

А.М. Чернов, О.І. Зайцев, О.В. Кутювая

## РОЗРОБКА ТЕОРЕТИЧНИХ ЗАСАД ГНУЧКИХ ВИРОБНИЦТВ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Національний фармацевтичний університет, м.Харків

**Ключові слова:** лікарські форми, гнучке виробництво

Шляхом аналізу технологій лікарських речовин різної хімічної структури і фармако-терапевтичної дії розроблені теоретичні засади і експериментально обґрунтовані вихідні дані для розробки гнучких хіміко-технологічних систем з використанням багатофункціональних апаратів вібраційного типу. Запропоновано використання як критерію оптимізації коефіцієнту гнучкості. Розроблені математичні залежності для його оцінки на двох визначальних рівнях стану технологічної системи за техніко-економічними та організаційно-технологічними показниками. Розроблена процедура оптимізації на трьох рівнях: за сполукою, апаратурною структурою та асортиментом.

Досліджуючи літературні джерела, патенти і АНД на виготовлення синтетичних лікарських субстанцій (СЛС) ми встановили, що гнучкі хіміко-технологічні системи (ГХТС), що базуються на багатофункціональних апаратах вібраційного типу, дозволяють здійснювати у спільному робочому просторі практично всі технологічні процеси існуючого виробництва [1]. Але щоб створити таку ГХТС, здатну до відтворення кількох технологій з мінімальними втратами часу, матеріальних і людських ресурсів та коштів, необхідно урахувати велику кількість чинників. Вони визначаються при вивченні особливостей діючих виробництв різними методами з використанням математичних, системних та фізичних уявлень.

У випадку синтезу гнучкого виробництва для фіксованих асортиментів продуктів здійснюється розподіл масиву продуктів на групи за характерними ознаками [2]. Виділена група технологій піддається процедурі оптимізації на трьох рівнях: за сполукою, апаратурною структурою та асортиментом. Основним критерієм оптимізації є коефіцієнт гнучкості  $R$ , що поєднує такі конкуруючі властивості, як максимальний асортимент та мінімум капітальних витрат:

$$R = \max \left\{ (G_i S_i / \tau_0) / \left[ \sum \sum (L_1 N_{ij} S_{ij} + L_2 N_{ij} F_{ij}) \right] \right\}, \quad (1)$$

де,  
 $G_i, S_i$  – об'єм випуску та ціна  $i$ -го продукту;  
 $\tau_0$  – тривалість повного виробничого циклу за обраним асортиментом продукції;  
 $N_{ij}, S_{ij}$  – число паралельних  $j$ -х апаратів та їх вартісна оцінка;  
 $F_{ij}$  – площа  $j$ -го апарату;  
 $L_1, L_2$  – амортизаційні відрахування та орендна плата.

Застосування коефіцієнту гнучкості, який використовується як критерій оцінки переваг нового над існуючим, має сенс при визначенні ефективності розробленого технічного рішення. Слід зазначити, що схожими критеріями можна оперувати не лише при вивченні технологічних комплексів, а й апаратурних модулів та окремих апаратів.

Ряд дослідників [3,4], думку яких ми цілком поділяємо, вважають, що гнучкість ХТС слід розглядати, як здатність до доцільної перебудови внутрішньої структури та алгоритму управління. У цьому випад-

ку, гнучкість підсистеми, яку ми визначили, як модуль, є гнучкістю основного апарату, що є його основою. Але це дійсно доцільно і дає достовірний результат тоді, коли застосовується багатофункціональне обладнання. Це можна пояснити наявністю антагонізму між прагненням до максимальної універсалізації технологічного модулю і забезпеченням високої ефективності апарату при виконанні вузьких спеціалізованих завдань у межах окремого процесу.

Не відмовляючись від застосування, як оцінки інтенсивності апаратурно-технологічних комплексів виробництва СЛС, критерію гнучкості за формулою (1), пропонуємо на початкових стадіях дослідження, а саме, при оцінці досконалості технології, що досліджується, використовувати його у вигляді:

$$f = \sum_{i=1}^k f_i, \quad (2)$$

де,

 $f_i$  – критерій гнучкості  $i$ -го модулю; $i, k$  – граничні значення підмножини основних апаратів, що утворюють апаратурний модуль.

Критерій гнучкості окремого апаратурного модулю доцільно розглядати як добуток трьох складових, які, в свою чергу, можна вважати критеріями відповідного рівня ознак. Ці критерії характеризують можливість системи варіювати такі ознаки як функціональність, способи відтворення процесів і режими реалізації способів. Функціональність визначається, як дріб, чисельник якого  $q$  відповідає кількості процесів, що здійснюються у модулі, а знаменник  $Q$  – загальній кількості відомих процесів хіміко-фармацевтичних технологій.

Критерій відтворення процесів  $Y$ , за аналогією з критерієм функціональності, є відношенням кількості можливих способів організації  $u$  до загально можливих з теорії  $Y$ , а режимний чинник  $X$  будемо розглядати як дріб  $x/X$ , де  $x$  – фактично можливі режими, а  $X$  – можливі теоретично. Таким чином, критерій гнучкості для апаратурно-технологічного модуля можна подати у вигляді:

$$f_i = \frac{q}{Q} (Y_1 \cdot Y_2 \cdot \dots \cdot Y_n) (X_1 \cdot X_2 \cdot \dots \cdot X_n), \quad (3)$$

Теоретичні нароби, які є критеріями оптимізації

технологій на різних рівнях декомпозиції, використані нами при дослідженні технологій лікарських речовин, що належать до стероїдів, адреноміметиків та речовин гіпоглікемічної дії.

Вивчення об'єктів дослідження відбувалося у наступній послідовності. Серед великої кількості сполук, що належать до певного класу за хімічною структурою, визначалися підмножини подібних технологій. На цьому етапі досліджень хімічна структура розглядалася як головна ознака. За структурою були визначені підмножини технологій, за якими одержують лікарські речовини подібної фармако-терапевтичної дії. Ознаками, які розглядали для конкретизації груп технологій додатково, були: наявність спільної похідної сировини, проміжних та кінцевих сполук, які, в свою чергу, є сировиною до наступних речовин і кількість технологічних стадій. Далі сукупність технологій розглядали за ознакою спільності способів одержання лікарських речовин і визначали діапазон зміни технологічних параметрів, які, в свою чергу, розглядалися як ознаки ще нижчого рівня. У подальшому знаходили ступень функціональності наявного апаратурного комплексу одержання лікарських речовин та розраховували значення критерію їх гнучкості. Наступним кроком проводили процедури типізації окремих технологічних стадій технологій у вигляді ланцюжків елементарних технологічних процесів. Накопичені результати використані при побудові прототипів ГХТС для визначення підмножини подібних продуктів.

У середині підмножини технологічних стадій кожен процес є типовим, але має свої відмінності при зміні технологічних параметрів. Таким чином, процес слід розглядати у межах підмножини і в залежності від змін параметрів. Рівень зміни індивідуальних параметрів є нижчим рівнем декомпозиції.

Як відзначалося, об'єкти дослідження це лікарські речовини, що належать до різних фармако-терапевтичних груп. Такий вибір зумовлений тим, що лікарська дія є формою класифікації, яка загально вживається у медицині та фармації [5]. Її використання дозволяє включити у розгляд технології, які відрізняються хімічною складовою, що, в свою чергу, дає можливість вивчати, групувати і порівнювати їх за ознаками технологічних продуктів, що застосовуються. Обрані нами у якості об'єктів дослідження технології, належать до стероїдів (андрогенів та естрогенів), адреноміметиків та гіпоглікеметиків. Ці речовини мають різну хімічну структуру, в наслідок чого, технології їх виробництва суттєво відрізняються за хімізмом. Результати аналізу склали базу даних, яка є основою для застосування системних методів декомпозиції на стадії дослідження спільності і відмінностей технологічних процесів у межах окремих технологій. Згідно до діючої Настанови 42-02-2002 [6], термін "технологічний

процес" трактується як сукупність "... усіх операцій з виготовлення активних фармацевтичних інгредієнтів". Щоб запобігти розбіжностей використання термінів, у подальшому, ми будемо використовувати термін "основні технологічні процеси", маючи на увазі, що це є різнірідні хімічні, фізичні та хіміко-фізичні процеси, за допомогою яких похідні матеріали зазнають глибоких перетворень, які супроводжуються зміною агрегатного стану, внутрішньої структури і складу речовин. Враховуючи, що основний технологічний процес це – найнижчий рівень, на якому відбуваються якісні зміни в хіміко-технологічній системі, для подальшого аналізу слід визначитися з рівнями вищого порядку. У АНД для них використовують терміни "технологічна операція" та "технологічна стадія".

Технологічна операція, як об'єкт дослідження, може розглядатися як окремий основний процес і як сукупність кількох таких процесів. На наш погляд, технологічна операція це – послідовність основних процесів, що відбувається у одному апараті чи апаратурному модулі. Таке визначення дозволяє упорядкувати опис і графічне зображення технологічних схем, що, в свою чергу, знімає розбіжності в усвідомленні суті технологій розробниками та виробниками і дає змогу більш обґрунтовано підходити до вибору устаткування.

Слід зауважити, що згідно до АНД і до аналізу літературних джерел, технологічна стадія, за правило, поєднує технологічні операції і основні процеси одержання конкретної сполуки, з заданими властивостями. Якщо абстрагуватися від змісту конкретної технологічної стадії і розглядати їх сукупність з позицій спорідненості, то можна виділити два основних етапи, які їх складають. По-перше, це одержання цільової речовини, по-друге, її виділення. У випадку, коли одержання цільової речовини здійснюється із одержанням проміжних продуктів, назване поділення процесів зберігається на нижчому рівні декомпозиції.

Хід основного процесу забезпечується сукупністю гідравлічних і теплових чинників. Цю сукупність не можна розбивати на складові тому, що цей рівень декомпозиції знищує основну ознаку технологічного процесу – якісні зміни у системі. Гідравлічні та теплові процеси враховуються нами як елементарні процеси і як ознака, що впливає на рівні констант технологічного процесу. Робимо висновок, що технологічний процес, з одного боку, жорстко пов'язаний з параметрами елементарних процесів, а з другого – з апаратом, у якому він відбувається.

Особливості обладнання, що використовується у виробництві, дозволяють класифікувати технологічні процеси як основні (реакторні) та допоміжні (розподільчі, сушильні та інш.). До реакторних процесів слід віднести основні технологічні процеси, що пов'я-



зані з якісними перетвореннями. Крім хімічних, до таких процесів ми відносимо: адсорбцію, екстракцію, кристалізацію та розчинення. Результати аналізу технологій, що вивчалися за цією класифікацією наведені в таблиці 1.

Звертаючись до них слід зазначити, що реакторні процеси займають значне місце у всіх розглянутих технологіях. Якщо брати до уваги окремі технологічні стадії (одержання енол-естеру у виробництві андрогенів), то вони становлять 71,1% і їх частка не буває менше 45,5% (виробництво L-адреналіну). Найбільш розповсюджені допоміжні технологічні процеси (фільтрування та сушіння) складають 50%, а, інші, займають незначне місце.

Дослідження сукупності технологій привели нас до висновку, що із загальної множини основних процесів, в них застосовується обмежена кількість, а саме: розчинення, адсорбція, екстракція, кристалізація, фільтрування, сушіння, концентрування, подрібнення та хімічні перетворення. Визначивши множину, яка складається із процесів, що є типовими для більшості технологій, ми змогли згрупувати їх за спільними ознаками і визначити конструктивні особливості апаратурно-технологічних комплексів, які зумовлюють гнучкість апаратурно-модульного комплексу виробництва.

Якщо порівняти між собою технології тестостерону, його естерів та спіронолактону, то кожна з них можна реалізувати у кількох технологічних апаратах, які складають апаратурно-технологічні комплекси, а саме: "реактор-фільтр-сушарка", "реактор-фільтр", "фільтр-сушарка". Розглядаючи технології протипухлинних препаратів, слід підкреслити, що виявлена вище тенденція проглядається ще яскравіше. Не перевантажуючи викладення аналізом технологій естронів, адреноміметиків та речовин гіпоглікемічної дії, але спираючись на результати декомпозиції процесів їх

виробництва, робимо висновок про подібність і обмеженість кількості апаратурних комплексів, що застосовуються при одержанні лікарських речовин, які належать до об'єктів дослідження.

Виділені три основні апаратурно-технологічні комплекси ("Р-Ф", "Ф-С" та "Р-Ф-С") оцінювалися з позицій наявності гнучкості, за значенням критерію гнучкості, який визначався за формулою (3). При цьому розглядався випадок, коли всі складові розрахунків мали максимальні значення, тобто розрахунок функціональності відтворення процесів ( $q/Q$ ) для систем проводили, виходячи з того, що загальна кількість технологічних процесів складає 20, кількість процесів, які можливо провести в реакторі, фільтрі і сушарці, відповідно рівне  $6 \div 1 \div 1$ . (табл.2). Таким чином, найбільшою функціональністю відтворення технологічних процесів мають сукупності "Р-Ф-С".

Критерій відтворення процесів згідно до залежності (3) визначається можливостями системи реалізовувати способи процесу і режими кожного з них. Якщо кількість реакторних процесів (в умовах розглянутих технологій) сягає шести, то їм буде відповідати певна кількість способів здійснення (табл.2).

Розрахунки, що наведені, дають змогу простежити залежність коефіцієнту гнучкості від довжини апаратурно-технологічного ланцюга, який має тенденцію до зменшення при збільшенні кількості задіяного устаткування. Якщо врахувати, що технології лікарських речовин складаються з послідовності апаратурно-технологічних комплексів, що розглянуті, стає зрозумілим низька ефективність існуючих технологічних схем виробництва.

За результатами декомпозиційного аналізу і типізації технологій СЛС, яка проведена на його основі, і розрахунків коефіцієнту гнучкості можна зробити наступні висновки.

Таблиця 1

Структурний аналіз технологій лікарських речовин

Назва технології	Частка, яку становлять основні та допоміжні технологічні процеси, %			
	Реакторний	Фільтрування	Сушіння	Інші
Тестостерон	50,0	30,0	20,0	-
Енол-естер	71,4	14,3	13,3	-
Спіронолактон	60,0	25,7	14,3	-
2 $\alpha$ -МДТС (тех.)	58,0	22,5	16,1	3,3
2 $\alpha$ -МДТС компонент	50,0	30,0	20,0	-
2 $\alpha$ -МДТС енантат	70,0	20,0	10,0	-
Медротестрон	66,7	22,1	11,1	-
Естрон	61,9	23,9	14,2	-
Ізадрин	52,6	26,3	21,1	-
L-норадреналін	52,0	28,0	20,0	-
L-адреналін	45,5	34,0	20,5	-
Хлорпропамід	53,3	20,0	13,0	13,0
Глібенкламід	58,3	25,0	14,5	2,0

Параметр, що розраховується	Тип апаратурного комплексу		
	«Р – Ф»	«Ф – С»	«Р – Ф – С»
Функціональність відтворення процесу, $q/Q$	$6/20 + 1/20 = 0,35$	$1/20 + 1/20 = 0,10$	$6/20 + 1/20 + 1/20 = 0,4$
Критерій відтворення процесів, $(Y_1 \cdot Y_2 \cdot \dots \cdot Y_n) \times (X_1 \cdot X_2 \cdot \dots \cdot X_n)$	Реакторних: $(6/6) \cdot (6/7 \cdot 1/1 \cdot 1/2 \cdot 2/2 \cdot 1/1 \cdot 1/2) = 0,21$ Розподілу: $(2/2) \cdot (1/2) = 0,5$	Розподілу: $(2/2) \cdot (1/2) = 0,5$ Сушіння: $(2/4) \cdot (1/3) = 0,17$	Реакторних: $(6/6) \cdot (6/7 \cdot 1/1 \cdot 1/2 \cdot 2/2 \cdot 1/1 \cdot 1/2) = 0,21$ Розподілу: $(2/2) \cdot (1/2) = 0,5$ Сушіння: $(2/4) \cdot (1/3) = 0,17$
Критерій гнучкості, $f$	$(0,35) \cdot (0,21) \cdot (0,5) = 0,037$	$(0,1) \cdot (0,5) \cdot (0,17) = 0,0085$	$(0,4) \cdot (0,21) \cdot (0,5) \cdot (0,17) = 0,0071$

### ВИСНОВКИ

1. Аналіз існуючих технологій лікарських речовин стероїдної, адреноміметичної та гіпоглікемічної дії дозволив встановити теоретичні засади і експериментально обґрунтовані вихідні дані для розробки ГХТС з використанням багатофункціональних апаратів вібраційного типу.

2. Застосування системного підходу до аналізу технологій СЛС дозволило розробити метод визначення технологічної достатності, який дозволяє узагальнити послідовність дій при синтезі ГХТС.

3. Запропоновано використання, як критерію оптимізації, коефіцієнту гнучкості. Розроблені математичні залежності для його оцінки на двох визначальних рівнях стану технологічної системи за техніко-економічними та організаційно-технологічними показниками. Розроблена процедура оптимізації на трьох рівнях: за сполукою, апаратурною структурою та асортиментом.

### ЛІТЕРАТУРА

- Чернов А.Н. Деякі шляхи побудови виробництв біологічно-активних сполук / Актуальні питання фармацевтичної науки та практики: Зб. наук. пр.-Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2003.- С.116-117.
- Теоретичні основи синтезу гнучких виробництв у технології біологічно активних синтетичних субстанцій / А.М.Чернов, С.М.Чистовалов, А.М.Бесарабов та ін. // Вісник фармації.- 1999.-№2(20).-С.108-111.
- Громов С. Л., Чистовалов С. М. Модульный принцип создания гибких производств и оценка критерия гибкости оборудования // Химическая промышленность.-1990.-№9.- С.449-554.
- Лимонов Г. Е., Горбунова Н. А. Теоретические аспекты интенсификации массообменных процессов при посоле с применением вибрации // "Хранение и переработка сельхозсырья".-2001.-№10.-С.20-23.
- Компендиум 1999/2000-лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П.Викторова.-К.: МОРИОН, 1999.-1200с.
- Лікарські речовини. Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів: Настанова 42-02-2002.-К.: МОЗ України, 2002.-36с.

Надійшла 12.02.2008р.

А.Н. Чернов, А.И. Зайцев, О.В. Кутовая

#### Разработка теоретических принципов создания гибких производств лекарственных веществ

На основе анализа технологий лекарственных веществ разной химической структуры и фармако-терапевтического действия разработаны теоретические принципы разработки гибких химико-технологических систем с использованием многофункциональных аппаратов вибрационного действия. Полученные результаты проверены экспериментально. Предложено использование в качестве критерия оптимизации коэффициента гибкости. Разработаны математические зависимости для его определения. Разработана процедура оптимизации на трех уровнях: по соединению, апаратурной структуре и ассортименту.

**Ключевые слова:** лекарственные вещества, гибкое производство

A.N. Chernov, A.I. Zaiytcsev, O.V. Cutovaya

#### Development of the theoretical principles of flexible medicinal forms production

On the basis of technologies analysis of medicinal substances with different chemical structure and pharmacological - therapeutic action, theoretical principles of flexible chemical - technological system development with the use of polyfunctional apparatus of a vibration action have been developed. Hexible coefficient has been proposed as optimization critirium. Mathematical dependencils for its determination have been developed. Optimization procedure at three levels: according combination, structure and assortment have been developed.

**Key words:** medicinal forms, flexible production

#### Відомості про авторів:

Чернов А.М., доцент, НФаУ;

Зайцев О.І., професор, НфаУ;

Кутовая О.В., доцент, НфаУ.

#### Адреса для листування:

Чернов Андрій Миколайович, 61135 м.Харків, вул. Героїв праці, буд. 48б кв. 52. Тел.: 7718152; 7785545.