

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет фармацевтичних технологій та менеджменту**  
**кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
на тему: **«ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК З**  
**ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИДОМ НА ПРАТ «ФФ «ДАРНИЦЯ»,**  
**М. КИЇВ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи ТФПм19(5,5з)-01  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів  
Валерія ХРІЄНКО

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
промислової технології ліків та косметичних засобів,  
к.фарм.н., доцент Євген БЕЗРУКАВИЙ

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної  
технології ліків, к.фарм.н., доцент Михайло МАРЧЕНКО

## АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проаналізовано й обґрунтовано організацію виробництва таблеток папаверин у цеху ТЛЗ ПрАТ «ФФ «Дарниця». Описано технологічний процес із розрахунком матеріального та енергетичних балансів, підібрано основне й допоміжне обладнання, складено апаратурну та блок-схему виробництва. Наведено виробничу ділянки з урахуванням вимог GMP.

Робота складається з наступних частин: вступ, аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідація та контроль якості готової продукції, опис технологічного процесу, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 70 сторінок, містить 7 таблиць, 4 рисунки, 32 джерела літератури, 1 додаток.

*Ключові слова:* папаверин, таблетки, вимоги GMP, технологічний процес.

## ANNOTATION

The qualification work analyzed and justified the organization of production of papaverine tablets in the TLZ workshop of PrJSC "FF "Darnytsia". The technological process is described with the calculation of material and energy balances, the main and auxiliary equipment is selected, the equipment and flow chart of production is drawn up. The production area is presented taking into account GMP requirements.

The work consists of the following sections: introduction, analytical review, technological calculations, manufacturing formula, description of the production site, validation and quality control of the finished product, description of the technological process, and a list of references. The total volume is 70 pages, including 7 tables, 4 figures, and 32 references, 1 application.

*Keywords:* papaverine, tablets, GMP requirements, technological process.

## ЗМІСТ

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВСТУП .....                                                                      | 5  |
| 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД.....                                                        | 7  |
| 2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ.....                                                  | 21 |
| 2.1. Розрахунок матеріального балансу серії .....                                | 21 |
| 2.2. Визначення і розрахунок обладнання.....                                     | 22 |
| 2.3. Розрахунок електроенергії, води, пари, інертного газу .....                 | 31 |
| 2.4. Характеристика основного апарату .....                                      | 33 |
| 3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА .....                                                     | 39 |
| 3.1. Характеристика готової продукції .....                                      | 39 |
| 3.2. Схема виробництва .....                                                     | 41 |
| 3.3. Короткий опис технології одержання препарату .....                          | 42 |
| 3.4. Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва....             | 43 |
| 3.5. Документація, якою керуються при проведенні технологічного<br>процесу ..... | 46 |
| 3.6. Контроль сировини, яка використовується у виробництві .....                 | 49 |
| 3.7. Підготовка приміщень до роботи.....                                         | 50 |
| 3.8. Підготовка обладнання та очищення обладнання після роботи ...               | 51 |
| 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ.....                                       | 54 |
| 5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ .....                          | 59 |
| 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ .....                                             | 61 |
| ВИСНОВОК.....                                                                    | 69 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....                                                  | 71 |
| ДОДАТКИ.....                                                                     | 75 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

ВКЯ – відділ контролю якості;

ГЛЗ – готовий лікарський засіб;

ДБН – Державні будівельні норми;

ДВД – досьє виробничої дільниці;

ДФУ – Державна фармакопея України;

ЗІЗ – засіб індивідуального захисту;

ІІ – інструкції з пакування;

МБК – мікробіологічний контроль;

НД – нормативний документ;

ПВС – протокол виробництва серії;

ППС – протокол пакування серії;

ПрАТ – приватне акціонерне товариство;

СНіП – санітарні норми і правила;

СОП – стандартна операційна процедура;

СРМ – стандартна робоча методика;

СТП – стандарт підприємства;

ТІ – технологічна інструкція;

ТЛЗ – твердий лікарський засіб;

ТЛФ – тверда лікарська форма;

ТР – технологічний регламент;

ФФ – фармацевтична фірма;

цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат;

AISI – American iron and steel institute;

GMP – good manufacturing practices;

QbD – quality by design.

## ВСТУП

Фармацевтична промисловість в Україні посідає важливе місце в забезпеченні населення ефективними та безпечними лікарськими засобами, що відповідають сучасним вимогам якості. Одним із широко застосовуваних препаратів у клінічній практиці є папаверину гідрохлорид, який належить до групи спазмолітиків і активно використовується у терапії захворювань, що супроводжуються спазмами гладкої мускулатури. Завдяки здатності розслабляти гладкі м'язи кровоносних судин, внутрішніх органів та зменшувати больові відчуття, папаверину гідрохлорид має високий попит як у стаціонарній, так і в амбулаторній медичній практиці.

Сьогодні важливо забезпечити не лише якість і доступність лікарських засобів, а й їхнє локальне виробництво, що сприятиме економічній стабільності галузі та розвитку вітчизняної фармацевтичної науки і промисловості. У контексті імпортозаміщення та глобальних викликів на фармацевтичному ринку розширення асортименту вітчизняних препаратів є пріоритетним завданням для виробників.

Проектована технологія виробництва таблеток із папаверину гідрохлоридом реалізується на базі Приватного акціонерного товариства «Фармацевтична фірма «Дарниця», що розташоване у м. Києві. Це підприємство є одним із лідерів фармацевтичного виробництва в Україні, має сучасну матеріально-технічну базу та великий досвід у впровадженні інноваційних рішень. Виробничі потужності ПрАТ «ФФ «Дарниця» дозволяють випускати широкий асортимент лікарських форм, зокрема тверді форми (таблетки, капсули), розчини для ін'єкцій та інші препарати відповідно до вимог GMP.

Задачі проекту полягають у впровадженні технологічного процесу виготовлення таблеток із папаверину гідрохлоридом на наявному устаткуванні та у виробничих приміщеннях підприємства; аналізі відповідності цього процесу вимогам вітчизняного та міжнародного

фармацевтичного законодавства; здійсненні необхідних техніко-економічних розрахунків, зокрема оцінки собівартості, продуктивності та перспектив окупності виробництва. Окрім того, у роботі будуть визначені організаційні та економічні переваги виробництва даного препарату, обґрунтовано його конкурентоспроможність на вітчизняному ринку.

Перспективи розвитку виробництва таблеток із папаверину гідрохлоридом зумовлені стабільно високим споживанням препарату в клінічній практиці, можливістю розширення асортименту продукції підприємства, а також потенціалом виходу на міжнародні ринки. Налагодження повноцінного циклу виробництва всередині країни сприятиме підвищенню лікарської безпеки, створенню нових робочих місць та зміцненню позицій вітчизняної фармацевтичної індустрії.

Таким чином, метою кваліфікаційної роботи впровадження у виробництво технології виготовлення таблеток із папаверину гідрохлоридом на ПрАТ «ФФ «Дарниця», спрямованої на підвищення якості готового продукту, зниження витрат ручної праці, оптимізацію виробничого процесу та забезпечення стабільного випуску конкурентоспроможного препарату відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP).

## 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

Папаверину гідрохлорид належить до групи міотропних спазмолітиків, що мають виражену здатність розслабляти гладеньку мускулатуру. Він отримав широке визнання у медичній практиці завдяки здатності зменшувати спазми шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи та інших органів, а також розширювати кровоносні судини та знижувати больові відчуття. Препарат блокує фермент фосфодіестеразу, що призводить до збільшення концентрації циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у клітинах гладких м'язів і, як наслідок, до їх розслаблення. Завдяки цьому впливу знижується тонус і скоротливість гладком'язових структур внутрішніх органів і судин, що пояснює спазмолітичну та вазодилататорну дію папаверину гідрохлориду [22].

Значення препарату у клінічній практиці визначається не лише його спазмолітичними властивостями, а й різноманітністю шляхів введення (перорально у вигляді таблеток, парентерально у формі розчину для ін'єкцій, ректально у формі супозиторіїв). Таблетована форма зручна для використання у амбулаторних хворих, що зумовлює стабільний попит на такі засоби. За рахунок доступності та відносно низької вартості папаверин зберігає провідні позиції серед аналогічних препаратів на ринку спазмолітиків [6, 13, 22, 30].

З хімічної точки зору папаверин є похідним ізохіноліну, його молекула містить метоксильні та метилендіоксифенольні радикали, що забезпечують специфічний характер взаємодії з відповідними клітинними структурами. Добрі розчинні властивості у воді й кислотах зумовлюють зручність його технологічного застосування у різних лікарських формах. В умовах промислового виробництва важливими параметрами є також стабільність сировини та можливість її ефективного очищення [22].

Для папаверину характерним є помірний профіль побічних ефектів, серед яких найчастіше зустрічаються артеріальна гіпотензія, запаморочення та загальна слабкість, що може бути пов'язане з вираженою судинорозширювальною дією та деяким впливом на центральну нервову

систему. Завдяки порівняно м'якій дії та мінімальним ризикам серйозних ускладнень папаверин користується попитом у різних галузях медицини – від гастроентерології до неврології [22, 30].

З урахуванням тривалої історії застосування папаверину гідрохлориду у клінічній практиці, накопичено значний обсяг даних щодо його ефективності й безпечності. Це підтверджується згадками в основних фармакопеях світу, зокрема в Державній фармакопеї України, де наведено вимоги до якості сировини та готового продукту. Саме тому проектування та організація промислового виробництва таблеток на основі папаверину гідрохлориду залишаються актуальним завданням, спрямованим на задоволення постійного попиту на цей препарат серед населення та медичних закладів [6, 13, 22, 30].

Папаверин гідрохлорид як лікарська субстанція має сталі позиції на фармацевтичному ринку України та залишається одним із найпоширеніших міотропних спазмолітиків у терапевтичній практиці. Незважаючи на наявність низки сучасних комбінованих препаратів, що поєднують спазмолітичну дію з іншими фармакологічними ефектами, попит на класичний монопрепарат папаверину не знижується, оскільки він є однією з базових та доступних сполук для зняття спазмів у клінічній практиці. Багаторічний досвід застосування довів його ефективність і безпечність, що формує впевненість лікарів та пацієнтів у доцільності його призначення [22, 30].

На ринку України представлені кілька форм препарату різних вітчизняних і зарубіжних виробників: таблетки, розчини для ін'єкцій, супозиторії. Однак таблетована форма залишається однією з найбільш зручних та економічно вигідних, насамперед через простоту застосування, доступну вартість і можливість тривалого зберігання. Враховуючи планомірне розширення асортименту вітчизняних лікарських засобів, поява на ринку нової або вдосконаленої таблетки папаверину гідрохлориду від локального виробника сприятиме зміцненню позицій України в сегменті спазмолітиків. Це має особливе значення в контексті державної політики імпортозаміщення, яка передбачає зростання частки вітчизняних лікарських препаратів у

загальній структурі забезпечення населення медикаментами [6, 13].

Економічна привабливість організації виробництва папаверину гідрохлориду у формі таблеток значною мірою визначається відносно недорогими витратами на сировину, високим рівнем автоматизації технологічних процесів і мінімальним відсотком виходу дефектної продукції за умови дотримання стандартів GMP. Використання існуючих виробничих ліній на ПрАТ «ФФ «Дарниця» дозволяє оптимізувати інвестиційні витрати, оскільки для виробництва таблеток не потрібно залучати додаткове або надмірно специфічне обладнання. Водночас коректно розроблена рецептура та детально опрацьована технологічна схема створюють передумови для швидкої окупності проєкту та можливості масштабування обсягів випуску.

Окрім задоволення внутрішнього попиту, перспективи експорту готової продукції до інших країн регіону підсилюють економічну вигоду від організації виробництва. Завдяки високому попиту на спазмолітики загалом і на перевірені часом препарати зокрема, таблетки папаверину гідрохлориду можуть знайти своє місце на зарубіжному ринку, особливо за наявності конкурентної ціни і відповідності міжнародним вимогам якості. Таким чином, відкриття або розширення існуючого виробництва цього препарату на ПрАТ «ФФ «Дарниця» дасть змогу зміцнити національну фармацевтичну галузь, забезпечити населення якісним вітчизняним продуктом та поліпшити економічні показники підприємства за рахунок збільшення обсягів збуту.

Сучасне промислове виробництво таблеток базується на декількох основних технологічних підходах, що відрізняються між собою за способом підготовки сировини, вибором обладнання та характеристиками готової продукції. Найпоширенішими методами є пряме пресування, волога та суха грануляція, кожен із яких має власні переваги й обмеження. Крім того, у фармацевтичній промисловості активно впроваджуються інноваційні рішення, зокрема принципи «Quality by Design» (QbD), процесний аналітичний контроль (PAT), та безперервне (континуальне) виробництво. Усі ці підходи покликані забезпечити стабільну якість лікарських засобів і

оптимізувати виробничі процеси [15, 16, 31].

Метод прямого пресування вважається одним із найпростіших методів, оскільки вона дає змогу ущільнювати порошки або попередньо готові суміші (що вже містять потрібні допоміжні речовини) без додаткових стадій гранулювання. Метод актуальний, коли вихідні субстанції характеризуються належною плинністю й схильністю до утворення компактного тіла під тиском. Серед переваг прямого пресування виділяють невелику кількість виробничих етапів, зниження трудовитрат і мінімізацію теплової та механічної дії на активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ). Водночас, якщо субстанції не мають достатньої плинності, або в разі необхідності введення значного обсягу наповнювачів, ускладнюється отримання однорідних сумішей і стабільної середньої маси таблеток. Це нерідко вимагає додаткової інженерії формул та покращувачів плинності [15, 16].

Суха грануляція використовується тоді, коли АФІ або готова суміш не можуть контактувати з рідиною (через ризик розкладу чи небажаних фізико-хімічних змін) або мають низьку термостабільність. Вона передбачає ущільнення порошку (наприклад, у вигляді брикетів чи стрічок) з подальшим розподілом маси на гранули. Перевагою сухої грануляції є відсутність термічного впливу високих температур або вологи, а також можливість повторного проходження матеріалу через вальці-ущільнювачі. Водночас цей метод іноді потребує складнішого регулювання параметрів ущільнення, щоб забезпечити необхідну міцність гранул та готових таблеток, а також однорідність розподілу діючої речовини [15, 16].

Волога грануляція залишається найпоширенішим способом виготовлення таблетованих форм, особливо коли потрібно досягти рівномірного розподілу АФІ по всій масі, покращити плинність та забезпечити належний тиск пресування. У ході процесу субстанцію змішують із допоміжними речовинами, зволожують гранулюючим розчином (найчастіше водою очищеною або відповідним розчином зв'язувальної речовини), а тоді проводять стадію сушіння в обраній апаратурі (шафні сушарки, сушарки у

«киплячому шарі», вакуумні сушарки тощо). Наступний крок передбачає калібрування (поновне подрібнення) висушеної маси крізь сито для отримання однорідної гранули. Перевагою вологого гранулювання є поліпшені характеристики твердих частинок, оптимальна структура гранул, стабільність таблетки при механічних навантаженнях. Водночас цей метод є більш ресурсозатратним (енергія, час, додаткова техніка) і потребує ретельного контролю вмісту води та температурного режиму [15, 16, 19, 20, 28, 31].

У фармацевтичній галузі стає дедалі популярнішим впровадження концепції «Quality by Design» (QbD), згідно з якою виробник заздалегідь визначає ключові параметри, що впливають на якість продукції, і систематично керує цими параметрами протягом усього процесу. Завдяки цьому вдається ефективно прогнозувати результати виробництва, виявляти можливі ризики та знижувати вірогідність випуску несхвальних серій. У межах QbD часто застосовується процесний аналітичний контроль (РАТ), що дає змогу проводити оперативні вимірювання критичних показників якості (наприклад, вологість, гранулометричний склад, концентрацію АФІ) безпосередньо під час виготовлення [31].

Специфіка технології виробництва таблеток із папаверину гідрохлоридом у тому, що субстанція здатна взаємодіяти з рядом допоміжних речовин, тому ретельний вибір складу рецептури й процесу грануляції допомагає уникнути можливих взаємодій. Крім того, папаверин гідрохлорид має достатню термостабільність, що дозволяє застосовувати вологу грануляцію з подальшою сушкою при помірно високих температурах (як, наприклад, у сушарці порційній «Ghibli»). Також важливо слідкувати за показником залишкової води у висушених гранулах, адже від цього залежить подальша стабільність, можливість злежування та пресувальні властивості маси [19, 20, 28, 31].

У проєктованому виробництві на ПрАТ «ФФ «Дарниця» обрано саме метод вологої грануляції та подальше таблетування на автоматизованому пресі. Це пояснюється тим, що за наявного обладнання й виробничих площ

технологія вологого гранулювання (із застосуванням змішувача-гранулятора, сушарки у «киплячому шарі», калібратора та таблетпресу) дає змогу швидко налагодити процес, ефективно контролювати якість та забезпечувати стабільні показники (середню масу, міцність, стиранність тощо) у кожній серії. Така схема відповідає вимогам GMP, передбачає мінімальну кількість ручних операцій і гарантує високу швидкість випуску при відносно невеликих витратах, що сприяє конкурентоспроможності готового продукту на внутрішньому та зовнішніх ринках [15, 16].

У фармацевтичному виробництві таблеток із папаверину гідрохлоридом вирішальне значення має правильний добір апаратів і механізмів для кожного етапу технологічного циклу, а також адекватне налагодження їхніх робочих параметрів. Для отримання якісної таблетованої маси необхідно забезпечити належне подрібнення сировини, ефективне просіювання, ретельне змішування та оптимальне гранулювання, сушіння і калібрування. Зрештою, успішне формування готових таблеток залежить від коректно підбраного преса й устаткування для видалення пилу та пакування [16, 19, 28, 31].

Першим етапом у розглянутій технології є подрібнення цукру-рафінаду, яке здійснюється на установці для подрібнення. Таке обладнання обирають з урахуванням продуктивності, ступеня диспергування й зручності у використанні. Наявні на ринку подрібнювачі різняться принципом роботи (ударні, відцентрові, ножові тощо) та забезпечують різну тонкість помелу. Модель мікромлина, який встановлено на ПрАТ «ФФ «Дарниця» підходить для одержання дрібнодисперсної цукрової пудри завдяки відносно високій швидкості обертання робочого органу й можливості утримувати стабільний фракційний склад. Ця установка інтегрується в існуючу виробничу лінію та не потребує складних переналаштувань, що робить її зручною для повторюваних виробничих циклів.

Наступна операція – просіювання сировини – виконується на вібраційних ситах, які дають змогу рівномірно видалити крупні фракції та можливі сторонні включення. Порівняно з традиційними ручними або

барабанними ситами, вібросита дозволяють швидше та якісніше обробляти великі обсяги матеріалу, забезпечуючи постійну амплітуду коливань і задану пропускну спроможність. Вибір розміру комірок (сито №10, №16, №23, №58 тощо) залежить від конкретної сировини: папаверину гідрохлорид просіюється через сітку із дрібнішими отворами, тоді як цукровій пудрі або крохмалю потрібно інший діаметр, щоб досягти потрібної фракції й видалити зайві домішки [15, 16].

Вирішальну роль у формуванні властивостей гранул відіграє обладнання для змішування та грануляції. У даній технології застосовується змішувач-гранулятор, що об'єднує функції сухого перемішування та зволоження. За ефективністю він переважає прості змішувачі планетарного типу завдяки додатковому змочуванню під час обертання лопатей і можливості регулювання інтенсивності зсуву. Така конструкція дає змогу досягти рівномірного розподілу зволожувача (очищеної води) серед вихідних компонентів, що безпосередньо впливає на однорідність грануляту і, зрештою, на стабільну масу та концентрацію діючої речовини в кожній таблетці [16].

Для сушіння вологого грануляту підприємство використовує сушарку у «киплячому шарі» типу «Ghibli». Альтернативними можуть бути шафні або вакуумні сушарки, проте «Ghibli» забезпечує більш інтенсивний тепло- і масообмін за короткий час, що скорочує тривалість операції і унеможливорює надмірний тепловий вплив на папаверин гідрохлорид. Гранули рівномірніше прогріваються і швидше втрачають залишкову вологу, а контрольоване перемішування в псевдозрідженому шарі перешкоджає утворенню агломератів. Крім того, подібні сушарки дозволяють реалізувати певні стандарти чистоти та легкі в очищенні, що є істотним плюсом з точки зору GMP [10, 15, 16, 28, 32].

Подальше калібрування, тобто розмірне вирівнювання гранул, здійснюється на ситовому грануляторі. Такий апарат дає змогу подрібнити висушені грудки в межах визначеного діаметра отворів (1,5-2,0 мм), формуючи гранули зі стабільною структурою. Серед альтернатив можна

назвати валкові або роторні гранулятори, однак ситовий підходить для малих і середніх виробництв, має простий принцип роботи, легко розбирається та дезінфікується, що сприяє дотриманню вимог безпеки й чистоти.

Для завершення формування маси для таблетування передбачений етап опудрювання у змішувачі допоміжними речовинами (у цьому випадку кислотою стеариною). Вибір змішувача залежить від цільового об'єму й характеристик продукції. Порівняно з барабанними змішувачами, сучасні турбулентні або двоконусні змішувачі забезпечують рівномірне розподілення ковзаючих агентів і не сприяють підвищенню пилу завдяки герметичній конструкції [15, 16].

Ключовим етапом є пресування таблеток, що виконується на пресі «Fette». Серед поширених виробників таблеткових пресів також зустрічаються компанії «Korsch», «Manesty», «IMA» та інші, однак модель «Fette» добре зарекомендувала себе в промислових умовах завдяки високій продуктивності, надійності механізмів і можливості тонкого налаштування параметрів тиску, швидкості обертання ротору та глибини заповнення матриць. Це дозволяє отримувати таблетки з визначеною середньою масою ( $130 \text{ мг} \pm 5\%$ ), стабільними розмірами і необхідними показниками міцності та розпадання. Система знепилювання, інтегрована в прес або встановлена окремо, забезпечує видалення надлишків порошку і гранул із поверхні таблеток, що відповідає гігієнічним нормам і знижує ризик перехресного забруднення.

Останньою операцією стає фасування та пакування у відповідності до технічного регламенту, під час якої використовуються автоматичні лінії для блістерування (на основі плівки полівінілхлоридної та алюмінієвої фольги) і пачкування. Такі лінії різняться за шириною рулону вхідного матеріалу, типом механізму термоформування, швидкістю роботи й можливістю автоматичного маркування. В даній технології використовують плівку PANNUNION і фольгу ALUPAK, що підтверджує орієнтацію на якісні витратні матеріали з необхідними бар'єрними властивостями та зручністю у використанні. Це забезпечує герметичність і належний захист таблеток від вологості, світла й

механічних пошкоджень [15, 16].

Таким чином, кожне виробниче устаткування у запропонованій технології відіграє чітку роль: подрібнювач для цукру-рафінаду забезпечує необхідну тонкість помелу, вібросита відповідають за видалення великих фракцій і домішок, змішувач-гранулятор гарантує однорідне змочування, сушарка «Ghibli» рівномірно висушує гранулят, ситовий гранулятор вирівнює розмір частинок, а планшетний прес «Fette» формує кінцеві таблетки зі стабільними показниками. Така продумана послідовність сприяє високій продуктивності й відповідності готових таблеток папаверину гідрохлориду вимогам якості та безпеки.

Розробка таблетованої форми папаверину гідрохлориду завжди базується на детальному вивченні властивостей діючої речовини та допоміжних речовин. Важливо врахувати розчинність папаверину гідрохлориду, його вплив на загальні характеристики суміші (плинність, пресованість), а також можливі несумісності з іншими компонентами. При цьому до уваги беруться такі параметри, як стійкість діючої речовини під час гранулювання та сушіння, ризик її часткової втрати чи розкладу в процесі, а також здатність допоміжних матеріалів (зокрема крохмалю картопляного, кислоти стеаринової, тальку тощо) забезпечувати належну структуру, розпадання та ковзання таблетованої маси [7, 15, 16, 19].

Загалом, на основі аналізу можливих методів виготовлення, особливостей сировини та доступного обладнання було прийнято рішення про використання вологої грануляції зі стандартною послідовністю операцій: зважування і просіювання компонентів, сухе змішування, зволоження в змішувачі-грануляторі, сушіння грануляту у «киплячому шарі», калібрування сухих гранул, опудрювання та кінцеве пресування. Така схема дозволяє ефективно розподілити діючу речовину в загальному об'ємі, зменшити втрати сировини і досягти стабільних органолептичних та фізико-хімічних параметрів. В умовах ПрАТ «ФФ «Дарниця» це також зумовлено наявністю високопродуктивного обладнання (змішувач-гранулятор, сушарка «Ghibli» та

ротаторний прес «Fette»), що задовольняє вимоги вітчизняних і міжнародних стандартів GMP.

Особливості обраної рецептури пояснюються необхідністю забезпечити оптимальні характеристики пресувальної маси та готових таблеток. У препараті використовується крохмаль картопляний як розпушувач і частково наповнювач, цукор-рафінад для поліпшення смакових властивостей і формування потрібної маси, кислота стеаринова як ковзна речовина, а тальк – для зменшення злипання гранул і полегшення вивантаження із змішувача та матриць пресу. Сам папаверин гідрохлорид має здатність до помірного зв'язування вологи, що дозволяє застосовувати порівняно м'які умови сушіння ( $55 \pm 5$  °C) без ризику його розкладу чи втрати активності [7, 15, 16, 19].

Результатом поєднання всіх цих факторів є утворення гранул, які після калібрування набувають стабільного розміру (1,5-2,0 мм) і добре піддаються пресуванню. Перевірка їх середньої залишкової вологості ( $2,5 \pm 0,5$  %) підтверджує відповідний стан для запобігання передчасній агломерації та для формування механічно міцних таблеток. У процесі опудрювання внесення кислоти стеаринової дозволяє отримати оптимальний баланс між міцністю і швидкістю розпаду при подальшому таблетуванні.

При проєктуванні технологічного циклу особливу увагу приділено контролю точок критичних параметрів (вибір швидкості та часу змішування в грануляторі, температура сушіння, діаметр отворів сита при калібруванні, тиск пресування). Недотримання належних величин у цих точках може істотно вплинути на кінцеві характеристики таблеток, зокрема викликати розшарування, зміну індивідуальних дозувань папаверину гідрохлориду чи понижену міцність. Тож контрольні випробування (контроль в процесі виробництва) проводяться на кожному етапі: після сушіння, перед пресуванням і безпосередньо під час викидання перших пробних серій [8, 10, 11, 15, 16, 18].

Таким чином, дана технологічна схема – від підготовки сировини до фасування та пакування – є обґрунтовано ефективною, оскільки враховує

специфічні властивості папаверину гідрохлориду, сприяє повному задоволенню вимог до якості таблеток і гарантує достатній рівень економічної ефективності. Крім того, можливість розширення продуктивності або внесення коректив у рецептуру (наприклад, застосування інших типів зв'язувальних речовин чи наповнювачів) дозволить швидко адаптувати виробництво до нових ринкових потреб без кардинальної перебудови інфраструктури підприємства.

Організація виробництва таблеток із папаверину гідрохлоридом на ПрАТ «ФФ «Дарниця» передбачає суворе дотримання принципів належної виробничої практики. У цьому контексті важливим є забезпечення комплексного підходу до всіх стадій циклу: від підготовки сировини, допоміжних речовин і пакувальних матеріалів до формування готового продукту та його належного зберігання й транспортування. Компанія орієнтується на чинні вимоги європейських і вітчизняних регуляторних документів, враховує специфіку технологічного процесу та необхідність регулярного контролю критичних параметрів [9, 10, 15, 16].

Згідно зі стандартами GMP, виробничі операції мають бути організовані таким чином, щоб запобігти перехресній контамінації й забезпечити відстежуваність (traceability). Для цього приміщення поділяються на зони різного класу чистоти (особливо коли мова йде про виготовлення стерильних форм), а персонал зобов'язаний дотримуватися спеціального режиму доступу, переодягання та санітарної обробки. В описаній технології таблеток із папаверину гідрохлоридом, що належать до нестерильних лікарських засобів, клас чистоти приміщень, як правило, відповідає категоріям D. При цьому дотримується ретельна система вентиляції, що створює необхідні потоки повітря і тиск у виробничих зонах. Зокрема, у місцях подрібнення та просіювання сировини, а також на операції таблетування застосовуються місцеві витяжні пристрої, які відводять пил і запобігають його розсіюванню [9, 10, 15, 16].

Санітарна підготовка всіх поверхонь, обладнання та інвентарю

здійснюється відповідно до внутрішніх інструкцій (СТП та СРМ), а її контроль проводиться методом змивів із визначенням мікробіологічної чистоти. Особливу увагу приділено підготовці персоналу та його гігієні: працівники мають проходити регулярні медичні огляди, дотримуватися правил одягання спеціального одягу й дезінфекції рук. Це мінімізує ризики введення контамінантів у виробничу зону і забезпечує якість продукту на виході [10].

Важливою складовою GMP є управління ризиками для якості (Quality Risk Management). У процесі виробництва таблеток із папаверину гідрохлоридом можливими ризиками можуть бути несвоєчасне виявлення відхилень від норм вологості чи температурних режимів, помилки в дозуванні сировини, інверсія маркування пакувальних матеріалів тощо. Для їх виявлення й усунення визначаються так звані критичні контрольні точки (Critical Control Points, CCP), що підлягають регулярним перевіркам. Зокрема, після кожного етапу (подрібнення, просіювання, гранулювання) проводиться внутрішньовиробничий контроль якості (In-process control), який фіксує параметри середньої маси, залишкової вологи, гранулометричного складу, а на стадії пресування здійснюється налаштування тиску та швидкості обертання пресу з постійним моніторингом маси таблеток і їх візуальних характеристик.

Умови зберігання сировини, напівпродуктів та готових таблеток теж відповідають нормам GMP: підтримується необхідна температура й відносна вологість, виключаються джерела забруднення й мінімізується контакт матеріалів із довкіллям. Сировина, що надходить, проходить вхідний контроль у спеціальному приміщенні з припливно-витяжною вентиляцією класу чистоти D. Кожна партія позначається відповідними ярликами «Карантин», «Дозволено до використання» або «Забраковано», залежно від результатів аналізу. Такий підхід підтримує чітку систему обліку і дає змогу запобігти непогодженому використанню сировини, що не відповідає вимогам [9, 10].

Окремим напрямом діяльності в межах GMP є зменшення екологічного впливу. Усі відходи, утворені в процесі (залишки сировини після просіювання,

пил, браковані таблетки, пакувальні матеріали), збираються окремо в герметичних ємностях або мішках і передаються для належної утилізації. Це дає змогу уникати забруднення повітря й водних ресурсів, а також унеможлиблює повторне потрапляння дефектної продукції у виробничий цикл.

Загалом, комплекс заходів із дотримання вимог GMP у виробництві таблеток папаверину гідрохлориду на ПрАТ «ФФ «Дарниця» спрямований на досягнення трьох головних цілей: забезпечення стабільної якості кожної серії препарату, охорону здоров'я пацієнтів і працівників, а також запобігання шкідливому впливу технологічних процесів на довкілля. Поєднання високотехнологічного обладнання, відпрацьованих внутрішніх інструкцій, ефективної системи контролю якості та правильної культури виробництва дає змогу підприємству підтримувати конкурентоспроможність лікарських засобів як на вітчизняному, так і на зовнішньому ринках.

Аналіз літературних джерел і поточної практики застосування папаверину гідрохлориду підтверджує його вагоме місце серед міотропних спазмолітиків на українському та світовому фармацевтичному ринку. Препарат характеризується достатньою безпекою й ефективністю, а зручна таблетована форма зумовлює незмінний попит з боку закладів охорони здоров'я та пацієнтів. Економічна доцільність його локального виробництва полягає у відносно невисокій собівартості сировини, можливості швидкого налагодження процесу на базі існуючих потужностей ПрАТ «ФФ «Дарниця» та перспективі збільшення обсягів реалізації як на внутрішньому, так і на зовнішньому ринках.

Проведений огляд сучасних технологій виготовлення таблеток свідчить, що найпоширенішими є методи прямого пресування, а також вологої та сухої грануляції. У випадку папаверину гідрохлориду, беручи до уваги фізико-хімічні властивості речовини й наявне обладнання, оптимальним вважається шлях вологої грануляції, який дає змогу отримати рівномірний розподіл АФІ у гранулах і стабільні характеристики таблеток. Вибір кожної стадії

технологічного процесу, від подрібнення сировини до фасування готової продукції, зумовлений конкретними перевагами обладнання, що гарантує високу продуктивність і відповідність вимогам GMP.

Розроблена й обґрунтована технологія передбачає подрібнення цукру-рафінаду, просіювання сировини на вібраційних ситах з різним діаметром отворів, змішування та гранулювання у змішувачі-грануляторі, сушіння в сушарці «Ghibli» у «киплячому шарі», калібрування сухих гранул на ситовому грануляторі, опудрювання допоміжними речовинами та остаточне пресування на таблетпресі «Fette» з наступним пакуванням у контурні чарункові упаковки. Така послідовність операцій забезпечує отримання таблеток із заданою середньою масою, міцністю, розпаданням і вмістом папаверину гідрохлориду на рівні, що відповідає фармакопейним нормам.

Відповідність виробництва принципам GMP досягається належним зонуванням приміщень, застосуванням ефективних систем вентиляції й фільтрації повітря, чітким регламентом санітарної підготовки обладнання і персоналу та постійним контролем критичних параметрів на кожній стадії процесу. Забезпечення належного рівня якості передбачає також систему управління ризиками, контроль мікробіологічної чистоти довкілля і дотримання вимог до зберігання сировини й готових таблеток. Таким чином, запропонована схема виробництва є науково й економічно обґрунтованою, відповідає сучасним вимогам фармацевтичного законодавства та створює підґрунтя для успішного випуску конкурентоспроможного вітчизняного препарату.

## 2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

### 2.1. Розрахунок матеріального балансу серії

Необхідність розрахунку матеріального балансу серії при промисловому виробництві таблеток з папаверину гідрохлоридом обумовлена кількома факторами. По-перше, цей розрахунок дає змогу забезпечити оптимальне використання сировини та допоміжних матеріалів, запобігаючи перевитратам або дефіциту. По-друге, завдяки матеріальному балансу можна точно визначити кількість вихідних субстанцій і вихід готової продукції, тим самим унеможлививши ризики невідповідності дозування діючої речовини чи помилок у рецептурі.

Крім того, матеріальний баланс є важливим інструментом контролю якості: він допомагає виявляти потенційні втрати або відхилення у процесі (наприклад, надмірний пил під час просіювання, залишки на стінках змішувачів чи грануляторів), що можуть негативно вплинути на однорідність препарату. Контроль кожного етапу виготовлення – від зважування і змішування до гранулювання, сушіння та пресування – дає змогу своєчасно побачити, у якому саме пункті відбуваються надмірні втрати сировини чи виникає ризик контамінації.

Окрім цього, ретельний розрахунок матеріального балансу є вимогою належної виробничої практики. Підприємство має вести докладну документацію, у якій для кожної серії відображено кількість використаної сировини, допоміжних речовин, пакувальних матеріалів, а також масу та кількість отриманих таблеток. Цей підхід забезпечує простежуваність (traceability) і прозорість виробничого процесу, що є визначальним для фармацевтичної галузі.

Таким чином, дотримання матеріального балансу під час промислового виробництва таблеток з папаверину гідрохлоридом гарантує ефективне планування витрат, постійну якість продукції, дотримання регуляторних норм та своєчасне виявлення можливих відхилень чи втрат на кожній стадії

технологічного процесу. У табл. 2.1 представлено зведений матеріальний баланс для однієї серії.

Таблиця 2.1

**Зведений матеріальний баланс серії**

| Витрачено                              |               | Отримано                                                             |                                             |
|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Найменування сировини і напівпродуктів | Кількість, кг | Найменування кінцевого продукту і відходів                           | Кількість, кг                               |
| 1                                      | 2             | 3                                                                    | 4                                           |
| Папаверину гідрохлорид                 | 5,060         | Готового продукту:                                                   |                                             |
| Крохмаль картопляний                   | 7,090         | Таблетки з папаверину гідрохлоридом по 10 міліграм розфасованих № 10 | 63,7 кг або 490000 таблеток, 49000 пакувань |
| Цукор-рафінад                          | 52,643        |                                                                      |                                             |
| Кислота стеаринова                     | 0,390         |                                                                      |                                             |
| Тальк                                  | 1,575         |                                                                      |                                             |
| Вода очищена                           | 4,010         |                                                                      |                                             |
|                                        |               | Втрат:                                                               | 7,068                                       |
|                                        |               | У тому числі:                                                        |                                             |
|                                        |               | Папаверину гідрохлориду                                              | 0,060                                       |
|                                        |               | Крохмалю картопляного                                                | 0,115                                       |
|                                        |               | Цукру-рафінаду (пудри)                                               | 1,543                                       |
|                                        |               | Кислоти стеаринової                                                  | 0,015                                       |
|                                        |               | Тальку                                                               | 0,025                                       |
|                                        |               | Маси для таблетування                                                | 1,300                                       |
|                                        |               | Волога                                                               | 4,010                                       |
| Разом:                                 | 70,768        | Разом:                                                               | 70,768                                      |

Формування серії здійснюється на етапі підготовки маси для таблетування, яка включає одне завантаження змішувача для опудрювання ГФ16, що забезпечує випуск 49000 упаковок №10 готової продукції.

## 2.2. Визначення і розрахунок обладнання

### 2.2.1. Вибір обладнання

У цьому підрозділі здійснено вибір і обґрунтування комплексу обладнання, необхідного для промислового виробництва таблеток з папаверину гідрохлоридом у дозуванні 0,01 г на ПрАТ «ФФ «Дарниця». Розглянуто також визначення обсягу та тривалості роботи обладнання.

Для розрахунків прийнято такі дані: технологічна серія препарату становить 49 000 упаковок № 10 (63,7 кг), що встановлено з урахуванням

технічних характеристик задіяного обладнання та матеріального балансу існуючого виробництва. Загальний річний обсяг випуску продукції складає 7 840 тис. таблеток (784 000 упаковок № 10).

У процесі виробництва таблеток застосовується наступне технологічне обладнання: ваги, вібраційне сито, установка для подрібнення, змішувач-гранулятор, сушильна установка у «киплячому» шарі, калібратор, змішувач, таблетковий прес та пакувальна лінія.

Для зважування інгредієнтів використовуються два типи ваг: настільні з діапазоном зважування від 0,1 до 10,0 кг та електронні ваги з діапазоном від 1 до 150 кг. На етапі підготовки сировини застосовують вібраційне сито з продуктивністю до 400 кг/год і установку для подрібнення сировини, продуктивність якої становить 300 кг/год.

Визначимо час подрібнення цукру-рафінаду на установці для подрібнення за формулою:

$$\tau = m/a, \quad (2.1)$$

де  $m$  – маса цукру-рафінаду, що підлягає подрібненню, кг;

$a$  – продуктивність установки для подрібнення, кг/год.

$$\tau = 52,643/300 = 0,17 \text{ год.}$$

Для одного технологічного циклу на вібраційному ситі підлягають просіюванню наступні кількості сировини: 5,06 кг папаверину гідрохлориду, 7,09 кг картопляного крохмалю, 52,643 кг цукру-рафінаду у вигляді пудри, 0,39 кг стеаринової кислоти та 1,575 кг тальку. Час просіювання на віброситі визначаємо за формулою:

$$\tau = (5,06+7,09+52,643+0,39+1,575)/400 = 0,17 \text{ год.}$$

Етап підготовки сировини триватиме 0,67 години, з яких 0,33 години відводиться на зважування, 0,17 години – на подрібнення, та ще 0,17 години – на просіювання.

Процеси змішування інгредієнтів, зволоження та вологої грануляції виконуються у змішувачі-грануляторі Roto 300 F фірми Zanchetta, робочий об'єм якого становить до 200 літрів. Кількість сировини, що завантажується

для обробки в межах однієї серії продукції, визначається відповідно до технологічного регламенту виробництва:

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| Папаверин гідрохлорид просіяний | 5,01 кг   |
| Крохмаль картопляний просіяний  | 6,985 кг  |
| Цукрова пудра просіяна          | 51,110 кг |
| Тальк просіяний                 | 1,560 кг  |
| Вода очищена                    | 4,010 кг  |
| Всього:                         | 68,675 кг |

У змішувач-гранулятор завантажується сумарна маса усіх інгредієнтів, яка становить 68,655 кг.

Змішувач-гранулятор являє собою місткість із відкидною кришкою, виготовлену з легованої сталі. У днищі встановлена трилопатева мішалка, яка працює зі швидкістю обертання в межах від 5 до 160 обертів на хвилину. У нижній бічній частині місткості, протилежній вивантажному отвору, розташований чопер – гвинтовий механізм із ножами, який забезпечує укрупнення гомогенізованого матеріалу у гранулят. Отриманий гранулят вивантажується через отвір, що керується пневматично.

Згідно з технічними характеристиками апарату, загальний об'єм змішувача-гранулятора становить 300 літрів. Відповідно до даних матеріального балансу, маса сировини, що завантажується в апарат, становить 68,675 кг. З огляду на насипну масу суміші, яка дорівнює 0,75 кг/л, об'єм завантаженої суміші можна визначити за формулою:

$$V_{\text{сир.}} = \frac{m}{\rho}, \quad (2.2)$$

де  $m$  – маса завантаження, кг;

$\rho$  – насипна маса суміші, кг/л.

$$V_p = \frac{68,675}{0,75} = 91,6 \text{ л}$$

Отже, об'єм завантаженої маси не перевищує допустимого робочого об'єму змішувача-гранулятора. Тепер розрахуємо коефіцієнт заповнення

цього апарата.

$$K = \frac{V_{\text{сир.}}}{V_{\text{ап}}}, \quad (2.3)$$

де  $V_{\text{ап}}$  – повний об'єм апарату.

$$K = \frac{91,6}{300} = 0,3.$$

Тривалість виконання цієї операції становить 0,5 години. Масова Продуктивність за масою змішувача-гранулятора визначається за наступною формулою:

$$Q = \frac{V_{\text{ап}} \times \rho \times K}{\tau}, \quad (2.4)$$

де  $\tau$  - час виконання операції, год.

$$Q = \frac{300 \times 0,75 \times 0,3}{0,5} = 450,6 \text{ кг/год.}$$

Вологий гранулят висушується в сушарці з киплячим шаром, де максимальна температура сушіння становить 60 °С. Тривалість процесу сушіння становить 60 ± 5 хвилин, а разом із часом, необхідним для завантаження та вивантаження (15±2 хвилин), загальний час сушіння грануляту складає 1,25 години.

Калібрування грануляту виконується на калібраторі прохідного типу, розташованому безпосередньо під підйомною колоною. На цій колоні встановлена ємність із сухими некаліброваними гранулами, що подається на калібратор. Час калібрування гранул становить 10±1 хвилин, а час на від'єднання ємності від сушарки та під'єднання до калібратора – ще 10±1 хвилин. Загалом – 0,33 год.

Процес опудрювання гранул здійснюється у змішувачі з загальним об'ємом ємності 350 л і корисним завантаженням 200 кг. У цей апарат завантажуються 64,51 кг сухого грануляту. Згідно з даними аналогічного виробництва, тривалість опудрювання гранул становить 0,31 години і час на завантаження та вивантаження сировини в змішувач – 0,02 год.

Етап отримання маси для таблетування триває 154,2 хвилин (2,57 год.), зокрема: змішування, зволоження та волога грануляція займають  $0,66 \pm 0,1$  години; сушіння грануляту –  $1,25 \pm 0,1$  години; калібрування гранул і опудрювання –  $0,66 \pm 0,1$  години.

Отримана маса для таблетування, загальною вагою 64,51 кг, надходить на етап таблетування. Ця кількість відповідає обсягу таблеток із масою по 0,13 г кожна:

$$64,51 \cdot 1000 / 0,13 = 496230 \text{ шт.}$$

Процес таблетування здійснюється на таблетковому пресі марки «Fette» РТ 2090ІС, який одночасно виконує функцію знепилювання таблеток. Продуктивність цієї машини варіюється від 38,7 до 196,7 тисяч таблеток на годину. Для таблетування маси з папаверину гідрохлоридом, при середній масі таблетки 0,13 г, процес буде виконуватися із продуктивністю 120000 таблеток на годину.

Отже, час таблетування і знепилювання таблеток займе:

$$\tau = \frac{496230}{120000} = 4,13 \text{ год.}$$

На стадію таблетування необхідно врахувати додатковий час на налаштування преса, який становить  $10 \pm 1$  хвилин, а також час на завантаження та вивантаження продукції – ще  $10 \pm 1$  хвилин. Загальний час, необхідний для виконання цього етапу, складає 4,46 години.

Стадія фасування та пакування таблеток, враховуючи  $10 \pm 1$  хвилин на налаштування пакувальної лінії та  $10 \pm 1$  хвилин на завантаження таблеток, визначається з урахуванням продуктивності пакувальної лінії, яка становить 9600 упаковок на годину:

$$49000 / 9600 = 5,10 \text{ годин}$$

У рамках технологічного процесу виробництва таблеток з папаверину гідрохлоридом використовуються спеціальні збірники місткістю від 10 до 100 літрів для тимчасового зберігання та транспортування напівпродуктів і готової продукції до місць призначення. Для дозування води застосовуються мірники

місткістю 10,0 літрів. Детальна характеристика технологічного обладнання представлена у табл. 2.2.

### 2.2.2. Специфікація обладнання та апаратурна схема виробництва

Цей підрозділ містить креслення апаратурної схеми, яке послідовно відображає організацію проєктованого виробництва таблеток з папаверину гідрохлоридом. На кресленні чітко зображено все технологічне обладнання, включаючи допоміжні пристрої.

Устаткування та прилади показані та пронумеровані у строгій послідовності відповідно до етапів технологічного процесу. Апаратурна схема виробництва таблеток наведена на рис. 2.1, а специфікація використовуваного обладнання детально представлена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

#### Специфікація обладнання

| Позиція                        | Позначення | Найменування                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Кількість | Маса, кг | Прим.                 |
|--------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|-----------------------|
| 1                              | 2          | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 4         | 5        | 6                     |
| 31, 32, 38, 311, 313, 315, 318 |            | Приймач на колесах об'ємом від 10 до 100 літрів забезпечує завантаження матеріалу самопливним способом, а вивантаження здійснюється вручну. Власне виробництво.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | за потр.  |          | AISI 316L             |
| КП 1, КП 17                    | ST-1       | Настільні ваги призначені для зважування у межах від 0,002 до 10,0 кг, з ціною поділки шкали 0,002 кг. Похибка зважування становить $\pm 0,0025$ кг для маси від 0,1 до 1,0 кг і $\pm 0,0050$ кг для маси від 1,0 до 10,0 кг. Габаритні розміри ваг – 450 × 400 × 220 мм. Виробник – компанія Sartorius, Німеччина.                                                                                                                                                                                                                                                             | 1         |          | Роб.зона. AISI 316L   |
| PM 4                           |            | Установка для подрібнення забезпечує продуктивність до 300 кг/год. Потужність приводу млина становить 3 кВт, з частотою обертання електродвигуна 49,66 об/с і частотою обертання ротора млина 75,0 об/с. Привід живильника має потужність 0,37 кВт, а частота обертання його електродвигуна становить 24,166 об/с. Габаритні розміри установки: 500 × 1700 × 3000 мм. Електродвигун приводу млина відповідає ступеню захисту оболонки IP54. Завантаження матеріалу здійснюється вручну, а вивантаження – самопливним способом. Виробник обладнання – компанія Glatt, Німеччина. | 1         | 320      | AISI 316L<br>AISI 304 |

Продовж. табл. 2.2

| 1     | 2          | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 4 | 5    | 6                     |
|-------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|-----------------------|
| КП 3  | ST11       | Електронні товарні ваги призначені для зважування в діапазоні від 1 до 150 кг. Допустима похибка зважування залежить від маси: для маси 1-25 кг включно – $\pm 50$ г, для маси 25-100 кг – $\pm 100$ г, а для маси 100-150 кг – $\pm 150$ г. Виробником ваг є компанія Sartorius, Німеччина.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 | 17   | Роб.зона<br>AISI 316L |
| ГФ 6  |            | Вібраційне сито забезпечує продуктивність до 400 кг/год. Потужність електродвигуна становить 0,55 кВт. Для роботи використовується стиснене повітря з тиском у діапазоні 0,4-0,6 МПа. Корисний об'єм місткості вакуумного завантаження складає 15 літрів, а час її заповнення варіюється від 0,5 до 1 хвилини. Завантажувальний пристрій працює порційно. Габаритні розміри сита становлять $1240 \times 740 \times 160$ мм, а з вакуумним завантаженням – $1240 \times 740 \times 2200$ мм. Завантаження вакуумне, а вивантаження здійснюється самопливним способом. Виробник обладнання – компанія Glatt, Німеччина. | 1 | 200  | AISI 316L<br>AISI 304 |
| ГФ 9  | Roto 300 F | Змішувач-гомогенізатор із вертикальною системою змішування має робочий об'єм 200 літрів. Швидкість обертання змішувача варіюється в діапазоні від 5 до 160 об/хв. Потужність приводного мотора становить 22,0 кВт, а його клас захисту оболонки відповідає стандарту IP54. Габаритні розміри місткості змішувача складають: довжина – 2540 мм, висота – 2721 мм. Виробником обладнання є компанія Zanchetta, Італія.                                                                                                                                                                                                   | 1 | 1860 | AISI 316L<br>AISI 304 |
| M10   |            | Мірник для води очищеної, обладнаний нижнім спусковим краном, має клас точності 1 і місткість 10 літрів. Ціна поділки становить 0,5 літра. Завантаження та вивантаження здійснюються самопливним способом. Габаритні розміри мірника: діаметр – 200 мм, висота – 380 мм. Виробник – фірма «Кавалієр», Чехія.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1 |      | Скло                  |
| СШ 12 | Ghibli 200 | Установка для сушіння та грануляції з псевдозрідженим (киплячим) шаром має максимальне завантаження 200 кг. Її універсальність дозволяє використовувати три різні технологічні вставки на одному апараті залежно від формули продукту та обраної технології. Усі операції автоматизовані та виконуються за допомогою програмованого контролера.                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1 |      | AISI 316L<br>AISI 304 |

Продовж. табл. 2.2

| 1     | 2         | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4 | 5    | 6                     |
|-------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|------|-----------------------|
|       |           | Продуктивність вентилятора досягає 4000 м <sup>3</sup> /год, а температурний діапазон сушіння та грануляції становить від 20 до 100 °С. Як нагрівальний агент використовується пара з температурою 120 °С. Завантаження здійснюється за допомогою вакууму, а вивантаження – вручну.<br>Габаритні розміри установки: 3900 × 2350 мм.<br>Виробник – фірма «ІМА», Італія.                                                                                                                                                                                                                         |   |      |                       |
| ГФ 14 | BTS       | Калібратор має продуктивність 400 кг/год і оснащений двигуном потужністю 2,2 кВт. Виконання двигуна відповідає стандарту V3, із частотою обертів у діапазоні 300-1500 хв <sup>-1</sup> . Пристрій належить до групи займання E Ex de11 ст 4, з типом захисту оболонки IP54 de11 ст 4. Напруга живлення становить 230/400 В при частоті 50 Гц. Завантаження та вивантаження матеріалу відбувається самопливним способом.<br>Виробником калібратора є компанія L.B. Bohle Mashinen + Verfahren GmbH, Веймар, Німеччина.                                                                          | 1 | 370  | AISI 316L<br>AISI 304 |
| ГФ 16 | YN350     | Змішувач для опудрювання має наступні характеристики: число обертів робочого органу становить 0,43 об/с, загальний об'єм місткості дорівнює 350 л, а корисна місткість – 200 кг. Час змішування варіюється в межах від 1 до 10 хвилин. Робочий орган змішувача здійснює реверсивне обертання, оснащений гвинтовими лопатями. Потужність приводу складає 4 кВт. Завантаження здійснюється вручну, а вивантаження – самопливним способом.<br>Виробник – компанія L.B. Bohle Mashinen + Verfahren GmbH, Веймар, Німеччина.                                                                        | 1 |      | AISI 316L<br>AISI 304 |
| ГФ 19 | РТ 2090IC | Таблетковий прес обладнаний 43 штампувальними станціями. Продуктивність машини становить від 38 700 до 196 700 таблеток на годину. Максимальна сила штампування досягає 100 кН. Прес може виготовляти таблетки максимальним діаметром 13 мм, з максимальною глибиною наповнення 18 мм та максимальною висотою 8,5 мм. Діаметр ділильного кола становить 410 мм, а швидкість обертання матричних дисків варіюється від 15 до 115 об/хв.<br>Матриці мають діаметр 24 мм і висоту 22 мм. Пресувальний штамп має діаметр 19 мм і довжину 133,6 мм. Прес оснащений герметичним робочим простором, а | 1 | 3850 | AISI 316L<br>AISI 304 |

Продовж. табл. 2.2

| 1             | 2             | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4           | 5 | 6                     |
|---------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---|-----------------------|
|               |               | знепилювання таблеток здійснюється безпосередньо після пресування за допомогою пилопоглинального пристрою. Установка включає вузли штампування, відбору таблеток, знепилювання, а також блоки контролю і сигналізації. Завантаження сировини виконується вручну, а вивантаження – самопливним способом. Виробником преса є компанія «Fette», Німеччина.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |   |                       |
| 3 21,<br>3 22 |               | Збірник для таблеток має місткість 30 літрів. Власне виробництво.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | За<br>потр. |   | AISI 316L             |
| ГФ 23         | B1260<br>C150 | Автоматична лінія для пакування таблеток або капсул. Складається з двох основних модулів: автомата для фасування таблеток у блістери та автомата для упаковки блістерів у пачки, обидва виробництва фірми «Uhlmann», Німеччина. Для забезпечення безперервності матеріального потоку між автоматами використовуються накопичувачі, які регулюють різницю у продуктивності. Автомат для фасування таблеток у блістери має продуктивність до 9600 блістерів на годину. Напруга живлення становить 220-380 В, а споживана потужність – 7,6 кВт. Автомат для упаковки блістерів та інструкцій у пачки забезпечує продуктивність до 160 пачок на хвилину. Споживана потужність цього модуля становить 1,5 кВт. Ця конфігурація дозволяє ефективно пакувати таблетки, забезпечуючи високу швидкість і якість фасування. | 1           |   | AISI 316L<br>AISI 304 |

### 2.2.3. Розрахунок часу технологічного процесу виробництва

Тривалість виконання одного технологічного циклу виробництва серії таблеток з папаверину гідрохлоридом (без урахування етапу підготовки виробництва) представлена в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

#### Час проєктованого технологічного процесу виробництва

| Стадії виробничого процесу        | Час, година |
|-----------------------------------|-------------|
| Підготовка сировини               | 0,67        |
| Отримання маси для таблетування   | 2,57        |
| Таблетування і знепилювання       | 4,46        |
| Фасування, пакування і маркування | 5,10        |
| Всього                            | 12,80       |

Таким чином, загальна тривалість виробництва однієї серії таблеток з папаверину гідрохлоридом становить 12,80 години. Це відповідає двом робочим змінам цеху тривалістю по 7,2 години кожна, враховуючи час, необхідний на санітарну підготовку виробництва.

### 2.3. Розрахунок електроенергії, води, пари, інертного газу

Витрата очищеної води, необхідної для зволоження під час виробництва однієї серії таблеток папаверину гідрохлориду, становить 4,00 літри, згідно з матеріальним балансом. За річного обсягу виробництва, що включає 16 серій, загальне споживання очищеної води складе:

$$V_{\text{рік}} = 4,01 \text{ л} \times 16 = 64,16 \text{ л.}$$

Витрата очищеної води, необхідної для санітарної підготовки виробництва, включаючи очищення обладнання та приміщень, становить 1,65 м<sup>3</sup> на серію, отже на рік це складе 26,4 м<sup>3</sup>.

Розрахунок споживання електроенергії робиться з використанням формули:

$$N = N_i \times \tau \times A, \quad (2.5)$$

де  $N_i$  – потужність двигуна обладнання, кВт/год;

$\tau$  – тривалість роботи двигуна обладнання, год.;

$A$  – кількість одиниць однотипного обладнання, шт.

Обладнання для подрібнення:

$$N_1 = 3,00 \cdot 0,17 \cdot 1 = 0,51 \text{ кВт}$$

Обладнання для просіювання:

$$N_2 = 0,55 \cdot 0,17 \cdot 1 = 0,094 \text{ кВт}$$

Обладнання для змішування і гранулювання:

$$N_3 = (22,00 + 7,50) \cdot 0,50 \cdot 1 = 14,75 \text{ кВт}$$

Обладнання для висування маси:

$$N_4 = 8,00 \cdot 1,0 \cdot 1 = 8,00 \text{ кВт}$$

Обладнання для опудрювання:

$$N_5 = 4,00 \cdot 0,32 \cdot 1 = 1,28 \text{ кВт}$$

Обладнання для таблетування:

$$N_6 = 4,30 \cdot 4,13 \cdot 1 = 17,76 \text{ кВт}$$

Обладнання для фасування та пакування:

$$N_{7(1)} = 7,60 \cdot 5,10 \cdot 1 = 38,76 \text{ кВт}$$

$$N_{7(2)} = 1,50 \cdot 5,10 \cdot 1 = 7,65 \text{ кВт}$$

Загальна потреба в електроенергії для виготовлення однієї серії таблеток з папаверину гідрохлоридом розраховується як сума витрат електроенергії для всіх етапів технологічного процесу, враховуючи потужність обладнання та тривалість його роботи:

$$N_{\text{заг}} = N_1 + N_2 + N_3 + N_4 + N_5 + N_6 + N_7, \text{ таким чином:}$$

$$N_{\text{заг}} = 0,51 + 0,094 + 14,75 + 8,00 + 1,28 + 17,76 + 38,76 + 7,65 = 88,80 \text{ кВт.}$$

Річний випуск продукції становить 16 серій, тому річну потребу в електроенергії можна розрахувати:

$$N_{\text{рік}} = 88,80 \cdot 16 = 1420,80 \text{ кВт.}$$

У виробництві таблеток з папаверину гідрохлоридом стисле повітря використовується під час сушіння грануляту. Потреба у стислому повітрі розраховується за формулою:

$$V_c = V_i \cdot \tau \cdot A, \quad (2.6)$$

де  $V_i$  – витрата стислого повітря обладнанням,  $\text{м}^3/\text{год.}$ ;

$\tau$  – тривалість роботи обладнання, год.;

$A$  – кількість одиниць однотипного обладнання, шт.

Знаючи витрату стислого повітря та час роботи сушарки, яка складає  $4000 \text{ м}^3/\text{год.}$  і тривалість роботи  $1,08 \text{ год.}$ , можна обчислити загальну витрату стислого повітря на виготовлення однієї серії таблеток з папаверину гідрохлоридом за формулою:

$$V_c = 4000,00 \cdot 1,08 \cdot 1 = 4320,0 \text{ м}^3.$$

І на річний обсяг виробництва дорівнює:

$$V_{\text{рік}} = 4320,0 \cdot 16 = 69120,0 \text{ м}^3.$$

## 2.4. Характеристика основного апарату

Основним апаратом, що застосовується у процесі виготовлення таблеток із папаверину гідрохлоридом, є змішувач-гомогенізатор із вертикальною системою змішування Roto 300F, виготовлений італійською компанією Zanchetta. Даний апарат належить до обладнання високошвидкісного типу (так званих high-shear mixer/granulators), забезпечує ефективну обробку порошкових компонентів та їх рівномірне зволоження і гранулювання, що надзвичайно важливо в технології таблетованих лікарських форм.

Технічні та споживчі характеристики. Змішувач-гомогенізатор Roto 300F вирізняється низкою технічних особливостей, що впливають на його продуктивність і якість кінцевого продукту. Корпус апарату виготовлений із високоякісної нержавіючої сталі (найчастіше AISI 316L) з гладкою поліровкою внутрішніх поверхонь, що відповідає вимогам GMP щодо чистоти та дає змогу спростити процедури миття й дезінфекції. Вертикальне розташування валу змішувача забезпечує щільний контакт робочих лопатей із завантаженими речовинами, рівномірне їх перемішування та зменшення часу обробки.

Ключові параметри, на які варто звернути увагу під час експлуатації:

- Робочий об'єм камери змішування. Модель Roto 300F розрахована приблизно на 300 л робочого об'єму (залежно від конкретних налаштувань і конструктивних модифікацій). Такий об'єм дає змогу виготовляти достатню кількість грануляту чи суміші за один цикл, що оптимально для середніх і великих виробничих серій.

- Діапазон швидкостей обертання. Апарат зазвичай має регульовану швидкість обертання головного змішувального вала, що дозволяє налаштовувати інтенсивність змішування залежно від властивостей сировини та рецептури. Це особливо корисно, коли потрібно уникнути надмірного «злежування» або, навпаки, досягти сильного диспергування.

- Система додаткового подрібнення (chopper). Часто до вертикальних змішувачів-грануляторів додається додатковий роторно-ножовий механізм,

який забезпечує дроблення утворюваних грудок під час грануляції. Це дає змогу отримувати рівномірні за розміром гранули, покращувати плинність майбутньої таблетованої маси.

– Матеріали ущільнювачів і контроль температури. Для фармацевтичного обладнання важливо, щоб ущільнювачі були інертними, стійкими до миючих та дезінфекційних засобів, а також не вносили домішок у продукт. У змішувачі Roto 300F передбачені спеціальні термостійкі ущільнювачі, що зберігають герметичність робочої камери та не дозволяють витокам пилу й частинок за межі апарату. Також опційно можливе оснащення датчиками контролю температури маси та/або сорочкою для охолодження/підігріву, якщо це потрібно за технологією.

– Автоматизована система управління. Сучасні змішувачі від компанії Zanchetta зазвичай інтегровані з електронними системами керування (PLC, HMI), які дають змогу програмувати й точно контролювати параметри циклу (швидкість обертання, тривалість змішування, послідовність дозування рідин тощо).

Ефективність застосування у виробництві. Застосування Roto 300F у виробництві таблеток із папаверину гідрохлоридом дозволяє досягти одразу кількох ключових переваг:

– Швидкість та рівномірність змішування. Вертикальна конфігурація змішувального валу та наявність високошвидкісних лопатей сприяють швидкому перерозподілу дрібнодисперсних та гранульованих компонентів. Це дає змогу скоротити час перемішування до кількох хвилин залежно від маси завантаження.

– Вологе гранулювання. У фармацевтичному виробництві важливо рівномірно наносити гранулювальний розчин (здебільшого воду або водно-спиртові суміші) на сухий порошок. Змішувач-гранулятор Roto 300F забезпечує відтворюваність процесу завдяки оптимальній турбулентності потоку всередині камери. Це означає, що частинки активної речовини

(папаверину гідрохлориду) й допоміжних компонентів рівномірно зволожуються, утворюючи стабільні гранули з потрібним вмістом вологи.

– Зменшення «мертвих зон». Конструкція камери й лопатей зводить до мінімуму утворення так званих «мертвих зон» (областей без перемішування), що забезпечує високу однорідність кінцевої суміші. У технології таблетованих форм це особливо актуально, щоб у кожній одиниці готового продукту був гарантований точно відведений вміст активної субстанції.

– Простота очищення. Зручний доступ до внутрішніх поверхонь, швидке розбирання й можливість використання системи CIP (Cleaning-in-Place) знижують витрати часу на міжсерійне миття. Таким чином, ризик перехресної контамінації при роботі зі схожими лікарськими формами суттєво зменшується.

Порівняльний аналіз із альтернативним обладнанням. На ринку фармацевтичного обладнання існує кілька провідних виробників змішувачів і грануляторів, серед яких Diosna, Glatt, GEA, IMA, Frewitt та інші. Такі апарати можуть мати схожі технічні характеристики, проте різняться конструкцією (горизонтально-лопатеві, планетарні, роторно-конусні), ступенем автоматизації та параметрами продуктивності. Приміром, горизонтальні гранулятори краще підходять для мас із вищою вологістю, але інколи створюють складнощі в очищенні через специфічну форму лопатей. Планетарні змішувачі забезпечують ретельне перемішування, проте частіше використовуються на стадії підготовки кремів, мазей чи паст, а для гранулювання можуть вимагати складних алгоритмів управління.

Вертикальні високошвидкісні змішувачі-гранулятори, подібні до Roto 300F, пропонують найкращий баланс між швидкістю, якістю перемішування та зручністю експлуатації. У контексті виробництва таблеток із папаверину гідрохлоридом така модель є оптимальною через:

– Широкий діапазон регулювання швидкості: це дає можливість підбирати оптимальний режим під кожну партію сировини.

– Компактність і герметичність конструкції: важливі для підтримання необхідних санітарних умов і мінімізації викидів пилу в повітря виробничого приміщення.

– Гнучкість у дозуванні рідких компонентів: забезпечується спеціальними форсунками, які гарантують рівномірне розпилення рідини по всій поверхні порошкової суміші.

Зокрема, змішувачі серії Diosna P/VAC або GEA Granulator UltimaPro можуть мати зіставні можливості, однак досвід багатьох підприємств свідчить, що обладнання від Zanchetta славиться стабільною якістю, простотою переобладнання й тривалою безперебійною експлуатацією.

Обґрунтування вибору основного апарату. Вибір змішувача-гомогенізатора Roto 300F від Zanchetta як основного апарату на стадії змішування та гранулювання обумовлений такими чинниками:

– Технологічна відповідність. Конструкція та функціонал Roto 300F ідеально поєднуються з вимогами технології виробництва таблеток із папаверину гідрохлоридом, де необхідні рівномірне зволоження і стабільний гранулят.

– Висока продуктивність. Робочий об'єм 300 л дозволяє забезпечити серійний випуск необхідної кількості грануляту без значних простоїв і зупинок між циклами. Це оптимально для середньої та великої фармацевтичної лінії.

– Відповідність стандартам GMP. Використання якісних матеріалів (нержавіюча сталь AISI 316L, безшовні з'єднання, полірування внутрішньої поверхні), герметичність, можливість швидкого доступу для візуальної інспекції та очищення повною мірою відповідають вимогам чинних регуляторних норм.

– Автоматизація та контроль процесу. Система керування дозволяє точно задавати тривалість кожного циклу (сухе перемішування, додавання гранулювального розчину, вологе перемішування), регулювати швидкість обертання валу та ножового подрібнювача, контролювати температуру

всередині камери. Завдяки цьому параметри кінцевого продукту залишаються відтворюваними від партії до партії.

– Експлуатаційна надійність. Компанія Zanchetta має чималий досвід виробництва обладнання для фармацевтичної промисловості, що підтверджується численними відгуками підприємств з усього світу. Roto 300F розроблений саме для роботи з твердими лікарськими формами, має конструкцію, яка сприяє мінімальним втратам сировини і проста в обслуговуванні.

Таким чином, змішувач-гомогенізатор із вертикальною системою змішування Roto 300F від італійської компанії Zanchetta є оптимальним рішенням для стадії змішування та вологого гранулювання у виробництві таблеток із папаверину гідрохлоридом. Його технічні характеристики та функціональні можливості забезпечують високу ефективність процесу, дотримання норм GMP, стабільну якість готових гранул, а відтак – і високу якість кінцевої таблетованої форми.

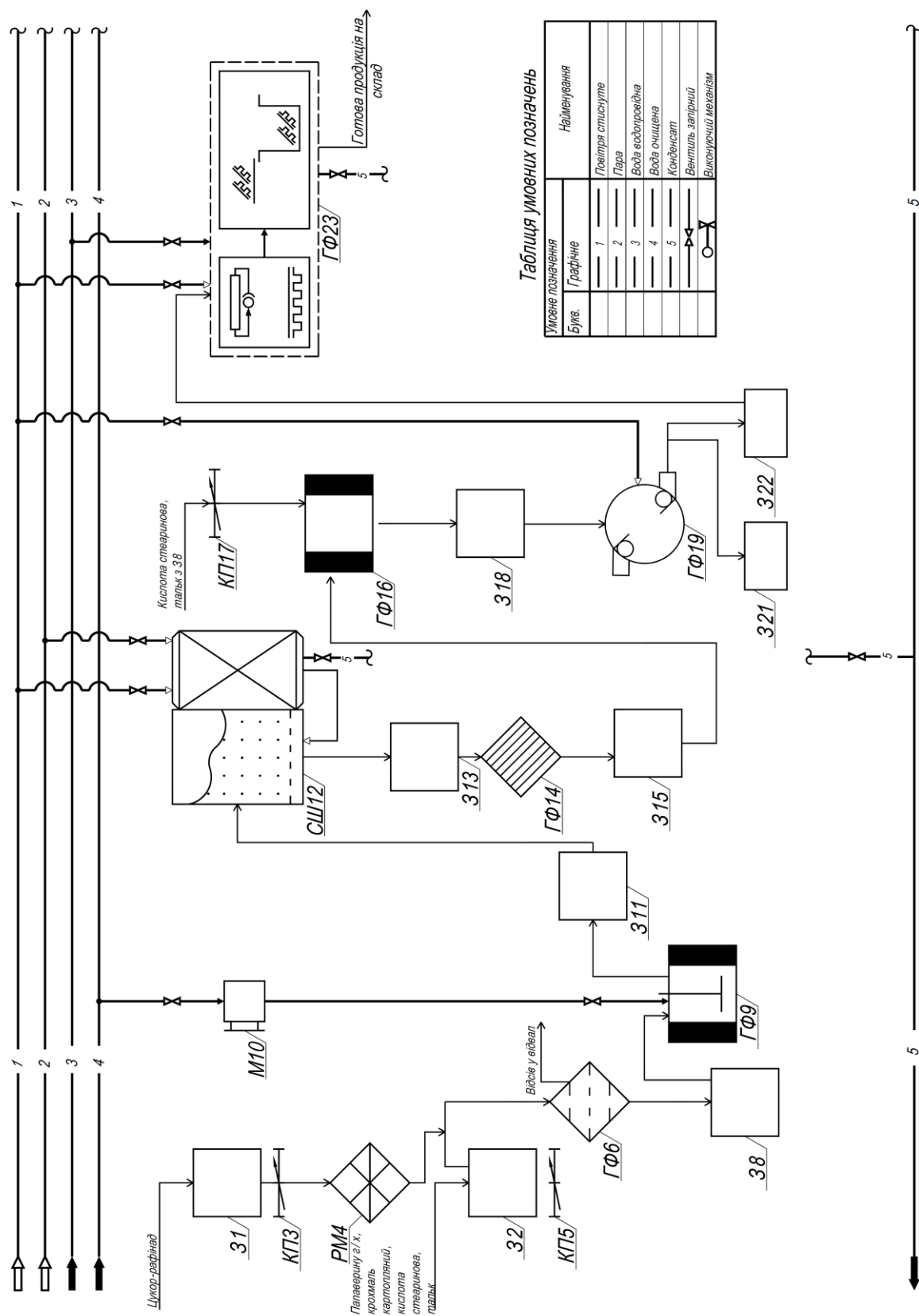


Рис. 2.1. Апаратурна схема

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 01/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

### 3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

#### 3.1. Характеристика готової продукції

Готовим продуктом, що випускається у межах розробленого технологічного процесу, є таблетки з папаверину гідрохлоридом, які у нормативній документації офіційно позначаються як «Папаверин» (українською) та «Papaverinum» (латинською). Лікарська форма – тверда, нестерильна, у вигляді таблеток для перорального застосування. Кожна таблетка містить 10 мг папаверину гідрохлориду в перерахунку на суху речовину. Фасування здійснюється у контурні чарункові упаковки (блістери) по 10 таблеток, які надалі упаковуються в картонні пачки, що відповідає вимогам чинної нормативної документації.

Згідно з категорією лікарських засобів, визначеною чинним законодавством України, таблетки з папаверину гідрохлоридом належать до переліку рецептурних препаратів міотропної спазмолітичної дії. Виробництво та контроль якості регламентуються чинним настановчим документом, зареєстрованим у Державному реєстрі лікарських засобів України, із зазначеним реєстраційним номером (відповідно до актуальних даних МОЗ України). Так, препарат проходить процедуру підтвердження відповідності вимогам, установленим у монографії Державної фармакопеї України та в затвердженій аналітико-нормативній документації. Номер діючого НД та дата його реєстрації відображені у супровідній документації до кожної серії, що випускається підприємством.

Склад лікарського засобу представлено у таблиці 3.1.

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 02/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

Таблиця 3.1

## Склад лікарського засобу

| Сировина                   | Код    | МКЯ          | Склад на одну<br>таблетку |       | Маса<br>компонентів,<br>кг (для<br>одержання<br>серії готового<br>продукту) |
|----------------------------|--------|--------------|---------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                            |        |              | г                         | %     |                                                                             |
| Папаверину<br>гідрохлориду | 03.291 | СПЦ 9.05.965 | 0,01                      | 7,69  | 5,060                                                                       |
| Крохмалю картопляного      | 04.348 | СПЦ 9.06.458 | 0,01395                   | 10,73 | 7,090                                                                       |
| Цукру-рафінаду             | 04.452 | СПЦ 9.06.845 | 0,1022                    | 78,62 | 52,643                                                                      |
| Кислоти стеаринової        | 05.968 | СПЦ 9.06.852 | 0,00075                   | 0,58  | 0,390                                                                       |
| Тальку                     | 06.370 | СПЦ 9.06.319 | 0,0031                    | 2,38  | 1,575                                                                       |
| Разом:                     |        |              | 0,13                      | 100,0 | 66,768                                                                      |

Опис. Таблетки мають білий або білий з кремовим відтінком колір, плоско-циліндричну форму з фаскою. Діаметр таблетки становить 7,0 мм, а висота – 3,4 мм. Вага –  $130 \pm 5\%$  мг.

Пакування здійснюється по 10 таблеток у контурне чарункове пакування згідно з ГОСТ 64-074-91, виготовлене з плівки ПВХ (25250-88) та алюмінієвої ламінованої фольги відповідно до ТУ 48-21-270-94. Групова та транспортна тара відповідають вимогам ГОСТ 17768-90.

Термін придатності. 2 роки.

Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовуються при функціональних розладах з боку травної системи. Папаверин. Код АТХ А03А D01. Структурна формула папаверину наведена на рис. 2.1.

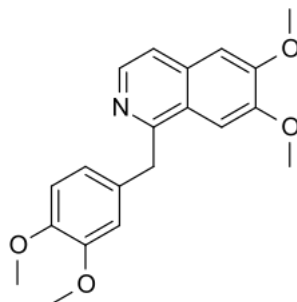


Рис. 2.1. Структурна формула папаверину

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 03/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

### 3.2. Схема виробництва

Технологічна схема виробництва таблеток з папаверину гідрохлоридом наведена на рис. 3.2.

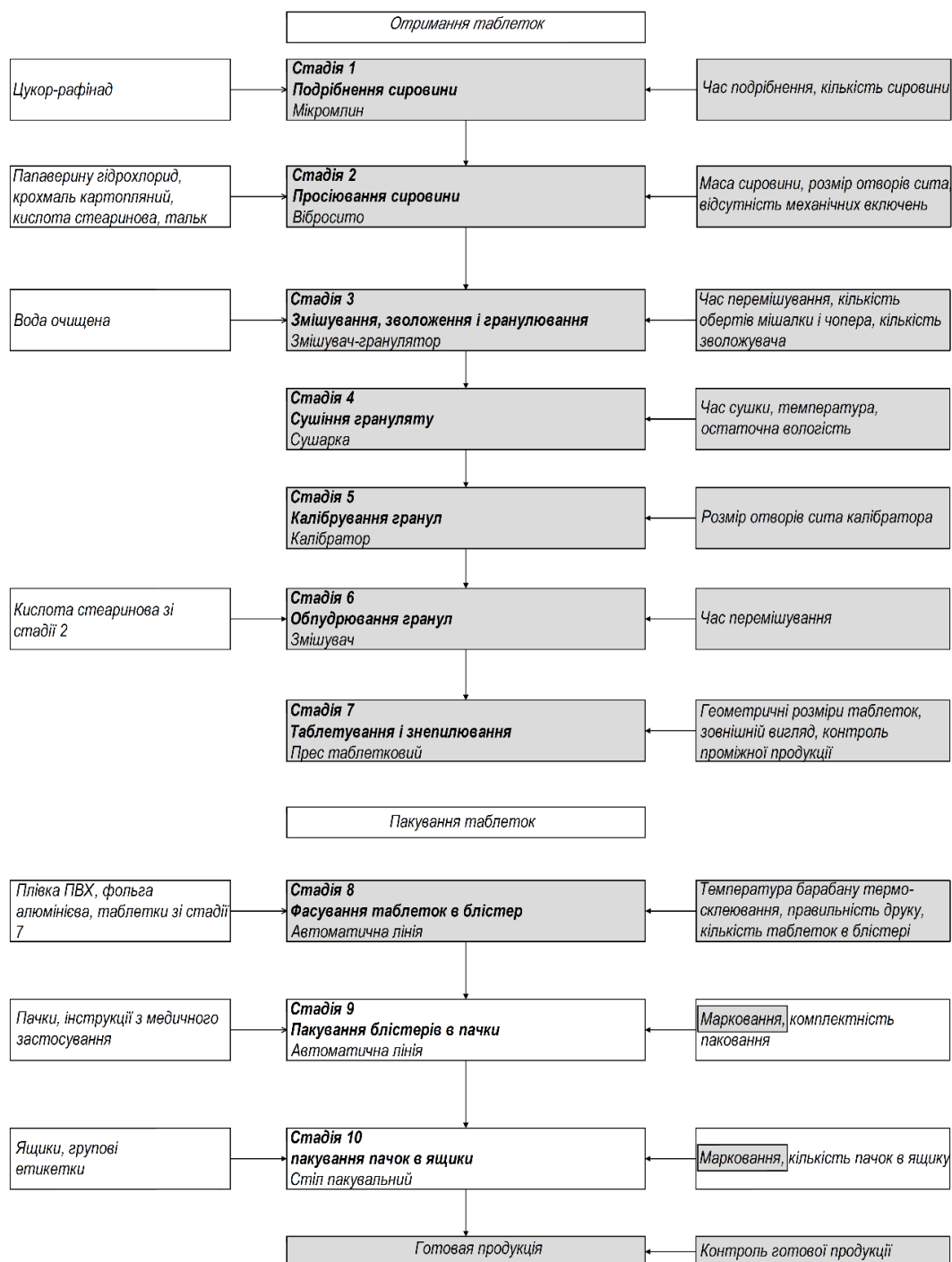


Рис. 3.2. Технологічна схема виробництва

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 04/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

### 3.3. Короткий опис технології одержання препарату

Виробництво таблеток із папаверину гідрохлоридом на ПрАТ «ФФ «Дарниця» здійснюється відповідно до чинної регламентної та настановчої документації, зокрема до: Технологічного регламенту на виробництво таблеток із папаверину гідрохлоридом; СТП «Санітарна підготовка виробництва готових лікарських препаратів»; СТП «Одяг спеціальний для працюючих у чистих приміщеннях і інші засоби індивідуального захисту»; СРМ «Порядок санітарної підготовки виробничих приміщень у виробництві нестерильних лікарських засобів»; СРМ «Порядок санітарної підготовки технологічного устаткування і інвентарю у виробництві нестерильних твердих лікарських засобів»; СРМ «Порядок проведення контролю стану повітря робочої зони, виробничих приміщень і інструментальних вимірів фізичних чинників»; СРМ «Порядок приготування миючих, дезінфікуючих і миюче-дезінфікуючих розчинів у виробництві нестерильних лікарських засобів»; СРМ «Порядок управління відходами в цеху ГЛЗ»; Інструкцій з охорони праці, а також внутрішньозаводських Протоколів виробництва для кожної стадії технологічного процесу.

Для одержання таблеток застосовується метод вологої грануляції, що передбачає низку основних операцій. Підготовка та перевірка сировини – відважування папаверину гідрохлориду, крохмалю, цукру-рафінаду, тальку, кислоти стеаринової та інших допоміжних речовин відповідно до прописаних норм. Подрібнення та просіювання – цукор-рафінад подрібнюють, а усі компоненти просівають через вібросито для видалення крупних фракцій і можливих домішок. Змішування і зволоження – сировину завантажують до змішувача-гранулятора, де проводять сухе перемішування та зволоження очищеною водою; утворюють вологий гранулят із рівномірним розподілом

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 05/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

діючої речовини. Сушіння та калібрування – вологий гранулят сушать у сушарці в «киплячому шарі» (Ghibli), потім висушені гранули калібрують на ситі з отворами відповідного розміру. Опудрювання та підготовка до пресування – гранули додатково обробляють кислотою стеариноюю і тальком для покращення ковзних властивостей і уникнення злипань. Таблетування – приготувану пресувальну масу завантажують у таблетпрес (Fette), регулюють тиск і швидкість пресування, отримують таблетки заданої форми й середньої маси. Фасування та пакування – таблетки знепилюють, перевіряють на відповідність специфікаціям і фасують у контурні чарункові упаковки (блістери), які далі пакують у картонні пачки.

Кожна стадія процесу супроводжується контролем в процесі виробництва за визначеними показниками (вологість, гранулометрія, однорідність маси, вміст діючої речовини, середня маса таблеток тощо) з оформленням протоколів і журналів виробництва. Така послідовність операцій і система контролю відповідають вимогам Належної виробничої практики (GMP) та забезпечують стабільну якість готових таблеток із папаверину гідрохлоридом.

### **3.4. Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва**

Санітарно-гігієнічна підготовка виробництва таблеток із папаверину гідрохлоридом на ПрАТ «ФФ «Дарниця» здійснюється відповідно до внутрішніх стандартних технологічних процедур (СТП) та стандартних робочих методик (СРМ), які регламентують порядок проведення усіх необхідних операцій із забезпечення чистоти виробничого середовища, належного стану приміщень, обладнання та особистої гігієни персоналу. Система санітарних заходів охоплює підготовку повітря, регулярне

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 06/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

прибирання та дезінфекцію приміщень, миття обладнання спеціальними засобами, санітарну обробку рук і використання відповідного технологічного одягу, а також підготовку води, що застосовується у технологічних процесах.

Підготовка повітря у виробничих приміщеннях передбачає функціонування високоефективної припливно-витяжної вентиляції, що створює необхідний клас чистоти й належний тиск у кожній зоні для запобігання потраплянню пилу та мікроорганізмів. Контроль стану повітря робочої зони виконується за мікробіологічними й фізичними показниками (температура, вологість, швидкість повітряних потоків), які визначаються методами, викладеними у СРМ «Порядок проведення лабораторного контролю стану повітря робочої зони, виробничих приміщень і інструментальних вимірів фізичних чинників».

Санітарна підготовка приміщень включає послідовне вологе прибирання, дезінфекцію й, за потреби, кварцювання (чи інші методи знезараження повітря). Порядок проведення робіт регламентується СТП «Санітарна підготовка виробництва готових лікарських препаратів» та відповідними СРМ, які містять інструкції щодо частоти й способів прибирання (засоби, концентрації, час експозиції), а також визначають вимоги до регулярної заміни прибирального інвентарю чи дезінфекційних розчинів.

Обладнання та інвентар після кожного виробничого циклу підлягають ретельному миттю, очищенню і дезінфекції затвердженими миючими та дезінфікуючими розчинами згідно з СРМ «Порядок санітарної підготовки технологічного устаткування і інвентарю у виробництві нестерильних твердих лікарських засобів». Дані про час початку й завершення миття, тип засобу, концентрацію розчину та виконавця заносять до «Протоколу миття обладнання» або до іншої форми обліку, визначеної внутрішніми інструкціями.

|                                                    |                                                           |                            |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                       | Сторінка 07/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br><b>таблетки по 10 мг</b> | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                            | Номер серії: <b>651649</b> |

обов'язкову санітарну обробку рук, що включає миття спеціальними антисептичними засобами та за потреби обробку шкірними антисептиками, згідно з СТП «Санітарна підготовка виробництва готових лікарських препаратів» і СРМ «Порядок підготовки рук персоналу у виробництві нестерильних лікарських засобів».

Технологічний одяг і засоби індивідуального захисту (халати, комбінезони, шапочки, рукавички, маски тощо) зберігаються окремо в спеціально відведеній зоні та підлягають регулярній зміні з урахуванням графіка, затвердженого СТП «Одяг спеціальний для працюючих в чистих приміщеннях і інші засоби індивідуального захисту». Прання й дезінфекція такого одягу здійснюються централізовано або з використанням послуг сертифікованих пралень, де забезпечується відповідний режим стерилізації або дезінфекції.

Вода, що застосовується для приготування допоміжних розчинів і промивання обладнання, готується у системі очищення, яка може включати стадії пом'якшення, зворотного осмосу, дистиляції чи деіонізації. Залежно від категорії води («вода очищена», «вода для ін'єкцій» тощо) встановлюються конкретні показники якості, що контролюються на відповідність вимогам чинної фармакопеї. Прокачування води в замкнутому контурі, дотримання температурного режиму та регулярна промивка системи дозволяють підтримувати належну мікробіологічну чистоту.

Усі результати мікробіологічного контролю приміщень, обладнання, повітря робочої зони та рук персоналу фіксуються в «Журналах (Протоколах) мікробіологічного контролю», які ведуться уповноваженими особами відділу контролю якості (ВКЯ) відповідно до затверджених внутрішніх методик. Це дає змогу оперативно виявляти й усувати відхилення від встановлених нормативів та забезпечувати необхідний рівень безпеки у виробничих

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 08/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

приміщеннях.

### 3.5. Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу

Для організації та проведення технологічного процесу виготовлення таблеток із папаверину гідрохлоридом на ПрАТ «ФФ «Дарниця» використовується комплекс внутрішніх та зовнішніх нормативних документів, які регламентують усі етапи виробництва. Кожен документ має свій предмет регулювання, обсяг відповідальності та форму ведення, що дає змогу підтримувати безперервний контроль якості та забезпечувати відповідність вимогам GMP.

1. Технологічний регламент (ТР). Містить детальний опис стадій виготовлення таблеток: від підготовки сировини до пакування і маркування готового продукту. Визначає умови (температура, час, вологість) і режими роботи обладнання, а також нормування витрат сировини та виходу готових таблеток.

2. Стандартні робочі методики (СРМ) та стандартні операційні процедури (СОП):

- СРМ «Порядок санітарної підготовки виробничих приміщень у виробництві нестерильних лікарських засобів»: визначає процедуру прибирання, миття і дезінфекції приміщень, їх періодичність і засоби, що застосовуються.

- СРМ «Порядок санітарної підготовки технологічного устаткування і інвентарю у виробництві нестерильних твердих лікарських засобів»: регламентує миття і дезінфекцію змішувачів, таблетпресів, сушарок та іншого обладнання.

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 09/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

- СРМ «Порядок проведення контролю стану повітря робочої зони, виробничих приміщень і інструментальних вимірів фізичних чинників»: встановлює вимоги і методи оцінки чистоти повітря, вологості, температури тощо.

- СРМ «Порядок приготування миючих, дезінфікуючих і миюче-дезінфікуючих розчинів у виробництві нестерильних лікарських засобів»: описує склад, концентрації та режим застосування дезінфікуючих засобів.

- СОП «Процедура приготування та передачі сировини (напівпродуктів) у виробництві»: регулює порядок приймання, розтарювання, зберігання та подачі сировини на відповідні стадії технологічного циклу.

- СОП з експлуатації обладнання (змішувач-гранулятор, сушарка у «киплячому шарі», таблетпрес, вібросито тощо): кожен апарат має власну інструкцію з безпечної та ефективної експлуатації з урахуванням технічних характеристик.

### 3. Стандарти підприємства (СТП):

- СТП «Санітарна підготовка виробництва готових лікарських препаратів»: описує загальні вимоги до гігієни виробничого середовища, включно з вентиляційними системами, проведенням вологого прибирання, контролем мікробіологічної чистоти поверхонь та рук персоналу.

- СТП «Одяг спеціальний для працюючих в чистих приміщеннях і інші засоби індивідуального захисту. Норми використання і підготовки у виробництві готових лікарських препаратів»: регламентує використання, заміну і миття технологічного одягу та ЗІЗ.

- СТП «Порядок роботи при відборі проб сировини для проведення вхідного контролю»: визначає вимоги до відбору проб, їх маркування та дослідження в лабораторії.

- СТП «Фасування готових лікарських засобів»: описує порядок

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 10/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

роботи пакувальних ліній, умови маркування, контроль пакувальних матеріалів і порядок формування групової тари.

#### 4. Протоколи та журнали виробництва:

- Протокол виробництва серії (ПВС): містить усю інформацію про кожну партію (серію) таблеток, включно з даними про сировину, обладнання, робочі параметри стадій, результати проміжних контролів і випробувань.
- Журнал зважування та відпуску сировини: фіксує фактичні маси кожного компонента, що надходить до виробничої зони.
- Журнал миття й дезінфекції обладнання: дозволяє відстежити своєчасність і коректність проведених санітарних робіт.
- Журнал (Протокол) мікробіологічного контролю (МБК): реєструє результати моніторингу мікробіологічного стану повітря, поверхонь, рук персоналу й інших критичних точок.

5. Інструкції з охорони праці. Регламентують правила безпечної роботи з обладнанням (заземлення, використання блокувань і захисних екранів), а також описують алгоритм дій у разі аварійних ситуацій чи нештатних відхилень у технологічному процесі.

6. Настанови і фармакопейні документи. Враховують вимоги Державної фармакопеї України, європейських та міжнародних фармакопей, інші настановчі документи, які встановлюють критерії якості та безпеки для субстанцій і готової продукції.

У сукупності наведені документи формують комплексну систему регулювання технологічного процесу, його супроводу та контролю результатів на всіх стадіях виготовлення таблеток. Така структура документації забезпечує прозорість виробництва, відповідність вимогам GMP і дає змогу миттєво виявляти й аналізувати відхилення, гарантуючи стабільну якість готового лікарського засобу.

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 11/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

### 3.6. Контроль сировини, яка використовується у виробництві

Сировина та матеріали, що застосовуються у виробництві препарату, зберігаються на складі в умовах, які забезпечують їх захист від впливу зовнішніх факторів, відповідно до вимог Правил пожежної безпеки для підприємств із виробництва лікарських засобів. Температура зберігання пакувальних матеріалів становить 18-20 °С, при відносній вологості повітря 60%. Для сипких речовин підтримується температурний режим 20-25 °С з тією ж відотною вологістю.

Сировина та матеріали надходять на виробництво у неушкодженому пакуванні, маркованому етикеткою із зазначенням інформації про виробника, назву матеріалу, номер серії, кількість у партії, дату виготовлення, термін придатності та умови зберігання.

Відбір проб сировини здійснюється представником групи вхідного контролю якості (ВКЯ) за допомогою спеціального пробовідбірника в спеціально визначеному місці на складі або у відповідному приміщенні. Для сипких і в'язких речовин використовуються пробовідбірники, виготовлені з нержавіючої сталі. Зразки відбираються з верхнього, середнього та нижнього шарів кожного пакування, після чого вони змішуються.

Після завершення відбору проб тару, з якої були взяті зразки, та ємність із пробами герметично закривають і маркують контрольним талоном ВКЯ. У талоні вказується назва сировини, виробник або постачальник, кількість у серії, номер серії, місце відбору, дата відбору та підпис пробовідбірника. Контрольний талон закріплюється на тару таким чином, щоб забезпечити можливість перевірки розкриття пакування.

На складі кожна партія сировини зберігається окремо на піддонах. Представник ВКЯ маркує сировину, що підлягає перевірці, табличкою

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 12/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

жовтого кольору з написом «На випробуванні». Після завершення контролю якості та отримання позитивного висновку сировині присвоюється статус «У виробництво», який позначається табличкою зеленого кольору.

Перед початком роботи обладнання з нього видаляються етикетки, що містять дані про санітарну обробку, які передаються для оформлення протоколу серії. Передача сировини зі складу у виробничий цех виконується згідно зі стандартною операційною процедурою (СОП) «Порядок замовлення цехом та передачі зі складу на виробництво сировини та матеріалів». Інформацію про контроль сировини представлено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

### Контроль сировини

| Найменування               | Код    | МКЯ          | № серії<br>(партії) | Протокол аналізу ВКЯ |             |
|----------------------------|--------|--------------|---------------------|----------------------|-------------|
|                            |        |              |                     | №                    | Дата видачі |
| Папаверину<br>гідрохлориду | 03.291 | СПЦ 9.05.965 | 291                 | 291/24               | 25.12.2024  |
| Крохмалю<br>картопляного   | 04.348 | СПЦ 9.06.458 | 348                 | 348/24               | 25.12.2024  |
| Цукру-рафінаду             | 04.452 | СПЦ 9.06.845 | 452                 | 452/24               | 25.12.2024  |
| Кислоти стеаринової        | 05.968 | СПЦ 9.06.852 | 968                 | 968/24               | 25.12.2024  |
| Тальку                     | 06.370 | СПЦ 9.06.319 | 370                 | 370/24               | 25.12.2024  |

### 3.7. Підготовка приміщень до роботи

Відбувається перехід з іншого препарату ☐ Так ☐ Ні(\_\_\_\_\_)  
назва препарату

Підготовка виробничих приміщень повинна бути здійснена згідно з затвердженим графіком прибирань, який розроблений відповідно до вимог стандартної операційної процедури (СОП) «Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництві нестерильних лікарських засобів». Цей графік передбачає дотримання чітких вимог щодо санітарної обробки приміщень, їх очищення та створення належних умов для проведення

|                                                    |                                                    |                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                | Сторінка 13/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br>таблетки по 10 мг | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                     | Номер серії: <b>651649</b> |

технологічних процесів.

Приготування дезінфікуючих розчинів необхідно виконувати у суворій відповідності до положень СОП «Порядок приготування і застосування миючих і дезінфікуючих розчинів». У даній процедурі чітко регламентовані методи та етапи приготування, концентрація використовуваних розчинів, а також правила їх застосування для забезпечення високого рівня санітарної безпеки. Це включає використання рекомендованих матеріалів, контроль їх якості, а також ретельне дотримання заходів безпеки при роботі з дезінфікуючими засобами.

| Номер за схемою | Назва приміщення          | Дата, зміна | Вид прибирання                                                         | Прізвище<br>Підпис<br>виконавця |
|-----------------|---------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 110             | Зважування та просіювання |             | <input type="checkbox"/> Щоденне<br><input type="checkbox"/> Щотижневе |                                 |
| 111             | Приготування зволожувача  |             | <input type="checkbox"/> Щоденне<br><input type="checkbox"/> Щотижневе |                                 |
| 112             | Грануляції і сушки        |             | <input type="checkbox"/> Щоденне<br><input type="checkbox"/> Щотижневе |                                 |
| 113             | Опудрювання               |             | <input type="checkbox"/> Щоденне<br><input type="checkbox"/> Щотижневе |                                 |
| 114             | Таблетування              |             | <input type="checkbox"/> Щоденне<br><input type="checkbox"/> Щотижневе |                                 |
| 115             | Фасування і пакування     |             | <input type="checkbox"/> Щоденне<br><input type="checkbox"/> Щотижневе |                                 |

### 3.8. Підготовка обладнання та очищення обладнання після роботи

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                     |      |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------|--------|
| Перед початком роботи слюсар-ремонтник спільно з апаратником зобов'язані провести ретельну перевірку технічного стану обладнання та систем безпеки. Необхідно впевнитися у наявності та цілісності заземлення, а також перевірити надійність огорож усіх рухомих частин обладнання. Особливу увагу слід звернути на стан ущільнювальних прокладок у фланцевих з'єднаннях, наявність і цілісність теплоізоляції на парових комунікаціях. Також слід перевірити справність контрольно-вимірювальних | Результати перевірки.<br>Готовність | Дата | Підпис |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------|--------|

|                                                    |                                                           |                            |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                       | Сторінка 14/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br><b>таблетки по 10 мг</b> | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                            | Номер серії: <b>651649</b> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                             |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--|--|
| приладів (КВП), систем блокування безпеки, а також ефективність та функціональність припливно-витяжної вентиляції.<br>Крім того, потрібно протестувати роботу всіх обертових механізмів у режимі холостого ходу, щоб переконатися у їх справності та готовності до експлуатації. Апаратник повинен отримати від майстра ідентифікаційні картки та забезпечити наявність усіх необхідних засобів індивідуального захисту для виконання робіт. | Так <input type="checkbox"/><br>Ні <input type="checkbox"/> |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--|--|

Підготувати обладнання відповідно до інструкції з очистки обладнання.

| Дата, час, зміна:                      |                                                                                                                             |                                 |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Назва обладнання та допоміжних засобів | Індекс обладнання та допоміжних засобів                                                                                     | Прізвище<br>Підпис<br>виконавця |
| Ваги                                   | <input type="checkbox"/> КП 1, КП 2, КП17                                                                                   |                                 |
| Вібросито                              | <input type="checkbox"/> ГФ 6                                                                                               |                                 |
| Змішувач-гомогенізатор                 | <input type="checkbox"/> ГФ 9                                                                                               |                                 |
| Сушарка                                | <input type="checkbox"/> СШ 12                                                                                              |                                 |
| Калібратор                             | <input type="checkbox"/> ГФ 14                                                                                              |                                 |
| Змішувач для опудрювання               | <input type="checkbox"/> ГФ 16                                                                                              |                                 |
| Прес таблетковий                       | <input type="checkbox"/> ГФ 19                                                                                              |                                 |
| Пакувальна лінія                       | <input type="checkbox"/> ГФ 23                                                                                              |                                 |
| Збірники                               | <input type="checkbox"/> З 1, 32, 38<br><input type="checkbox"/> З 11, 313, 315<br><input type="checkbox"/> З 18, 3 22, 321 |                                 |

Необхідно запросити лаборанта мікробіологічного контролю (МБК) для здійснення відбору проб відповідно до стандартної операційної процедури (СОП) «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти поверхонь чистих приміщень, технологічного обладнання та інвентарю, що використовується у виробництві нестерильних лікарських засобів». Лаборант має виконати всі дії згідно з вимогами СОП, що передбачає правильний порядок відбору проб, дотримання умов стерильності та застосування відповідного інструментарію для отримання достовірних результатів мікробіологічного аналізу.

Після завершення технологічного процесу необхідно провести ретельне очищення обладнання та допоміжних засобів відповідно до вимог, зазначених

|                                                    |                                                           |                            |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------|
| ПрАТ «ФФ «Дарниця»                                 | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА                                       | Сторінка 15/15             |
| Дільниця виробництва<br>твердих лікарських засобів | <b>ПАПАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД</b><br><b>таблетки по 10 мг</b> | Код препарату <b>69432</b> |
| Цех ТЛФ                                            | Розмір серії: 49 тис. пак. №10                            | Номер серії: <b>651649</b> |

в інструкціях з очищення обладнання. Ця процедура має забезпечити повне видалення залишків матеріалів та забруднень з усіх робочих поверхонь і деталей обладнання, з урахуванням особливостей кожного елементу. Очищення повинно бути виконане у суворій відповідності до затверджених інструкцій, що регламентують порядок виконання операцій, використовуваних мийні засоби, їх концентрацію, а також методи контролю якості проведеної очистки.

| Назва обладнання та допоміжних засобів | Індекс обладнання та допоміжних засобів                                                                                     | Дата, зміна, час очистки | Прізвище<br>Підпис<br>виконавця |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Ваги                                   | <input type="checkbox"/> КП 1, КП 2, КП17                                                                                   |                          |                                 |
| Вібросито                              | <input type="checkbox"/> ГФ 6                                                                                               |                          |                                 |
| Змішувач-гомогенізатор                 | <input type="checkbox"/> ГФ 9                                                                                               |                          |                                 |
| Сушарка                                | <input type="checkbox"/> СШ 12                                                                                              |                          |                                 |
| Калібратор                             | <input type="checkbox"/> ГФ 14                                                                                              |                          |                                 |
| Змішувач для опудрювання               | <input type="checkbox"/> ГФ 16                                                                                              |                          |                                 |
| Прес таблетковий                       | <input type="checkbox"/> ГФ 19                                                                                              |                          |                                 |
| Пакувальна лінія                       | <input type="checkbox"/> ГФ 23                                                                                              |                          |                                 |
| Збірники                               | <input type="checkbox"/> З 1, 32, 38<br><input type="checkbox"/> З 11, 313, 315<br><input type="checkbox"/> З 18, 3 22, 321 |                          |                                 |

У разі переходу на виробництво іншого препарату необхідно викликати лаборанта відділу контролю якості (ВКЯ) для проведення відбору проб промивних вод з метою подальшого аналізу у ВКЯ. Після завершення очищення обладнання слід заповнити ідентифікаційні картки «Обладнання очищено» відповідно до стандартної операційної процедури (СОП) «Правила маркування та порядок роботи з ідентифікаційними картками» та закріпити їх на відповідному обладнанні.

Крім того, протоколи аналізу промивних вод, отримані при переході на інший препарат, необхідно додати до ПВС для підтвердження якості виконаної очистки та відповідності вимогам до очищення обладнання.

Контрольний майстер \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата \_\_\_\_\_  
(П.І.Б.) (підпис)

#### 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ

Виробнича дільниця для виготовлення таблеток із папаверину гідрохлоридом на ПрАТ «ФФ «Дарниця» облаштована з урахуванням вимог Належної виробничої практики (GMP), санітарних норм та правил, Державних будівельних норм (ДБН), а також іншої чинної нормативно-правової документації. Приміщення дільниці віднесені до класу чистоти D, що відповідає встановленим у фармацевтичній галузі критеріям для нестерильних твердих лікарських форм.

Загальна структура та планування. Виробнича дільниця включає комплекс приміщень виробничого, санітарного та побутового призначення, розташованих таким чином, аби забезпечити раціональне технологічне проходження матеріальних потоків (сировини, напівпродуктів та готової продукції) та мінімізувати ризик перехресної контамінації. Планування приміщень передбачає розмежування зон із різними виробничими операціями (подрібнення, просіювання, змішування, гранулювання, сушіння, калібрування, таблетування, фасування) і організацію коридорів із визначеними напрямками руху персоналу, що дає змогу підтримувати необхідний рівень чистоти.

##### 1. Приміщення виробничого призначення:

– Приміщення підготовки сировини. Обладнане системами припливно-витяжної вентиляції класу чистоти D, призначене для відважування та подрібнення компонентів (наприклад, цукру-рафінаду), а також для просіювання сировини. Робочі місця оснащено витяжними пристроями, що відводять пил і перешкоджають його розсіюванню.

– Зона змішування та гранулювання. Містить змішувач-гранулятор та допоміжне обладнання (ємності для води, зволожувальні системи). Зона відокремлена від приміщень підготовки сировини задля запобігання перехресному забрудненню.

– Зона сушіння та калібрування. Оснащена сушаркою у «киплячому

шарі» та ситовим гранулятором. Забезпечується контроль вологості й температури повітря, що є критичним для якісного сушіння грануляту. Обладнання розташоване так, щоб мінімізувати перенесення пилу між суміжними зонами.

- Приміщення для таблетування. Встановлено таблетпрес, а також систему локальної витяжної вентиляції, яка відводить пил безпосередньо від преса. Навколишній простір відповідає класу чистоти D, передбачено відокремлені проходи для персоналу і матеріалів.

- Приміщення фасування та пакування. Обладнане автоматичною пакувальною лінією (блістерна машина або інше пакувальне устаткування). Вхід до цієї зони здійснюється через шлюз або перехідну зону, аби не допустити занесення зайвого пилу чи сторонніх предметів.

## 2. Приміщення санітарного призначення

- Зони для приготування та зберігання дезінфекційних розчинів. Облаштовані мийними модулями та полицями для зберігання хімічних засобів, мають легкодоступні раковини й зливи. Вентиляція організована з урахуванням можливих випарів дезінфекційних речовин.

- Санітарні шлюзи і повітряні тамбури. Передбачені при переході між зонами із різними режимами чистоти. У шлюзах працівники переодягаються, проводять обробку рук антисептиками, при потребі змінюють технологічне взуття та одяг відповідно до регламентованих правил.

- Приміщення для зберігання прибирального інвентарю. Відокремлене від виробничих зон, у ньому зберігаються відра, ганчірки та інше приладдя, що використовують при вологому прибиранні. Виключається можливість контакту інвентарю з відкритими виробничими ділянками, аби запобігти контамінації.

## 3. Приміщення побутового призначення:

- Гардеробні приміщення для персоналу. Мають розмежування на «брудну» та «чисту» частини, передбачають індивідуальні шафи для вуличного та технологічного одягу. Розташування зручне для послідовного

переходу з особистої зони у виробничу зону класу D.

– Санітарно-побутові кімнати (душові, туалети, кімнати відпочинку). Організовані з урахуванням норм СНіП і ДБН, обладнані системами вентиляції для забезпечення належного мікроклімату та відсутності ризику поширення забруднень із побутових зон до виробничих.

#### 4. Інженерні системи та забезпечення чистоти:

– Вентиляція та кондиціонування. Система вентиляції проектується з урахуванням класу чистоти D, забезпечує кількарізний обмін повітря, контроль температури і вологості. Повітря фільтрується на етапах подачі (фільтри грубої та тонкої очистки) й видалення (витяжні фільтри), що унеможливорює потрапляння зайвих мікроорганізмів та пилу.

– Матеріали оздоблення. Усі стіни, стелі й підлога мають гладку, стійку до миття поверхню, що не вбирає вологу та легко дезінфікується (наприклад, полімерні покриття, спеціальні герметики в місцях стику).

– Система освітлення. Організована таким чином, щоб забезпечити достатню яскравість над робочими зонами та виключити утворення тіней, котрі перешкоджають візуальному контролю процесів. Лампи встановлюють у герметичних боксах для запобігання накопиченню пилу.

Відповідність вимогам GMP і діючої документації. Кожне приміщення виробничої дільниці відповідає регламентованим будівельним, санітарним і протипожежним нормам (СНіП, ДБН та інш.), зокрема щодо: площі та висоти стель, що дозволяє безперешкодне розміщення устаткування й пересування персоналу; норм природної та штучної освітленості, задля забезпечення комфортних і безпечних умов праці; матеріалів оздоблення з хімічно стійкими й нетоксичними властивостями, зручними для вологого прибирання та дезінфекції; системи кондиціонування та фільтрації повітря, що забезпечують відповідну чистоту повітряного середовища класу D.

Уся документація стосовно проектування та експлуатації виробничої дільниці (плани, акти здачі-приймання, сертифікати на будівельні матеріали, технічні звіти про роботу вентиляційної системи та ін.) зберігається у

відповідних відділах підприємства. На основі таких документів, а також внутрішніх стандартів підприємства (СТП) і стандартних робочих методик (СРМ) здійснюється оперативний контроль належного функціонування всієї інфраструктури.

Таким чином, виробнича дільниця класу чистоти D для таблеток із папаверину гідрохлоридом спроектована та експлуатується з урахуванням ключових вимог GMP і чинних будівельних норм. Така організація приміщень, інженерних комунікацій і допоміжних зон дає змогу мінімізувати ризик контамінації, забезпечити стабільні умови для виробничого процесу й досягати гарантованої якості готової продукції.

Плану дільниці ТЛФ та характеристика виробничих приміщень наведені на рис. 4.1 і у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

### Характеристика приміщень виробничої дільниці

| Найменування приміщення             | Технологічні блоки | Клас чистоти | Категорія | Клас зони | Додаткові вимоги |
|-------------------------------------|--------------------|--------------|-----------|-----------|------------------|
| Зберігання інвентарю для прибирання | 101                | не кл.       | —         | —         | —                |
| Приготування дезрочинів             | 102                | не кл.       | —         | —         | —                |
| Душова                              | 103                | не кл.       | —         | —         | —                |
| Гардероб                            | 104                | не кл.       | —         | —         | —                |
| Санітарний вузол                    | 105                | не кл.       | —         | —         | —                |
| Коридор                             | 106                | не кл.       | —         | —         | —                |
| Кабінет майстрів                    | 107                | не кл.       | —         | —         | —                |
| Побутове приміщення                 | 108                | не кл.       | —         | —         | —                |
| Ліфтова                             | 109                | не кл.       | —         | —         | —                |
| Зважування та просіювання           | 110                | D            | B         | П-П       | —                |
| Приготування зволожувача            | 111                | D            | B         | П-П       | —                |
| Грануляції і сушки                  | 112                | D            | B         | П-П       | —                |
| Опудрювання                         | 113                | D            | B         | П-П       | —                |
| Таблетування                        | 114                | D            | B         | П-П       | —                |
| Фасування і пакування               | 115                | D            | B         | П-Па      | —                |
| Підготовки повітря                  | 116                | D            | —         | —         | —                |
| Шлюз для персоналу                  | 117                | не кл./D     | —         | —         | —                |

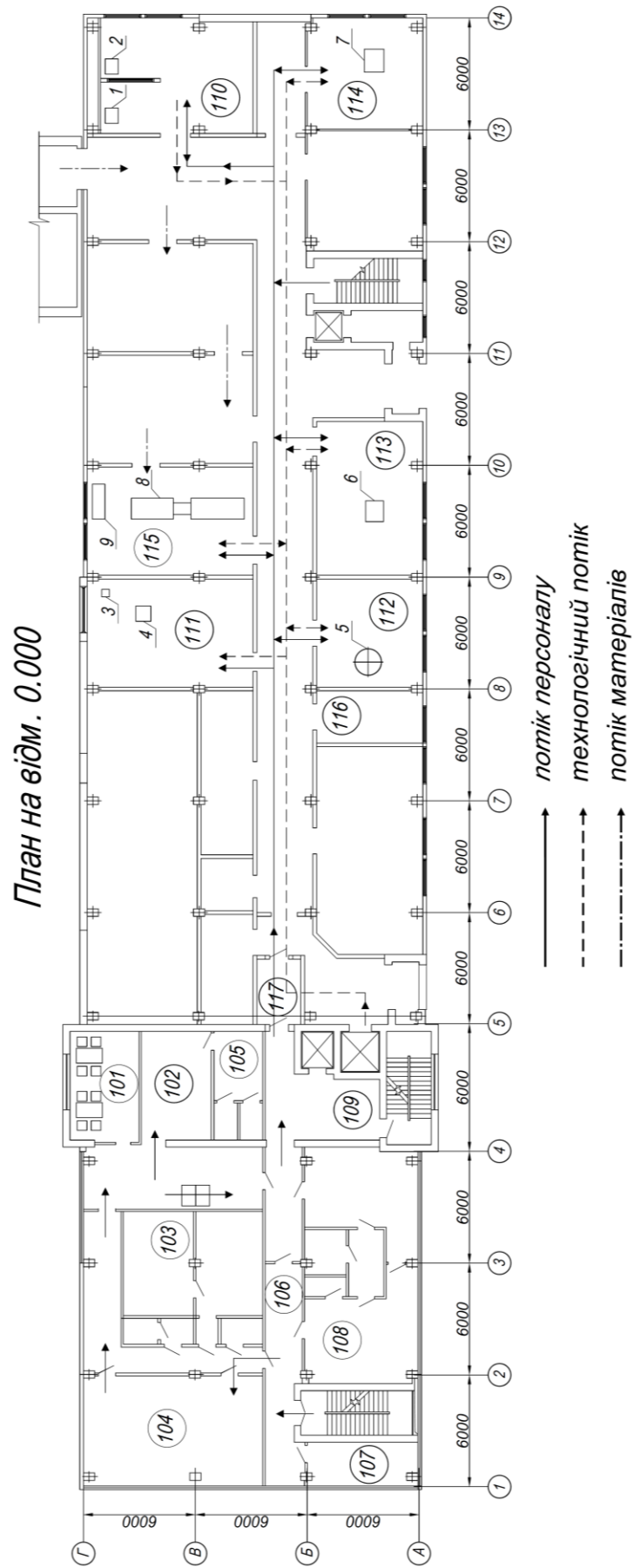


Рис. 4.1. План виробничої дільниці

## 5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ

Валідацію процесу виробництва таблеток з папаверину гідрохлоридом наведено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

### Валідація процесу виробництва таблеток з папаверину гідрохлоридом

| Об'єкт                                |                                                    | Критерій                                                                                                                                    | Метод випробування | Періодичність  | Примітка |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|----------|
| Стадія                                | Критичний параметр                                 |                                                                                                                                             |                    |                |          |
| Подрібнення сировини                  | Сировина, кількість                                | Цукор 52,643 кг                                                                                                                             | Ваговий            | Кожну операцію |          |
|                                       | Тривалість подрібнення                             | (0,18 ± 0,1) год                                                                                                                            | Хронометричний     | Кожну операцію |          |
|                                       | Однорідність маси                                  | Однорідна, білого кольору                                                                                                                   | Візуальний         | Кожну операцію |          |
| Просіювання сировини                  | Сировина, кількість                                | Папаверину гідрохлорид 5,060                                                                                                                | Ваговий            | Кожну операцію |          |
|                                       |                                                    | Кислота стеаринова 0,390 кг                                                                                                                 |                    |                |          |
|                                       |                                                    | Тальк 1,575 кг                                                                                                                              |                    |                |          |
|                                       |                                                    | Крохмаль картопляний 7,090 кг                                                                                                               |                    |                |          |
|                                       | Вібросито, номер сита                              | Цукор, папаверину гідрохлорид, кислота стеаринова, тальк, крохмаль картопляний просіюють на ситі № 32 з розміром отворів (0,200 ± 0,030) мм | Візуальний         | Кожну операцію |          |
| Змішування, зволоження і гранулювання | Вода очищена, кількість                            | Вода очищена 4,010 кг                                                                                                                       | Ваговий            | Кожну операцію |          |
|                                       | Змішувач, тривалість перемішування та гранулювання | перемішування - (15±5) хв<br>Тривалість гранулювання - (15±5) хв                                                                            | Хронометричний     | Кожну операцію |          |
|                                       | Частота обертання мішалки та чопера                | Швидкість обертання імPELLеру - 120 об/хв<br>Швидкість обертання чопера - 600 об/хв                                                         | Хронометричний     | Кожну операцію |          |
|                                       | Однорідність маси                                  | Однорідна, від білого до світло-жовтого кольору                                                                                             | Візуальний         | Кожну операцію |          |
|                                       | Сушка грануляту                                    | Тривалість сушки                                                                                                                            | Хронометричний     | Кожну операцію |          |
|                                       | Температура сушки                                  | (60±2) °C                                                                                                                                   | Фізичний           | Кожну операцію |          |

Продовж. табл. 5.1

| 1                             | 2                                    | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4                                                                             | 5                 | 6 |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---|
|                               | Залишкова вологість                  | 2%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Фізичний                                                                      | Кожну операцію    |   |
| Калібрування гранул           | Номер сита калібратора               | (2,00±0,2) мм                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Візуальний                                                                    | Кожну операцію    |   |
| Отримання таблеток            | Діаметр та висота таблеток           | Діаметр 7,0 мм, висота 3,4 мм                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Пристрій контролю параметрів таблетки                                         | Кожна 50 таблеток |   |
|                               | Середня маса таблеток                | (0,13±5%) г                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ваговий                                                                       | Кожні 15 хв       |   |
|                               | Таблетки: контроль напівпродукту     | Параметри якості таблеток папаверину гідрохлориду визначаються такими показниками:<br>Розпадання: час повного розпадання таблетки не повинен перевищувати 15 хвилин.<br>Міцність (стійкість до роздавлювання): сила, необхідна для руйнування таблетки, має становити не менше 50-60 Н.<br>Розчинення: кількість папаверину гідрохлориду, що перейшла у воду за 45 хвилин, повинна бути в межах від 75% до 115% від заявленої кількості у розділі «Склад на одну таблетку».<br>Кількісне визначення: вміст папаверину гідрохлориду у таблетці має знаходитися в межах від 0,0095 до 0,0105 мг, розраховуючи на середню масу однієї таблетки. | Методика визначення розпадання, міцності, розчинності, кількісного визначення | Кожну операцію    |   |
| Фасування таблеток в блістери | Температура барабану термосклеювання | (175-190) °C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Фізичний                                                                      | Кожну операцію    |   |
|                               | Правильність маркування              | відповідно до оригінал-макету                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Візуальний                                                                    | Кожну операцію    |   |
|                               | Кількість таблеток у блістері        | 10 таблеток                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Візуальний                                                                    | Кожні 15 хв       |   |

## 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Підготовка виробництва. Початковий етап підготовки виробничого процесу здійснюється відповідно до положень СТП «Санітарна підготовка виробництва готових лікарських засобів», СТП «Одяг спеціальний для працівників чистих приміщень та інші засоби індивідуального захисту. Норми застосування і підготовки у виробництві готових лікарських форм», а також згідно з технічним регламентом на виготовлення таблеток.

Підготовчі заходи охоплюють:

1. Обробку вентиляційного повітря, яку виконують на підставі СТП «Санітарна підготовка виробництва готових лікарських препаратів» і СРМ «Порядок проведення лабораторного контролю стану повітря робочої зони, виробничих приміщень та інструментальних вимірів фізичних чинників». Мікробіологічний контроль повітря виконується відповідно до СРМ «Порядок проведення контролю вмісту мікроорганізмів у повітрі седиментаційним методом».

2. Підготовку виробничих приміщень, що здійснюється згідно з СТП «Санітарна підготовка виробництва готових лікарських препаратів» і СРМ «Порядок санітарної підготовки виробничих приміщень у випуску нестерильних лікарських засобів».

3. Підготовку технологічного обладнання, яку проводять на підставі СТП «Санітарна підготовка виробництва готових лікарських препаратів» та СРМ «Порядок санітарної підготовки технологічного обладнання і інвентарю у виробництві нестерильних твердих лікарських засобів».

4. Підготовку персоналу до роботи, що здійснюється за інструкціями СТП «Санітарна підготовка виробництва готових лікарських препаратів» і СРМ «Порядок підготовки персоналу до функціонування в чистих приміщеннях при виготовленні нестерильних ліків».

5. Підготовку робочого одягу для працівників виробничих приміщень, яку проводять відповідно до СТП «Одяг спеціальний для працівників у чистих

приміщеннях і інші засоби індивідуального захисту. Норми застосування і підготовки в процесі виготовлення готових лікарських засобів».

6. Обробку рук персоналу, котрий працює у виробничих зонах, здійснюють відповідно до СТП «Санітарна підготовка виробництва готових лікарських препаратів», СРМ «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти рук персоналу» та СРМ «Порядок підготовки рук персоналу у процесі виготовлення нестерильних лікарських форм».

7. Підготовку матеріалів для первинного пакування, яку виконують згідно з СРМ «Порядок підготовки матеріалів для первинної упаковки нестерильних лікарських засобів» і СРМ «Вхідний контроль мікробіологічної чистоти матеріалів для первинної упаковки».

8. Приготування та застосування робочих розчинів мийних, дезінфікувальних і мийно-дезінфікувальних засобів, які проводять на підставі СРМ «Порядок приготування мийних, дезінфікувальних і мийно-дезінфікувальних розчинів у процесі випуску нестерильних лікарських препаратів» та СТП «Санітарна підготовка виробництва готових лікарських препаратів».

9. Контроль мікробіологічної чистоти поверхонь, виконуваний на підставі СРМ «Порядок проведення контролю поверхонь (приміщень, обладнання, технологічного одягу) методом змиву тампонами».

Сировина та допоміжні складники зберігаються в складських приміщеннях згідно із СРМ «Порядок зберігання сировини, допоміжних і пакувальних матеріалів», розташовуючись на піддонах або стелажах. Розміщення відбувається з урахуванням умов збереження субстанцій і допоміжних реагентів за видами та токсикологічними властивостями.

Первинний вхідний контроль ключових компонентів (папаверину гідрохлориду, цукру-рафінаду, картопляного крохмалю, кислоти стеаринової, тальку) реалізується у спеціалізованому приміщенні, облаштованому припливно-витяжною вентиляцією класу D, відповідно до СРМ «Порядок роботи при відборі проб сировини для проведення вхідного контролю».

Матеріали й елементи первинної упаковки також розміщуються на складі з урахуванням вимог щодо умов зберігання відповідних матеріалів. Аналогічно, вхідний контроль первинних пакувальних й допоміжних матеріалів виконується, дотримуючись СРМ «Порядок роботи при відборі первинних пакувальних і допоміжних матеріалів». Сировина, напівпродукти і пакувальні матеріали, котрі перебувають у карантині, дозволені до використання або забраковані, зберігаються окремо у спеціалізованих секторах з позначенням статусу «Карантин».

При виробництві таблеток застосовується очищена вода, отримана методом подвійного осмосу. Така вода відповідає нормам ДФУ.

Друкарські матеріали для пакування (етикетки, марковані матеріали первинної упаковки) використовуються для ідентифікації продукції кінцевим споживачам і розташовуються у окремій зоні, недоступній для несанкціонованого доступу та захищеній від помилкового використання. Сировина, яка надходить на виробництво, і матеріали обов'язково супроводжуються аналітичними листами; пакунки мають етикетки з найменуванням сировини, посиланням на НД, кваліфікацію, термін придатності, дату виготовлення тощо. Забороняється застосовувати сировину, не проаналізовану та не дозволену ВКЯ. Партії, які пройшли вхідний контроль, належно маркують позначкою про його результати. Для уникнення мікробного забруднення кінцевих лікарських засобів сировину розпаковують і готують до застосування згідно з СРМ «Порядок приймання і розтарювання сировини, допоміжних і пакувальних матеріалів у виготовленні нестерильних лікарських засобів».

Переміщення звільнених від упаковки сировини і допоміжних речовин здійснюють у закритих ємностях з відповідними етикетками відповідно до СРМ. Категорично заборонено відбирати речовини вручну; для цього використовуються тільки чисті совки або черпаки. Вся використана у виробництві сировина та матеріали супроводжуються аналітичним паспортом і контрольним талоном «Дозволено до використання».

На всіх етапах: завантаження інгредієнтів виконується вручну, невеликими порціями за допомогою совків, відповідно до визначених у проекті категорій приміщень щодо вибухопожежонебезпеки і вибухонебезпеки блоків. Роботи проводять зі ввімкненими загальнообмінною припливно-витяжною вентиляцією і локальними відсмоктувачами. Перед початком процесу персонал зобов'язаний вдягнути спецодяг та інші засоби індивідуального захисту (ЗІЗ) згідно зі СТП.

Перед початком змін перевіряють наявність і справність колективних захисних пристроїв (заземлювальні системи, захисні бар'єри, блокувальні механізми тощо). Завершивши підготовку до роботи, на приміщеннях і обладнанні вивішують бирки «Очищено» із зазначенням часу проведення обробки та прізвища виконавця і контролера відповідно до СРМ. Перед тим як розпочати виконання технологічних операцій, ці бирки знімають і змінюють на ті, що відповідають поточному процесу.

Після закінчення зміни все обладнання і виробничий інвентар ретельно миють, просушують, перевіряють на чистоту та маркують згідно зі СТП. Паралельно ведуть відповідні протоколи виробництва за цією стадією, а напівпродукти зберігають з дотриманням регламентованих умов і тривалості збереження. Усі операції виконуються під постійною дією загальнообмінної припливно-витяжної вентиляції.

#### Стадія 1. Підготовка сировини.

Подрібнення сировини. В приміщенні для первинної обробки вихідних компонентів подрібнюють цукор-рафінад на мікромлині. У бункер установки за допомогою совка поміщають заздалегідь відважені 52,643 кг цукру-рафінаду (зважування проводять на електронних вагах). Подрібнений цукор передають у приймачі для наступної стадії.

#### Стадія 2. Просіювання сировини.

Процес просіювання виконують на вібраційному ситі. Спочатку відважують усі компоненти (папаверину гідрохлорид 5,060 кг, крохмаль картопляний 7,090 кг, подрібнений цукор-рафінад 52,643 кг, кислоту

стеаринову 0,390 кг і тальк 1,575 кг) у приймачі-збірники. Для кожного виду матеріалу застосовують певний розмір сита: для папаверину гідрохлориду – сітка №10, для крохмалю – №58, для цукрової пудри – №23, для кислоти стеаринової – №16, для тальку – №58. Усі зайві частинки й можливі залишки збирають у спеціальні ємності, обліковують та утилізують згідно з СРМ «Порядок управління відходами у цеху ГЛС». Просіану сировину в закритих приймачах відправляють на наступну стадію «Змішування, зволоження і гранулювання», фіксуючи кожен переміщений обсяг за допомогою належного маркування (етикеток) відповідно до СРМ.

#### Стадія 3. Змішування, зволоження і гранулювання.

У приміщенні для приготування маси перевіряють чистоту обладнання відповідно до СРМ, після чого переходять до змішування і зволоження у змішувачі-гомогенізаторі. Для цього відважують необхідні кількості крохмалю (6,985 кг), тальку (1,560 кг), папаверину гідрохлориду (5,010 кг), цукрової пудри (51,110 кг), завантажують ці інгредієнти вручну в гранулятор (місткістю 300 л) і здійснюють сухе перемішування протягом  $(10 \pm 5)$  хвилин. Потім відмірюють очищену воду (4,010 кг) і додають її поступово через воронку, зберігаючи безперервне перемішування. Після досягнення рівномірного розподілу вологи (через  $10 \pm 5$  хвилин) беруть пробу для перевірки, чи грудкується маса при стисканні в руці. Отриманий вологий гранулят вивантажують у приймач (з етикеткою), заповнюють протокол виробництва та передають далі.

#### Стадія 4. Сушіння грануляту.

Сировину у вигляді вологого грануляту завантажують у порційну сушарку з «киплячим шаром» (типу «Ghibli»). Процес відбувається за  $(55 \pm 5)$  °C протягом  $(60 \pm 1)$  хвилини, орієнтовна залишкова вологість становить  $(2,5 \pm 0,5)\%$ . Потім сухий гранулят пересипають у відповідний приймач, оформлений етикеткою та протоколом, і залишають остуджуватися до кімнатної температури перед калібруванням.

#### Стадія 5. Калібрування.

Охолоджений гранулят пропускають крізь ситовий гранулятор із діаметром отворів (1,5-2,0) мм, щоб вирівняти розмір частинок. Після цього сухий продукт спрямовують на стадію опудрювання. Гранулятор відразу промивають і дезінфікують, а всі дані вносять до відповідного протоколу.

#### Стадія 6. Опудрювання гранул.

Для надання бажаних ковзних властивостей використовують кислоту стеаринову (0,385 кг), попередньо просіяну. Її разом із сухим гранулятом поміщають у змішувач і перемішують ( $10 \pm 5$ ) хвилин, доки не вийде однорідна маса для пресування. Отримані гранули пересипають самопливом у таровані приймачі. Роблять відбір проб для контролю вмісту папаверину гідрохлориду (9-11 мг, виходячи з маси однієї таблетки), загальний вихід маси для таблетування – 64,51 кг. Після заповнення протоколу усе передають на стадію 7, при цьому формують серію (орієнтовно 49 000 упаковок №10).

#### Стадія 7. Таблетування і знепилювання.

У приміщенні для таблетування при працюючих припливно-витяжній вентиляції та місцевих відсмоктувачах перевіряють чистоту й справність преса, заземлення і засобів індивідуального захисту. Відважену масу для таблетування у приймачах поміщають у бункер преса «Fette» (продуктивність 600-1500 таблеток/хвилину), кріплять ідентифікаційну етикетку й проводять пробний запуск. Контролюють якість одержаних таблеток за такими параметрами, як середня маса 130 мг ( $\pm 5\%$ ), однорідність маси, розміри ( $7,0 \pm 0,2$  мм у діаметрі й  $3,2 \pm 0,4$  мм заввишки), зовнішній вигляд, розпадання, розчинення та вміст папаверину (9-11 мг). За позитивних результатів продовжують пресування всієї партії. Знепилені кондиційні таблетки (63,8 кг) збирають у приймач, наклеюють етикетку й передають на стадію 8. Додатково аналізують зразки на відповідність визначеним показникам.

#### Стадія 8. Фасування таблеток у блістери.

Процес фасування, а згодом і пакування відбувається в спеціальному приміщенні за СТП «Фасування готових лікарських засобів». Надходять перевірені пакувальні матеріали, які мають аналітичні листи від ВКЯ та

відповідну ідентифікацію. На безпосередній контурній упаковці (без вкладення в пачку), пачці чи груповій тарі вказують інформацію про виробника («Україна», ПрАТ «ФФ «Дарниця» з його товарним знаком і юридичною адресою), а також назву препарату (українською та англійською), лікарську форму, кількість діючої речовини та одну таблетку, кількість таблеток, номер серії, термін придатності й рекомендації зі зберігання.

На пачці додатково зазначають фразу «Не застосовувати після закінчення терміну придатності», міжнародну непатентовану назву й повний перелік допоміжних речовин, а на етикетці групової тари – кількість упакованих одиниць.

Маса нефасованих таблеток становить 63,80 кг. На стадії пакування використовують плівку ПВХ (виробництва «PANNUNION», Угорщина) і алюмінієву лаковану фольгу («ALUPAK d.o.o.», Словенія) або ПВХ-плівку з папером з полімерним покриттям згідно з чинними стандартами. Потім готові блістери розкладають у пачки, а надалі у гофроящики. Для правильного функціонування автоматичної лінії перевіряють ширину фольги (170 мм), товщину (0,02 мм), аналогічно налаштовують і плівку ПВХ (ширина 170 мм, товщина 0,2 мм). Робочий режим автомата стабілізується за  $(25 \pm 5)$  хвилин, температуру термосклеювання встановлюють на  $(175 \pm 5)$  °C, а формоутворення –  $(50-70)$  °C.

Пробна партія упаковок перевіряється на коректність нанесення серійного номера та дати «Придатний до», щоб підтвердити їх відповідність МКЯ. Готові блістери по 10 таблеток надходять по похилому транспортеру на подальше укладання в пачки.

Тара (пачки) виготовляється з картону «Alaska GC-2» (вир-во International Paper s.a., Польща). Транспортне маркування виконується за ГОСТ 14192-96, транспортування – згідно з ГОСТ 17768-90. Умови зберігання: у місці, захищеному від світла, при температурі 8-25 °C, термін придатності – 2 роки. Фасування кондиційних таблеток відбувається по 10 штук у чарункову упаковку, далі в пачку і гофроящик; застосовують

автоматичну пакувальну лінію. На завантажувальний бункер наноситься ідентифікаційна бирка відповідно до СРМ ПР-00-302, а перед початком роботи перевіряють стан витратних матеріалів, температурні й швидкісні режими. Після остаточного налаштування контролюють серійний номер, дату придатності й, у разі відповідності документації, запускають лінію на пакування в пачки.

## ВИСНОВОК

У межах кваліфікаційної роботи виконано ретельний комплекс розрахунків та обґрунтувань щодо впровадження виробництва таблеток з папаверину гідрохлоридом у дозуванні 0,01 г (№10) на майданчику ділянки ТЛЗ ПрАТ «ФФ «Дарниця». Зокрема, було розроблено детальну блок-схему й апаратну схему технологічного процесу, що повністю узгоджуються з внутрішньозаводською технологічною інструкцією та чинними вимогами нормативної документації.

У роботі приділено належну увагу не лише вибору технологічної схеми виробництва, а й підбору основного та допоміжного обладнання, необхідного для кожної стадії: від підготовки та оброблення сировини до фасування й пакування готових таблеток. На основі затвердженого алгоритму процесу проведено розрахунок матеріального та енергетичного балансів, що дозволяє оцінити витрати сировини, допоміжних речовин та споживаної енергії, а також продемонструвати очікуваний вихід готового продукту. До того ж, у роботі наведено специфікацію пропонованого обладнання з урахуванням його технічних характеристик, продуктивності, сумісності з вимогами GMP та ергономічних аспектів розміщення у виробничих приміщеннях.

Розроблена в проєкті ділянка для випуску препарату з графічним розміщенням апаратів і допоміжних установок відповідає нормам Належної виробничої практики. Така компоновка враховує необхідність розподілення потоків сировини, напівпродуктів та готової продукції, а також забезпечення ефективної вентиляції та мінімізації ризиків перехресної контамінації.

У межах кваліфікаційної роботи проведено аналіз фізико-хімічних і фармакологічних характеристик діючої речовини (папаверину гідрохлориду), описано допоміжні матеріали, окреслено вимоги до якості та умов зберігання. Представлено й характеристику готового продукту, підтверджену контрольними дослідженнями за низкою показників (середня маса таблетки, розпадання, кількісний вміст діючої речовини та ін.). Докладно розглянуто кожну операцію виробництва – від зважування компонентів та підготовки

робочої маси до пресування й пакування, у тому числі наведено правила дотримання санітарно-гігієнічного режиму.

Очікується, що запуск виробництва таблеток «Папаверин» зробить вагомий внесок у фармацевтичний сектор завдяки задоволенню стійкого попиту на спазмолітичні препарати, а також позитивно вплине на здоров'я населення, надаючи доступ до якісного й доступного лікарського засобу. Крім того, розширення асортименту готової продукції сприятиме формуванню нових джерел доходу для підприємства, що посилить його конкурентоспроможність на вітчизняному ринку.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вимоги до виконання кваліфікаційної роботи : метод. рек. для здобувачів вищої освіти, що навчаються за освітньою програмою «Технології фармацевтичних препаратів» / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2021. 110 с.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
4. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
5. Державна фармакопея України : Доповнення 3.2 до 2-го вид. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2019. 540 с.
6. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 05.12.2024).
7. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт. – уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

8. Лікарські засоби. Випробування стабільності : Настанова 42-3.3:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 60 с.
9. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : Настанова 42-3.6:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 12 с.
10. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2020. 338 с.
11. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : Настанова 42-3.2:2004. / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 42 с.
12. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : Настанова 42-01-2003 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2003. 42 с.
13. Міністерство охорони здоров'я України : офіційний сайт. URL: <https://moz.gov.ua/> (дата звернення: 05.12.2024).
14. Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2016. 25 с.
15. Промислова технологія лікарських засобів : базов. підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-ів) / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. 486 с.
16. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
17. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів

ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

18. Bekh P., Zbrozhynska N., Shvets O. Validation of analytical methods for content determination of papaverine hydrochloride in tablets. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*. 2017. № 6/10(90). С. 4-9.

19. Daru R., Abdelnaser A., Stepensky D. Development and characterization of fixed-dose combination tablets containing papaverine hydrochloride. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2022. Vol. 67. P. 102936.

20. Dobošová O., Záhorcová L., Havlíček J. Formulation and dissolution studies of papaverine hydrochloride tablets prepared by direct compression. *Ceska a Slovenska Farmacie*. 2017. Vol. 66(1). P. 16-22.

21. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg : European Department for the Quality of Medicines, 2013. 3655 p.

22. Górniak A., Bartoszewski R., Króliczewski J. Comprehensive review of papaverine hydrochloride: chemistry, pharmacology and clinical applications. *European Journal of Pharmacology*. 2022. Vol. 912. P. 174625.

23. Karadžić I., Stanković M., Petrović S. Stability of papaverine hydrochloride under accelerated storage conditions. *Acta Pharmaceutica*. 2020. Vol. 70(3). P. 461-477.

24. Kharitonov V., Semeniv D., Kukhar V. Influence of particle size distribution on compressibility and flow properties of papaverine hydrochloride powder blends. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2018. Vol. 10(12). P. 3200-3206.

25. Kovalenko P., Kysil V. Application of PAT (Process Analytical Technology) in the production of papaverine hydrochloride tablets. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2021. Vol. 26(8). P. 946-954.

26. Matusiak Ł., Granica S., Kiss A. K. Evaluation of papaverine content and antioxidant activity of different Papaver species. *Phytochemistry Letters*. 2018. Vol. 28. P. 162-167.

27. Mortier K. A., Zhang G., Lambert W. E. Analytical methods for determination of papaverine in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2016. Vol. 124. P. 22-30.

28. Peng T., Zhao L., Liu X. Evaluation of wet and dry granulation techniques on the compressibility and dissolution of papaverine hydrochloride tablets. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2020. Vol. 15. P. 478-487.

29. Pharmacopeia and National Formulary. Strasbourg : USP, 2007. 496 p.

30. Savchuk O., Chernykh V., Mazur I. Investigation of excipient compatibility in papaverine hydrochloride tablet formulation. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2018. Vol. 31(4). P. 196-203.

31. Sharma V., Agrawal S. Quality by Design (QbD) approach in formulation development of papaverine hydrochloride tablets. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 7(7). P. 67-73.

32. Shevchenko L., Bondarchuk O., Polishchuk V. Implementation of GMP requirements in the production of papaverine hydrochloride tablets. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2019. № 5(21). P. 19-25.

**ДОДАТКИ**

«Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (27 листопада 2024 р., м. Харків)

## ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОЦЕСІВ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ ПРОДУКТИВНОСТІ ВИРОБНИЦТВА

*Хріснюк В. В., Безрукавий Є. А.*

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Вступ.** Таблетки залишаються найбільш популярною формою лікарських засобів завдяки простоті їх застосування, точності дозування та тривалому терміну зберігання. Проте зростання попиту на лікарські засоби, жорсткі регуляторні вимоги та необхідність скорочення виробничих витрат змушують фармацевтичні підприємства впроваджувати сучасні підходи до оптимізації процесів таблетування. Одним із найбільш актуальних аспектів цього процесу є підвищення продуктивності виробництва при збереженні високої якості таблеток. Таблетки з папаверину гідрохлоридом, які широко застосовуються для лікування спазмів гладкої мускулатури, потребують точного дотримання технології виготовлення через чутливість активної речовини до технологічних змін. Актуальність дослідження визначається необхідністю розробки ефективних підходів до вдосконалення технологічних процесів, що дозволить забезпечити стабільну якість продукції при підвищенні ефективності виробництва.

**Мета дослідження.** Метою дослідження є оптимізація процесів виробництва таблетованих лікарських форм на прикладі таблеток папаверину гідрохлориду в умовах сучасного фармацевтичного підприємства для підвищення продуктивності виробництва, забезпечення стабільності якості таблеток та зниження виробничих витрат.

**Методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети були використані різноманітні методи, серед яких аналіз технологічної документації, експериментальні дослідження на різних етапах виробничого циклу, а також математичне моделювання технологічних параметрів. Аналіз нормативної документації дозволив вивчити вимоги Державної та Європейської фармакопей до таблетованих лікарських форм, а також стандарти GMP, які регламентують виробництво. Експериментальні дослідження включали оцінку властивостей гранул, таблеткової маси та готових таблеток залежно від зміни параметрів процесів змішування, гранулювання та пресування. Математичне моделювання дозволило розрахувати оптимальні технологічні параметри для забезпечення максимальної продуктивності обладнання без втрати якості продукції.

**Основні результати.** У результаті дослідження було проведено комплексний аналіз існуючої технології виробництва папаверину гідрохлориду. Дослідження виявило кілька критичних етапів, що впливають на ефективність виробничого процесу. Основну увагу було приділено стадіям підготовки таблеткової маси, пресування та пакування.

На стадії підготовки таблеткової маси важливим аспектом стало забезпечення рівномірності змішування активної речовини з наповнювачами, що впливає на однорідність дозування. Було встановлено, що традиційна швидкість роботи змішувачів не завжди гарантує рівномірний розподіл компонентів. Оптимізація процесу полягала у використанні нових типів змішувачів із більшою кількістю лопатей, а також впровадженні періодичного

контролю однорідності суміші. Стадія гранулювання стала однією з ключових для підвищення продуктивності. Дослідження показали, що варіабельність розмірів гранул, отриманих за допомогою вологого гранулювання, негативно впливає на подальші етапи виробництва, зокрема на рівномірність пресування. Крім того, застосування сучасних високошвидкісних грануляторів дозволило значно зменшити час процесу без втрати якості. На етапі пресування оптимізація включала адаптацію режимів роботи обладнання. Було протестовано кілька режимів швидкості та тиску пресування, щоб визначити найбільш ефективний. Знижена швидкість пресування на початкових етапах дозволила забезпечити стабільність формування таблеток, уникнути їх розшарування та утворення тріщин. Після встановлення оптимальних параметрів було досягнуто значного зниження кількості дефектної продукції, що позитивно вплинуло на загальну продуктивність виробництва.

Впровадження автоматизованих систем моніторингу параметрів якості у реальному часі стало важливим кроком до підвищення ефективності виробництва. Застосування таких систем дозволило оперативно контролювати вагу, товщину, твердість та інші параметри таблеток. Це дало можливість своєчасно виявляти будь-які відхилення від нормативних показників та вносити корективи без зупинки лінії.

Додатковою оптимізацією стало вдосконалення процесу пакування. Перехід на використання сучасних автоматизованих ліній зменшив кількість втрат матеріалів під час пакування, а також збільшив продуктивність цього етапу виробництва. Завдяки інтеграції в пакувальні лінії модулів для перевірки якості упаковки вдалося знизити ризик браку готової продукції.

Підсумком дослідження стало досягнення значного зростання продуктивності. Після впровадження оптимізованих процесів загальний випуск таблеток збільшився на 15%, а обсяги дефектної продукції знизилися на 20%. Водночас вдалося зменшити витрати на енергоресурси та матеріали, що позитивно вплинуло на економічні показники виробництва.

Таким чином, впроваджені зміни забезпечили стабільність якості таблеток папаверину гідрохлориду, підвищили ефективність використання виробничих ресурсів та створили передумови для подальшого розвитку технологічного процесу з урахуванням вимог сучасного фармацевтичного ринку.

**Висновки.** Результати дослідження підтверджують, що оптимізація технологічних процесів є дієвим способом підвищення продуктивності фармацевтичного виробництва. Запропоновані зміни в процесах гранулювання та пресування дозволили знизити варіабельність якості гранул і таблеток, збільшити стабільність дозування активної речовини та зменшити кількість дефектів готової продукції. Впровадження автоматизованих систем контролю якості додатково сприяло підвищенню ефективності виробництва. Застосування розроблених підходів у виробництві таблеток папаверину гідрохлориду дозволяє не лише забезпечити відповідність сучасним регуляторним вимогам, але й створити конкурентну перевагу за рахунок зниження витрат і підвищення надійності виробничих процесів.