В., Матіко Ф. Д.**Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Україна**E-mail: [volodymyr.v.shaleva@lpnu.ua](mailto:volodymyr.v.shaleva@lpnu.ua)*

У багатьох сучасних виробничих лініях необхідно реалізувати процес дозування тих чи інших матеріалів, рідин, реагентів тощо. Під час автоматизації таких ліній параметри процесу дозування можуть бути дуже важливими. Наприклад, у автоматизованих лініях дозування рідин у ємності процес дозування визначає ефективність цілої технологічної лінії.

Процес дозування є надзвичайно важливим у виробництві готових лікарських засобів (ГЛЗ). Однією із ланок виробництва ГЛЗ є машина дозування ГЛЗ. Тому від параметрів дозування, зокрема, його точності та часу наповнення тари буде залежати загальна продуктивність виробничих потужностей, що впливає на економічні показники підприємства.

У цій роботі авторами виконано аналіз методів дозування, особливостей процесу дозування а також автоматизованих систем дозування ГЛЗ. Зокрема, проаналізовано переваги та недоліки методів вакуумного, шприцевого, вагового дозування ГЛЗ, дозування із застосуванням витратомірів. За результатами аналізу запропоновано для процесу дозування фармацевтичних розчинів у флакони об'ємом 100 – 300 мл обрати метод вагового дозування. Встановлено, що цей метод має низку переваг, зокрема, високу точність дозування, відносно невелику вартість реалізації, високу продуктивність обладнання. Виконано аналіз етапів процесу дозування за методом вагового наповнення та встановлено, що необхідно розробити алгоритм вибору тривалості кожного етапу за критеріями досягнення мінімального часу наповнення та мінімальної похибки наповнення. Для керування процесом дозування також пропонується реалізувати адаптивний алгоритм керування із елементами самонавчання на основі проведених попередніх циклів дозування. Пропонований алгоритм має на меті оптимізувати параметри процесу дозування та досягти найкращих можливих показників якості, а саме високої точності та мінімального часу дозування.

**Ключові слова:** методи дозування, лікарські засоби, автоматизовані системи, точність дозування, час наповнення.

**Вступ. Постановка проблеми**

У фармацевтичному виробництві процес дозування відіграє важливу роль для випуску якісних готових лікарських засобів (ГЛЗ). Процес дозування потрібно вибудувати таким чином, щоб забезпечити дотримання необхідних вимог фармацевтичного виробництва, таких як GXP (правила належних практик) [1], GMP (вимоги належної виробничої практики), а також стандарту МОЗ України СТ-Н МОЗУ 42-3.4-2004 «Виробництво лікарських засобів» [2]. Відповідно до вимог цих документів потрібно забезпечити належний підбір технічних засобів для реалізації процесу дозування, підбір матеріалів, що матимуть контакт із ГЛЗ, а також вимоги до навколишнього середовища. Необхідно провести аналіз процесу дозування як об'єкта регулювання, визначити керуючі та збурювальні впливи, а також вихідні параметри об'єкта.

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

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

**Аналіз останніх досліджень**

У роботі [4] проведено огляд критичного виробничого процесу, асептичного наповнення/виробництва стерильних виробів. У цій статті обговорюються передумови створення асептичних

продуктів і робочі вимоги до асептичних операцій, зокрема, це підготовлений персонал, чисте приміщення, операції підготовки та обладнання для процесу наповнення/завершення, а також коротке обговорення вимог до стерильної ліофілізації. Вказується, що під час асептичної обробки лікарський засіб, контейнер і кришка піддаються процесу стерилізації окремо, а потім збираються разом, оскільки подальша обробка для стерилізації продукту після того, як він знаходиться в остаточному контейнері, не проводиться. Для підтримки стерильності продукту важливо, щоб контейнери наповнювалися та закривалися в середовищі надзвичайно високої якості У роботі розглянуто загальні принципи проведення стерильного наповнення об'єктів, розглянуто форми об'єктів, які наповнюються, проте не наведений опис та особливості самого процесу наповнення об'єктів стерильним розчином.

У роботі [5] представлено результати проектування та моделювання автоматизованої установки для наповнення пляшок водою за допомогою програмованого логічного контролера (PLC) і мальтійського механізму. Ця система підходить для всіх типів операцій наповнення, таких як наповнення пляшок з водою, наповнення пляшок маслом, наповнення фармацевтичних пляшок, наповнення сиропу та багато іншого з відповідними модифікаціями. Ця робота в основному базується на наповненні пляшки на поворотному столі, який обертається з шістьма комірками. Однак дана робота ставить акцент на описі загального процесу дозування та розрахунку механічних характеристик мальтійського механізму.

У статті [6] вказано, що біологічні препарати та інші складні молекули біомолекул створюють проблеми для завершальних етапів виробництва. Одною з них є можливість забезпечити стерильне середовище під час асептичної обробки. Процес наповнення біологічних препаратів може бути складним через чутливість біопрепаратів. Тому зараз набуває поширення використання одноразових стерильних матеріалів, адже спектр можливих заміників у сьогоденні збільшився із розвитком технологій. Існує необхідність використовувати сучасні методи розробки обладнання для дозування.

У статті [7] авторами було розглянуто проблематику наповнення шприців і флаконів моноклональними антитілами високої в'язкості (mAbs). Вказані аспекти відмови використання масової фасувальної машини, адже дане рішення не є ані ефективним, ані рентабельним довгостроковим варіантом через напружені графіки виробництва та відповідні потреби в ресурсах. У роботі було вирішено зосередитися на відпрацюванні процесу дозування на маломасштабній лінії розливу, на якій проводили визначення оптимальних параметрів процесу розливу, підтримки передачі технологій і розробки стратегій пом'якшення поточних

або потенційних проблем з мінімальним порушенням нормального виробничого процесу. Дрібносерійний наповнювач було обрано з урахуванням кількох аспектів. Ключові аспекти, які розглядалися, включають передбачуваний механізм наповнення (наприклад, перистальтичний насос, роторно-поршневий насос або механізм наповнення на основі величини зміни тиску в часі), існуючі внутрішні машини наповнення та здатність імітувати аспекти наповнення в масштабі за допомогою дрібномасштабного наповнювача, а також невеликі можливості наповнення та адаптованість для майбутніх оновлень. Вплив параметрів процесу на продуктивність наповнення оцінювали за допомогою модифікованої настільної установи/наповнювача або великомасштабної наповнювальної машини.

У публікації [8] авторами було розглянуто покращення якості фармацевтичного процесу виготовлення ГЛЗ, а саме виробництво стерильних рідин. Проведено співставлення сучасних асептичних технологій продувки, наповнення та запаювання ампул із традиційними асептичними методами. У новітніх методах асептичного виробництва переважає використання стерильної пластмаси замість традиційного скла для тари ГЛЗ. Адже пропонується технологія BFS передбачає формування ємності для продукту безпосередньо перед дозуванням та суттєво зменшує контакт із людиною при виготовленні, що позитивно впливає на стерильність методу загалом.

У роботі [9] автором розглянуто тенденції розвитку виробництва стерильних лікарських засобів, а саме впровадження закритого технологічного обладнання. Одним із варіантів закритої обробки є загороджувальні системи обмеженого доступу (RABS). RABS є відносно легкою модернізацією для впровадження в існуючих чистих приміщеннях і може мати менші капітальні витрати, ніж ізолятори, але дорожчі в експлуатації. RABS є найбільш корисним як модернізація існуючого об'єкта, оскільки інвестиції можуть бути розподілені протягом кількох років, а частина існуючої інфраструктури та комунальних систем може бути повторно використана без змін. Інша тенденція полягає в зростаючому використанні робототехніки замість традиційної автоматизації, особливо для обробки матеріалів у закритій системі, а також для обробки компонентів на передньому кінці та на розвантаженні. Робототехніка є більш ефективною та гнучкою, а також зменшує кількість частин, необхідних у закритій системі, що підвищує чистоту. У той час, як традиційна автоматизація досі є найкращою для високошвидкісних застосувань (наприклад, більше 300 флаконів/хвилину), роботизована техніка є корисною для гнучкості в обробці різних розмірів контейнерів і для зниження кількості відмов, що є більш важливим для дорогих товарів, таких як персоналізовані ліки.

У публікації [10] автором визначено, що у асептичному та стерильному заповненні та перевірці препаратів автоматизація може зменшити або виключити втручання оператора, що зменшує можливість забруднення та покращує ефективність. Традиційні одноосьові автоматизовані лінії добре працюють для високошвидкісних процесів, але багатоосьові роботизовані руки забезпечують повторюваність і гнучкість, щоб легко змінювати процес або тип наповнюваного контейнера. Розвиток технології, яку називають «конструкція з майже нульовим утворенням часток і повна толерантність до циклів біологічного знезараження на місці за допомогою газоподібного перекису водню», зробив робототехніку сумісною з асептичним виробництвом. Зосередження уваги на таргетній терапії для невеликих груп пацієнтів створює для компанії проблему виробництва більшої кількості менших партій у різних форматах контейнерів. Біологічні препарати, а також нові способи, такі як клітинна та генна терапія, є більш складними та інтенсивними. Для їх виробництва більш важливим стає застосування робототехніки. Також введення робототехніки у фармацевтичну промисловість дає можливість автоматизувати рутинні, монотонні та повторювані операції персоналу, зменшує ризик, пов'язаний із втратою співробітників та зменшенням їх продуктивності, втратою уваги та точності дозування.

З результатів виконаного аналізу публікацій видно, що завдання розроблення новітніх методів дозування лікарських засобів із покращеною точністю та швидкодією є актуальним.

**Метою** цієї роботи є проведення аналізу існуючих систем та методів наповнення ємностей лікарськими засобами, визначення переваг та недоліків кожної із розглянутих систем, а також визначення перспективного методу для подальшого дослідження та реалізації на його основі системи дозування з покращеними технічними характеристиками.

#### **Аналіз методів та систем дозування готових лікарських засобів**

*Системи дозування на основі вакуумного методу наповнення.* Вакуумний метод є груповим методом наповнення ампул, що має велику продуктивність при невеликій точності, яка становить  $\pm 10 - 15\%$  від об'єму наповнення. Цей метод полягає у тому, що ампули в касетах поміщають в герметичний агрегат, в ємність якого наливають розчин для дозування, та створюють вакуум. При тому повітря із ампул відсмоктують і після розвакуування ємності розчин заповнює ампули [11].

У вакуумному методі дозування препаратів в ампули відбувається за допомогою зміни величини розрідження. Тобто таким чином фактично відбувається регулювання об'єму наповнення ампул. Для ампул різних форматів та об'ємів відповідно

величина розрідження буде визначатись індивідуально та буде відмінною [11].

Для точного наповнення ампул за допомогою вакуумного методу на підприємствах попередньо розробляють таблиці із величиною заданого розрідження для всіх препаратів та форматів ампул, що залежить від атмосферного тиску. У випадках, коли таких таблиць немає, ампули наповнюють при робочому значенні розрідження, що дає об'єм наповнення, дещо більший чи менший від заданого, і після того методом інтерполяції розраховують необхідну величину розрідження для даного препарату та формату ампули [11].

Неможливість точного дозування розчину є основним недоліком вакуумного методу наповнення.

Також до інших недоліків можна віднести те, що ампули при наповненні занурюються капілярами у дозований розчин, та через розчин при створенні вакууму проходять бульбашки витягнутого повітря, також у ампули потрапляє лише певна частина об'єму розчину, а більша частина об'єму залишається в агрегаті. Після завершення циклу наповнення зливається із агрегату на повторну фільтрацію.

Всі ці операції призводять до додаткового забруднення, а також неекономічного використання приготованого розчину ГЛЗ. Крім того, при наповненні забруднюються капіляри ампул, в результаті чого при запаюванні утворюються небажані "чорні" головки від пригарів розчину на стінках ампули. До недоліків вакуумного методу наповнення відносять також те, що після наповнення ампул до проведення їх запайки проходить великий проміжок часу, порівняно з іншими методами [11].

До переваг даного методу можна віднести високу продуктивність, адже синхронно наповнюється велика кількість ампул, а також універсальність розмірів та форм капілярів, що можна використовувати для ампул, що наповнюватимуться.

Напівавтомат для наповнення ампул (див. рисунок 1) складається із корпусу, всередині якого є псевдо дно, що утримується патрубками подачі розчину. Корпус апарату має нижній спуск із клапаном і на бокових стінках упори для встановлення на них касет із ампулами. Зверху апарат закривається кришкою, що відкривається та закривається пневмоприводом [11]. Нижній спуск виведений у приймальну ємність, у яку зливається невикористаний розчин. Для вимірювання вакууму агрегат оснащений електроконтактними вакууметрами. До апарату підключено трубопроводи подачі розчину та вакуумну магістраль підприємства.

В апарат встановлюють касету з ампулами, закривають кришку та створюють вакуум в апараті, при цьому клапаном на спуску апарату проводять герметизацію. Після досягнення вакууму відбувається етап подачі розчину, під дією ваку-

уму розчин струменями поступає через щілини насадки і, омиваючи верхню поверхню псевдо дна, розчин стікає під псевдо дно, змиваючи туди механічні частинки.

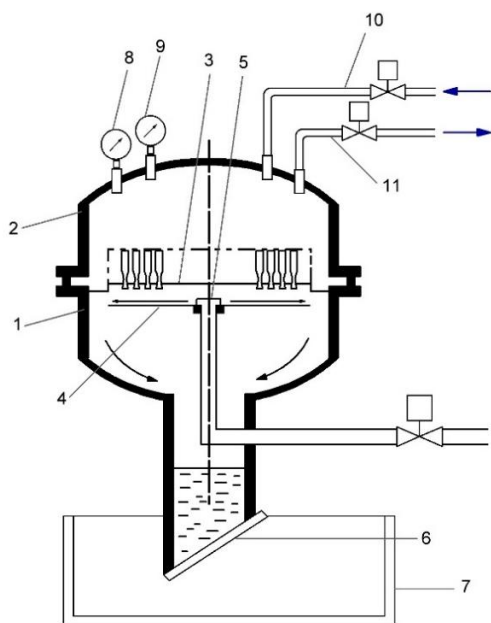


Рис. 1. Принципова схема апарату для наповнення ампул вакуумним методом: 1 – корпус; 2 – кришка; 3 – касета із ампулами; 4 – псевдо дно; 5 – патрубок подачі розчину; 6 – клапан випускання; 7 – ємність для зливу розчину; 8, 9 – електроконтактний вакууметр; 10 – трубопровід подачі розчину; 11 – вакуумний трубопровід

На наступному етапі в апараті створюють необхідне розрідження, що відповідає дозуванню розчину.

Після наповнення ампул апарат розгерметизовують, залишки розчину зливають із апарату в ємність зливу та подають на повторне фільтрування для подальшого його використання.

Після наповнення ампул в їх капілярах залишається розчин, що заважає здійснити якісну запайку. Розчин із капілярів можна видалити наступними методами [11]:

- відсмоктуванням розчину вакуумом із капілярів;
- перетискуванням розчину стерильним повітрям або інертним газом;
- обробкою струменем пари чи води.

Можна виділити такі переваги вакуумного методу наповнення:

- висока продуктивність;
- універсальність методу для наповнення ампул з різними розмірами та формами капілярів.

Недоліками цього методу є:

- невелика точність дозування:  $\pm 10 - 15 \%$  від об'єму наповнення;
- неекономічність;
- велика загроза забруднення стінок ампули та

розчину під час дозування;

- велика ймовірність утворення пригарів під час запаювання ампул.

Системи дозування, базовані на методі шприцевого наповнення. Поширеним об'ємним методом дозування є метод шприцевого наповнення. Шприцевий спосіб наповнення ампул набув широкого поширення за кордоном і здійснюється за допомогою установок зі спеціальними дозаторами (поршневіми, мембранними та ін.). Метод має більш складне апаратне виконання ніж вакуумний і жорсткіші вимоги до розмірів і форм капілярів ампул, але завдяки ряду переваг він є кращим для застосування в технології ампулювання. Особливо ці переваги є відчутними при проведенні операцій наповнення та запаювання в одному автоматі. Загальна будова установок зі шприцевим методом дозування зображена на рисунку 2 [12, 13].

До суттєвих переваг шприцевого способу наповнення слід також віднести можливість точного дозування розчину ( $\pm 2 \%$ ) і невеликий проміжок часу наповнення та запаювання (5-10 с), що дозволяє ефективно використовувати наповнення їх вільного обсягу інертним газом, що значно подовжує термін придатності препарату.

При наповненні в ампулу вводиться лише необхідна кількість розчину, при цьому капіляр ампули не змочується розчином, залишається чистим, завдяки чому покращуються умови запаювання ампул, особливо це важливо для густих та в'язких розчинів [12, 14].

При технології ампулювання в струмені інертних газів ампула, що підлягає наповненню, попередньо заповнюється газом і розчин при наповненні практично не стикається з навколишнім середовищем (атмосферою) приміщення. Це призводить до підвищення стабільності багатьох ін'єкційних розчинів. Декілька порожніх голок опускаються всередину ампул, розташованих на конвеєрі. Спочатку в ампулу подають інертний газ, витісняючи повітря, потім подають розчин за допомогою поршневого дозатора, і знову струмінь інертного газу, після чого ампула відразу надходить на етап запаювання [12].

Недоліками методу є:

- мала продуктивність, хоча вона варіюється залежно від формату тари, яку необхідно наповнити, тобто від об'єму тари.

Отже, даний метод є ефективним для дозування малих об'ємів.

Також, окрім дозування продукції в ампули, цей метод широко застосовують для дозування у флакони, хоча водночас значно втрачається продуктивність обладнання;

- складність технічної та апаратної реалізації цього методу.

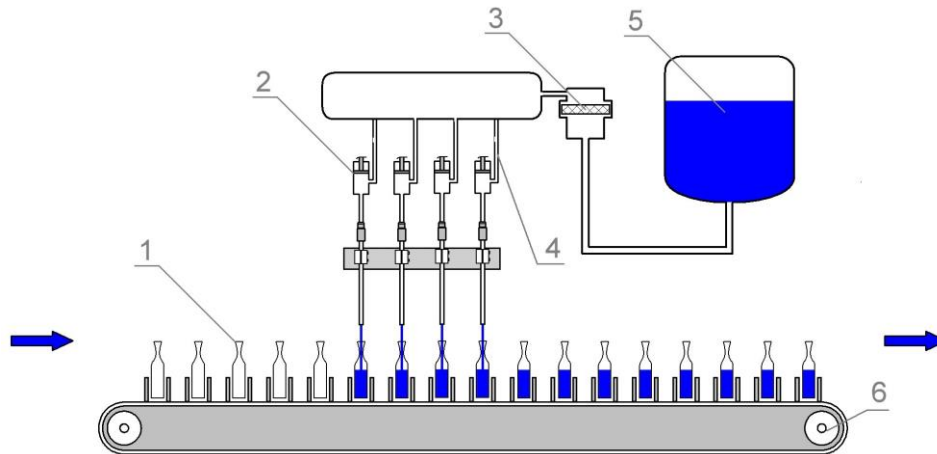


Рис. 2. Принципова схема системи шприцевого наповнення: 1 – тара для наповнення; 2 – поршневий дозатор; 3 – фільтр; 4 – шланг асептичного виконання; 5 – ємність з розчином; 6 – транспортер

Перевагами цього методу є:

- висока точність дозування:  $\pm 2\%$  від заданого об'єму;
- під час наповнення в тару вводять лише необхідну кількість розчину, при цьому стінки капіляра не змочуються розчином, залишаються чистими, що позитивно впливає на чистоту розчину, та відсутність додаткового контакту розчинів із зовнішніми стінками.

*Системи автоматичного дозування на основі витратомірів.* Ще одним методом об'ємного дозування розчинів є метод автоматичного дозування на основі витратомірів. Загальна будова автоматичної машини дозування розчинів на основі витратомірів зображена на рисунку 3 [12].

Будова даних систем є близькою до будови систем, що реалізовані на основі методу шприцевого наповнення. Проте в даній системі замість

шприца дозатора на матеріальній лінії дозування встановлено витратомір, а також керований відсічний клапан, відкриття якого здійснюють за сигналом наявності пустої тари та закриття якого здійснюють при досягненні заданого значення витрати. Зазвичай у фармацевтичному виробництві використовують витратоміри Коріоліса. Витратомір Коріоліса – витратомір, у якому вимірювання масової витрати здійснюється на основі прояву сили Коріоліса. Витратоміри цього типу визначають масову витрату безпосередньо, а не через вимірювання швидкості чи об'єму. Робота витратоміра Коріоліса не залежать ні від тиску рідини, ні від її температури, ні від її в'язкості і густини. Тому такі витратоміри є універсальними і не вимагають проведення повторних калібрувань і переналагодження для кожного конкретного типу рідкого середовища [15].

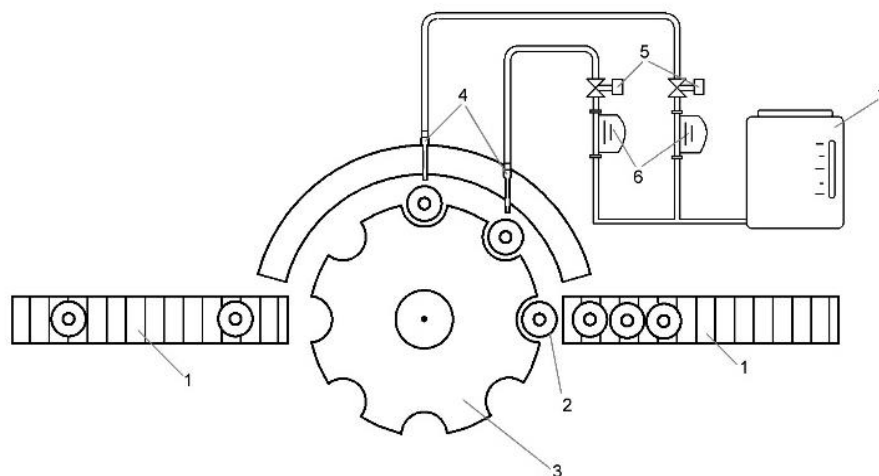


Рис. 3. Спрощена принципова схема системи наповнення на основі витратомірів: 1 – транспортери; 2 – тара для наповнення; 3 – транспортувальна зірка; 4 – голки наповнення; 5 – клапани; 6 – витратоміри; 7 – ємність з розчином

Перевагами витратомірів Коріоліса є [15]:

- висока точність ( $\pm 0,05\%$ ) та повторюваність ( $\pm 0,02\%$ ) результатів вимірювання;
- можливість вимірювання витрати незалежно від напрямку потоку;
- відсутність вимог до довжини прямолінійних ділянок трубопроводу до і після витратоміра;
- тривалий термін експлуатації і простота обслуговування завдяки відсутності рухомих і зношуваних частин;
- можливість вимірювання витрат середовищ з високою в'язкістю;
- дозволене використання в харчовій і фармацевтичній промисловості.

До переваг системи автоматичного дозування, реалізованої на основі витратомірів відносять:

- простоту реалізації системи керування;
- надійність роботи системи;
- універсальність системи для дозування різних видів дозованих рідин.

До недоліків систем дозування на основі витратомірів Коріоліса можна віднести:

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

Системи дозування на основі методу вагового наповнення.

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

Дозатори відрізняються за режимом роботи:

- періодичної дії – дозатори, які подають матеріал заданими порціями через певні часові проміжки чи за запитом; частота подачі та маса порцій задаються програмою;
- неперервної дії – дозатори, які подають матеріал безперервно; кількість матеріалу, який подають в тару, регулюють шляхом зміни швидкості та часу дозування.

У фармацевтичній промисловості використовують дозатори періодичної (перервної дії), адже обладнання здійснює періодичне наповнення флаконів чи ампул за певний час робочого циклу обладнання, що повторюється у часі циклічно.

Існують різноманітні конструкції машин дозування розчинів, які розроблені на основі вагового методу дозування лікарських засобів [12]. На рисунку 4 зображена спрощена принципова схема машини вагового наповнення.

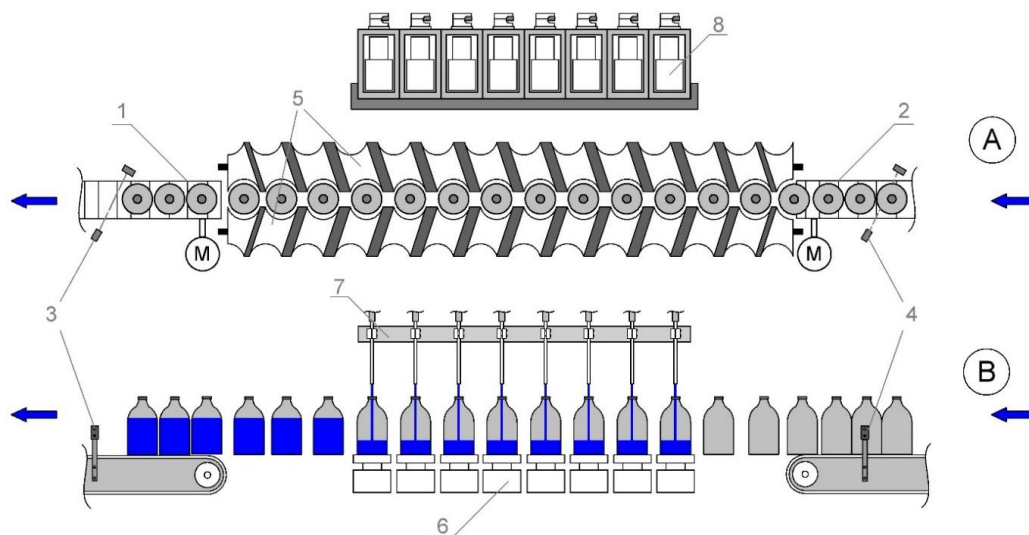


Рис. 4. Спрощена принципова схема машини вагового наповнення флаконів: 1 – приймальне транспортне полотно, 2 – випускне транспортне полотно, 3,4 – дискретні давачі зашерету транспортера, 5 – транспортувальні шнеки, 6 – станції зважування, 7 – пристрій для утримання голок, 8 – станції наповнення

Послідовність роботи обладнання є такою. Перед початком роботи здійснюється позиціонування всіх приводів обладнання та встановлення всіх вузлів у початкове так зване «нульове» положення, після чого обладнання готове до роботи. Наступним кроком є транспортування флаконів за допо-

могою транспортувальних шнеків (5), які встановлюють пусті флакони на станції зважування (6), де здійснюється зважування пустого флакона та фіксується його наявність на відповідній станції за умовою досягнення заданої граничної ваги. Після цього станції наповнення (8) заповнюють флакони

до заданої ваги. Задану вагу обчислюють теоретичними методами залежно від типу дозованої рідини таким чином, щоб вага відповідала необхідному об'єму, який потрібно дозувати. Після успішного завершення етапу дозування, транспортувальні шнеки (5) переміщують наповнені флакони на вихідний транспортер, який транспортує їх до наступного етапу виробництва, та подають нові, пусті флакони до станцій дозування.

Для розроблення системи керування машиною вагового наповнення важливо детально проаналізувати процес наповнення флакону.

Після транспортування та встановлення пустої тари на станцію зважування проводять зважування тари та визначають її прийнятність встановленим межах ваги. При виконанні критерію прийнятності, система керування фіксує факт наявності тари на станції зважування та розпочинає етап наповнення флакону. Для досягнення високої точності дозування заданої ваги розчину процес наповнення реалізують у 3 етапи:

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

Етап швидкого наповнення передбачає швидке наповнення флакону до певної ваги, під час якого не потрібно контролювати точну вагу наповненого розчину. Даний етап напряму впливає на продуктивність машини та відповідно повинен мати якомога меншу тривалість.

Етап напівточного наповнення – це перехід від «грубого» до точного дозування. Під час цього етапу здійснюється плавне зменшення ступеня відкриття перетискної станції доводячи його за певний час та при досягнанні певної ваги флакону до ступеня відкриття точного наповнення.

Етап точного наповнення відбувається наприкінці наповнення флакону після завершення етапу напівточного наповнення. Цей етап дозує завершальну невелику масу розчину до досягнення заданої ваги флакону. Точне наповнення відбувається за мінімального ступеня відкриття перетискної станції для досягнення максимальної точності дозування. Графік зміни ступеня відкриття перетискної станції під час наповнення флакона зображений на рисунку 5.

До переваг методу вагового наповнення відносять:

- високу точність дозування;
- відносно невелику вартість реалізації;
- високу продуктивність обладнання; при роботі з тарою об'єму 400 – 200 мл продуктивність становить 2100 – 2800 шт/год., для тари з об'ємом 100 мл – 3000 шт./год.

Недоліки цього методу:

- складність реалізації системи керування;
- трудомісткий процес налаштування параметрів системи керування для досягнення необхідної продуктивності;

- необхідність мати висококваліфікований обслуговуючий та експлуатаційний персонал.

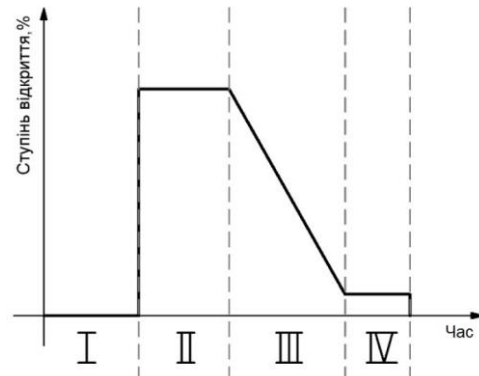


Рис. 5. Графік зміни ступеня відкриття перетискної станції під час наповнення флакона: I – етап зважування флакона, II – грубе дозування, III – напівточне дозування, IV – точне дозування

В результаті аналізу розглянутих методів дозування можемо зробити висновки, що найбільш ефективним для дозування розчинів фармацевтичного виробництва у ємності об'єму 100 – 300 мл є метод вагового наповнення.

Проте під час реалізації цього методу необхідно вирішити низку задач, що дасть можливість покращити його роботу в цілому.

Такими задачами є:

- розроблення методу вимірювання ваги флакону для зменшення динамічної похибки її вимірювання під час кожного з етапів наповнення;
- розроблення алгоритмів вибору тривалості етапів наповнення та режимів роботи перетискної станції за критеріями досягнення мінімального часу наповнення та мінімальної похибки наповнення;
- розроблення адаптивного алгоритму дозування, що забезпечить вибір характеристик етапів наповнення для розчинів з різними властивостями;
- вибір технічних та програмних засобів для реалізації системи керування, що дасть можливість підвищити точність дозування, а також зменшити час дозування, що в сукупності дасть можливість підвищити продуктивність лінії наповнення в цілому.

За результатами проведеного аналізу для подальших досліджень та розроблення системи керування установкою наповнення авторами обрано ваговий (масовий) метод дозування рідких речовин як найбільш перспективний.

### Висновки

В роботі представлено аналіз існуючих методів дозування та наповнення ємностей лікарськими засобами.

Розглянуто промислові системи дозування на

основі методів вакуумного та шприцевого наповнення, автоматичного дозування на основі витратомірів, методу вагового дозування. Виділено переваги та недоліки кожного методу, а також конструктивні особливості типового обладнання для їх реалізації.

Авторами виконано аналіз технологічних ліній наповнення як об'єкта керування та визначено основні керуючі величини, що дасть можливість у подальшому розробити ефективні системи керування технологічними лініями дозування лікарських засобів.

Також встановлено, що для дозування розчинів фармацевтичного виробництва у ємності об'єму 100 – 300 мл найбільшої ефективності можна досягти за методом вагового наповнення. Виконано аналіз етапів процесу дозування, на основі чого визначено особливості алгоритму дозування.

Виділено низку задач, вирішення яких дасть можливість покращити динамічні характеристики ліній дозування, які сконструйовані за методом вагового наповнення.

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

### Література

1. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, MOD). Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ, Україна: Міністерство охорони здоров'я України, 2020.
- 2] СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020 (EMA/CHMP/QWP/245074/2015, MOD, та CPMP/QWP/072/96 – EMEA/CVMP/453/01, MOD). Лікарські засоби настанова з виробництва готових лікарських засобів. Київ, Україна: Міністерство охорони здоров'я України, 2020.
- 3] Фармацевтична енциклопедія України. [Електронний ресурс]. Доступно: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>
- 4] John Hamlin, “Overview of Aseptic Fill/ Finish Manufacturing”, BioRealty, [Online]. Available: [www.biorealty.com/blog/overview-of-aseptic-fillfinishmanufacturing](http://www.biorealty.com/blog/overview-of-aseptic-fillfinishmanufacturing), accessed May 15, 2018
- 5] Veera P Darji and Bhupendrasinh G Parmar, “Design and modeling of automatic bottle filling plant using geneva mechanism”, Journal of Manufacturing Engineering, vol. 13, no. 2, pp. 075-081, June 2018. [Online]. Available: <https://smenec.org/index.php/1/article/view/118>
- 6] F. Mirasol, “Understanding Molecule Sensitivity in Aseptic Fill/Finish”, *BioPharm International*, vol. 37, no. 9, pp. 8–11, October 2024. [Online]. Available: <https://www.biopharminternational.com/view/understanding-molecule-sensitivity-in-aseptic-fill-finish>
- 7] K. Hutter, K. G. Desai, I. Rusanov, A. Gidh, “Small-Scale Syringe and Vial-Filling Capability for Development of Robust Filling Processes, Smooth Tech Transfers, and to Resolve Manufacturing Issues: Summary of Key Learnings”, *BioPharm International*, vol. 36, no. 7, pp. 28–33, July 2023.
- 8] C. Reed, (2011). Improving process quality of pharmaceutical liquids: Aseptic blow/fill/seal technology versus traditional aseptic processing, pp. 44-46, 2011.
- 9] J. Markarian, Closed Systems for Aseptic Fill and Finish, *Pharmaceutical Technology* vol. 43, is. (5), pp. 36 – 39, May 2019. [Online]. Available: <https://www.pharmtech.com/view/closed-systems-aseptic-fill-and-finish>
- 10] J. Markarian, Advancing Robotic Automation. *Pharmaceutical Technology*, 2024, vol. 48, is. 9, pp. 22-23. Sepyember 2024. [Online]. Available: <https://www.pharmtech.com/view/advancing-robotic-automation>
- 11] В. І. Чуєшов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова та ін., *Промислова технологія ліків*. Том 2 (Підручник. В 2-х т., Том 2. В. І. Чуєшов, Ред. Харків, Україна: МТК-Книга; Видавництво НФаУ, 2002.
- 12] С. Т. Стасевич, Ф. О. Милянчик, Л. С. Стрельников та ін., *Технологічне обладнання фармацевтичної та біотехнічної промисловості: підручник*. Нац. Ун-т “Львів. Політехніка”, Нац. Фармац. Ун-т. Львів, Україна: Новий світ-2000, 2017.
- 13] Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко та ін., *Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу* (фармац. ф-тів). Вид. 2-ге, випр. та допов. Є. В. Гладух, В. І. Чуєшов, Ред. Харків, Україна: НФаУ: Новий Світ-2000, 2018.
- 14] European Commission, “Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products,” in EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, vol. 4, 2022.
- 15] Технологія Коріолісового витратоміра. Smart Measurement. [Online]. Available: <https://www.smartmeasurement.com/uk/coriolis-flow-meter-technology>





UDC 681.5

**V.V. Shaleva, F.D. Matiko***Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine***ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL POSSIBILITIES OF AUTOMATED DOSING SYSTEMS FOR FINISHED MEDICINES**

In many modern productions, it is necessary to implement the process of dosing certain materials, liquids, reagents, etc. When automating such lines, the parameters of the dosing process can be very important. For example, in automated lines for dosing liquids into containers, the dosing process determines the efficiency of the entire production.

The dosing process is essential in producing finished medicines (FM). Particularly, the advantages and disadvantages of methods of vacuum, syringe, weight dosing of finished medicines, and dosing with the use of flow meters were analyzed. A dosing machine for FM is one of the components of finished medicines production. Therefore, the overall productivity of the production facilities depends on the dosing parameters, particularly the accuracy and time of filling the container. The quantitative output of the produced products will depend on the accuracy of dosing, which affects the economic indicators of the enterprise.

In this paper, the authors have analyzed the dosing methods, features of the dosing process and automated FM dosing systems. Based on the analysis, we proposed a weight dosing method for dosing pharmaceutical solutions into vials with 100 - 300 ml volume. It has been established that this method has many advantages, particularly high dosing accuracy, relatively low cost of implementation, and high equipment productivity. We carried out an analysis of the stages of the dosing process using the weight-filling method and proposed to develop an algorithm for choosing the duration of each stage based on the criteria of achieving the minimum filling time and the minimum filling error. We also proposed implementing an adaptive control algorithm with self-learning elements based on previous dosing cycles to control the dosing process. The proposed algorithm aims to optimize the dosing process parameters and achieve the best possible quality indicators, namely high dosing accuracy and minimum dosing time.

**Keywords:** dosing methods, medicines, automated systems, dosing accuracy, filling time.

*Надійшла до редакції  
11 жовтня 2024 року*

*Рецензовано  
27 жовтня 2024 року*



© 2024 Copyright for this paper by its authors.  
Use permitted under Creative Commons License Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).