

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ТАБЛЕТОК ЦИТИЗИНУ 1,5
МГ, ВКРИТИХ ОБОЛОНКОЮ, НА ПРАТ «ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
«ДАРНИЦЯ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи

ТФПм20(4,10д.)

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних
препаратів

Андрій ГАВЛІЄВСЬКИЙ

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

Дмитро СОЛДАТОВ

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

Володимир КОВАЛЬОВ

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування раціональності впровадження виробництва таблеток із діючою речовиною цитизин, призначених для комплексної терапії нікотинової залежності. Розроблено технологічну та апаратурну схеми, розраховано необхідні виробничі витрати, викладено рецептуру та обґрунтовано вибір обладнання, розташування якого зображено на плані виробничої ділянки цеху твердих лікарських форм.

Робота складається з наступних частин: вступ, аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідація стадій виробництва, опис технологічного процесу, перелік використаних літературних джерел, додатки. Загальний обсяг роботи 123 сторінки, містить таблиць 17, рисунки 7, джерел літератури 48.

Ключові слова: таблетка, цитизин, виробництво твердих лікарських форм, GMP, нікотин, суха грануляція, плівкове покриття.

ANNOTATION

The qualification work presents a theoretical justification for the rationality of introducing the production of tablets with the active ingredient cytisine intended for the complex therapy of nicotine addiction. The author has developed a technological and hardware diagram, calculated the necessary production costs, described the recipe and justified the choice of equipment, the location of which is shown on the plan of the production site of the solid dosage form shop.

The work consists of the following parts: introduction, analytical review, technological calculations, production formulation, characteristics of the production site, validation of production stages, description of the technological process, list of references, applications. General scope of work is 123 pages, contains 17 tables, 7 figures, and 48 references.

Keywords: tablet, cytisine, solid dosage form manufacturing, GMP, nicotine, dry granulation, film coating

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД	8
РОЗДІЛ 2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ	19
2.1. Розрахунок матеріального балансу серії	19
2.2. Визначення і розрахунок обладнання	22
2.2.1. Вибір обладнання	22
2.2.2. Специфікація та апаратурна схема виробництва	26
2.2.3. Розрахунок часу технологічного процесу виробництва	36
2.3. Розрахунок регламентних норм витрат	39
2.4. Характеристика основного апарату роботи	42
РОЗДІЛ 3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	46
3.1. Характеристика готової продукції	46
3.2. Схеми виробництва	48
3.3. Короткий опис технології одержання препарату	50
3.4. Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва	57
3.5. Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу	59
3.6. Контроль сировини, яка використовується у виробництві	61
3.7. Підготовка приміщень до роботи	62
3.8. Підготовка обладнання та очистка обладнання після роботи	66
РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ	71
РОЗДІЛ 5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОГО ПРОДУКТУ	79
РОЗДІЛ 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	93
ВИСНОВОК	127
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	128
ДОДАТКИ	133

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я;
КПТ – когнітивно-поведінкова терапія;
НАХР – нікотинові ацетилхолінові рецептори;
НЗТ – нікотинзамісна терапія;
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень;
ЦТЛЗ – цех твердих лікарських засобів;
ЦНС – центральна нервова система.

ВСТУП

Актуальність теми. Однією з найбільших загроз для сучасного суспільства залишається поширення залежностей від токсичних речовин, зокрема нікотинової. Вона вже охопила усі континенти і поширюється з надзвичайно великою швидкістю через великі обсяги реклами тютюнових виробів, електронних сигарет, ароматизованих нікотинових рідин, а також завдяки їх різноманітності і доступності. Одними з наслідків вживання нікотиновмісної продукції є захворювання органів серцево-судинної і дихальної систем, безпліддя, підвищений ризик розвитку ракових пухлин та інших патологій [46, 3]. Наприклад, за результатами досліджень Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), прогнозується щорічне зростання захворюваності і летальності від раку легень, через що постраждають представники обох статей і різних вікових категорій[47].

Через масштабність проблеми, препарати, які застосовуються при лікуванні нікотинової залежності, залишаються затребуваними на фармацевтичному ринку. Наразі існують альтернативні способи припинення куріння, але не всі з них є доступними через високу ціну або дефіцит ресурсів[43, 7]. Спираючись на ці фактори, в даній роботі пропонується звернути увагу на АФІ цитизин, фармакологічна дія якого є науково доведеною і перевіреною, з метою впровадження лікарського засобу на його основі під торговою назвою “Цитизин-Дарниця”[17]. Лінійка препаратів, які містять дану речовину і представлені на внутрішньому ринку України, дуже обмежена, через що дослідження виробництва їх аналогів набуває перспективності. Актуальність виготовлення лікарського засобу на основі цитизину зумовлена його ефективністю за низької собівартості виробництва та не потребує дорогих компонентів чи складних технологій. Усе це робить препарат економічно вигідним і доступним для населення[22].

Мета роботи: з'ясувати доцільність впровадження і виробництва таблеток цитизину, вкритих оболонкою по 1,5 мг на ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця".

Завдання дослідження:

1. Зробити аналіз доступних джерел наукових робіт, які стосуються введення у лікувальну терапію препаратів на основі цитизину;

2. Обрати необхідне обладнання, яке експлуатується на ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", і обґрунтувати доцільність його використання;

3. Розробити технологічну та апаратурну схеми, які б відповідали можливостям виробництва ЦТЛЗ на ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця";

4. Визначити компоненти виробничої рецептури для впровадження серійного виробництва препарату на основі цитизину – таблеток, вкритих оболонкою, дозуванням 1,5 мг №100 на ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця".

Об'єкт дослідження: необхідні операційні процедури, які потрібні для організації виробництва таблеток цитизину 1,5 мг, вкритих оболонкою, на ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця".

Предмет дослідження: цех твердих лікарських засобів, технологічні стадії і умови виробництва таблеток, вкритих оболонкою, необхідне обладнання і документація.

Методи дослідження: аналіз, розрахунок

Практичне значення отримання результатів: теоретично обґрунтування доцільності і можливості виробництва першого антинікотинного препарату для ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця" який розширить існуючу лінійку препаратів і сприятиме збільшенню кількості споживачів якісної продукції фірми.

Апробація результатів дослідження та публікації: V Всеукраїнська науково-практична конференція Youth Pharmacy.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи: Робота складається з наступних частин: вступ, аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідація стадій виробництва, опис технологічного процесу, перелік використаних літературних джерел, додатки. Загальний обсяг роботи 118 сторінок, містить таблиць 17, рисунки 7, джерел літератури 48.

РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

Тютюнопаління залишається однією з головних причин розвитку хронічних захворювань органів дихання, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, смертність від ХОЗЛ становить близько трьох мільйонів осіб серед 380 мільйонів хворих. Це четверта провідна причина смерті у світі, яка досі не отримує належної уваги в порядку денному міністерств охорони здоров'я багатьох країн [6]. Додатковим фактором поширення нікотинової залежності нещодавно став розвиток електронних систем паління, які використовують рідини замість традиційного тютюну, що піддаються випаровуванню. Таким чином аерозольний конденсат, що осідає на судинних стінках, спричиняє токсичну дію на ендотеліальні та легеневі епітеліальні клітини. Цей ефект залежить від складу продукту, зокрема вмісту нікотину та смакових добавок. Навіть за відсутності нікотину, інші компоненти електронних сигарет (пропіленгліколь, гліцерин, метали з нагрівальних елементів) демонструють кардіопульмональну токсичність *in vitro* та *in vivo* [13]. Таким чином, електронні системи, що можуть містити нікотин, сприяють поширенню паління серед молоді і дорослих через свою привабливість, адже випускаються разом із смаковими добавками, а також легкодоступність. Наприклад, нещодавні дослідження, які проводилися серед студентів середнього віку $20,9 \pm 2,4$ років з університетів із Центральної та Східної Європи щодо куріння звичайних і електронних сигарет, показали, що відсоток здобувачів освіти, які постійно курили електронні сигарети (виключно або разом зі звичайними сигаретами), коливалася від 2,3% до 4%. Статистичні дані свідчать про гендерні відмінності у вживанні тютюнових та електронних сигарет: чоловіки демонструють вищу частоту вживання даних виробів ($p < 0,05$) порівняно з жінками. Додатково виявлено суттєві відмінності ($p < 0,01$) у шкідливих звичках між громадянами ЄС та неєвропейських країн, що вказує на вплив культурних та соціальних факторів на формування тютюнової залежності [29]. Інші дослідження

повідомляють, що нікотинова залежність дорослих курців майже у 90% починається у віці до 18 років [48].

Серед осіб, які мають намір відмовитися від куріння, актуальним є питання вибору оптимальної методики, що забезпечить високу ефективність у боротьбі з нікотиною залежністю, швидкий результат і економічну доцільність, але перш за все необхідно з'ясувати дію нікотину на організм, а саме на ЦНС. Молекулярні механізми впливу нікотину на ЦНС включають його взаємодію з нікотинними ацетилхоліновими рецепторами (НАХР) у головному мозку [11]. Нікотин діє як агоніст, зв'язуючись з НАХР, які в нормі активуються ацетилхоліном і впливає на вивільнення ключових нейротрансмітерів у різних областях мозку [27]. Зокрема, нікотин сприяє збільшенню вивільнення дофаміну в центрах винагороди, включаючи префронтальну кору, вентральний стріатум та прилегле ядро, що викликає відчуття задоволення [35]. Довгострокові наслідки хронічного вживання нікотину для ЦНС є значними для організму, наприклад розвиток залежності та звикання, яке сприяє розвитку смертельних хвороб [42]. Через це шкідливий вплив нікотинової залежності стає очевидним, що підкреслює нагальну потребу в ефективних методах лікування. На сьогоднішній день існує декілька підходів до фармакотерапії лікування даної хвороби. До перевірених і ефективних підходів відносять нікотинзамісну терапію (НЗТ), антидепресанти (наприклад бупропіон) та агоністи нікотинових рецепторів (вареніклін і цитизин, який за фармакологічними властивостями подібний до варенікліну) [21, 28, 26]. Слід зазначити, що ефективність лікування може підвищуватись при комбінуванні методів, таких як НЗТ із бупропіоном або варенікліном [14]. Слід зазначити, що когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) є ефективним компонентом лікування нікотинової залежності, що статистично значно підвищує ймовірність успішної відмови від куріння як при самотійному застосуванні, так і в поєднанні з фармакологічними методами [10]. Таким чином, навіть за наявності перевірених часом лікарських засобів, існує потреба в розробці нових підходів та оптимізації існуючих, зокрема на основі доступних препаратів з цитизину.

Цитизин є алкалоїдом рослинного походження, який за своїм механізмом дії подібний до варенікліну, оскільки також виступає частковим агоністом НАХР [40]. Він використовується для лікування ніотинової залежності протягом десятиліть у країнах Східної Європи, а основним виробником лікарського засобу на його основі залишається Sopharma Pharmaceuticals [18]. Останні дослідження підтверджують ефективність і економічну доцільність використання цитизину для припинення куріння [37]. Завдяки своєму натуральному походженню цитизин може бути більш прийнятним для осіб, які надають перевагу лікарським засобам на основі рослинної сировини [28]. Таким чином, цитизин розглядається передовими фармацевтичними компаніями як перспективний АФІ для лікарських засобів-альтернатив або доповнень до наявних методів терапії, оскільки поєднує ефективність, доступність і природне походження. Ці фактори сприяють залученню ширшого кола пацієнтів до фармакологічного лікування ніотинової залежності препаратами саме з цією субстанцією. Цитизин має виражені фармакологічні властивості, зокрема він є частковим агоністом $\alpha 4\beta 2$ НАХР, подібно до варенікліну. Цитизин характеризується високою спорідненістю до зазначених рецепторів, які відіграють ключову роль у формуванні ніотинової залежності [23]. Завдяки частковій активації цих рецепторів цитизин сприяє зменшенню симптомів абстиненції та зниженню потягу до сигарет, крім того, він здатен блокувати зв'язування нікотину з рецепторами, що зменшує задоволення від куріння [12]. Важливою фармакокінетичною характеристикою є короткий період напіввиведення цитизину — близько 4,8 години, що значно менше порівняно з варенікліном (17 годин) при повному виведенні через нирки [24], що вимагає частішого прийому дозування, але також може призвести до зменшеної кількості тривалих побічних ефектів. Також встановлено, що цитизин може незначно підвищувати рівень дофаміну в мезолімбічній системі, хоча цей ефект є значно слабшим, ніж при застосуванні нікотину [30]. Механізм дії цитизину безпосередньо спрямований на причини, які лежать в основі ніотинової залежності, пропонуючи фармакологічний підхід для припинення куріння.

Результати численних клінічних досліджень підтверджують високу ефективність цитизину в лікуванні нікотинової залежності. Регулярні мета-аналізи демонструють, що цитизин є статистично ефективнішим за плацебо у сприянні досягненню стійкої відмови від куріння [38]. За даними одного з досліджень встановлено, що 50,0 % групи людей, яка протягом 40 днів приймала цитизин, продемонструвала відмову від паління через 6 місяців. Цей показник був трохи меншим, за вареніклін, проте більшим ніж у нікотинзамісної терапії. Те саме дослідження продемонструвало високу безпечність лікарського засобу з цитизином, побічні ефекти якого виявлені у 4,4% випадків, що у 7,5 разів менше, ніж у групи, яка приймала виключно вареніклін. Найчастішими побічними ефектами є шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, диспепсія, біль у животі) та порушення сну (безсоння, незвичайні сновидіння) [18]. Слід зазначити ще одну важливу особливість даного АФІ, таку як безпечність вживання при мінімальних ризиках взаємодії з іншими лікарськими засобами [20]. Протипоказаннями до застосування цитизину є нещодавній інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, серйозні аритмії, інсульт, а також вагітність і період грудного вигодовування. Існує необхідність з обережністю застосовувати пацієнтам з ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю, гіпертонією, діабетом та іншими специфічними станами [19, 39, 34]. Загалом профіль безпеки цієї субстанції є сприятливим порівняно з іншими АФІ, які використовуються у лікарських засобах для припинення куріння.

Якщо робити порівняння за ефективністю між лікуванням нікотинової залежності лікарським засобом із цитизином та нікотинзамісною терапією, то наукові дослідження сходяться у висновку, що природний алкалоїд є ефективнішим засобом для курців [34]. Особливу увагу в цих дослідженнях приверталось учасникам з рецидивом паління. Виявилось, що використання пластирів і гумок учасниками (чоловіки і жінки порівну) дало на 10% менше ефекту, аніж таблетки з цитизином [21]. Якщо порівнювати економічні показники, різниця ще більш очевидна: стандартний курс лікування цитизином займає лише 25 днів, тоді як рекомендований курс НЗТ триває 8–12 тижнів. Це

суттєво знижує витрати на лікування, тому, з фінансової точки зору, пацієнтам із нікотиною залежністю фармакотерапія на основі алкалоїду виявиться не лише дешевшою, але й зручнішою через короткий термін прийому [21,36].

Одним з розповсюджених лікарських засобів для відмови від куріння є бупропіон, який, на відміну від цитизину, за своїм походженням є синтетичним антидепресантом – інгібітором зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну, і має ще одну особливість – здатність блокувати нікотинові рецептори, проте точний механізм цієї дії даного АФІ у сприянні відмові від куріння до кінця не з'ясований [1]. Однак, різні дослідження дійшли висновку: як цитизин, так і бупропіон є ефективнішими засобами порівняно з плацебо у фармакотерапії нікотинової залежності [26]. Профіль побічних реакцій є суттєво різним, що може більше привертати увагу пацієнтів до препаратів з цитизином. Наприклад в клінічних дослідженнях дії бупрінолу, серед групи людей, які отримували максимальну дозу, ймовірність випадку судом становила 0.1% (або 1 на 1000). Пацієнти, які приймають більш високі дози, або мають фактори ризику (такі як історія судом або супутні захворювання) можуть бути більш схильні до появи цього побічного ефекту [2]. Побічні ефекти використання цитизину переважно пов'язані зі шлунково-кишковим трактом і порушеннями сну, однак вони проходять у легкій або помірній формі [31]. Як висновок – вибір лікування за допомогою препарату з цитизином стане кращим варіантом для пацієнтів, у яких високий ризик розвитку судом.

Порівнюючи цитизин з варенікліном, слід зазначити, що вони мають схожі механізми дії як часткові агоністи НАХР, а мета-аналізи свідчать про суттєву схожість в ефективності в антинікотиновій терапії [30]. Цитизин, як правило, характеризується меншою частотою побічних ефектів, зокрема нудоти та порушень сну. Клінічні випробування демонструють не меншу ефективність цитизину порівняно з варенікліном: через 6 місяців 11,7% пацієнтів, які приймали цитизин, і 13,3% тих, хто отримував вареніклін, утрималися від куріння, однак ця різниця не є статистично значущою, а частота побічних реакцій, таких як нудота та порушення сну, виявилась нижчою, ніж у групі

варенікліну [16]. Цитизин, який дуже розповсюджений серед країн Східної Європи, має суттєву економічну перевагу через низьку собівартість виробництва, що робить його більш доступним за ціною в порівнянні з іншими лікарськими засобами для лікування тютюнозалежності [25].

Для остаточного обґрунтування доцільності детального аналізу промислового виробництва лікарського засобу на основі АФІ цитизину в таблиці 1.1 наведено порівняння ключових факторів, що впливають на вибір цільової субстанції. Ці дані можуть бути використані у майбутніх проектах фармацевтичної компанії «Дарниця».

Таблиця 1.1

Порівняльна таблиця засобів для лікування нікотинової залежності

Характеристика	Цитизин	Вареніклін	Бупропіон	НЗТ
Механізм дії	Частковий агоніст НАХР	Частковий агоніст НАХР	Інгібітор зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну	Заміщення нікотину
Тривалість курсу лікування	25 днів (стандартно), досліджуються довші курси	12 тижнів	7-12 тижнів	8-12 тижнів
Ефективність	Порівнянна з варенікліном, вища за плацебо та НЗТ	Найефективніший препарат першої лінії	Ефективніший за плацебо	Ефективніша за плацебо

Побічні ефекти	Переважаю шлунково-кишкові розлади, порушення сну, легкі та самотійно минають	Нудота, головний біль, безсоння, незвичайні сновидіння, можливі серйозніші ефекти	Безсоння, сухість у роті, головний біль, ризик судом	Місцеві реакції (для пластиру, гумки), головний біль, нудота
Вартість курсу лікування	Значно нижча за вареніклін та НЗТ	Висока	Середня	Середня
Доступність	Переважаю Східна Європа, доступність зростає в інших регіонах; безрецептурний	Недоступний в Україні	Широко доступний; по рецепту	Широко доступна; безрецептурна

Виробництво твердих лікарських форм, зокрема таблеток, має відповідати суворим вимогам щодо якості. Таблетки дозуванням менше ніж 2 мг (у випадку таблеток з цитизином, дозування яких складає 1,5 мг) повинні відповідати фармакопейним стандартам за такими показниками, як опис органолептичних властивостей; ідентифікація; середня маса таблетки і однорідність маси, вмісту діючої речовини; стійкість до роздавлювання; розпадання; розчинення; визначення кількості аеросилу і магнію стеарату; вміст води; супутні домішки; мікробіологічна чистота; кількісне визначення діючих речовин [5]. Дотримання вимог належної виробничої практики (GMP) протягом всього технологічного

процесу гарантує високу якість і безпечність готової продукції. Для обґрунтованого вибору технології виробництва таблеток із цитизином пропонується проаналізувати існуючі методи, враховуючи такі ключові аспекти: стабільність субстанції (чутливість до вологи, термостабільність); біодоступність (вплив допоміжних компонентів і технологічних параметрів на швидкість і якість всмоктування АФІ у системний кровообіг); економічну доцільність (собівартість виробничого процесу, оцінка ймовірних ризиків).

Одним із основних методів виробництва таблеток є метод вологої грануляції. Типовий процес за цією методикою проходить у кілька стадій: підготовка сировини, приготування зв'язуючого розчину, змішування порошку з розчином зв'язуючої речовини, волога грануляція, сушіння гранул, калібрування висушених гранул, опудрювання і таблетування [41]. Однак, в цього способу я ряд переваг і недоліків. Перевагами вологої грануляції є покращення плинності та стисливості порошку, зменшення розшарування, підвищення однорідності вмісту, зменшення розпилювання, але мінусами такого методами є залучення великої кількості етапів обробки, обладнання, відносно великі втрати. Також даний спосіб виробництва не підходить для термолабільних АФІ, чутливих до вологи, а будь-яка несумісність між компонентами препарату тільки посилюється [8]. Таким чином, хоча волога грануляція є поширеним методом, її використання рідинних компонентів та етап сушіння можуть бути шкідливими для стабільності цитизину, що робить цей спосіб менш привабливим.

Іншим методом виробництва таблеток є пряме пресування. Цей метод передбачає безпосереднє пресування суміші активної речовини та відповідних допоміжних речовин без будь-якого етапу грануляції. Перевагами прямого пресування є його простота та економічність, менша кількість технологічних стадій, зниження собівартості виробництва, мінімізація впливу вологи та тепла, контроль дозування препарату [15]. Головним недоліком даного способу є можливість розшарування маси, як наслідок – зміна дозування таблеток з низьким вмістом діючої речовини. Можливим рішенням даної проблеми є

примусова подача речовин для пресування у матрицю, але необхідність у додаткових технологіях робить цей спосіб менш привабливим, за грануляцію [5].

Третім основним методом виробництва таблеток є метод сухої грануляції. Цей метод передбачає первинне ущільнення сухої порошкової суміші у гранули без використання рідинних зв'язувальних компонентів. Первинне ущільнення може здійснюватися брикетуванням і компактування [5]. На виробничій ділянці ЦТЛЗ немає обладнання для брикетування через велике пилоутворення і неефективність цього способу, однак для виготовлення великої кількості лікарських засобів використовується компактор-гранулятор. Компактування передбачає собою пропускання таблеткової маси між двома обертовими валками для утворення безперервної стрічки, яка потім подрібнюється та гранулюється для отримання фракції необхідного розміру. Головними перевагами цього методу є його придатність для вологочутливих і термолабільних речовин, отримання матеріалу, який має знижену вірогідність сегрегації, що сприяє кращому розподілу низькодозованого АФІ; потребує менше обладнання і виробничих площ порівняно з вологою грануляцією; покращує параметри напівпродукту для таблетування, такі як плинність і спресованість, що зменшує відсоток ймовірних втрат, порівняно з методом прямого пресування [33]. До недоліків сухої грануляції можна віднести можливість утворення більшої кількості дрібних частинок (некомпактованого порошку), необхідність спеціалізованого потужного обладнання, можливу непридатність для певних матеріалів, а також потенційне утворення пилу і ризик перехресного забруднення [9]. Однак завдяки сучасному технічному оснащенню фармацевтичної фірми «Дарниця» наявні недоліки цього методу, такі як отримання гранул невідповідного розміру, значною мірою нівелюються завдяки передовому обладнанню з патентованою системою повторного завантаження обробленого матеріалу невідповідного розміру. Таким чином, суха грануляція, особливо з попереднім компактуванням, видається перспективним методом для виробництва таблеток цитизину завдяки своїй придатності для потенційно

вологочутливої природи алкалоїдів та здатності покращувати властивості таблеткової маси без використання рідин або надмірного нагрівання.

Аналіз фізико-хімічних властивостей цитизину є важливим для вибору оптимальної технології виробництва таблеток. Цитизин є алкалоїдом, тому його стабільність, особливо щодо впливу вологи та тепла, потребує ретельного вивчення при розробці рецептури. Хоча дослідження показують відносну стабільність цитизину у водних розчинах [32], залишається проблемним розрахунок параметрів виробничого процесу і вибір компонентів допоміжних речовин для вологої грануляції. Наприклад, популярний наповнювач таблеток, виготовлених методом вологої грануляції, лактоза виявився шкідливим для хімічної стабільності цитизину [44]; визначення температурного режиму сушіння отриманих вологих гранул також становиться дуже важливим питанням. Цитизин є гігроскопічною субстанцією, через це виникають труднощі у видаленні залишкової води, а використання органічних розчинників потребує спеціального обладнання і додаткової перевірки залишків розчинника у кінцевому продукті [45]. Вплив температури на вміст діючої речовини є більш ніж суттєвим: дослідження, спрямовані на визначення вмісту діючої речовини у препараті “Табекс” (таблетки, вкриті оболонкою, з цитизином по 1,5 мг) через 28 днів після виймання з блістера зберігались при наступних умовах: за температури 30°C з відотною вологістю 65% вміст цитизину зменшився на 12%; за температури 40°C з відотною вологістю 75% вміст АФІ зменшився на 30%. На підставі цих випробувань було доведено, що молекулярна структура цитизину зазнає суттєвого негативного впливу у середовищі підвищеної вологи і температури [45].

Слід зазначити, що у проаналізованих фрагментах наукової літератури відсутні прямі згадки про застосування методу сухої грануляції саме для цитизину, але його ідентифікація як вологочутливої сполуки дозволяє розглядати цей підхід як доцільний. Суха грануляція широко використовується на фармацевтичній фірмі “Дарниця” для виробництва лікарських засобів з низьким вмістом АФІ, які нестабільні у присутності вологи. Даний метод має

доведену ефективність в утворенні сталої насипної щільності і застосовується для покращенні плинності та спресованості вихідних компонентів [5]. Доцільності використання сухої грануляції для виготовлення таблеток з цитизином не суперечить загальним принципам фармацевтичної технології, а навпаки презентується з позиції покращення існуючих патентних технологій виготовлення таблеток методом прямого пресування, пропонуючи рішення щодо усунення наявних проблем з рівномірним розподілом діючої речовини. Таким чином, суха грануляція може розглядатися як універсальний і перспективний метод для покращення властивостей таблеткової маси з цитизином при розробці твердих лікарських форм. Цінними були б дослідження, спеціально присвячені процесу сухої грануляції цитизину, його впливу на властивості таблеток і стабільність, однак вже зараз можна стверджувати, що подальше вивчення цього підходу саме для цитизину є науково обґрунтованими та доцільними.

РОЗДІЛ 2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

2.1. Розрахунок матеріального балансу серії

Відповідно до складу таблетки, який наведений у таблиці 2.1, необхідно розрахувати матеріальний баланс для виробництва серії з очікуваним виходом готового продукту, що становить 85 кг таблеток, вкритих оболонкою.

Таблиця 2.1

Склад таблетки

№	Найменування сировини	Кількість за регламентом в одній таблетці, г
1	Цитизин	0,0015
2	Целюлоза порошкоподібна	0,0623
3	Кальцію сульфат дигідрат	0,0312
4	Кремнію диоксид колоїдний безводний	0,0010
5	Магнію стеарат	0,0010
6	Опадрай II 85G коричневий	0,0030
Маса таблетки		0,1000

Одним з основних етапів впровадження у виробництво нового препарату це розрахунок матеріального балансу дослідно-промислової серії, для чого є певний перелік причин:

- 1) Контроль витрат сировини, напівпродуктів і пакувальних матеріалів. Це допомагає регулювати процес виробництва на кожній його стадії.
- 2) Аналіз можливих втрат, відходів і побічних продуктів. Це важливо для ефективної оптимізації виробничих процесів.
- 3) Економічна вигода. Визначення кількості витрачених енергоресурсів, сировини і пакувальних матеріалів дає розуміння вибору найбільш ефективної технології, яка сприяє зниженню собівартості продукції.

Загальне рівняння матеріального балансу можна представити за формулою:

$$C_1 = (C_2 + C_3 + C_4) + C_5, \quad (2.1)$$

де C_1 – кількість вихідної сировини;
 C_2 – кількість готової продукції;
 C_3 – кількість побічних продуктів;
 C_4 – кількість відходів;
 C_5 – кількість втрат.

Для розрахунку матеріального балансу на одну серію необхідно враховувати відсоток втрат різного характеру на кожному з етапів виробництва, тому для розрахунку брались середні показники по виробництву:

Таблиця 2.2

Втрати на стадіях виробництва

Стадія виробництва	Відсоток втрат, %
Змішування і калібрування	0,5+0,5=1,0
Компактування і суха грануляція	1,0
Опудрювання грануляту	0,5
Таблетування	1,0
Приготування плівкового розчину	1,0
Нанесення покриття	10,0
Пакування таблеток у блістери	1,0
Пакування блістерів у пачки	1,0
Пакування пачок у коробки	1,0

У результаті проведених розрахунків для кожного етапу виробництва, був складений загальний матеріальний баланс для випуску однієї серії продукту, який наведений у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Загальний матеріальний баланс серії

Використано				Отримано		
Найменування сировини, напівпродуктів, матеріалів	Кількість			Найменування кінцевого продукту	Кількість	
	кг		шт.		кг	шт.
Цитизин	1,329			Таблетки Цитизин-Дарниця 1,5 мг, вкриті оболонкою, №20*5	85	850 000
Целюлоза порошкоподібна	13,290	54,921				
	41,632					
Кальцію сульфат дигідрат	27,427					
Кремнію діоксид колоїдний безводний	0,073	0,847		Втрати, у тому числі	19,894	
	0,347					
	0,427					
Магнію стеарат	0,840			Механічні	2,122	
Опадрай II 85G коричневий	2,930			Волога	16,6	
Вода очищена	16,6			Некондиційні таблетки з таблетування	0,836	8620
				Відібрано з таблетування і покриття на валідаційні проби	0,167	850+850
				Відібрано таблеток для ВКЯ	0,085	850
				Відібрано таблеток з фасування на валідаційні проби	0,084	840
				Всього	104,894	
Плівка ПВХ	102,1		Блістери	118,3	42500	
			Пачки з інструкціями у	73,14	8500	

			термозбіжний плівці		
Фольга алюмінієва	20,2		Ящики		85
Інструкції до застосування	22,1	8780	Групові етикетки		85
			Всього	191,44	
			Втрати, у тому числі	6,76	
Пачки картонні	48,3	8780	Плівка ПВХ	3,4	
			Фольга алюмінієва	0,6	
Термозбіжна плівка	5,5		Інструкції до застосування	0,7	85
			Пачки картонні	1,5	85
Ящики з гофрокартону		88	Термозбіжна плівка	0,56	
			Ящики з гофрокартону		3
Групові етикетки		88	Групові етикетки		3
Всього	198,2		Всього	198,2	

2.2. Визначення і розрахунок обладнання

2.2.1. Вибір обладнання

Після проведення необхідних розрахунків, потрібно визначити обладнання, яке маєтсья в наявності на підприємстві і буде відповідати нашим потребам для кожної стадії виробництва.

Для стадії “Підготовка сировини” пропонується використовувати ваги трьох типів, а саме:

1. Ваги Mettler Toledo, тип PBK989-A3. Вони здатні вимірювати вагу сировини у діапазоні від 0 до 3 кг із дискретністю 0,1 г. Вони виготовлені з нержавіючої сталі марки AISI 304 і будуть необхідні при найточнішому відважування діючої речовини цитизин.

2. Ваги Mettler Toledo, тип PBK989-AB30. Діапазон вимірювання становить від 0 до 30 кг із дискретністю 1 г. Вони виготовлені з нержавіючої сталі марки AISI 304 і будуть необхідні при відважування опудрюючих компонентів (магнію стеарата і кремнію діоксиду колоїдного безводного), а також плівкового покриття опадрай II 85G коричневого.
3. Ваги Mettler Toledo, тип PBK989-CC300. Діапазон вимірювання в них більший за інші моделі і становить від 0 до 300 кг. Вони виготовлені з нержавіючої сталі марки AISI 304 і будуть потрібні для відважування таких компонентів, як целюлоза порошкоподібна, кальцію сульфат дигідрат, кремнію діоксиду колоїдного безводного.
4. Ваги Mettler Toledo, тип PTA459-600T. Діапазон вимірювання в них значно більший за інші моделі і становить від 0 до 600 кг. Вони виготовлені з нержавіючої сталі марки AISI 304 і будуть потрібні для відважування таких компонентів, як целюлоза порошкоподібна, кальцію сульфат дигідрату.

Для стадії “Змішування і калібрування” пропонується використовувати наступне обладнання:

1. Калібратор Glatt GS 180. Він використовується з метою усунення грудок або агломератів з відваженої сировини для досягнення її гомогенності. Має продуктивність від 100 до 1500 кг за годину і виготовлений зі сталі марки AISI 316 Ti.
2. Змішувач для сухого змішування Canguro Tumbler, тип ELT 1200. Цей апарат має інноваційну систему кріплення бінів Trigon, вісь обертання якої може бути нахилена у вертикальній площині, щоб створювати обертову систему з подвійним нахилом. Швидкість обертання становить від 4 до 20 об/хв. Виготовлений з нержавіючої сталі марки AISI 304.

3. Ваги Mettler Toledo, тип PUA579-E1500. Вони використовуються для зважування таблеткової маси у біні. Мають діапазон вимірювання від 0 до 1500 кг. Виготовлені з нержавіючої сталі AISI 304.

Для стадії “Компактування і суха грануляція” пропонується використовувати наступне обладнання:

1. Компактор Alexanderwerk, тип WP 200 Pharma. За допомогою роликів таблеткова маса, що подається, механічно ущільнюється (компактується) і потім гранулюється. Апарат має пропускну здатність до 500 кг на годину і виготовлений з марок нержавіючих сталей AISI 316 (елементи, що контактують з напівпродуктом) та AISI 304 (елементи, що не контактують з напівпродуктом).
2. Ваги Mettler Toledo, тип PUA579-E1500. На цій стадії вони використовуються для зважування грануляту у біні.

Для стадії “Опудрювання грануляту” пропонується використовувати те саме обладнання, що на стадії “Змішування і калібрування”.

Для стадії “Таблетування і знепилення” пропонується використовувати наступне обладнання:

1. Прес для таблетування Korsch, тип XL 400 SFP 4. Цей апарат облаштований 44 пуансонами з максимальною продуктивністю у 316800 таблеток за годину у комплекті зі знепилювачем, металодетектором, дивертором, станцією для відбору проб. Для підтримання високої якості сформованих таблеток за такої продуктивності, дана модель обладнана стержнем збільшення часу пресування – це унікальний елемент конструкції, який встановлений між роликами попереднього і основного пресування. Ця система ефективна у покращенні твердості таблетки для чутливих до часу витримки продуктів за збільшеної швидкості пресування.
2. Ваги Mettler Toledo, тип PBK989-A3. Вони потрібні для контролю маси сформованої таблетки.

3. Ваги Mettler Toledo, тип PUA579-E1500. Вони потрібні для зважування кондиційних і некондиційних таблеток у бінах.

Для стадії “Приготування плівкового розчину” пропонується використовувати наступне обладнання:

1. Мобільні реактори GS CAR 30 на колесах. Вони обладнанні пропелерними мішалками і потрібні для приготування плівкового розчину. Виготовлені з нержавіючої сталі AISI 316.
2. Сито з діаметром отворів 0,25 мм, яке необхідно для фільтрації плівкового розчину. Виготовлено з нержавіючої сталі AISI 316.

Для стадії “Нанесення плівкового розчину” пропонується використовувати наступне обладнання:

1. Установка для нанесення покриття Glatt Multi-Pan-Coater, тип GMPC-II. Вона необхідна для нанесення плівкового розчину на поверхню таблеток. Об’єм робочої камери становить 56 л, яка виготовлена з нержавіючої сталі марки AISI 316.
2. Ваги Mettler Toledo, тип PUA579-E1500. Вони потрібні для зважування таблеток, вкритих оболонкою, у бінах
3. Ваги Mettler Toledo, тип PBK989-A3. Вони потрібні для контролю маси вкритої таблетки.

Для стадії “Пакування таблеток у блістери” пропонується використовувати наступне обладнання:

1. Блістерний апарат Uhlmann, тип UPS 30. Він потрібен для швидкого пакування таблеток у блістери і має максимальну продуктивність від 100 до 150 блістерів за хвилину. Виготовлений з марок нержавіючих сталей AISI 316 і AISI 304.

Для стадії “Пакування пачок у блістери” пропонується використовувати наступне обладнання:

1. Картонажний апарат Uhlmann, тип C 130. Він потрібен для пакування блістерів і паперових інструкцій з медичного застосування у картонні

пачки. Має продуктивність до 150 пачок за годину. Виготовлений з нержавіючої сталі марки AISI 304.

2. Динамічні ваги WIPOTEC OCS, тип HC-A. Вони необхідні для контролю ваги пачок з блістерами та інструкціями і відбракування пачок з невідповідною вагою. Мають продуктивність вимірювання у 600 одиниць за хвилину. Виготовлені з нержавіючої сталі марки AISI 304.

Для стадії “Пакування пачок у коробки” пропонується використовувати наступне обладнання:

1. Апарат Pester, тип P 450. Він потрібен для групування пачок термозбіжною плівкою, що дає змогу технікам-технологам швидко і зручно запаковувати їх у ящики з гофрокартону на пакувальному столі. Виробнича потужність становить до 100 пачок за хвилину. Апарат виготовлений з нержавіючої сталі марки AISI 304.

2.2.2. Специфікація та апаратурна схема виробництва

Цех твердих лікарських засобів фармацевтичної фірми “Дарниця” має велику виробничу площину, оснащену різноманітним обладнанням для виготовлення будь-яких твердих лікарських форм усіма доступними методами. Виробництво таблеток цитизину пропонується методом сухої грануляції з покриттям плівковою оболонкою. Для досягнення цієї мети було підібране відповідне обладнання, специфікація якого представлена у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Специфікація обладнання

Позиція	Позначення	Найменування	Кількість, шт	Маса, кг	Примітка
3-1	Збірник	Ємність для зберігання і транспортування сипучих речовин з кришкою і розвантажувальним клапаном. Розмір: (750x885x995)мм.	3	-	AISI 316, AISI 304

		Об'єм 150 л. Виробник: IMA s.r.l., Італія			
ГФ-2	Калібратор	Калібратор Glatt GS 180 для калібрування гранул і таблеткової маси, видалення агломератів, гомогенізації порошків. Продуктивність: до 3000 кг/год Діапазон калібрування: 0.5 - 25 мм Швидкість ротора: 100-1500 об/хв Потужність двигуна: 7.5 кВт Виробник: GLATT GMBH, Німеччина.	1	-	AISI 316, AISI 304
ГФ-3	Змішувач	Змішувач для сухого змішування Canguro Tumbler, тип ELT 1200. Розмір: (1850x1500x1780) мм. Рекомендований коефіцієнт наповнення: 30-75%. Максимальне робоче навантаження (збірник+продукт): 2000 кг. Швидкість обертання 4-20 об/хв. Потужність двигуна 18,5 кВт. Виробник: IMA S.p.A., Італія	1	4500	AISI 304

ГФ-4	Компактор	Компактор Alexanderwerk, тип WP 200 Pharma для компактування та сухої грануляції маси для таблетування. Розмір: (1050 x 2100 x 600) мм. Пропускна здатність до 500кг/год. Розмір гранул: в залежності від розміра сит. Об'єм бункеру 27л. Витрата охолоджуючої води 300 л/год. Витрата стисненого повітря: 50 л/хв. Потужність двигуна : 33кВт. Виробник: Alexanderwerk GmbH, Німеччина.	1	2050	AISI 316, AISI 304
ГФ-5	Таблетпрес	Прес для таблетування Korsch, тип XL 400 SFP 4. Розмір: (1941x1199x2162)мм. Кількість станцій пуансонів: 44. Максимальна глибина наповнення: 18 мм. Витрата охолоджуючої води 250 л/год. Максимальна продуктивність: 316800 таблеток на годину. Потужність головного двигуна: 18,5 кВт. Виробник: KORSCH AG, Німеччина.	1	4300	AISI 316, AISI 304

З-6	Збірник для таблеток	Ємність з кришкою і розвантажувальним клапаном для зберігання і транспортування таблеток. Розмір: (900x650x1100) мм. Об'єм: 150 л. Виробник: IMA s.r.l., Італія	3	-	AISI 316, AISI 304
Р-7	Реактор	Мобільний реактор GS CAR 30 на колесах для приготування плівкового розчину зі змінним резервуаром, з кришкою і розвантажувальним клапаном. Сорочка нагріву: відсутня. Тип мішалки: електрична пропелерна. Розмір: (690x336x1360) мм. Робочий об'єм: 30 л. Потужність двигуна мішалки: 0,18 кВт. Виробник: IMA s.r.l., Італія	2	-	AISI 316, AISI 304
ГФ-9	Установка для нанесення покриття	Установка для нанесення покриття Glatt Multi-Pan-Coater, тип GMPC-II. Розмір: (2560x1510x2400) мм. Об'єм робочої камери: 56 л. Швидкість обертання барабану: 2-18 об/хв. Діаметр барабану: 750 мм. Кількість розпилювачів: 2.	1	1350	AISI 316, AISI 304

		Максимальна температура повітря на вході: 80. Макс. маса загрузки: 45 кг. Максимальна витрата стиснутого повітря: 60 м³/год. Витрата повітря вентилятора: 550-1000 м³/год. Загальна потужність двигунів: 37,135 кВт/год. Виробник: GLATT GmbH, Німеччина.			
ГФ-10	Блістерний апарат	Блістерний апарат Uhlmann, тип UPS 30, для упаковки таблеток у блістери. Розмір: (3700x1000x1500)мм. Максимальна продуктивність: 60 циклів на хвилину (100-150 блістерів на хвилину). Максимальний діаметр рулона ПВХ: 400 мм. Максимальна площа формування: 110x150 мм. Витрата стисненого повітря: 270 л/хв. Споживча потужність: 5,0 кВт. Виробник: Uhlmann Pac-Systeme, Німеччина.	1	1000	AISI 316, AISI 304

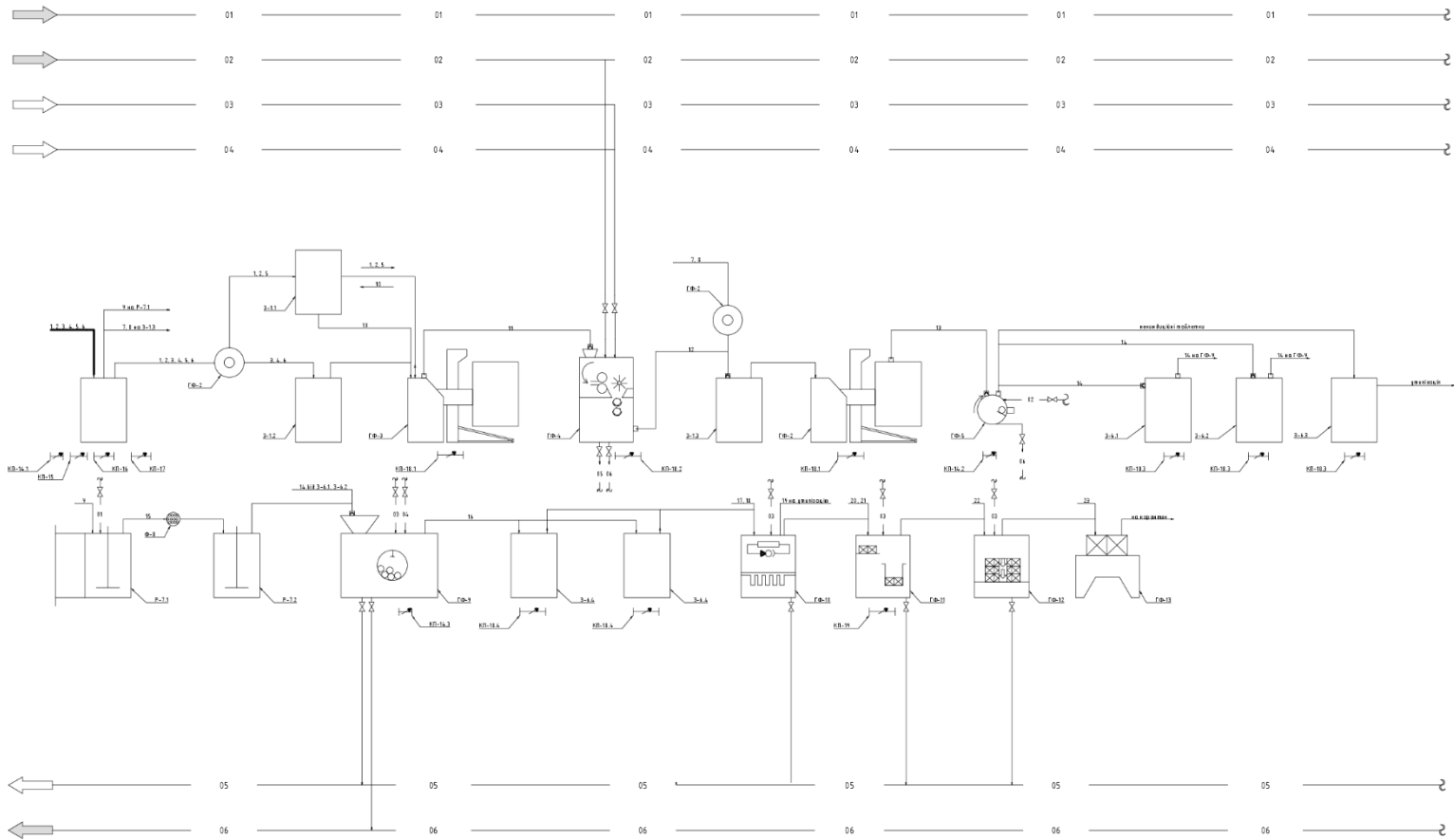
ГФ-11	Картонажний апарат	Картонажний апарат Uhlmann, тип С 130, для упаковки блістерів у картонні пачки. Розмір: (3100x1930x1500)мм. Максимальна виробнича потужність: 150 пачок на хвилину. Максимальний розмір пачки: (100x85x150)мм. Максимальна кількість блістерів у пачці: 10. Витрата стисненого повітря: 350 л/хв. Споживча потужність: 7 кВт Виробник: Uhlmann Pac-Systeme, Німеччина.	1	1000	AISI 304
ГФ-12	Машина для групування пачок	Машина для групування пачок термозбіжною плівкою Pester, тип Р 450. Розмір: (5000x1500x2200) мм. Максимальна виробнича потужність: 100 пачок на хвилину. Товщина плівки: 0,02 - 1,00 мм. Ширина пакування: 30 - 300мм. Витрата стисненого повітря: 290 л/хв. Споживча потужність: 16 кВт. Виробник: Emil Pester, Німеччина.	1	2320	AISI 304

КП-14	Ваги	Прецизійні настільні ваги Mettler Toledo, тип РВК989-А3. Розмір: (345x135x275) мм. Дискретність: 0,1 г. Діапазон вимірювання: від 0 до 3 кг. Точність вимірювання: ± 1 г. Виробник: Mettler Toledo, Швейцарія.	3	-	AISI 304
КП-15	Ваги	Прецизійні ваги Mettler Toledo, тип РВК989-АВ30 Розмір: (350x132x280)мм. Дискретність: 1 г. Діапазон вимірювання: від 0 до 30 кг. Точність вимірювання: від 0,05 кг до 5 кг = ± 1г; від 5 кг до 20 кг = ± 2г; від 20 кг до 30 кг = ± 3г. Виробник: Mettler Toledo, Швейцарія.	1	-	AISI 304
КП-16	Ваги	Прецизійні підлогові ваги Mettler Toledo, тип РВК989-СС300. Розмір: (800x130x600) мм. Дискретність: 20 г. Діапазон вимірювання: від 0 до 600 кг. Точність вимірювання: $\pm 0,1$кг. Виробник: Mettler Toledo, Швейцарія.	1	-	AISI 304

КП-17	Ваги	Палетні ваги ваги Mettler Toledo, тип РТА459-600Т. Розмір: (1260x78x600)мм. Дискретність: 200 г. Діапазон вимірювання: від 0 до 600 кг. Лінійність стандартна: 100 г. Точність вимірювання: ±0,1 кг. Виробник: Mettler Toledo, Швейцарія.	1	-	AISI 304
КП-18	Ваги	Низькопрофільні ваги Mettler Toledo, тип PUA579-E1500. Розмір: (1500x35x1250) мм. Дискретність: 500 г. Діапазон вимірювання: від 0 до 1500 кг. Лінійність стандартна: 200 г. Точність вимірювання: ±1,5 кг. Виробник: Mettler Toledo, Швейцарія.	4	-	AISI 304
КП-19	Ваги	Динамічні ваги WIROTEC OCS, тип НС-А для контролю ваги пачок з блістерами та інструкціями і відбракування пачок з невідповідною вагою. Розмір: (1710x900x1050) мм. Максимальна продуктивність: 600 шт/хв. Діапазон вимірювання: від 0,1 до 750 г. Дискретність: 0,01 г. Точність вимірювання:	1	250	AISI 304

		$\pm 0,01$ г. Споживча потужність: 0,8 кВт. Виробник: WIPOTEC OCS GmbH, Німеччина.			
--	--	--	--	--	--

Важливим елементом при візуалізації технологічних процесів є створення апаратурної схеми виробництва. На цьому етапі необхідно визначити послідовність роботи обладнання, зобразити затребувані потоки енергоресурсів і відходів. На рисунку 2.1 можна побачити графічне зображення технологічного процесу з усім необхідним обладнанням.



Таблиця умовних позначень		
Масштаб	Горизонт	Висота
1:1	Білий	Білий
1:2	Білий	Білий
1:3	Білий	Білий
1:4	Білий	Білий
1:5	Білий	Білий
1:6	Білий	Білий
1:7	Білий	Білий
1:8	Білий	Білий
1:9	Білий	Білий
1:10	Білий	Білий
1:11	Білий	Білий
1:12	Білий	Білий
1:13	Білий	Білий
1:14	Білий	Білий
1:15	Білий	Білий
1:16	Білий	Білий
1:17	Білий	Білий
1:18	Білий	Білий
1:19	Білий	Білий
1:20	Білий	Білий
1:21	Білий	Білий
1:22	Білий	Білий
1:23	Білий	Білий
1:24	Білий	Білий
1:25	Білий	Білий
1:26	Білий	Білий
1:27	Білий	Білий
1:28	Білий	Білий
1:29	Білий	Білий
1:30	Білий	Білий
1:31	Білий	Білий
1:32	Білий	Білий
1:33	Білий	Білий
1:34	Білий	Білий
1:35	Білий	Білий
1:36	Білий	Білий
1:37	Білий	Білий
1:38	Білий	Білий
1:39	Білий	Білий
1:40	Білий	Білий
1:41	Білий	Білий
1:42	Білий	Білий
1:43	Білий	Білий
1:44	Білий	Білий
1:45	Білий	Білий
1:46	Білий	Білий
1:47	Білий	Білий
1:48	Білий	Білий
1:49	Білий	Білий
1:50	Білий	Білий
1:51	Білий	Білий
1:52	Білий	Білий
1:53	Білий	Білий
1:54	Білий	Білий
1:55	Білий	Білий
1:56	Білий	Білий
1:57	Білий	Білий
1:58	Білий	Білий
1:59	Білий	Білий
1:60	Білий	Білий
1:61	Білий	Білий
1:62	Білий	Білий
1:63	Білий	Білий
1:64	Білий	Білий
1:65	Білий	Білий
1:66	Білий	Білий
1:67	Білий	Білий
1:68	Білий	Білий
1:69	Білий	Білий
1:70	Білий	Білий
1:71	Білий	Білий
1:72	Білий	Білий
1:73	Білий	Білий
1:74	Білий	Білий
1:75	Білий	Білий
1:76	Білий	Білий
1:77	Білий	Білий
1:78	Білий	Білий
1:79	Білий	Білий
1:80	Білий	Білий
1:81	Білий	Білий
1:82	Білий	Білий
1:83	Білий	Білий
1:84	Білий	Білий
1:85	Білий	Білий
1:86	Білий	Білий
1:87	Білий	Білий
1:88	Білий	Білий
1:89	Білий	Білий
1:90	Білий	Білий
1:91	Білий	Білий
1:92	Білий	Білий
1:93	Білий	Білий
1:94	Білий	Білий
1:95	Білий	Білий
1:96	Білий	Білий
1:97	Білий	Білий
1:98	Білий	Білий
1:99	Білий	Білий
1:100	Білий	Білий

Технічна характеристика
1. Виробництво таблеток ЦИТИЗИН-ДАРНИЦЯ, 5/0, по 1,5 мг
2. Форма випуску - інб. упак., блістер №100 (20*5)
3. Очисувальний об'єм серії: 105,25-106,06 кг

Перелік матеріалів, сировини			
Код	Назва	Виробник	Вимоги
1-1	30 фрак. на 150 м	1	1
1-2	Кальцій	1	1
1-3	Етанол 96% (для випуску)	1	1
1-4	Порошок для випуску	1	1
1-5	30 фрак. для випуску на 150 м	1	1
1-6	Порошок для випуску	1	1
1-7	Сито	2	1
1-8	Сито	1	1
1-9	Сито	1	1
1-10	Сито	1	1
1-11	Сито	1	1
1-12	Сито	1	1
1-13	Сито	1	1
1-14	Сито	1	1
1-15	Сито	1	1
1-16	Сито	1	1
1-17	Сито	1	1
1-18	Сито	1	1
1-19	Сито	1	1
1-20	Сито	1	1

Рисунок 2.1 Апаратурна схема виробництва таблеток Цитизин-Дарниця

2.2.3. Розрахунок часу технологічного процесу виробництва

Розрахунок часу технологічного процесу складається з суми витрачених годин на виконання кожної стадії виробництва. Для розрахунку часу проведення однієї стадії пропонується використовувати наступну формулу:

$$T = \frac{M}{Q} + T_p, \quad (2.2)$$

де T – час технологічного процесу виробництва (год);

M – кількість сировини або напівпродукту для обробки на одне обладнання;

Q – продуктивність однієї одиниці обладнання;

T_p – час, затрачений персоналом на підготовчі операції.

Час, який персонал використовує для підготовки до виконання операції технологічного процесу, не є однаковим, тому умовно приймаємо за 0,15 години. У випадках, коли продуктивність обладнання не залежить від ваги, кількості сировини або напівпродуктів, час роботи обладнання обґрунтовується вимогами технологічного процесу. Дані і результати розрахунків для однієї серії наведені у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Розрахунок часу технологічного процесу

Стадія технологічного процесу	Назва обладнання	Продуктивність	Кількість сировини або напівпродукту для обробки	Час роботи обладнання, год	Час процесу, год
Підготовка сировини	Ваги	0,1 годин на 1 компонент	6 компонентів	0,6	0,75
Змішування	Калібратор	300 кг/год	Суміш №1: 14,692 кг	0,05+0,23=0,28	1,05

	Змішувач	8 об/хв	Для таблетмаси: 69,406 кг	0,25+0,25+ 0,1=0,6	
	Ваги	0,02 годин на 1 зважуван ня		0,02	
Компактува ння і суха грануляція	Компактор	250 кг/год	83,604 кг	0,33	0,5
	Ваги	0,02 годин на 1 зважуван ня		0,02	
Опудрюван ня грануляту	Змішувач	8 об/хв	84,035 кг	0,1	0,28
	Ваги	0,02 годин на 1 зважуван ня		0,02	
	Калібратор	300 кг/год		0,01	
Таблетуван ня	Таблетпрес	270000 таблеток на годину	83,615 кг	3,22	3,45
	Ваги	0,02 годин на 1		0,08	

		зважуван ня			
Приготуван ня плівкового розчину	Реактори	10 об/хв	19,137 кг	1,2	1,35
Нанесення плівкової оболонки	Установка для нанесення покриття	80 мл розчину/х в	82,696 кг таблеток 19,137 кг плівкового розчину	4,38	5,57
	Ваги	0,02 годин на 1 зважуван ня	85,084 кг таблеток, вкритих оболонкою	0,04	
Фасування таблеток у блістери	Блістерна машина	120 блістерів на хвилину	42500 блістерів	5,95	6,45
Пакування блістерів у пачки	Картонажна машина	150 пачок на хвилину	8500 пачок	0,95	1,69
	Динамічні ваги	600 пачок на хвилину	8500 пачок	0,24	
Пакування пачок у коробки	Машина для	100 пачок на хвилину	8500 пачок з блістерами і інструкціями	1,43	3,33

	групування пачок	10 пачок на групуван ня			
	Пакувальни й стіл	0,5 коробок за хвилину	85 коробок	2,83	
Всього на 1 серію					24,42

2.3. Розрахунок регламентних норм витрат

Для розрахунку витрат електроенергії пропонується використовувати формулу 2.3.

$$E = P \cdot T , \quad (2.3)$$

де E – спожита електроенергія (кВт/год);

P – потужність обладнання (кВт);

T – час роботи обладнання (год).

Дані і результати розрахунку спожитої електроенергії для однієї серії наведені у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Розрахунок спожитої електроенергії

Назва апарату	Кількість	Потужність, кВт/год	Час роботи, год	Потреба на одну серію, кВт
Ваги	9	0,01*9=0,09	1,26	0,11
Калібратор	1	7,50	0,28+0,01=0,29	2,18
Змішувач	1	18,50	0,6+0,1=0,7	12,95
Компактор	1	33,00	0,33	10,89
Таблетпрес	1	18,50	3,22	59,57

Реактори	2	0,68*2=1,36	1,20	0,43
Установка для покриття таблеток	1	37,14	4,38	162,67
Блістерна машина	1	5,00	5,95	29,75
Картонажна машина	1	7,00	0,95	6,65
Динамічні ваги	1	0,80	0,24	0,19
Машина для групування пачок	1	16,00	1,43	22,88
Всього				308,27

Для розрахунку необхідної кількості води пропонується використовувати формулу 2.4.

$$V_{\text{води}} = Q_{\text{води}} \times T, \quad (2.4)$$

де $V_{\text{води}}$ – об'єм необхідної води для охолодження обладнання (л);

$Q_{\text{води}}$ – витрата води (л/год);

T – час роботи обладнання (год).

Дані і результати розрахунку спожитої води для однієї серії наведені у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

Назва апарату	Кількість	Витрата води, л/год	Час роботи, год	Потреба на одну серію, л
Компактор	1	250	0,33	82,5
Таблетпрес	1	250	3,22	805
Всього				887,5

Для розрахунку необхідної кількості стиснутого і очищеного повітря пропонується використовувати формулу 2.5.

$$V_{\text{повітря}} = Q_{\text{повітря}} \times T, \quad (2.5)$$

де $V_{\text{повітря}}$ – об'єм необхідного повітря (л);

$Q_{\text{повітря}}$ – витрата повітря (л/год);

T – час роботи обладнання (год).

Дані і результати розрахунку спожитого повітря для однієї серії наведені у таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

Розрахунок витрати повітря

Назва апарату	Кількість	Витрата		Час роботи, год	Потреба на одну серію, л	
		Стиснутого повітря, л/год	Очищеного повітря, л/год		Стиснутого повітря, л	Очищеного повітря, л
Компактор	1	50	-	0,33	16,5	-
Установка для	1	60	800	4,38	262,8	3504

нанесення покриття						
Блістерна машина	1	270	-	5,95	1606,5	-
Картонаж на машина	1	350	-	0,95	332,5	-
Машина для групуванн я пачок	1	290	-	1,43	414,7	-
Всього					2633	3504

2.4. Характеристика основного апарату роботи

Компактор Alexanderwerk, тип WP 200 Pharma – сучасний апарат, який експлуатується на виробничій ділянці ЦТЛЗ, що вирішує задачі компактування та сухої грануляції маси для таблетування. Етапи процесу, які відбуваються в даному компаторі:

1. Подача сировини. Для цієї операції використовується запатентована система Combi-Vent-Feeder, завдяки якій деаерація відбувається через бункер вентиляції, який за необхідності можна використовувати для повторного завантаження гранул невідповідного розміру. Візуалізація даної система зображена на рисунку 2.2;

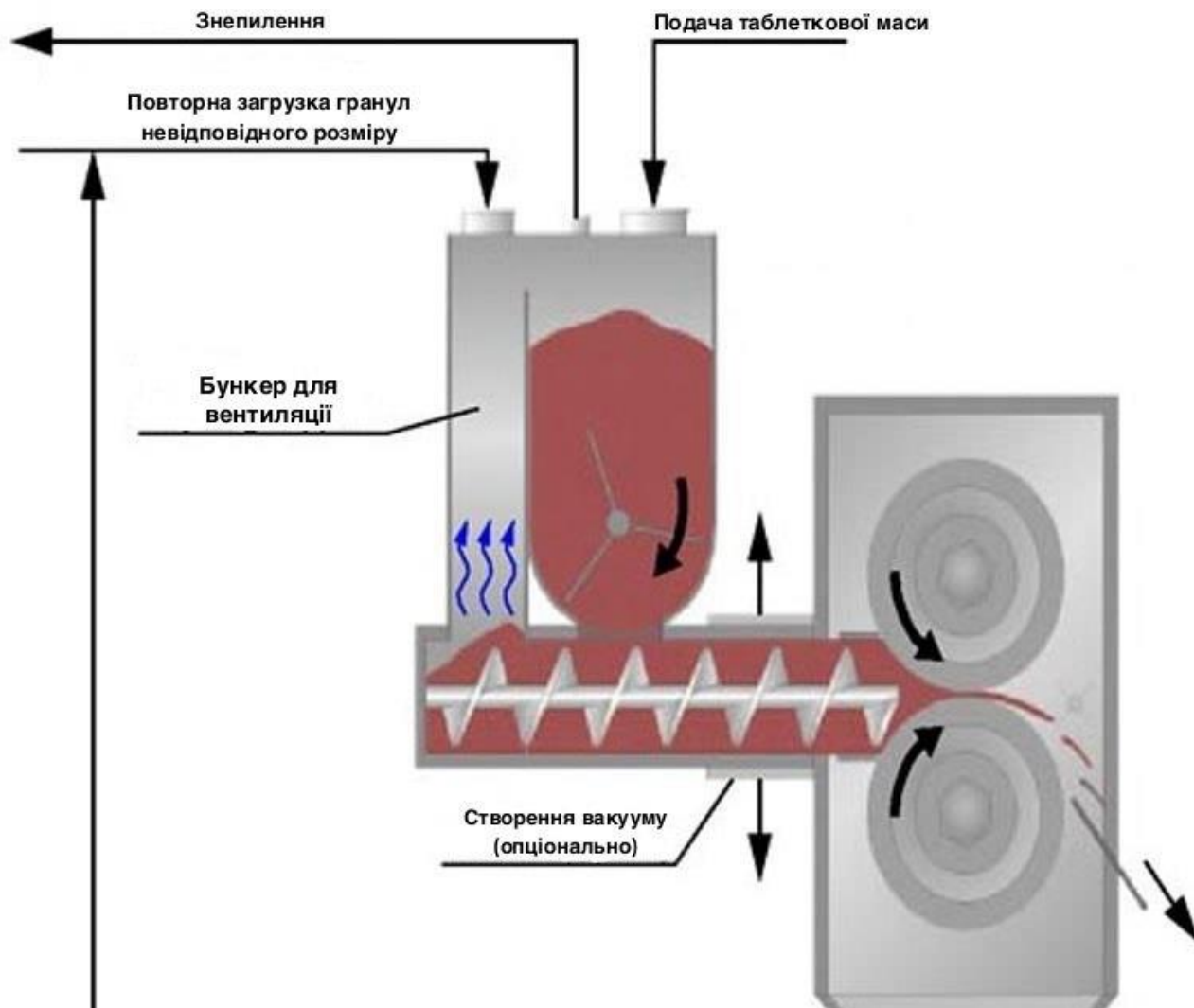


Рисунок 2.2 Принцип роботи системи Combi-Vent-Feeder

2. Вакуумування. Під'єднання вакуумної системи дозволяє уникнути великого налипання таблеткової маси на живильний шнек, що покращує подачу компонентів з низькою насипною щільністю;
3. Компактування. Цей процес відбувається завдяки вертикально встановленим роликам, які спресовують таблеткову масу під гідравлічним тиском. Товщина ущільненого матеріалу вимірюється положенням датчиків і підтримується постійною за допомогою блока управління зазорами між роликами;
4. Подрібнення. Ущільнений роликами матеріал подається пластинами на дробарку, яка скидає подрібнені частини на двоетапну грануляцію.

Також наявний порт для відбору проб пласту матеріалу після подрібнення;

5. Грануляція. Це кінцевий етап, який виконується на двох тонкодисперсних запатентованих роторних грануляторах у діагональному дизайні, який сприяє кращій подачі матеріалу. Пластини після дробарки перетираються на ситах грануляторів різних отворів – від більшого до меншого для покращення якості готових гранул.

На рисунку 2.3 можна побачити внутрішні складові компактора, а на рисунку 2.4 – його зовнішній вигляд.

- 1 – Бункер з мішалкою для подачі таблеткової маси
- 2 – Запатентована система Combi-Vent-Feeder
- 3 – Блок з живильним шнеком і вакуумною зоною
- 4 – Ролики для пресування
- 5 – Труба розподілу неущільненого матеріалу
- 6 – Дробарка
- 7 – Роторні гранулятори

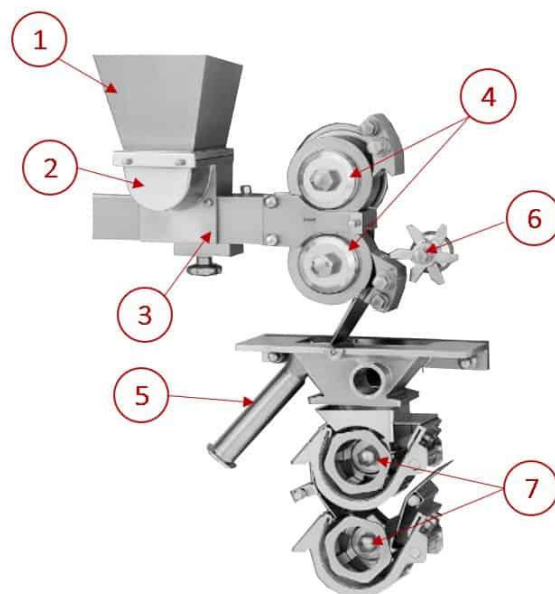


Рисунок 2.3 Складові компактора

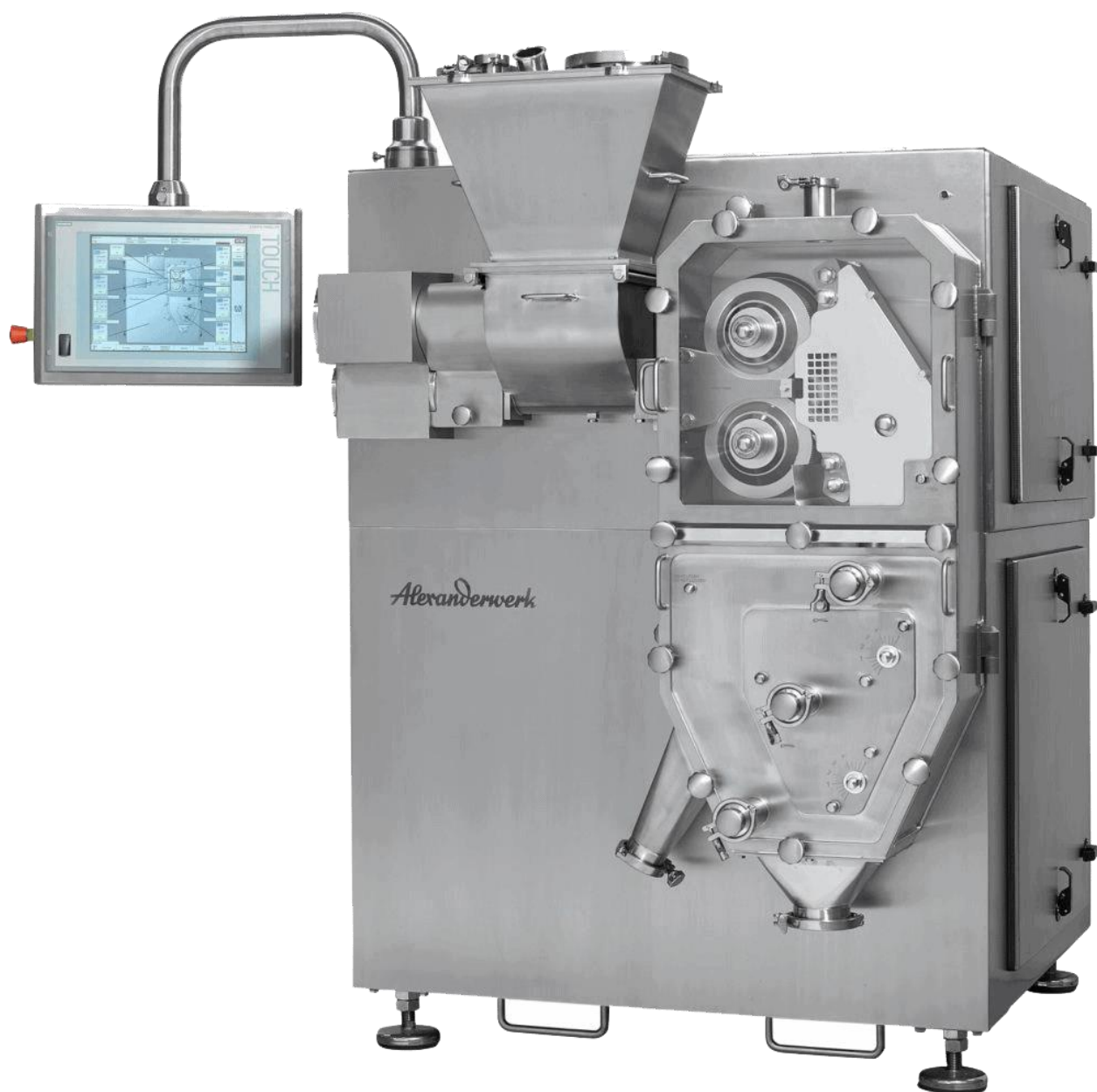


Рисунок 2.4 Компактор Alexanderwerk, тип WP 200 Pharma

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-XXXXXXXX-ХХХ- ХХ	Сторінка 01/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 пакувань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

РОЗДІЛ 3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

3.1. Характеристика готової продукції

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Цитизин – Дарниця представлені у дозуванні 1,5 мг.

Опис: круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, діаметром 5,5 мм, з гравіруванням на одній стороні таблетки, бежевого кольору. Середня маса становить 0,100 г.

Склад препарату наведений у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Склад препарату Цитизин – Дарниця

№	Найменування сировини	Код ЕС	Кількість за регламентом		Маса компонентів для отримання серії готового продукту без урахування втрат, кг
			мг	%	
1	Цитизин	207- 616-0	1.50	1,50	1,275
2	Целюлоза порошкоподібна	232- 674-9	66,45	62,37	53,016
3	Кальцію сульфат дигідрат	231- 900-3	26,15	31,19	26,513
4	Кремнію диоксид колоїдний безводний	231- 545-4	1,95	0,97%	0,823
5	Магнію стеарат	209- 150-3	0,95	0,97%	0,823
6	Опадрай II 85G коричневий	-	3,00	3,00	2,550

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-ХХХХХХХХ-ХХХ- ХХ	Сторінка 02/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 паковань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

7	Вода очищена	-	Видаляється під час виробничого процесу	14,45	
Всього			100	100	99,4500

Компоненти плівкового покриття опадрай II коричневий 85G 26500: частково гідролізований полівініловий спирт, титану діоксид (E171), макрогол 4000, лецитин, тальк, заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172), заліза оксид чорний (E 172).

Таблетки розфасовані у блістери, №100 (20*5).

Фармакологічні властивості:

1. Механізм дії. Діюча речовина – цитизин – це алкалоїд, який екстрагують з насіння рослини золотий дощ (Cytisus Laburnum). Через схожу хімічну структуру з нікотинном, цитизин діє у ролі часткового агоністу і може вибірково зв’язуватись з нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами, завдяки чому нікотин не може приєднатись до цих рецепторів, що дає позитивний ефект у лікуванні тютюнової залежності.

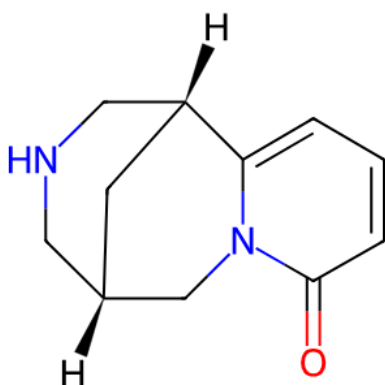


Рисунок. 3.1 Цитизин

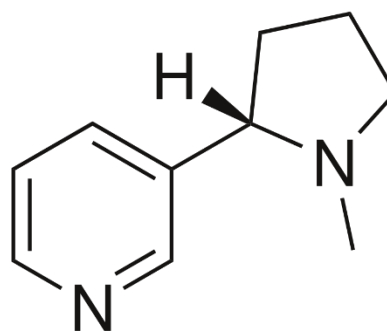


Рисунок 3.2 Нікотин

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-ХХХХХХХХ-ХХХ- ХХ	Сторінка 03/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 пакувань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

2. Фармакодинаміка. Терапевтичний ефект зумовлений схожістю з дією нікотину на організм, але зі значно меншою токсичністю. Відповідними реакціями на потрапляння цього алкалоїду у кровоток є збільшення артеріального тиску, збудження дихального центру, виділення адреналіну наднирковими залозами.

3. Фармакокінетика. Максимальна концентрація у плазмі крові становить 15,55 нг/мл і досягається впродовж 0,92 год.. Цитизин не метаболізується в організмі та виводиться переважно у первісному стані. Близько двох третин отриманої дози виділяється нирками протягом доби. Час, за який концентрація речовини зменшується вдвічі, становить 4 години. В середньому цитизин залишається в організмі людини близько 6 годин.

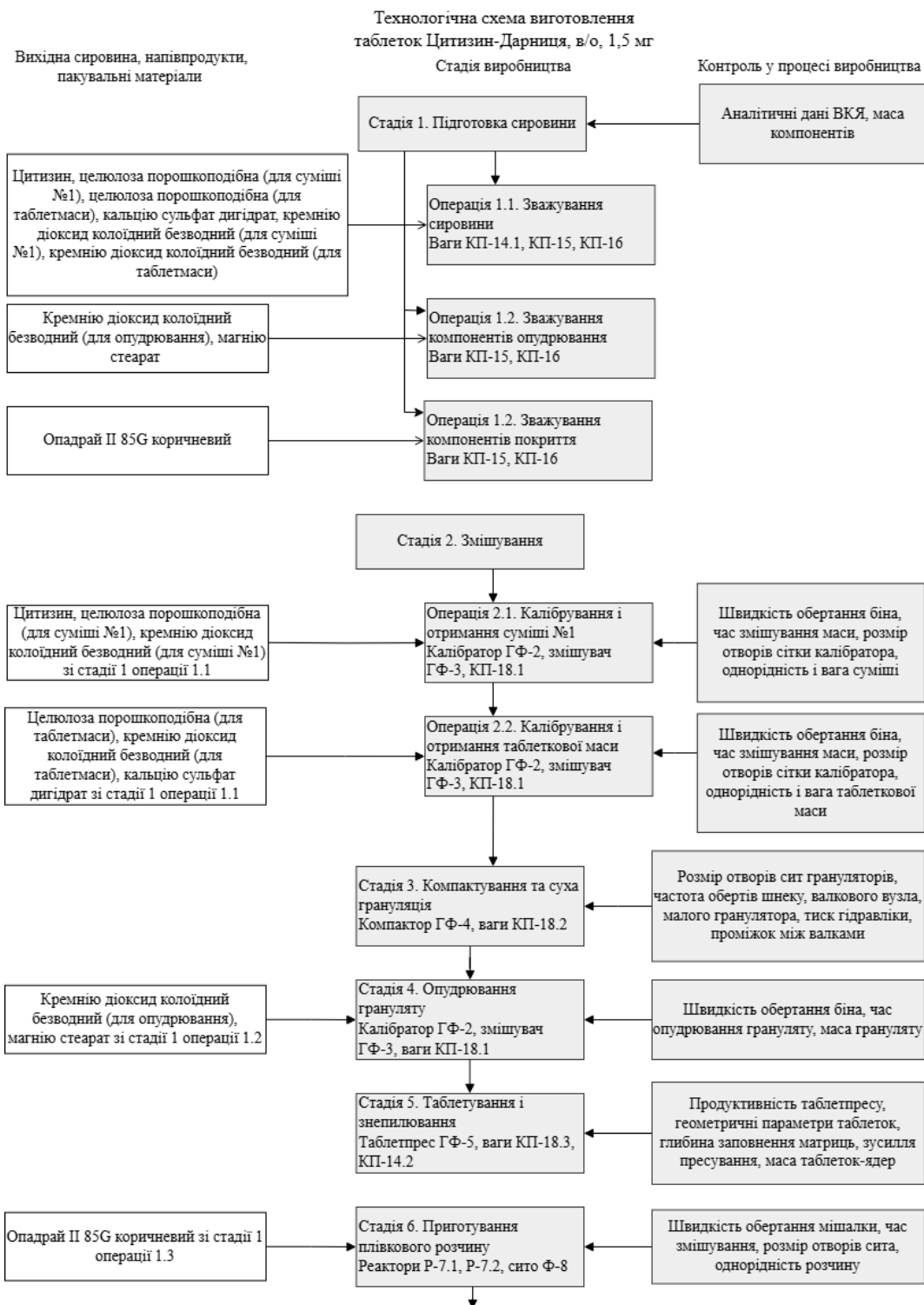
Основне призначення лікарського засобу – це лікування тютюнової залежності в якості одного з елементів комплексної терапії.

Термін придатності: 2 роки.

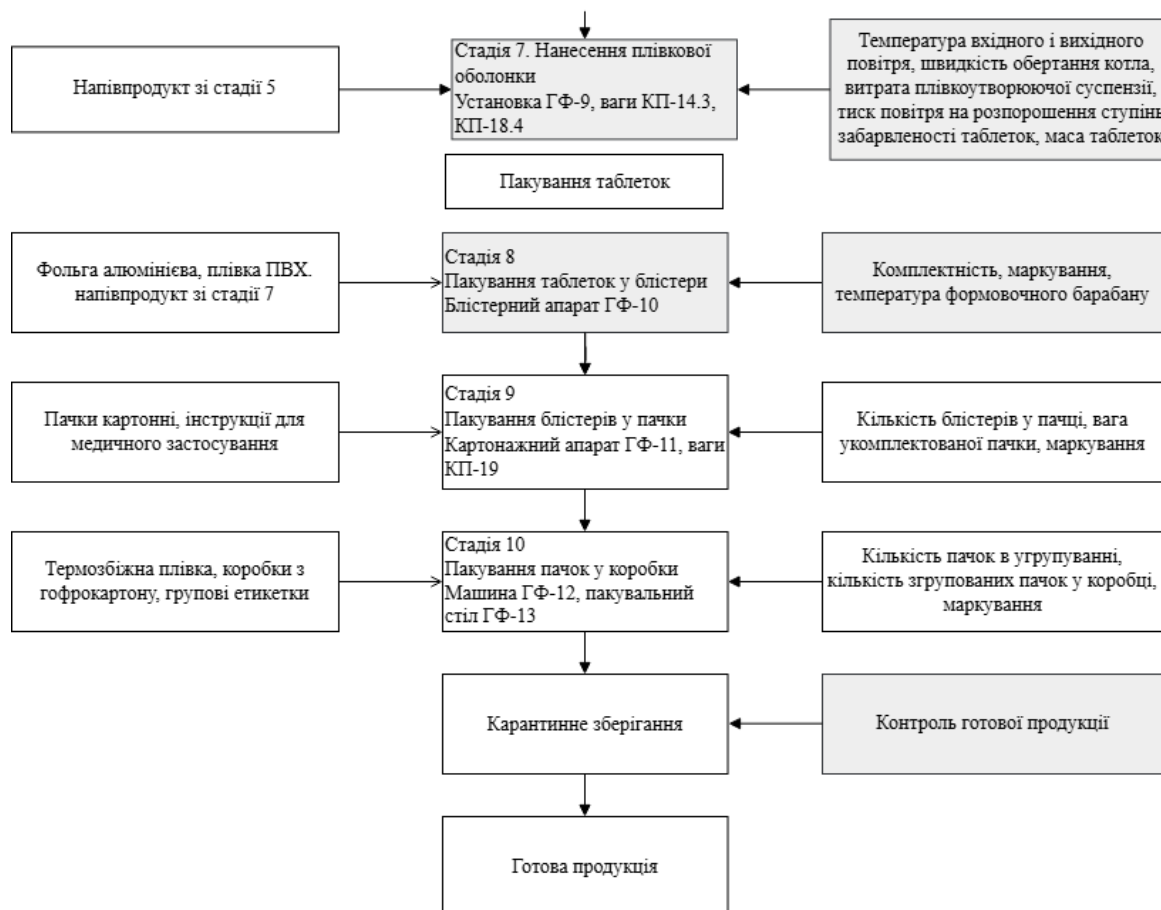
3.2. Схеми виробництва

Виробництво таблеток цитизину на ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця”” не передбачає безпосередній синтез АФІ або допоміжних речовин. Таким чином, технологічна схема виробництва не включатиме хімічну або біологічну схеми. Технологічний процес представлений у 10 стадій, з яких 8 мають статус критичних, тобто потребують особливого контролю, і зафарбовані сірим кольором.

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-XXXXXXX-ХХХ- ХХ	Сторінка 04/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 пакувань №100	Номер серії: UA/2537/01/01



ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-XXXXXXX-ХХХ- ХХ	Сторінка 05/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 пакувань №100	Номер серії: UA/2537/01/01



3.3. Короткий опис технології одержання препарату

Перед початком кожної операції техніки-технологи повинні бути підготовлені до роботи відповідно СОП “ Підготовка персоналу до роботи у приміщеннях класу D ”. Перед початком зміни техніки-технологи повинні отримати від майстра змінне завдання для виконання певної стадії виробництва серії препарату і ПВ/ТІ. У разі виникнення відхилень від нормативних параметрів і вимог ПВ/ТІ техніки-технологи несуть відповідальність за своєчасне повідомлення про невідповідність і передачу ПВ/ТІ майстру, начальнику відділення. Майстер, начальник відділення несуть відповідальність

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-ХХХХХХХ-ХХХ- ХХ	Сторінка 06/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 паковань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

за прийняття рішень щодо невідповідності, яка з'явилась, згідно з інструкції “Управління невідповідностями”.

Повна комплектація досьє серії:

1. Протокол виробництва/Технологічна інструкція (ПВ/ТІ);
2. Протоколи очистки приміщення;
3. Протоколи очистки обладнання;
4. Протоколи відбору проб;
5. Протоколи СІР/СІР операцій;
6. Роздруківки з моніторингу параметрів роботи системи кондиціювання ЧП;
7. Аналітичні листи на сировину з дозволом на виробництво;
8. Протоколи результатів міжопераційного контролю;
9. Роздруковані чеки in-line контролю з обладнання.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Операція 1.1 Зважування сировини. Технік-технолог наважки отримує у майстра необхідні аналітичні листи на сировину від ВКЯ на такі компоненти: цитизин, целюлоза порошкоподібна, кальцію сульфат дигідрат, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, опадрай II 85G коричневий. Далі він перевіряє підготовку приміщення формування наважки; проводить необхідні розрахунки для формування наважки; перевіряє чистоту і працездатність ваг; візуально перевіряє якість зважувальної сировини. На вагах КП-14.1 у приміщенні №214 проводить зважування цитизину; на вагах КП-15, КП-16, КП-17 у приміщеннях №213 та №212 проводить зважування целюлози порошкоподібної (для суміші №1 і таблетмаси), кальцію сульфат дигідрату, кремнію діоксиду колоїдного безводного (для суміші №1, таблетмаси).

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-XXXXXXXX-ХХХ- ХХ	Сторінка 07/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 паковань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

Сформовані наважки транспортувати у приміщення №215. Після зважування кожного компонента проводиться очистка обладнання і ламінарної зони, а після зважування діючої речовини проводиться щоденна очистка приміщення або генеральна, якщо наприкінці робочої зміни.

Операція 1.2 Зважування компонентів опудрювання. Технік технолог наважки перевіряє підготовку приміщення; розраховує необхідну кількість кремнію діоксиду колоїдного безводного (для опудрювання), магнію стеарату відповідно до теоретичної і фактичної маси отриманого грануляту; перевіряє працездатність ваг; візуально перевіряє якість сировини. На вагах КП-15 або КП-16 у приміщенні №213 проводиться відважування розрахованої кількості кремнію діоксиду колоїдного безводного (для опудрювання), магнію стеарату. Сформовані наважки транспортувати у приміщення №215. Після зважування проводиться очистка обладнання і щоденна очистка приміщення або генеральна, якщо наприкінці робочої зміни.

Операція 1.3 Зважування компонентів покриття. Технік технолог наважки перевіряє підготовку приміщення; розраховує необхідну кількість опадраю ІІ 85G коричневого відповідно до теоретичної і фактичної маси отриманих таблеток-ядер; перевіряє працездатність ваг; візуально перевіряє якість сировини. На вагах КП-15 або КП-16 у приміщенні №213 проводиться відважування розрахованої кількості опадраю ІІ 85G коричневого. Сформовані наважки транспортувати у приміщення №215. Після зважування проводиться очистка обладнання і щоденна очистка приміщення або генеральна, якщо наприкінці робочої зміни.

Стадія 2. Змішування.

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-ХХХХХХХ-ХХХ- ХХ	Сторінка 08/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 паковань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

Операція 2.1 Калібрування і отримання суміші №1. Технік-технолог приготування таблеткової маси перевіряє підготовку приміщення №225, чистоту калібратора ГФ-2, змішувача ГФ-3 і вагів КП-18.1 їх працездатність; з приміщення №219 транспортує бін 3-1.1, а з приміщення №215 транспортує сформовану наважку. Над біном встановлюється калібратор. Вручну проводиться завантаження у калібратор целюлози попошкоподібної (для суміші №1), цитизину і кремнію діоксиду колоїдного безводного (для суміші №1). Бін з прокаліброваними компонентами встановлюється на змішувач ГФ-3, на панелі управління вмикається необхідна швидкість обертання біну. Після закінчення змішування бін від'єднати від змішувача.

Операція 2.2 Калібрування і отримання таблеткової маси. З приміщення №219 транспортує бін 3-1.2. і встановити на стійку змішувача. Вручну провести завантаження у бін через калібратор целюлозу порошкоподібну (для таблетмаси), кальцію фосфат дигідрату, кремнію діоксиду колоїдного безводного (для таблетмаси). Встановити на підйомну колону бін 3-1.1 і відвантажити суміш №1 у бін 3-1.2. Встановити на змішувач ГФ-3 бін 3-1.2, на панелі управління вмикається необхідна швидкість обертання біну. Після закінчення змішування бін від'єднати від змішувача і встановити на ваги КП-18.1. По завершенні зважування пустий бін 3-1.1 транспортувати у приміщення №218 для очищення. Ємність 3-1.2 транспортувати у приміщення №224. Провести очистку обладнання і щоденну очистку приміщення або генеральну, якщо наприкінці робочої зміни.

Стадія 3. Компактування та суха грануляція. Технік-технолог перевіряє підготовку приміщення №224, чистоту компактора ГФ-4, вагів КП-18.2 і їх працездатність. З приміщення №219 транспортує бін 3-1.3. На компакторі ГФ-4

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-XXXXXXXX-ХХХ- ХХ	Сторінка 09/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 паковань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

технік-технолог задає регульовані параметри проведення процесу компактування і грануляції. За допомогою пневматичного конвейера подається маса з ємності 3-1.2 до бункера компактора, а отриманий гранулят – до пустого біна 3-1.3. Бін з гранулятом зважити на вагах КП-18.2. Збірник з гранулятом транспортувати до приміщення №225. Бін 3-1.2 транспортувати до приміщення №218 для очищення. Після закінчення операції провести очистку обладнання і щоденну очистку приміщення або генеральну, якщо наприкінці робочої зміни.

Стадія 4. Опудрювання грануляту. Технік-технолог перевіряє підготовку приміщення №225, чистоту змішувача ГФ-3, калібратора ГФ-2 і вагів КП-18.1. Далі встановлює ємність з гранулятом до стійки змішувача, вручну завантажує у бін з гранулятом 3-1.3 через калібратор наважку магнію стеарату і кремнію діоксиду колоїдного безводного (для опудрювання). На панелі управління вмикається необхідна швидкість обертання біну. Після закінчення змішування бін від'єднати від змішувача і встановити на ваги КП-18.1. По завершенні зважування, бін з опудреним гранулятом транспортувати до приміщення №236. Провести очистку обладнання і щоденну очистку приміщення або генеральну, якщо наприкінці робочої зміни.

Стадія 5. Таблетування і знепилення. Технік-технолог таблетування перевіряє підготовку приміщення №236, чистоту таблетпресу ГФ-5, вагів КП-18.3, КП-14.2 і їх працездатність. Перевірити підключення зепилувача, металодетектора, вакуумного насосу. З приміщення №220 транспортувати бін 3-6.1, 3-6.2 і 3-6.3 для таблеток у приміщення №236. За допомогою вакуумного насосу провести подачу опудреного грануляту до таблетпресу, а до вихідного жолоба під'єднати конвеєр для подачі кондиційних таблеток у 3-6.1, 3-6.2 ; некондиційні таблетки подаються у 3-6.3. На панелі управління ГФ-5 встановити

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-ХХХХХХХ-ХХХ- ХХ	Сторінка 10/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 паковань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

необхідні параметри. Відбор проб проводити в окрему ємність раз на 1000 таблеток. Таблетки для валідаційних випробувань зважити на вагах КП-14.2 і транспортувати у приміщенні №249. Провести зважування ємностей з кондиційними і некондиційними таблетками на вагах КП-18.3. Ємність 3-6.3 з некондиційними таблетками транспортувати у приміщення №238 для подальшої утилізації. Ємність 3-6.1, 3-6.2 з кондиційними таблетками транспортувати до приміщення №222. Провести очистку обладнання і щоденну очистку приміщення або генеральну, якщо наприкінці робочої зміни.

Стадія 6. Приготування плівкового розчину. Технік-технолог перевіряю підготовку приміщення №222, чистоту мобільних реакторів, сита, машини для нанесення покриття. З приміщення №215 доставити наважку опадраю коричневого. Залити в реактор Р-7.1 необхідну кількість води, при постійному перемішуванні на невисоких оборотах мішалки для уникнення спінування, подавати опадрай. Перемішувати до повної гомогенізації. Отриманий розчин профільтрувати через сито Ф-8 у реактор Р-7.2. Провести очистку обладнання і щоденну очистку приміщення або генеральну, якщо наприкінці робочої зміни.

Стадія 7. Нанесення плівкової оболонки. Доставити у приміщення №222 чистий бін 3-6.4, 3-6.5 з приміщення №220. Перевірити працездатність вагів КП-18.4, КП-14.3. На панелі управління машини для нанесення покриття ГФ-9 встановити необхідні параметри для проведення процесу покриття. Заповнити подачу плівкового розчину у форсунки з реактора Р-7.2. Плівковий розчин постійно перемішується мішалкою на низьких обертах для уникнення піноутворення. За допомоги вакуумного насоса завантажити у котел ГФ-9 таблетки-ядра з біну 3-6.1. У процесі покриття здійснювати контроль зовнішнього вигляду талетки (круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-XXXXXXXX-ХХХ- ХХ	Сторінка 11/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 пакувань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

бежевого кольору, з гравіруванням на одній стороні) і масу таблетки. Після подачі визначеної кількості розчину і досягнення середньої маси таблетки і подачі визначеної кількості розчину, знизити швидкість обертання котла і охолодити вкриті таблетки. Повторити операцію для залишку таблеток-ядер з ємності 3-6.2. Напівпродукт вивантажити у ємності 3-6.4, 3-6.5 і відібрати необхідну кількість таблеток для валідаційних проб і ВКЯ в окремі ємності. Зважити ємності з таблетками на вагах КП-14.3 і транспортувати: ємності з таблеткам для валідаційних проб у приміщення №249; ємності з таблетками для ВКЯ віднести до майстра. Бін 3-6.4, 3-6.5 з таблетками, вкритими оболонкою, зважити на вагах КП-18.4 і транспортувати у приміщення №237. Провести очистку обладнання і щоденну очистку приміщення або генеральну, якщо наприкінці робочої зміни. Після отримання дозволу на фасування таблеток, бін 3-6.4, 3-6.5 транспортувати у приміщення №243.

Стадія 8. Пакування таблеток у блістери. Технік-технолог фасування перевіряє чистоту приміщення №243 і блістерного апарату ГФ-10. З приміщення №241 транспортувати необхідну кількість плівки ПВХ і фольги алюмінієвої. Підготувати ГФ-10 до роботи. Бін 3-6.4, 3-6.5 встановити на підйомну колону і запустити апарат ГФ-10. Під час виконання операції проводити візуальний контроль блістерів, комплектності заповнення, маркування.

Стадія 9. Пакування блістерів у пачки. Техніку-технологу перевірити чистоту приміщення №245, картонажного апарату ГФ-11 і динамічних вагів КП-19. З приміщення №241 транспортувати необхідну кількість картонних пачок, інструкцій для медичного застосування. Підготувати картонажний апарат і динамічні ваги до роботи. Під час виконання операції на динамічних вагах контролювати правильність маркування пачок. Контроль комплектності і виявлення браку проводиться за допомогою динамічних вагів КП-19.

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-ХХХХХХХ-ХХХ- ХХ	Сторінка 12/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 пакувань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

Стадія 10. Пакування пачок у коробки. Техніку-технологу перевірити чистоту машини для групування пачок ГФ-12, пакувального стола ГФ-13. З приміщення №241 транспортувати необхідну кількість коробок з гофрокартону і тер мозбіжної плівки. Підготувати машину ГФ-12 до роботи. Під час виконання операції проводити контроль на правильність маркування, кількості пачок в угрупованні і в коробках. Укомплектовані коробки транспортувати у приміщення 246 для подальшого карантинного зберігання.

3.4. Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва

Санітарно-гігієнічна підготовка виробництва являється невід’ємної частиною робочого процесу відповідно до GMP, опис якої наведений у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Опис санітарно – гігієнічної підготовки виробництва

Назва об’єкту підготовки	Відповідність вимогам	Контроль
Повітря	СОП «Порядок підготовки повітря до чистих приміщень»	СОП «Порядок проведення контролю вмісту мікроорганізмів у повітрі чистих приміщень»
Приміщення	СОП ««Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництві	СОП «Порядок проведення контролю вмісту мікроорганізмів на робочих поверхнях»

	нестерильних лікарських засобів.» СОП «Порядок щоденної підготовки приміщень класу D» СОП «Порядок генеральної підготовки приміщень класу D» СОП «Експлуатація та очищення виділеної зони із зосередженим припливом повітря»	
Обладнання	СОП «Підготовка, експлуатація та очищення робочого обладнання» СОП «Підготовка, експлуатація та очищення допоміжного обладнання» СОП «Підготовка і зберігання матеріалів та інвентарю для прибирання»	СОП «Порядок проведення контролю вмісту мікроорганізмів на робочому обладнанні»
Персонал	СОП «Підготовка персоналу до роботи у приміщеннях класу D»	СОП «Порядок проведення контролю вмісту мікроорганізмів

	Інструкції з охорони праці для персоналу ЦТЛЗ.	на поверхні технологічного одягу»
Технологічний одяг	СОП «Порядок підготовки технологічного одягу»	
Система підготовки води	СОП «Методи і порядок санації систем підготовки води»	СОП «Порядок проведення контролю вмісту мікроорганізмів у воді»
Приготування та застосування дезінфікуючих розчинів	СОП «Порядок приготування мийних і дезінфікуючих розчинів» СОП «Порядок проведення дезінфекції приміщення, обладнання»	СОП «Перелік норм витрат дезінфікуючого розчину»

Результати мікробіологічного контролю фіксуються у протоколах санітарної підготовки допоміжних і основних виробничих приміщень.

3.5. Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу

Супровідна документація необхідний для того, щоб забезпечити контроль та відповідність технологічного процесу виготовлення таблеток вимогам належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice - GMP). Зокрема це робить можливим:

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-ХХХХХХХХ-ХХХ- ХХ	Сторінка 15/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 пакувань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

1. Протокол виробництва / технологічна інструкція (ПВ/ТІ)
2. Протокол санітарної підготовки основних і допоміжних виробничих приміщень
3. Протокол очищення основного і допоміжного обладнання
4. Етикетки ідентифікації приміщень і обладнання
5. СОП “Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництві нестерильних лікарських засобів”
6. СОП “Підготовка персоналу до роботи у приміщеннях класу D”
7. СОП “Щоденна підготовка приміщення класу D”
8. СОП “Генеральна підготовка приміщення класу D”
9. СОП “Експлуатація і очищення зони з зосередженим припливом повітря”
10. СОП з експлуатації і очищення основного і допоміжного обладнання
11. СОП “Правила маркування і порядок роботи з ідентифікаційними етикетками”
12. СОП “Порядок роботи ідентифікації сировини і напівпродукту”
13. СОП “Замовлення сировини зі складу”
14. СОП “Отримання і зберігання сировини у ЦТЛЗ”
15. СОП “Визначення зовнішнього вигляду таблеток”
16. СОП “Визначення розпадання таблеток і капсул на приладі ERWEKA”
17. СОП “Визначення стійкості таблеток до роздавлювання”
18. СОП “Визначення маси таблеток в процесі таблетування і нанесення покриття”
19. СОП “Визначення геометричних параметрів таблеток”
20. СОП “Утилізація відходів”
21. СОП “Відбір проб нерозфасованої продукції”

ПрАТ “Фармацевтична фірма “Дарниця””	ВР до ТхР ХХ-ХХХХХХХ-ХХХ- ХХ	Сторінка 16/24
Цех твердих лікарських засобів	Цитизин – Дарниця таблетки в/о по 1,5 мг	Код АТХ: N07BA04
	Розмір серії: 8500 паковань №100	Номер серії: UA/2537/01/01

22.Інструкція з охорони праці для техніка-технолога наважки

23.Інструкція з охорони праці для техніка-технолога приготування
таблеткової маси.

24.Інструкція з охорони праці для техніка-технолога таблетування

25.Інструкція з охорони праці для техніка-технолога фасування

26.Інструкція з охорони праці для допоміжного персоналу

27.Інструкція з охорони праці по роботі з отруйними, сильнодіючими
речовинами

28.Інструкція з охорони праці щодо попередження пилеутворення

29.Інструкція “Управління невідповідностями”

30.Інструкція зберігання розфасованої продукції у зоні карантину

31.Інструкція зберігання готової продукції

3.6. Контроль сировини, яка використовується у виробництві

Замовлення сировини для потреб виробничого процесу, процедура його отримання і зберігання у ЦТЛЗ проводиться відповідно до СОП “Замовлення сировини зі складу” і СОП “Отримання і зберігання сировини у ЦТЛЗ”.

Таблиця 3.3

Контроль сировини

Найменування	Код	МКЯ	№ серії (партії)	Протокол аналізу ВКЯ	
				№	Дата видачі
Цитизин	225972	СПЦ-СР- 14	229183001А	206/13	10.09.2024

Целюлоза порошкоподібна	541693	СПЦ-СР- 34	251763841В	209/11	12.09.2024
Кальцію сульфат дигідрат	317941	СПЦ-СР- 51	214813002К	210/10	15.09.2024
Кремнію диоксид колоїдний безводний	346881	СПЦ-СР- 31	19178660DA	117/09	08.09.2024
Магнію стеарат	722551	СПЦ-СР- 18	30019324LA	216/20	03.09.2024
Опадрай II 85G коричневий	935964	СПЦ-СР- 29	178003112М	204/26	11.09.2024

3.7. Підготовка приміщень до роботи

Схема підготовки приміщень до роботи представлена у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Підготовка приміщень

Відбувається перехід з іншого препарату ☐ Так ☐ Ні (_____ назва препарату _____)				
Підготовку приміщень провести відповідно до графіка прибирань згідно з вимогами СОП “Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництві нестерильних лікарських засобів”				
Приготування дезінфікуючих розчинів провести згідно СОП «Порядок приготування мийних і дезінфікуючих розчинів»				
Номер за схемою	Назва приміщення	Дата, зміна	Вид прибирання	Прізвище Підпис виконавця
207	Санпропускник		☐ Щоденне	

			☐ Генеральне	
208	Кімната майстрів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
209	Санпропускник		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
210	Приміщення повернення/видачі сировини		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
211	Приміщення розтарювання сировини		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
212	Приміщення зберігання сировини		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
213	Приміщення формування наважок		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
214	Приміщення формування наважок		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
215	Приміщення зберігання наважок		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
218	Приміщення миття бінів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
219	Приміщення зберігання бінів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
220	Приміщення зберігання бінів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
221	Приміщення миття бінів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
222	Приміщення нанесення плівкового покриття		☐ Щоденне ☐ Генеральне	

223	Приміщення зберігання допоміжних матеріалів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
224	Приміщення компактування		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
225	Приміщення приготування таблеткової маси		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
226	Приміщення приготування дезінфікуючих розчинів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
227	Мийка		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
229	Приміщення зберігання піддонів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
230	Приміщення зберігання допоміжних матеріалів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
231	Коридор		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
232	Коридор		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
233	Коридор		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
234	Мийка		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
235	Приміщення зберігання допоміжних матеріалів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
236	Приміщення таблетування		☐ Щоденне ☐ Генеральне	

237	Приміщення зберігання нерозфасованої продукції		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
238	Приміщення зберігання некондиційної продукції		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
239	Коридор		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
240	Коридор		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
241	Приміщення зберігання пакувальних матеріалів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
242	Приміщення зберігання допоміжного обладнання		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
243	Приміщення фасування у блістер		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
245	Приміщення фасування		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
246	Приміщення карантинного зберігання		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
247	Приміщення зберігання готової продукції		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
248	Приміщення тимчасового зберігання відходів		☐ Щоденне ☐ Генеральне	
249	Лабораторія		☐ Щоденне	

			☐ Генеральне	
Зробити записи в графу “Прибирання”.				
Заповнити ідентифікаційні картки “ Приміщення оброблено ” згідно з СОП “Правила маркування і порядок роботи з ідентифікаційними етикетками”				
МБК проведено ☐ Так ☐ Ні Протокол аналізу				
від «__» _____ 202__р.				
Заповнити ідентифікаційні етикетки « Приміщення в роботі »				
Майстер _____ / _____ / Дата _____				

3.8. Підготовка обладнання та очистка обладнання після роботи

Схеми підготовки обладнання та його очистка представлена у таблицях 3.5 та 3.6.

Таблиця 3.5

Підготовка обладнання

Виконав: технік-технолог _____ / _____		Дата _____
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	
Перевірив: майстер _____ / _____		
Виконав: технік _____ / _____		Дата _____
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	
Перевірив: майстер _____ / _____		
Використовувати (відповідну) інструкцію з охорони праці		
Використовувати СОП “Правила маркування і порядок роботи з ідентифікаційними етикетками”		
Використовувати (відповідну) СОП «Підготовка, експлуатація та очищення робочого обладнання»		
Використовувати (відповідну) СОП «Підготовка, експлуатація та очищення допоміжного обладнання»		

Порядок роботи		Підпис виконавця
Відбувається перехід з іншого препарату ☐ Так(_____) Ні		
Перед початком роботи першої зміни перевірити працездатність та цілісність систем вентиляції, кондиціонування, контролю температури/вологості. Результат перевірки: готовність ☐ Так Ні		
Підготувати до експлуатації наступне обладнання:		
Ваги	☐ КП-14.1 ☐ КП-14.2 ☐ КП-15 ☐ КП-16 ☐ КП-17 ☐ КП-18.1 ☐ КП-18.2 ☐ КП-18.3 ☐ КП-18.4 ☐ КП-19	
Збірник	☐ 3-1.1 ☐ 3-1.2 ☐ 3-1.3 ☐ 3-6.1 ☐ 3-6.2 ☐ 3-6.3 ☐ 3-6.4 ☐ 3-6.5	
Калібратор	☐ ГФ-2	
Змішувач	☐ ГФ-3	

Компактор	☐ ГФ-4	
Таблетпрес	☐ ГФ-5	
Реактор	☐ Р-7.1 ☐ Р-7.2	
Сито	☐ Ф-8	
Установка для нанесення покриття	☐ ГФ-9	
Блістерний апарат	☐ ГФ-10	
Картонажний апарат	☐ ГФ-11	
Машина для групування пачок	☐ ГФ-12	
Пакувальний стіл	☐ ГФ-13	
Після проведення підготовки обладнання заповнити ідентифікаційні етикетки “Приміщення в роботі”		

Таблиця 3.6

Очистка обладнання

Виконавці: технік-технолог _____ / _____		Дата _____
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	
Перевірив: майстер _____ / _____		
Використовувати (відповідну) інструкцію з охорони праці		
Використовувати СОП “Правила маркування і порядок роботи з ідентифікаційними етикетками”		
Використовувати (відповідну) СОП «Підготовка, експлуатація та очищення робочого обладнання»		
Використовувати (відповідну) СОП «Підготовка, експлуатація та очищення допоміжного обладнання»		
Використовувати СОП «Порядок проведення дезінфекції приміщення, обладнання»		

Порядок роботи		Підпис виконавця
Відбувається перехід з іншого препарату: ☐ Так(_____) ☐ Ні		
У випадку, якщо відбувається перехід роботи з іншого препарату, або даний препарат є останнім на зміні, провести очистку наступного обладнання:		
Ваги	☐ КП-14.1 ☐ КП-14.2 ☐ КП-15 ☐ КП-16 ☐ КП-17 ☐ КП-18.1 ☐ КП-18.2 ☐ КП-18.3 ☐ КП-18.4 ☐ КП-19	
Збірник	☐ 3-1.1 ☐ 3-1.2 ☐ 3-1.3 ☐ 3-6.1 ☐ 3-6.2 ☐ 3-6.3 ☐ 3-6.4 ☐ 3-6.5	
Калібратор	☐ ГФ-2	
Змішувач	☐ ГФ-3	
Компактор	☐ ГФ-4	
Таблетпрес	☐ ГФ-5	

Реактор	☐ Р-7.1 ☐ Р-7.2	
Сито	☐ Ф-8	
Установка для нанесення покриття	☐ ГФ-9	
Блістерний апарат	☐ ГФ-10	
Картонажний апарат	☐ ГФ-11	
Машина для групування пачок	☐ ГФ-12	
Пакувальний стіл	☐ ГФ-13	
Дезінфекція робочого обладнання проводилась у разі генерального очищення відповідного робочого приміщення: ☐ Так ☐ Ні		
Після проведення очистки обладнання заповнити ідентифікаційні етикетки “Очистка обладнання”		
МБК проведено: ☐ Так ☐ Ні	Протокол аналізу від «__» _____ 20__	

РОЗДІЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ

Виробництво таблеток цитизину на фармацевтичній фірмі "Дарниця" здійснюється у Цеху твердих лікарських засобів (ЦТЛЗ), який складається з двох корпусів. Виробничі приміщення ЦТЛЗ спроектовані таким чином, щоб звести до мінімуму ризик виникнення помилок та забезпечити можливість ефективного очищення і технічного обслуговування з метою уникнення перехресної контамінації та будь-яких інших небажаних факторів, що можуть вплинути на якість готової продукції. Виробництво нестерильних лікарських засобів регламентується нормами GMP, ДСТУ, нормативно-правовими актами, що встановлюють комплексні вимоги до планування виробничих зон, інженерного облаштування, санітарного режиму, документування та валідації процесів з метою гарантії відповідності готової продукції заявленим характеристикам. Наприклад, класифікація приміщень за концентрацію часток у повітрі є однією з таких вимог GMP [4], яка визначається згідно з ISO 14644-1:2015 та передбачає чіткий поділ зон на класи чистоти (A, B, C, D). Зокрема, у цеху твердих лікарських форм фармацевтичної фірми "Дарниця" зони виробництва та пакування мають відповідати класу D (не більше 3 520 000 частинок розміром ≥ 0.5 мкм/ м³), тоді як зони тимчасового збереження готової продукції, фасування у вторинну і третинну тару знаходяться у класі чистоти K (контрольована зона). Даний розподіл зон за призначеннями забезпечує контроль мікробного та механічного забруднення на всіх етапах виробництва." У корпусах вони розподіляються на класифікованні (чисті приміщення класу D в оточенні контрольованих зон класу K) та некласифіковані.

Виробничі приміщення бути розташовані таким чином, щоб технологічний процес відбувався в зонах, що з'єднані між собою в логічній послідовності, відповідно до послідовності виробничих операцій та необхідних рівнів чистоти.

Головними задачами проектування, які успішно реалізовано на підприємстві, були створення умов, що сприяли виконанню правильної послідовності технологічних процесів, виключаючи перехреснення

технологічних та людських потоків і забезпечувати найкоротші шляхи транспортування сировини, матеріалів та готової продукції

Виробничі приміщення ЦТЛЗ розміщені таким чином:

- **Перший корпус:** підготовка сировини, приготування таблетмас, таблетування, покриття плівковою оболонкою, фасування, тимчасове зберігання нерозфасованої і розфасованої продукції.
- **Другий корпус:** офісні приміщення, кімнати перевдягання персоналу, їдальні, санвузли.

Таке розташування забезпечує послідовність виробничого процесу, де кожна наступна операція проводиться у суміжному приміщенні. Виробничі приміщення ЦТЛЗ сконструйовані та оздоблені таким чином, щоб забезпечити максимальний захист продукції від контамінації. Для цього стіни, стелі та підлоги мають гладку поверхню, виконані з матеріалів, що не виділяють часток та стійкі до впливу мийних та дезінфікуючих засобів.

Система вентиляції та кондиціонування повітря ЦТЛЗ спроектована та функціонує таким чином, щоб виключити ризик перехресної контамінації між різними виробничими приміщеннями, а також забезпечити необхідний рівень чистоти повітря для потреб виробництва. Відповідний ступінь чистоти забезпечується триступіневим очищенням: грубе(G4), тонке (F7-F9) і фінішне (H13). На підприємстві впроваджені заходи, для забезпечення максимальної відповідності нормам GMP, такі як:

- Фільтрація повітря – три ступені очищення, з рециркуляцією повітря у деяких приміщеннях.
- Кратність повітрообміну – створена система, у якій не менше 20 повітрообмінів на годину, а також підготовлена інфраструктура виділених зон з односпрямованим потоком повітря.
- Перепади тиску - між приміщеннями різних класів чистоти підтримуються перепади тиску 10-15 Па, а на окремих ділянках(наприклад – між приміщеннями зони наважки) становить 15-25 Па, що забезпечує рух повітря від більш чистих приміщень до менш чистих; створена система

“чистого коридору”. Ця система передбачає, що коридор між приміщеннями є найчистішою зоною, а ймовірність потрапляння забруднюючих частинок у нього зведена до нуля.

- Параметри мікроклімату - у приміщеннях ЦТЛЗ підтримуються такі параметри мікроклімату: температура $20 \pm 2^\circ\text{C}$, відносна вологість 30-45%
- Моніторинг параметрів - система вентиляції та кондиціонування повітря обладнана датчиками для постійного моніторингу диференціального тиску, температури і вологості.

Таблиця 4.1

Характеристика виробничих приміщень

Найменування приміщення	Технологічні блоки	Клас чистоти	Категорія	Клас зон	Додаткові вимоги
Коридор	205	NC	-	-	
Санпропускник	207	NC/D	-	-	
Кімната майстрів	208	D	B	П-ІА	
Санпропускник	209	NC/K	-	-	
Приміщення повернення/видачі сировини	210	K	B	П-ІА	
Приміщення розтарювання сировини	211	K/D	-	-	
Приміщення зберігання сировини	212	D	B	П-ІА	
Приміщення формування наважок	213	D	B	П-ІА	

Приміщення формування наважок	214	D	B	П-ІІА	
Приміщення зберігання наважок	215	D	B	П-ІІА	
Приміщення миття бінів	218	D	B	П-ІІА	
Приміщення зберігання бінів	219	D	B	П-ІІА	
Приміщення зберігання бінів	220	D	B	П-ІІА	
Приміщення миття бінів	221	D	B	П-ІІА	
Приміщення нанесення плівкового покриття	222	D	B	П-ІІА	
Приміщення зберігання допоміжних матеріалів	223	D	B	П-ІІА	
Приміщення компактування	224	D	B	П-ІІА	
Приміщення приготування таблеткової маси	225	D	B	П-ІІА	
Приміщення приготування	226	D	B	П-ІІА	

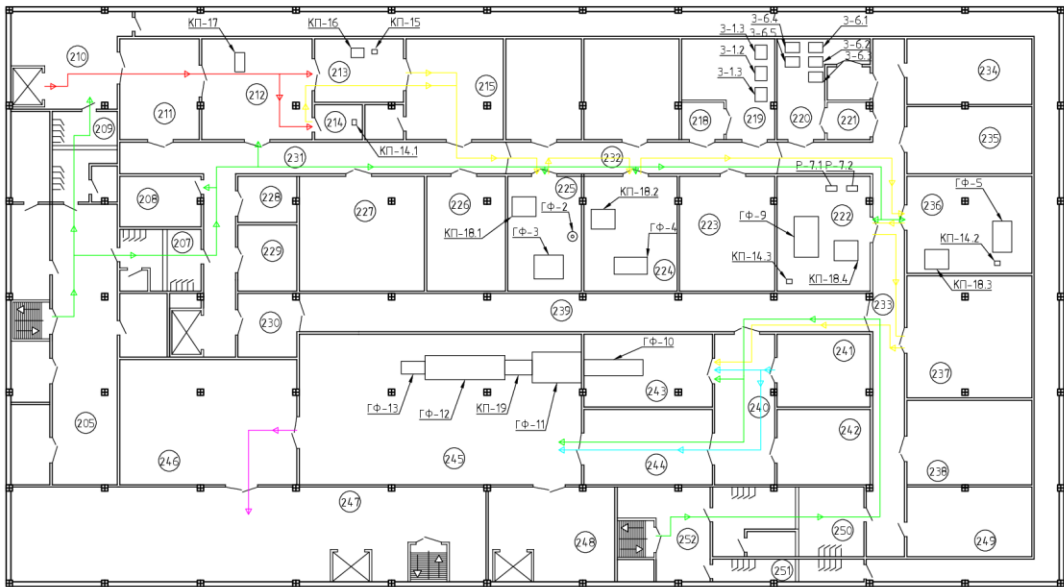
дезінфікуючих розчинів					
Мийка	227	D	B	П-ІІА	
Приміщення зберігання піддонів	229	D	B	П-ІІА	
Приміщення зберігання допоміжних матеріалів	230	D	B	П-ІІА	
Коридор	231	D	B	П-ІІА	
Коридор	232	D	B	П-ІІА	
Коридор	233	D	B	П-ІІА	
Мийка	234	D	B	П-ІІА	
Приміщення зберігання допоміжних матеріалів	235	D	B	П-ІІА	
Приміщення таблетування	236	K/D	B	П-ІІА	
Зона повернення/видачі сировини	236	K	B	П-ІІА	
Приміщення зберігання нерозфасованої продукції	237	NC/D	B	П-ІІА	
Приміщення зберігання	238	D	B	П-ІІА	

некондиційної продукції					
Коридор	239	D	B	П-ІА	
Коридор	240	D	B	П-ІА	
Приміщення зберігання пакувальних матеріалів	241	D	B	П-ІА	
Приміщення зберігання допоміжного обладнання	242	D	B	П-ІА	
Приміщення фасування у блістер	243	D	B	П-ІА	
Тамбур-шлюз	244	D/K	-	-	
Приміщення фасування	245	K	B	П-ІА	
Приміщення карантинного зберігання	246	K	B	П-ІА	
Приміщення зберігання готової продукції	247	K	B	П-ІА	
Приміщення тимчасового зберігання відходів	248	K	B	П-ІА	
Лабораторія	249	D	B	П-ІА	

Санпропускник	250	NC/D	-	-	
Санпропускник	251	K/D	-	-	
Коридор	252	D	B	II-IIA	

Перелік основного обладнання

Зона	№	Позначення	Найменування	Кількість	Примітка
	1	З-1	Збірник	3	
	2	ГФ-2	Калібратор	1	
	3	ГФ-3	Змішувач	1	
	4	ГФ-4	Компактор	1	
	5	ГФ-5	Таблетпрес	1	
	6	З-6	Збірник для таблеток	5	
	7	Р-7	Реактор	2	
	8	ГФ-9	Установка для нанесення покриття	1	
	9	ГФ-10	Блістерний апарат	1	
	10	ГФ-11	Картонажний апарат	1	
	11	ГФ-12	Машина для групування пачок	1	
	12	ГФ-13	Пакувальний стіл	1	
	13	КП-14	Ваги (до 3 кг)	3	
	14	КП-15	Ваги (до 30 кг)	1	
	15	КП-16	Ваги (до 300 кг)	1	
	16	КП-17	Ваги (до 600 кг)	1	
	17	КП-18	Ваги (до 1500 кг)	4	
	18	КП-19	Динамічні ваги	1	



Таблиця умовних позначень

Умовні позначення		Найменування
Букв.	Графічне	
		Сировина
		Напівпродукт
		Персонал
		Пакувальні матеріали
		Готовий продукт

Рисунок 4.1. План цеху, розміщення виробничих приміщень і робочого обладнання. Масштаб 1:100.

РОЗДІЛ 5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОГО ПРОДУКТУ

Валідація є обов'язковим етапом у системі забезпечення якості фармацевтичної продукції. Вона являє собою комплексне дослідження, спрямоване на отримання об'єктивних доказів того, що конкретний процес, обладнання або метод аналізу забезпечує стабільне відтворення запланованих результатів у довгостроковій перспективі.

На фармацевтичному підприємстві виконуються різні типи валідації і кваліфікації. Для забезпечення контролю якості на всіх етапах виробництва. Відповідно до настанови GMP [4], валідація поділяється на

- 1) валідація процесу;
- 2) валідація очищення;
- 3) валідація аналітичних методик;
- 4) валідація умов транспортування.

Тим часом кваліфікація складається з наступних етапів:

- 1) кваліфікація проекту;
- 2) кваліфікація функціонування;
- 3) кваліфікація експлуатаційних властивостей.

Для забезпечення ефективності цих заходів створюються спеціалізовані робочі групи або комітети, які складаються з представників різних структурних підрозділів організації: персонал інженерного підрозділу виконує монтаж, підготовку та сертифікацію виробничої техніки, інфраструктурних систем і приміщень; відділ розробок проводить оптимізацію параметрів технологічного процесу відповідно до вимог проекту; представники виробничої ділянки відповідальні за експлуатацію та технічне обслуговування обладнання відповідно встановлених норм; відділ забезпечення якості проводить розробку протоколів валідації, моніторинг та аналізує результати. Таким чином, чіткий розподіл завдань між відділами підтримує системний підхід до валідації, що сприяє швидкому проведенню процесу з мінімізацією ризиків помилок.

Після того, як була завершена фармацевтична розробка препарату Цитизин-Дарниця, потрібно проводити масштабування для виробничих потужностей підприємства. Доказовим підтвердженням цього слугуватиме результат традиційної валідації процесу, який буде проводитись для дослідно-промислової серії, що становить мінімум 10% від запланованого обсягу виробництва [4]. Схема валідації процесу наведена у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Валідація процесу

Стадія виробництва	Критичний параметр	Періодичність	Цільове значення або цільовий діапазон
Підготовка сировини	Маса сировини	Кожну серію, на початку проведення операції	Цитизин – 1,329 кг Целюлоза порошкоподібна (для суміші №1) – 13,29 кг Целюлоза порошкоподібна (для таблетмаси) – 41,632 кг Кальцію сульфат дигідрат – 22,427 кг Кремнію диоксид колоїдний безводний (для суміші №1) – 0,073 кг Кремнію диоксид колоїдний безводний (для таблетмаси) – 0,347 кг Кремнію диоксид колоїдний безводний

			(для опудрювання) – 0,427 кг Магнію стеарат – 0,840 кг Опадрай II 85G коричневий – 2,871 кг
Змішування Операція 2.1	Швидкість обертання біна	Кожну серію, на початку проведення операції	8 об/хв
	Час змішування	Кожну серію, на початку проведення операції	До 15 хв
	Розмір отворів сита калібратора	Кожну серію, на початку проведення операції	1,0 мм
	Продуктивність калібратора	Кожну серію, на початку проведення операції	До 300 кг/год
	Маса суміші №1	Кожну серію, після закінчення	(14,619-14,692) кг

		проведення операції	
Змішування Операція 2.2	Швидкість обертання біна	Кожну серію, на початку проведення операції	8 об/хв
	Час змішування	Кожну серію, на початку проведення операції	До 21 хв
	Розмір отворів сита калібратора	Кожну серію, на початку проведення операції	1,0 мм
	Продуктивність калібратора	Кожну серію, на початку проведення операції	До 300 кг/год
	Маса таблеткової маси	Кожну серію, після закінчення проведення операції	(83,604-84,098) кг

Компактування та суха грануляція	Розмір отворів сита гранулятора №1	Кожну серію, на початку проведення операції	2,0 мм
	Розмір отворів сита гранулятора №2	Кожну серію, на початку проведення операції	1,0 мм
	Швидкість обертання шнеку	Кожну серію, на початку проведення операції	40-60 об/хв
	Швидкість обертання валкового вузла	Кожну серію, на початку проведення операції	7-10 об/хв
	Гідравлічний тиск	Кожну серію, на початку проведення операції	55-100 бар
	Проміжок між валками	Кожну серію, на початку	1-3 мм

		проведення операції	
	Маса грануляту	Кожну серію, після закінчення проведення операції	(82,768-84,098) кг
Опудрювання грануляту	Швидкість обертання біна	Кожну серію, на початку проведення операції	8 об/хв
	Час змішування	Кожну серію, на початку проведення операції	До 6 хв
	Розмір отворів сита калібратора	Кожну серію, на початку проведення операції	1,0 мм
	Продуктивність калібратора	Кожну серію, на початку проведення операції	До 300 кг/год
	Маса таблеткової маси	Кожну серію, після	(83,615-85,365) кг

		закінчення проведення операції	
Таблетування і знепилення	Маса таблетки- ядра	Кожні 1000 таблеток, під час проведення операції	97 мг ($\pm 7,5\%$)
	Висота таблетки- ядра	Кожні 1000 таблеток, під час проведення операції	$3,5 \pm 0,4$ мм
	Діаметр таблетки-ядра	Кожні 1000 таблеток, під час проведення операції	$5,5 \pm 0,2$ мм
	Розпадання	Кожну серію, після закінчення проведення операції	Не більше 15 хв
	Твердість	Кожну серію, після закінчення проведення операції	Не менше 4,0 кг

	Продуктивність таблетпресу	Кожну серію, на початку проведення операції	250-270 тис.табл/год
	Глибина заповнення	Кожну серію, на початку проведення операції	7-8 мм
	Зусилля пресування	Кожну серію, на початку проведення операції	Попереднє – (0,1-5,0) кН Основне – (15,0 – 25,0) кН
	Маса таблеток- ядер	Кожну серію, після закінчення проведення операції	(82,779-85,365) кг (853-880) тис. штук
	Однорідність вмісту діючої речовини	Кожну серію, після закінчення проведення операції	Вміст діючої речовини в межах 85-115 % від середнього вмісту
	Відібрано для валідаційної проби	Кожні 1000 таблеток, під час	(850-880) таблеток

		проведення операції	
Приготування плівкового розчину	Об'єм води очищеної	Кожну серію, на початку проведення операції	16-16,5 л
	Швидкість обертання мішалки	Кожну серію, на початку проведення операції	До 10 об/хв
	Час приготування	Кожну серію, на початку проведення операції	60-90 хв
	Розмір отворів сита	Кожну серію, на початку проведення операції	$0,25 \pm 0,05$ мм
	Маса приготовленого розчину	Кожну серію, після закінчення проведення операції	(18,95-19,12) кг

Нанесення плівкової оболонки	Температура вхідного повітря	Кожну серію, на початку проведення операції	Для нагрівання і в процесі покриття - 50°C Для охолодження - 25°C
	Температура вихідного повітря	Кожну серію, на початку проведення операції	При нагріванні і в процесі покриття - 40°C При охолодженні – 20- 30°C
	Швидкість обертання барабану	Кожну серію, на початку проведення операції	При нагріванні таблеток- ядер – 3 об/хв При нанесенні покриття і охолодження – 3-15 об/хв
	Витрата плівкового розчину	Кожну серію, на початку проведення операції	80 мл/хв
	Витрата вхідного повітря	Кожну серію, на початку проведення операції	При нагріванні і охолодженні – 650-750 м³/год При нанесенні покриття – 850-950 м³
	Вакуум у барабані	Кожну серію, на початку	При нагріванні і охолодженні – 50 Па При нанесенні покриття – 150 Па

		проведення операції	
	Тиск повітря на розпорошення розчину	Кожну серію, на початку проведення операції	1,5-3,0 бар
	Зовнішній вигляд	Кожну серію, під час проведення операції	Круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою бежевого кольору, з гравіруванням на одній стороні таблетки
	Маса таблетки	Кожну серію, під час проведення операції	100 мг ($\pm 7,5\%$)
	Маса нерозфасованої продукції	Кожну серію, після закінчення проведення операції	(42,63-44,03) кг з одного завантаження (85,25-88,06) кг з двох завантажень
	Відібрано для валідаційної проби	Кожну серію, після закінчення проведення операції	(850-880) таблеток
	Відібрано для ВКЯ	Кожну серію, після	(850-880) таблеток

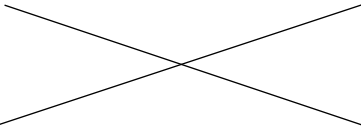
		закінчення проведення операції	
Пакування таблеток у блістер	Кількість пакувальних матеріалів	Кожну серію, на початку проведення операції	Плівка ПВХ: (98,8-102,1) кг Фольга алюмінієва: (19,6-20,2) кг
	Кількість таблеток у блістері	Кожну серію, на початку проведення операції	По 20 шт.
	Продуктивність блістерної машини	Кожну серію, на початку проведення операції	100-150 блістерів/хв
	Температура термосклеювання блістера	Кожну серію, на початку проведення операції	180-200 °C
	Маркування	Кожну серію, під час проведення операції	Достовірність інформації (назва, дозування, серія, термін придатності), якість нанесення маркування

Пакування блістерів у пачки	Кількість пачок	Кожну серію, на початку проведення операції	(46,8-48,3) кг (8,5-8,8) тис. штук
	Кількість інструкцій	Кожну серію, на початку проведення операції	(21,4-22,1) кг (8,5-8,8) тис. штук
	Комплектність	Кожну серію, на початку проведення операції	Комплектація однієї пачки: блістери – 5 шт. інструкції – 1 шт.
	Вага однієї пачки	Кожну серію, під час проведення операції	Не менше 20,8 г
	Маркування	Кожну серію, під час проведення операції	Достовірність інформації (назва, комплектність, дозування, серія, термін придатності), якість нанесення маркування
Пакування пачок у коробки	Кількість пакувальних матеріалів	Кожну серію, на початку проведення операції	Термозбіжна плівка: (4,99-5,16) кг Коробки з гофрокартону: (85-88) шт. Групові етикетки:

			(85-88) шт.
	Продуктивність машини для групування пачок	Кожну серію, на початку проведення операції	100 пачок/хв 10 пачок в угрупованні
	Комплектність	Кожну серію, під час проведення операції	Вміст однієї коробки: угруповань – 10 шт.
	Маркування	Кожну серію, під час проведення операції	Достовірність інформації (назва, комплектність, серія, термін придатності), якість нанесення маркування

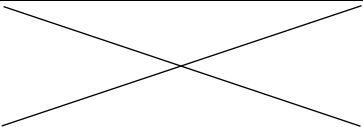
РОЗДІЛ 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг	
Стадія 1. Підготовка сировини	
Операція 1.1. Зважування сировини	Дата _____
Виконавці: технік-технолог _____ / _____	
Час: від _____ до _____ № зміни: _____	
Перевірив: майстер _____ / _____	
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога наважки.	
Приміщення №213 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу D”
Приміщення №214 ☐	СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу D”
Ваги КП-14.1 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PBK989-A3”
Ваги КП-15 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PBK989-AB30”
Ваги КП-16 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PBK989-CC300”
Ваги КП-17 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PTA459-600T”
Порядок роботи	Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐	
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні	

Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____) Ні ☐			
Перевірити наявність сировини у приміщенні №212 і аналітичних листів ВКЯ для кожного компоненту.			
Провести перерахунок кількості діючої речовини та целюлози порошкоподібної (для суміші №1) за умови кількісного вмісту АФІ менше 100% або наявності вологи.			
На вагах КП-14.1 ☐ , КП-15 ☐ , КП-16 ☐ , КП-17 ☐			
зважити:			
	За регламентом, кг	Фактично, кг	
Целюлоза порошкоподібна (для суміші №1)	13,290	_____	
Целюлоза порошкоподібна (для таблетмаси)	41,632	_____	
Кальцію сульфат дигідрат	27,427	_____	
Кремнію діоксид колоїдний безводний (для суміші №1)	0,073	_____	
Кремнію діоксид колоїдний безводний (для таблетмаси)	0,347	_____	
Цитизин*	1,329	_____	

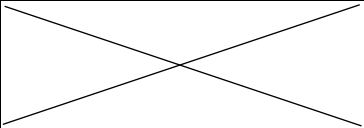
*- діючу речовину зважувати після допоміжних речовин у приміщенні №214 на вагах КП-14.1.	
Сформовані наважки розмістити на піддоні у приміщенні №215.	
Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення.	
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення.	
Повідомлення про наявність відхилень:	
Дозвіл для передачі на наступну стадію надав: Начальник дільниці ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____	

Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг		
Стадія 1. Підготовка сировини		
Операція 1.2. Зважування компонентів опудрювання		Дата _____
Виконавці: технік-технолог _____ / _____		
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	
Перевірів: майстер _____ / _____		
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога наважки.		
Приміщення №213 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу D” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу D”	
Ваги КП-15 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип РВК989-АВ30”	

Ваги КП-16 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип РВК989-СС300”		
Порядок роботи			Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐			
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні			
Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____) Ні ☐			
Перевірити наявність сировини у приміщенні №212 і аналітичних листів ВКЯ для кожного компоненту			
При відхиленні фактичної маси грануляту від теоретичної (84,098 кг) провести розрахунок компонентів опудрювання з формулою: $M_{\phi} = M_{\tau} \times \frac{M_{\text{факт.гранул.}}}{84,098}$			
На вагах КП-15 ☐ , КП-16 ☐ зважити:			
	За регламентом, кг	Фактично, кг	
Магнію стеарат	0,840	_____	
Кремнію діоксид колоїдний безводний (для опудрювання)	0,427	_____	
Сформовані наважки розмістити на піддоні у приміщенні №215			

Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення	
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення	
Повідомлення про наявність відхилень:	
Дозвіл для передачі на наступну стадію надав: Начальник дільниці ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____	

Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг		
Стадія 1. Підготовка сировини.		
Операція 1.3. Зважування компонентів покриття		Дата _____
Виконавці: технік-технолог _____ / _____		
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	
Перевірів: майстер _____ / _____		
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога наважки		
Приміщення №213 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу D” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу D”	
Ваги КП-15 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PBK989-AB30”	
Ваги КП-16 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PBK989-CC300”	
Порядок роботи		Підпис виконавця

Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐			
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні			
Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____) Ні ☐			
Перевірити наявність сировини у приміщенні №212 і аналітичних листів ВКЯ для кожного компоненту			
З урахуванням втрат 11% на стадіях приготування плівкового розчину і нанесення покриття, при відхиленні фактичної маси таблеток-ядер, переданих на покриття, від теоретичної (85,364 кг), провести розрахунок компонентів покриття за формулою: $M_{\phi} = 2,930 \times \frac{M_{\text{факт.ядер}}}{85,364}$			
На вагах КП-15 ☐ , КП-16 ☐ зважити:			
	За регламентом, кг	Фактично, кг	
Опадрай II 85G коричневий	2,930	_____	
Сформовані наважки розмістити на піддоні у приміщенні №215			
Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Повідомлення про наявність відхилень:			

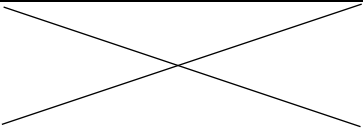
Дозвіл для передачі на наступну стадію надав: Начальник дільниці ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____

Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг	
Стадія 2. Змішування	
Операція 2.1. Калібрування і отримання суміші №1	Дата _____
Виконавці: технік-технолог _____ / _____	
Час: від _____ до _____ № зміни: _____	
Перевірив: майстер _____ / _____	
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога приготування таблетмаси	
Приміщення №225 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу D” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу D”
Калібратор ГФ-2 ☐	СОП “Експлуатація і очистка калібратора Glatt GS 180”
Змішувач ГФ-3 ☐	СОП “Експлуатація і очистка змішувача для сухого змішування Canguro Tumbler, тип ELT 1200”
Ваги КП-18.1	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PUA579-E1500”
Порядок роботи	Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐	

Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні			
Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____) Ні ☐			
Транспортувати з приміщення №219 збірник З-1.1			
Транспортувати з приміщення №215 наважку для приготування суміші №1 і для таблетмаси.			
Провести завантаження компонентів для суміші №1 через калібратор з продуктивністю _____(до 300 кг/год) з ситом _____(1,0 мм) у збірник З-1.1. Завантажувати компоненти в порядку від найбільшої до найменшої ваги			
	За регламентом, кг	Фактично, кг	
Целюлоза порошкоподібна (для суміші №1)	13,290	_____	
Цитизин	1,329	_____	
Кремнію діоксид колоїдний безводний (для суміші №1)	0,073	_____	
Встановити ємність З-1.1 на стійку змішувача ГФ-3 і провести змішування з швидкістю _____(8 об/хв) протягом _____(до 15 хв).			
Після завершення приготування суміші №1 від'єднати збірник З-1.1 від стійки змішувача ГФ-3. Ємність з			

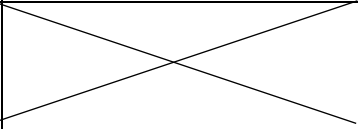
сумішшю залишити у приміщенні №225 у зоні тимчасового зберігання напівпродукту.	
Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення	
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення	
Повідомлення про наявність відхилень:	
Дозвіл для передачі на наступну операцію (2.2) надав: Начальник дільниці ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____	

Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг	
Стадія 2. Змішування	
Операція 2.2. Калібрування і отримання таблеткової маси	Дата _____
Виконавці: технік-технолог _____ / _____	
Час: від _____ до _____ № зміни: _____	
Перевірив: майстер _____ / _____	
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога приготування таблетмаси	
Приміщення №225 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу D” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу D”
Калібратор ГФ-2 ☐	СОП “Експлуатація і очистка калібратора Glatt GS 180”
Змішувач ГФ-3 ☐	СОП “Експлуатація і очистка змішувача для сухого змішування Canguro Tumbler, тип ELT 1200”

Ваги КП-18.1	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PUA579-E1500”		
Порядок роботи			Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐			
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні			
Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____) Ні ☐			
Транспортувати з приміщення №219 збірник 3-1.2			
Провести завантаження компонентів для суміші №1 через калібратор з продуктивністю _____ (до 300 кг/год) з ситом _____ (1,0 мм) у збірник 3-1.1. Завантажувати компоненти в порядку від найбільшої до найменшої ваги.			
	За регламентом, кг	Фактично, кг	
Целюлоза порошкоподібна (для таблетмаси)	41,632	_____	
Кальцію сульфат дигідрат	27,427	_____	
Кремнію діоксид колоїдний безводний (для таблетмаси)	0,347	_____	

Встановити ємність 3-1.1 на стійку змішувача ГФ-3 і провести змішування зі швидкістю ____ (8 об/хв) протягом ____ (до 15 хв).			
Після завершення змішування встановити на підйомну колону збірник 3-1.1 із сумішшю №1 і провести її завантаження у збірник 3-1.2.			
Процес змішування проводити зі швидкістю ____ (5 об/хв) протягом ____ (6 хв).			
Після закінчення змішування бін 3-1.2 з таблетковою масою від'єднати від стійки змішувача і встановити на ваги КП-18.1.			
	За регламентом	Фактично	
Таблеткова маса	83,604-84,098	_____	
По завершенні зважування пустий бін 3-1.1 транспортувати у приміщення №218 для очищення. Ємність 3-1.2 транспортувати у приміщення №224.			
Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Повідомлення про наявність відхилень:			
Дозвіл для передачі на наступну стадію надав: Начальник дільниці ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____			

Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг		
Стадія 3. Компактування та суха грануляція		
Виконавці: технік-технолог _____ / _____		Дата _____
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	
Перевірив: майстер _____ / _____		
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога приготування таблетмаси		
Приміщення №224 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу D” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу D”	
Компактор ГФ-4 ☐	СОП “Експлуатація і очистка компактора Alexanderwerk, тип WP 200 Pharma”	
Ваги КП-18.1 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PUA579-E1500”	
Порядок роботи		Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐		
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні		
Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____ _____) Ні ☐		
Транспортувати з приміщення №219 збірник З-1.3.		
Перед початком проведення компактування і сухої грануляції встановити на панелі управління компактора наступні параметри:		

розмір отворів сита гранулятора №1: _____(2,0мм)			
розмір отворів сита гранулятора №2: _____(1,0мм)			
швидкість обертання шнеку: _____(40-60 об/хв)			
швидкість обертання валкового вузла: _____ (7-10 об/хв)			
гідравлічний тиск: _____(55-100 бар)			
проміжок між валками: _____(1-3 мм)			
За допомогою пневматичного конвейера подати таблеткову масу з ємності 3-1.2 до бункера компактора, а отриманий гранулят подавати до біна 3-1.3.			
Пісвстановити на підйомну колону збірник 3-1.1 із сумішшю №1 і провести її завантаження у збірник 3-1.2.			
Процес змішування проводити зі швидкістю _____(5 об/хв) протягом _____(6 хв).			
Після закінчення операції, ємність 3-1.3 з гранулятом встановити на ваги КП-18.2.			
	За регламентом, кг	Фактично, кг	
Гранулят	82,768-84,098	_____	
По завершенні зважування пустий бін 3-1.2 транспортувати у приміщення №218 для очищення. Ємність 3-1.3 транспортувати у приміщення №225.			
Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Повідомлення про наявність відхилень:			

Дозвіл для передачі на наступну стадію надав: Начальник дільниці ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____

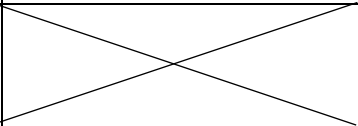
Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг		
Стадія 4. Опудрювання грануляту		
Виконавці: технік-технолог _____ / _____		Дата _____
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	
Перевірив: майстер _____ / _____		
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога приготування таблетмаси		
Приміщення №225 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу D” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу D”	
Калібратор ГФ-2 ☐	СОП “Експлуатація і очистка калібратора Glatt GS 180”	
Змішувач ГФ-3 ☐	СОП “Експлуатація і очистка змішувача для сухого змішування Canguro Tumbler, тип ELT 1200”	
Ваги КП-18.1	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PUA579-E1500”	
Порядок роботи		Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐		
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні		

Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____) Ні ☐			
Транспортувати з приміщення №215 наважку для опудрення грануляту			
Провести завантаження компонентів для опудрювання через калібратор з продуктивністю _____(до 300 кг/год) з ситом _____(1,0 мм) у збірник 3-1.3 з гранулятом. Завантажувати компоненти в порядку від найбільшої до найменшої ваги.			
Встановити ємність 3-1.3 на стійку змішувача ГФ-3 і провести змішування зі швидкістю _____(8 об/хв) протягом _____(до 6 хв).			
Після закінчення змішування бін 3-1.3 з опудреним гранулятом від'єднати від стійки змішувача і встановити на ваги КП-18.1.			
	За регламентом	Фактично	
Опудрений гранулят	83,615-85,364	_____	
По завершенні зважування ємність 3-1.3 транспортувати у приміщення №236.			
Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Повідомлення про наявність відхилень:			
Дозвіл для передачі на наступну стадію надав:			

Начальник дільниці ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____

Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг		
Стадія 5. Таблетування і знепилення		
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	Дата _____
Перевірів: майстер _____ / _____		_____
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога таблетування		
Приміщення №236 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу D” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу D”	
Таблетпрес ГФ-5 ☐	СОП “Експлуатація і очистка преса для таблетування Korsch, тип XL 400 SFP 4”	
Ваги КП-14.2 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PBK989-A3”	
Ваги КП-18.3 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PUA579-E1500”	
Порядок роботи		Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐		
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні		
Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____ _____) Ні ☐		

Транспортувати з приміщення №220 збірники З-6.1, З-6.2, З-6.3.	
Перед початком проведення таблетування під'єднати до таблетпресу системи знепилення, металодетектору, вакуумного насосу, пневматичного конвеєру. Перевірити правильність підключення.	
На панелі управління таблетпреса встановити наступні параметри: глибина заповнення матриць: _____(7-8 мм) зусилля пресування (попереднє): _____(0,1-5,0 кН) зусилля пресування (основне): _____(15,0-25,0 кН) продуктивність пресу (початкова): _____(25 тис. табл) продуктивність пресу (основна): _____(250-270 тис.табл)	
За допомогою вакуумного насосу провести подачу опудреного грануляту з ємності З-1.3 до таблетпресу, а з вихідного жолоба через конвеєр подавати кондиційні таблеток у З-6.1, З-6.2. Ємність для некондиційних таблеток З-6.3 під'єднати до окремого жолоба “подача некондиційних таблеток”.	
Відбір проб для валідаційних іспитів проводити кожні 1000 таблеток по одній таблетці. Відібрані таблетки перевіряти за середньою вагою і за геометричними показниками: висота: _____(3,5±0,4 мм) діаметр: _____(5,5±0,2 мм) вага: _____(0,097 г ± 7,5%)	

Після закінчення операції, ємність 3-6.1, 3-6.2, 3-6.3 з таблетками-ядрами встановити на ваги КП-18.3. Ємність з таблетками-ядрами для валідаційних проб зважити на вагах КП-14.2			
	За регламентом	Фактично	
Маса таблеток-ядер в біні, 3-6.1, кг	41,390-42,682	_____	
Маса таблеток-ядер в біні, 3-6.2, кг	41,390-42,682	_____	
Загальна маса таблеток-ядер, кг	82,779-85,364	_____	
Кількість, тис.шт.	853-880	_____	
Відібрано на валідаційні проби, шт	850-880	_____	
Некондиційні таблетки-ядра, кг	до 0,836	_____	
Передано на покриття	82,696-85,275	_____	
По завершенні зважування пустий бін 3-1.3 транспортувати у приміщення №218 для очищення. Ємність 3-1.3 транспортувати у приміщення №225. Ємність 3-6.1, 3-6.2 з кондиційними таблетками транспортувати до приміщення №222.			

Ємність 3-6.3 з некондиційними таблетками транспортувати у приміщення №238.	
Ємність з відібраними таблетками для валідаційних проб транспортувати до лабораторії у приміщення №249.	
Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення	
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення	
Повідомлення про наявність відхилень:	
Дозвіл для передачі на наступну стадію надав: Начальник дільниці ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____	

Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг		
Стадія 6. Приготування плівкового розчину		
Виконавці: технік-технолог _____ / _____		Дата _____
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	
Перевірив: майстер _____ / _____		
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога таблетування		
Приміщення №222 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу D” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу D”	
Реактор Р-7.1 ☐	СОП “Експлуатація і очистка калібратора Glatt GS 180”	

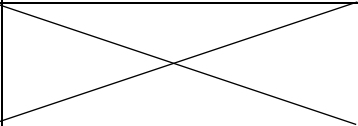
Реактор Р-7.2	☐	СОП “Експлуатація і очистка змішувача для сухого змішування Canguro Tumbler, тип ELT 1200”	
Ваги КП-18.4	☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PUA579-E1500”	
Порядок роботи			Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐			
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні			
Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____) Ні ☐			
Транспортувати з приміщення №215 наважку для приготування плівкового покриття			
Для приготування 15% плівкового розчину провести розрахунок необхідної кількості води очищеної відповідно до формули: $M_{\text{в}} = \left(\frac{M_{\text{к.пок.}}}{0,15} \right) - M_{\text{к.пок.}}$ $M_{\text{в}}$ – маса необхідної води очищеної; $M_{\text{к.пок.}}$ – маса компонентів покриття.			
Залити в реактор Р-7.1 розраховану кількість води _____ (16,2-16,8 кг) і при постійному перемішуванні з невеликою швидкістю мішалки _____ (до 10 об/хв) для уникнення спінювання, подавати компоненти плівкового покриття. Приготування розчину проводити протягом _____ (60-90 хв)			

Після закінчення приготування плівковий розчин перелити до реактора Р-7.2 через сито з розміром отворів _____ (0,25±0,05 мм). Після завершення переливання включити мішалку на мінімальних обертах _____ (до 5 об/хв) для підтримування гомогенізованого стану розчину до початку подачі розчину в установку покриття.			
Зважити на вагах КП-18.4 отриманий плівковий розчин. Після зважування включити мішалку на мінімальних обертах _____ (до 5 об/хв) для підтримування гомогенізованого стану розчину без піноутворення.			
	За регламентом	Фактично	
Опадрай II 85G коричневий	2,960	_____	
Вода очищена	16,20-16,7	_____	
Плівковий розчин	18,95-19,12	_____	
Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Повідомлення про наявність відхилень:			
Дозвіл для передачі на наступну стадію надав: Начальник дільниці ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____			

Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг		
Стадія 7. Нанесення плівковою оболонки		
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	Дата _____
Перевірів: майстер _____ / _____		
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога таблетування		
Приміщення №222 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу D” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу D”	
Установка ГФ-9 ☐	СОП “Експлуатація і очистка установки для нанесення покриття Glatt Multi-Pan-Coater, тип GMPC-II”	
Ваги КП-14.3 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PBK989-A3”	
Ваги КП-18.4 ☐	СОП “Експлуатація і очистка вагів Mettler Toledo, тип PUA579-E1500”	
Порядок роботи		Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐		
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні		
Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____ _____) Ні ☐		
Транспортувати з приміщення №220 збірники 3-6.4, 3-6.5.		

На панелі управління установки ГФ-9 встановити наступні параметри: температура вхідного повітря для нагрівання ядер: _____ (до 60°C); для вихідного повітря: _____ (до 40°C); температура вхідного повітря у процесі нанесення покриття: _____ (до 60°C); для вихідного повітря: _____ (до 40°C); температура вхідного повітря для охолодження таблеток: _____ (до 25°C); для вихідного повітря: _____ (20-30°C); швидкість обертання барабану при нагріванні ядер: _____ (3 об/хв); у процесі нанесення покриття: _____ (3-15 об/хв); при охолодженні: _____ (3-15 об/хв); витрата плівкового розчину: _____ (50-80 мл/хв); тиск повітря на розпорошення розчину: _____ (1,5-3,0 бар); витрата вхідного повітря при нагріванні ядер: _____ (650-750 м³/год); у процесі нанесення покриття: _____ (850-950 м³/год); при охолодженні: _____ (650-750 м³/год);	
Завантаження №1	
За допомогою вакуумного насосу здійснити завантаження таблеток ядер зі збірника З-6.1 у барабан установки. Нагріти таблетки-ядра і здійснити почату плівкового розчину до форсунок. Після доведення температури нагріву до відповідного значення	

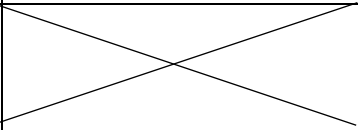
включити розпорошення плівкового розчину через форсунки.	
У процесі нанесення покриття здійснювати контроль зовнішнього вигляду таблеток (круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою бежевого кольору, з гравіруванням на одній стороні таблетки), а також контролювати середню масу таблеток на вагах КП-14.3 по досягненні витрати 50% кількості плівкового розчину. Середня маса таблетки: _____ (0,100 г ± 7,5%).	
Після досягнення необхідної маси таблетки, зупинити подачу плівкового розчину, провести охолодження і вивантаження таблеток у збірник 3-6.4. Здійснити відбір проб отриманих таблеток для валідаційних проб і для ВКЯ.	
Завантаження №2	
За допомогою вакуумного насосу здійснити завантаження таблеток ядер зі збірника 3-6.2 у барабан установки. Нагріти таблетки-ядра і продовжити подачу плівкового розчину до форсунок. Після доведення температури нагріву до відповідного значення включити розпорошення плівкового розчину через форсунки.	
У процесі нанесення покриття здійснювати контроль зовнішнього вигляду таблеток (круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою бежевого кольору, з гравіруванням на одній стороні таблетки), а також контролювати середню масу таблеток на вагах КП-14.3 по досягненні витрати 50% кількості плівкового розчину. Середня маса таблетки: _____ (0,100 г ± 5%).	

Після досягнення необхідної маси таблетки, провести охолодження і вивантаження таблеток у збірник 3-6.4. Здійснити відбір проб отриманих таблеток для валідаційних проб і для ВКЯ.			
Після закінчення нанесення покриття на таблетки-ядра з ємностей 3-6.1 і 3-6.2, зважити отримані таблетки в ємностях 3-6.4, 3-6.5 на вагах КП-18.4. Ємності з таблетками для валідаційних проб і ВКЯ зважити на вагах КП-14.3			
	За регламентом	Фактично	
Маса таблеток з ємності 3-6.4, кг	42,625-44,030	_____	
Маса таблеток з ємності 3-6.5, кг	42,625-44,030	_____	
Загальна маса отриманих таблеток, кг	85,25-88,06	_____	
Відібрано на валідаційні проби, шт	850-880	_____	
Відібрано для ВКЯ, шт	850-880	_____	
Передано на фасування	85,08-87,89	_____	
По завершенні зважування пусті збірники 3-6.1. і 3-6.2 транспортувати у приміщення №221 для очищення. Збірники 3-6.4 і 3-6.5 з нерозфасованою продукцією транспортувати у приміщення №237.			

Ємність з відібраними таблетками для валідаційних проб транспортувати до лабораторії у приміщення №249.	
Ємність з відібраними таблетками для ВКЯ транспортувати до майстра.	
Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення	
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення	
Після отримання дозволу на фасування таблеток, збірники 3-6.4, 3-6.5 транспортувати у приміщення №243.	
Повідомлення про наявність відхилень:	
Пробу для ВКЯ передав: Майстер: _____ / _____ / _____	
Пробу для ВКЯ прийняв: ПІБ: _____ Посада: _____ / _____ / _____	
Дозвіл для передачі на фасування надав: Начальник дільниці ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____ Уповноважена особа: _____ / _____ / _____	

Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг		
Стадія 8. Пакування таблеток у блістер		
Виконавці: технік-технолог _____ / _____		Дата _____
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	
Перевірів: майстер _____ / _____		

Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога приготування таблетмаси	
Приміщення №243 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу D” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу D”
Апарат ГФ-10 ☐	СОП “Експлуатація і очистка блістерного апарату Uhlmann, тип UPS 30”
Порядок роботи	Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐	
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні	
Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____) Ні ☐	
На панелі управління блістерного апарату встановити наступні параметри: кількість таблеток у блістері: _____(20 шт.); температура термосклеювання блістера: _____(180-200°C); маркування: ЦИТИЗИН-ДАРНИЦЯ, в/о, по 1,5 мг, серія, термін придатності.	
Провести завантаження у камеру-приймач блістерного апарату таблетки зі збірників 3-6.4, 3-6.5 і розпочати фасування у блістери. Під час виконання операції проводити візуальний контроль якості блістерів.	

Здійснювати відбір проб сформованих блістерів для ВКЯ.			
	За регламентом	Фактично	
Завантажено таблеток, кг	85,08-87,89	_____	
Завантажено таблеток, тис.шт.	850-879	_____	
Використанов плівки ПВХ, кг	98,8-102,1	_____	
Використано фольги алюмінієвої, кг	19,6-20,2	_____	
Відібрано блістерів для ВКЯ, шт.	42-45	_____	
Передано на стадію пакування блістерів у пачки, шт.	42500-43900	_____	
По завершенні фасування збірники 3-6.4 і 3-6.5 транспортувати у приміщення №221.			
Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Повідомлення про наявність відхилень:			

Дозвіл для передачі на наступну стадію надав:

Начальник дільниці ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____

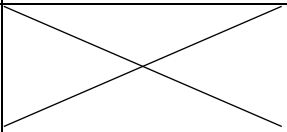
Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг		
Стадія 9. Пакування блістерів у пачки		
Виконавці: технік-технолог _____ / _____		Дата _____
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	
Перевірив: майстер _____ / _____		
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога приготування фасування.		
Приміщення №245 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу К” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу К”	
Апарат ГФ-11 ☐	СОП “Експлуатація і очистка картонажного апарату Uhlmann, тип С 130”	
Ваги КП-19 ☐	СОП “Експлуатація і очистка динамічних вагів WIROTEC OCS, тип НС-А”	
Порядок роботи		Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐		
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні		
Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____ _____) Ні ☐		

На панелі управління блістерного апарату встановити наступні параметри: кількість блістерів у пачці: _____(20 шт.); кількість інструкцій у пачці: _____(1 шт.); маркування: ЦИТИЗИН-ДАРНИЦЯ, в/о, по 1,5 мг, серія, термін придатності.			
На панелі управління динамічних вагів встановити наступні параметри: середня вага пачки: _____(кг); продуктивність: _____(600 шт/хв);			
Увімкнути подачу блістерів на ГФ-11. Під час виконання операції проводити візуальний контроль якості пачок.			
	За регламентом	Фактично	
Завантажено блістерів, шт.	42500-43900	_____	
Використано пачок, шт.	8500-8780	_____	
Використано інструкцій, шт.	8500-8780	_____	
Завантажено пачок, кг.	46,8-48,3	_____	
Використано інструкцій, шт.	21,4-22,1	_____	
Передано на стадію пакування пачок у коробки, шт.	8500-8780	_____	

Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення	
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення	
Повідомлення про наявність відхилень:	
Пробу для ВКЯ передав: Майстер: _____ / _____ / _____	
Пробу для ВКЯ прийняв: ПІБ: _____ Посада: _____ / _____ / _____	
Дозвіл для передачі на наступну стадію надав: Начальник ділянки ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____	

Цитизин – Дарниця, таблетки, в/о, по 1,5 мг		
Стадія 10. Пакування пачок у коробки		
Виконавці: технік-технолог _____ / _____		Дата _____
Час: від _____ до _____	№ зміни: _____	
Перевірів: майстер _____ / _____		
Техніку-технологу дотримуватись інструкції з охорони праці для техника-технолога приготування фасування.		
Приміщення №245 ☐	СОП “Щоденна очистка виробничих приміщень класу К” СОП “Генеральна очистка виробничих приміщень класу К”	
Машина ГФ-12 ☐	СОП “Експлуатація і очистка Машина для групування пачок термозбіжною плівкою Pester, тип Р 450”	
Стіл ГФ-13 ☐	СОП “Експлуатація і очистка пакувального столу”	

Порядок роботи			Підпис виконавця
Перед початком виконання роботи перевірити чистоту робочого приміщення. Результат перевірки: готовність Так ☐ Ні ☐			
Перед початком виконання роботи перевірити працездатність та цілісність робочого обладнання. Результат перевірки: готовність ☐ Так ☐ Ні			
Відбувається перехід з іншого препарату: Так ☐ (_____) Ні ☐			
На панелі управління машини ГФ-12 встановити наступні параметри: кількість пачок в угрупованні: _____(10 шт.); продуктивність: _____(100 пачок/хв);			
Техніку-технологу фасування комплектувати коробки наступним чином: 10 угруповань в коробці, 1 групова етикетка на коробку. Під час виконання операції проводити візуальний контроль комплектації і якості пакувань.			
	За регламентом	Фактично	
Завантажено пачок, шт.	8500-8780	_____	
Завантажено термозбіжної плівки, кг.	4,99-5,5	_____	
Отримано угруповань, шт	850-878		
Використано коробок, шт	85-88	_____	

Передано на карантин	85-87*	_____	
Незапаковані пачки, шт.			
*У випадку, якщо після завершення основного пакування утворилася недоукомплектована коробка (менше запланованої кількості пачок), необхідно виконати наступні дії відповідно до інструкції “Управління невідповідностями”: 1. Повідомити майстра про незапаковані пачки; 2. Перевірити та задокументувати точну кількість пачок, що залишилися. 3. Упакувати залишок у окрему коробку, забезпечивши захист продукції згідно з вимогами зберігання. 4. Позначити коробку як "Неповна" з вказанням фактичної кількості пачок. 5. Внести інформацію до протоколу виробництва у графу про наявність відхилень. 6. Транспортувати коробку в окрему зону приміщення для карантинного зберігання.			
Запаковані і промарковані коробки транспортувати у приміщення №246 для карантинного зберігання.			
Провести очистку робочого обладнання відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Провести очистку робочого приміщення відповідно до СОП і оформити етикетку очищення			
Повідомлення про наявність відхилень:			

Дозвіл для передачі на склад надав:

Начальник ділянки ЦТЛЗ: _____ / _____ / _____

Уповноважена особа: _____ / _____ / _____

ВИСНОВОК

У кваліфікаційній роботі було розглянуто питання організації виробництва нового для ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"" лікарського засобу – таблеток цитизину, вкритих оболонкою, по 1,5 мг. Метою роботи було з'ясування доцільності та можливості впровадження даного виробництва на обладнанні підприємства. Для досягнення поставленої мети було проаналізовано ринок лікарських засобів для лікування нікотинової залежності, властивості діючої речовини (цитизину), а також існуючі технології виробництва таблеток. На основі аналізу було обґрунтовано вибір технології виробництва та розроблено організаційну схему процесу. Наявне обладнання у ЦТЛЗ повністю відповідає вимогам технологічного процесу, що робить дане дослідження актуальним для огляду на ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"". Були визначені параметри контролю якості на всіх стадіях виробництва, починаючи від вхідного контролю сировини і закінчуючи контролем готової продукції. Ключовим рішенням, ухваленим у ході роботи, є пропозиція щодо впровадження технології виробництва таблеток цитизину методом сухої грануляції. Цей вибір обґрунтований фізико-хімічними властивостями цитизину та інших компонентів таблеткової маси, а також перевагами самого методу, зокрема, можливістю уникнути використання води або органічних розчинників на етапі грануляції, що є важливим для стабільності продукту та економічності виробництва.

Таким чином, на основі комплексного аналізу технологічних, організаційних та ринкових факторів, кваліфікаційна робота демонструє високий рівень ефективності проєкту з організації виробництва таблеток цитизину на ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця"". Ухвалення позитивного рішення щодо впровадження цього виробництва дозволить підприємству розширити свій асортимент затребуваним препаратом та зміцнити позиції на ринку,. Результати роботи надають необхідну інформаційну базу для подальшого детального планування та реалізації проєкту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бупропіон.| *Українська тератологічна інформаційна система. Wayback Machine.* URL: <https://surl.lu/abpcjs> (дата звернення: 11.04.2025).
2. Інструкція БУПРІНОЛ UA/19228/01/01. Ліки Контроль. URL: <https://likicontrol.com.ua/інструкція/> (дата звернення: 11.04.2025).
3. Квасницька О. Шляхи подолання нікотинової залежності | *Блоги БДМУ. БДМУ* | Головна сторінка. URL: <https://www.bsmu.edu.ua/blog/1286-shlyahi-podolannya-nikotinovoï-zalezhnosti/> (дата звернення: 11.04.2025).
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. URL: <https://surl.lu/hnemro> (дата звернення: 11.04.2025).
5. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-е вид., перероб. і доп. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
6. Черепій Н. В. Виявлення та оцінка факторів ризику хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів із вперше встановленим діагнозом. *Буковинський медичний вісник.* 2017. Т. 21, № 2(1). С. 121-126.
7. A cost-effectiveness analysis of stop smoking interventions in substance-use disorder populations / A. Healey et al. *Nicotine & tobacco research.* 2018. Vol. 21, № 5. P. 623–630. DOI: 10.1093/ntr/nty087
8. A review on the wet granulation technique and its modules / S. Zarekar et al. *World journal of biology pharmacy and health sciences.* 2024. Vol. 2, № 20. P. 113–124. DOI:10.30574/wjbphs.2024.20.2.0836
9. Arndt O.-R. et al. Impact of different dry and wet granulation techniques on granule and tablet properties: a comparative study / *Journal of pharmaceutical sciences.* 2018. Vol. 107, № 12. P. 3143–3152. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.09.006
10. Aslam S., Leslie S., Morris J. Nicotine addiction and smoking: health effects and interventions - statpearls - NCBI bookshelf. *National Center for Biotechnology Information.* URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537066/> (date of access: 11.04.2025).

11. Barik J., Wonnacott S. Molecular and cellular mechanisms of action of nicotine in the CNS. *Handbook of experimental pharmacology*. 2009. № 192. P. 173–207. DOI: 10.1007/978-3-540-69248-5_7.
12. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation / K. Cahill et al. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016. DOI: 10.1002/14651858.cd006103.pub7
13. Cardiopulmonary impact of electronic cigarettes and vaping products: a scientific statement from the american heart association / J. J. Rose et al. *Circulation*. 2023. DOI: 10.1161/cir.0000000000001160
14. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation / L. F. Stead et al. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016. DOI: 10.1002/14651858.cd008286.pub3 (date of access: 11.04.2025).
15. Comprehensive review in continuous direct compression process / M.-S. Na et al. *Journal of pharmaceutical investigation*. 2025. DOI: 10.1007/s40005-025-00727-9 (date of access: 11.04.2025).
16. Effect of cytisine vs varenicline on smoking cessation / R. J. Courtney et al. *Jama*. 2021. Vol. 326, № 1. P. 56. DOI: 10.1001/jama.2021.7621
17. Cytisine for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis / S. Ofori et al. *Drug and alcohol dependence*. 2023. P. 110936. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2023.110936
18. Cytisine for smoking cessation: a 40-day treatment with an induction period / B. Tinghino et al. *Tobacco prevention & cessation*. 2024. Vol. 10. P. 1–7. DOI: 10.18332/tpc/187556
19. Cytisine for smoking cessation. *Drug and therapeutics bulletin*. 2024. Vol. 62, no. 5. P. 71–76. DOI: 10.1136/dtb.2024.000009
20. Cytisine for smoking cessation in hospitalised smokers with cardiovascular diseases: an observational study / T. Erika et al. *Internal and emergency medicine*. 2025. DOI: 10.1007/s11739-025-03888-5
21. Cytisine compared to combination nicotine replacement therapy to reduce cigarette consumption in relapsed smokers: protocol for a pilot randomized controlled

trial / H. Mir et al. *Pilot and feasibility studies*. 2025. Vol. 11, № 1. DOI: 10.1186/s40814-024-01591-4 (date of access: 11.04.2025).

22. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation / P. Tutka et al. *Addiction*. 2019. Vol. 114, № 11. P. 1951–1969. DOI: 10.1111/add.14721

23. Cytisine, a partial agonist of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors, reduced unpredictable chronic mild stress-induced depression-like behaviors / J. Han et al. *Biomolecules & therapeutics*. 2016. Vol. 24, № 3. P. 291–297. DOI: 10.4062/biomolther.2015.113

24. Cytisine: state of the art in pharmacological activities and pharmacokinetics / X. Wang et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2024. Vol. 171. P. 116210. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116210

25. The safety, effectiveness and cost-effectiveness of cytisine in achieving six-month continuous smoking abstinence in tuberculosis patients-protocol for a double-blind, placebo-controlled randomized trial / O. Dogar et al. *Addiction*. 2018. Vol. 113, no. 9. P. 1716–1726. DOI: 10.1111/add.14242

26. Efficacy and safety of cytisine versus nortriptyline for smoking cessation: a multicentre, randomized, double-blinded and placebo-controlled trial / S. Rungruanghiranya et al. *Respirology*. 2024. DOI: 10.1111/resp.14787

27. Gipson C., Fowler C. Nicotinic receptors underlying nicotine dependence: evidence from transgenic mouse models. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2020. № 45. P. 101–121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32468493/> (date of access: 11.04.2025).

28. Pharmacological approach to smoking cessation: an updated review for daily clinical practice / F. Giulietti et al. *High blood pressure & cardiovascular prevention*. 2020. Vol. 27, № 5. P. 349–362. DOI: 10.1007/s40292-020-00396-9

29. Global youth vaping and respiratory health: epidemiology, interventions, and policies / L. N. Lyzwinski et al. *Npj primary care respiratory medicine*. 2022. Vol. 32, № 1. DOI: 10.1038/s41533-022-00277-9

30. Gotti C., Clementi F. Cytisine and cytosine derivatives. More than smoking cessation aids. *Pharmacological research*. 2021. Vol. 170. P. 105700. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105700

31. The DESTINA study: an observational cross-sectional study to evaluate patient satisfaction and tolerability of cytosine for smoking cessation in Spain / C. A. J.-Ruiz et al. *Archivos de bronconeumología*. 2022. DOI: 10.1016/j.arbres.2022.11.015

32. Liquid pharmaceutical composition comprising cytosine : patent EP3834814A1. No. 19461613.2 ; applied on 10.12.2019 ; published on 16.06.2021, Bulletin no. 2021/24. URL: <https://patents.google.com/patent/EP3834814A1/en> (date of access: 10.04.2025).

33. Märkle N., Warnke G., Pein-Hackelbusch M. An iterative process and mixture design approach for dry granulated ternary blends of filler-binders. *International journal of pharmaceutics*: x. 2025. P. 100331. DOI: 10.1016/j.ijpx.2025.100331

34. Nazir A. et al. Smoking cessation strategies after acute coronary syndrome / *Journal of clinical medicine*. 2025. Vol. 14, no. 4. P. 1388. DOI: 10.3390/jcm14041388

35. Neurobiological mechanisms of nicotine reward and aversion / L. Wills et al. *Pharmacological reviews*. 2022. Vol. 74, № 1. P. 271–310. DOI: 10.1124/pharmrev.121.000299 (date of access: 11.04.2025).

36. NRT - nicotine replacement therapy - bracknell forest public health portal. *Bracknell Forest Public Health Portal*. URL: <https://surli.cc/txpfgd>. (date of access: 08.04.2025).

37. Przewozniak K. On cytosine's safety, efficacy and cost-effectiveness in smoking cessation: a brief summary of clinical and pharmacoeconomic study results. *Tobacco prevention & cessation*. 2024. Vol. 10, № 1. DOI: 10.18332/tpc/194450

38. Systematic review and meta-analyses of cytosine to support tobacco cessation / C. Puljević et al. *Addiction*. 2024. DOI: 10.1111/add.16592

39. Ramotowski B., Budaj A. Is cytosine contraindicated in smoking patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Kardiologia polska*. 2021. Vol. 79, № 7-8. P. 813–819. DOI: 10.33963/kp.a2021.0025

40. Safety and efficacy of CyTisine for smoking cessation in a hOSPital context (CITOSP): study protocol for a prospective observational study / A. Torazzi et al. *Frontiers in public health*. 2024. Vol. 12. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1350176
41. Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: recent progresses. *BioImpacts*. 2017. Vol. 5, № 1. P. 55–63. DOI: 10.15171/bi.2015.04
42. Singh N., Wanjari A., Sinha A. H. Effects of nicotine on the central nervous system and sleep quality in relation to other stimulants: a narrative review. *Cureus*. 2023. DOI: 10.7759/cureus.49162
43. Smoking cessation medicines and e-cigarettes: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis / K. H. Thomas et al. *Health technology assessment*. 2021. Vol. 25, № 59. P. 1–224. DOI: 10.3310/hta25590 (date of access: 11.04.2025).
44. Solid dosage form comprising micronized cytisine : patent WO2014076680A1 : A61K9/146. № PCT/082013/060230 ; appl. 19.11.2013 ; publ. 22.05.2014. 19 p. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2014076680A1/en> (date of access: 10.04.2025).
45. Solid pharmaceutical composition of cytisine and process for preparation thereof : patent PCT/IB2013/060230 : A61K9/2054. № 15001790.3 ; appl. 17.06.2015 ; publ. 17.04.2019, Bulletin № 2019/16. 13 p. URL: <https://patents.google.com/patent/EP2957280B1/en> (date of access: 10.04.2025).
46. West R. Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychology & Health*. 2017. Vol. 32, № 8. P. 1018–1036.
47. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000–2030. URL: <https://books.google.com.sa/books?id=k6YOEQAAQBAJ&printsec=frontcover> (date of access: 05.01.2024).
48. Youth and tobacco use. Smoking and Tobacco Use. URL: <https://www.cdc.gov/tobacco/php/data-statistics/youth-data-tobacco/index.html> (date of access: 11.04.2025).

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А



охрані здоров'я
України

фармацевтичний
університет

ГРАМОТА ЗА УЧАСТЬ

нагороджується

**Андрій
Гавлієвський**

секційне засідання
Кафедра промислової технології ліків
та косметичних засобів

V Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE



10-11 грудня 2024 р.,
м.Харків, Україна



В.о. ректора НФаУ,
д. фарм. н., проф.

Алла КОТВИЦЬКА

АКТУАЛЬНІСТЬ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ ЦИТИЗИНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТЮТЮНЕВОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

Гавлієвський А.О.

Науковий керівник: Солдатов Д.П.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

angavlievskiy@gmail.com

Вступ. Тютюнова залежність є однією з найпоширеніших форм адиктивної поведінки, що спричиняє значну шкоду здоров'ю населення. За даними ВООЗ, щорічно понад 8 мільйонів людей помирають від хвороб, пов'язаних із палінням. Основним викликом у боротьбі з цією залежністю є забезпечення доступності ефективних лікарських засобів, які сприяють зменшенню тяги до нікотину та полегшують процес відмови від паління. Цитизин, алкалоїд рослинного походження, є перспективним активним компонентом завдяки своїй здатності зв'язуватися з нікотиновими ацетилхоліновими рецепторами, що забезпечує зменшення симптомів відміни нікотину.

Мета дослідження. Метою дослідження є оцінка ефективності та безпечності лікарського засобу на основі цитизину для лікування тютюнової залежності та визначення доцільності його впровадження у виробництво з метою забезпечення доступності для населення.

Матеріали та методи. Дослідження базується на аналізі наукових публікацій, систематичних оглядів, клінічних досліджень та рекомендацій міжнародних організацій, знайдених у відкритих джерелах через інтернет. Для аналізу використано бази даних PubMed, Scopus, Google Scholar, а також офіційні звіти ВООЗ, опублікованих у період з 2010 по 2023 роки.

Отримані результати. Результати аналізу свідчать, що цитизин є ефективним і безпечним засобом у боротьбі з тютюновою залежністю. У клінічних дослідженнях, проведених у Європі, успішне припинення паління через 12 місяців після початку терапії досягалося у 30-40% пацієнтів. Для порівняння, у плацебо-групах цей показник становив лише 10-15%. Основними побічними ефектами цитизину були нудота, головний біль і сухість у роті, які спостерігалися у 10-15% пацієнтів і зазвичай мали легкий або помірний характер. Аналіз наявності препаратів на основі цитизину на фармацевтичному ринку України показав, що вони представлені обмежено. Найпоширенішими є «Табекс»

(виробник: Sopharma, Болгарія) та «Цитизин-Тева» (виробник: Teva Pharmaceuticals, Ізраїль). Ці препарати активно використовуються у країнах Європи, проте їх вартість та обмежена локальна доступність можуть стати бар'єром для широкого використання в Україні. З огляду на вартість «Табексу» (від 400 до 700 гривень за курс лікування), багато пацієнтів не можуть дозволити собі таке лікування. Виробництво локального аналога на основі цитизину має значний потенціал для фармацевтичного ринку України. Цитизин отримують із рослин родини Бобових, зокрема з термопсису ланцетного та золотого дощу (*Laburnum anagyroides*). Рослини, які є сировиною для виробництва цитизину, можуть вирощуватися на території України, що зменшить залежність від імпорту активної речовини. Процес виробництва включає виділення алкалоїду з рослинної сировини, очищення, стандартизацію та включення до складу лікарських форм. Загальна вартість виробництва препарату вітчизняного виробництва може бути на 30-50% нижчою, ніж у зарубіжних аналогів. Це пояснюється доступністю сировини, оптимізацією логістичних процесів і відсутністю значних витрат на транспортування. Виробництво в Україні також дозволить забезпечити ринок препаратами за нижчою ціною, зробивши їх доступними для більшої кількості пацієнтів. Особливої уваги заслуговують виробничі потужності провідних українських фармацевтичних компаній, таких як «Дарниця», «Фармак» та «Артеріум». Ці компанії мають сучасне обладнання, відповідне стандартам GMP (належної виробничої практики), що дозволить випускати високоякісний препарат. Крім того, такі підприємства можуть швидко адаптувати свої лінії під виробництво нових засобів, мінімізуючи терміни впровадження. На додаток, економічна вигода від запуску виробництва лікарського засобу на основі цитизину включає не лише зниження вартості лікування для пацієнтів, але й створення нових робочих місць, збільшення податкових надходжень та зростання конкурентоспроможності української фармацевтичної галузі на міжнародному ринку. Крім того, у порівнянні з іншими методами лікування тютюнової залежності, такими як нікотин-замісна терапія (НЗТ) або вареніклін, цитизин демонструє схожу ефективність. Наприклад, ефективність цитизину та варенікліну у припиненні паління відрізняється на менш ніж 5% , але вартість лікування цитизином нижча на 50-70%. НЗТ, хоч і доступна на ринку, вимагає тривалішого курсу терапії, що збільшує її загальну вартість. Дослідження ефективності цитизину в різних країнах (Болгарія, Польща, Чехія) також підтвердили його позитивний вплив на зниження рівня тютюнової залежності. У Польщі, де цитизин доступний з 1960-х років, рівень успішного припинення паління зріс на 20% у загальній популяції курців. Зважаючи на результати аналізу, можна стверджувати, що цитизин є не лише перспективним, але й економічно вигідним засобом у лікуванні тютюнової залежності. Його виробництво в Україні дозволить не тільки підвищити доступність терапії, але й створити нові робочі місця у фармацевтичній галузі.

Висновки. Цитизин є ефективним, безпечним і доступним засобом для лікування тютюнової залежності. Його механізм дії, заснований на зв'язуванні з нікотиновими рецепторами, сприяє зменшенню тяги до паління та симптомів відміни. У порівнянні з іншими методами лікування, цитизин виділяється своєю доступністю, що є важливим фактором для розширення його використання у клінічній практиці. Результати аналізу підтверджують доцільність впровадження виробництва препаратів на основі цитизину, що може стати важливим внеском у боротьбу з тютюновою залежністю.