

**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 РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ
СПАЗМОЛІТИЧНОЇ ДІЇ НА АТ «ФАРМАК», М. КИЇВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм20(5,6з)
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Валерія КОБЗАР

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

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації
ліків ІПКСФ, к.фарм.н., доцент В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У даній роботі обґрунтовано доцільність впровадження виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах на базі АТ «Фармак». Здійснено необхідні технологічні розрахунки, запропоновано технологічну, апаратурну схеми виробництва, план виробничої дільниці.

Робота складається з таких структурних розділів: вступ, аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої дільниці, розділ з валідації та контролю якості готової продукції, опис технологічного процесу, а також список використаних джерел. Загальний обсяг роботи становить 67 сторінок, у ній наведено 20 таблиць, 4 рисунки та використано 30 літературних джерел.

Ключові слова: дротаверину гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, валідація, вимоги GMP, технологічний процес, готова продукція.

ANNOTATION

This work substantiates the feasibility of introducing the production of injection solution "Drotaverine hydrochloride" in ampoules on the basis of JSC "Farmak". The necessary technological calculations have been carried out, a technological and hardware production scheme, a plan of the production area have been proposed.

The work consists of the following structural sections: introduction, analytical review, technological calculations, production recipe, characteristics of the production area, a section on validation and quality control of finished products, a description of the technological process, as well as a list of sources used. The total volume of the work is 67 pages, it contains 20 tables, 4 figures and 30 literary sources have been used.

Keywords: drotaverine hydrochloride, injection solution, validation, GMP requirements, technological process, finished products.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД	6
2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ.....	18
2.1. Розрахунок матеріального балансу серії	18
2.2. Визначення і розрахунок обладнання	20
2.3 Розрахунок електроенергії, води очищеної, стислого повітря, інертного газу	32
2.4. Характеристика основного апарату	35
3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	38
3.1. Характеристика готової продукції	38
3.2. Схема виробництва	41
3.3 Короткий опис технології одержання препарату.....	43
3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва.....	45
3.5 Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу	47
3.6 Характеристика і контроль сировини, яка використовується у виробництві.....	47
3.7 Підготовка приміщень до роботи	48
3.8 Підготовка обладнання та його очистка після роботи	49
4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ.....	51
5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ	59
6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	64
ВИСНОВОК.....	67
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	68
ДОДАТКИ.....	71

ВСТУП

Актуальність теми. Больовий синдром, зумовлений спазмом гладкої мускулатури внутрішніх органів, є однією з найпоширеніших причин звернення пацієнтів за медичною допомогою. У терапії гастроентерологічних, урологічних та гінекологічних захворювань «золотим стандартом» лікування залишаються міотропні спазмолітики, серед яких провідне місце посідає дротаверину гідрохлорид. Завдяки високому профілю безпеки та ефективності, попит на ін'єкційні форми цього препарату залишається стабільно високим як на вітчизняному, так і на міжнародному ринках.

В умовах сучасної фармації критично важливим є забезпечення населення доступними та якісними лікарськими засобами вітчизняного виробництва. АТ «Фармак» володіє потужною виробничою базою та сертифікованими за стандартами GMP дільницями, що дозволяє впроваджувати нові генеричні препарати. Організація промислового випуску розчину дротаверину гідрохлориду на існуючих потужностях підприємства дозволить розширити номенклатуру спазмолітичних засобів, забезпечити імпортозаміщення та підвищити експортний потенціал компанії, що й зумовлює актуальність даної роботи.

Мета дослідження. Теоретичне обґрунтуванні та розробка проєкту організації промислового виробництва лікарського засобу «Дротаверину гідрохлорид», розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах по 2 мл, в умовах АТ «Фармак» із використанням сучасного технологічного обладнання.

Завдання дослідження. Провести аналітичний огляд літературних джерел щодо фармакологічних властивостей діючої речовини; обґрунтувати вибір технологічної схеми виробництва та номенклатури основного і допоміжного обладнання; розробити виробничу рецептуру та здійснити розрахунок матеріального балансу серії готового продукту з урахуванням оптимізованих норм втрат; виконати інженерні розрахунки енергетичних витрат, потреби у технологічних середовищах та часових параметрів роботи лінії; описати систему контролю якості, валідаційні заходи та вимоги з

охорони праці на проєктованій дільниці; скласти апаратурну схему та план розміщення обладнання у виробничих приміщеннях.

Об’єкт дослідження. Технологічний процес промислового виробництва ін’єкційних лікарських засобів в ампулах.

Предмет дослідження. Сукупність теоретичних та практичних аспектів організації виробництва препарату «Дротаверину гідрохлорид» (розчин для ін’єкцій) на базі АТ «Фармак», включаючи технологічні параметри, матеріальні розрахунки та специфікацію обладнання.

Методи дослідження. У роботі застосовано методи інформаційного пошуку та аналізу нормативно-технічної документації і наукової літератури; математичні методи; графічні методи; методи логічного узагальнення та систематизації даних.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблений проєкт містить повний комплекс розрахунків та технічних рішень, необхідних для впровадження препарату у серійне виробництво. Результати роботи можуть бути використані технологічним відділом АТ «Фармак» при підготовці виробничої документації.

Апробація результатів дослідження і публікації. За темою кваліфікаційної роботи опубліковані тези доповіді:

1. Кобзар В. О., Безрукавий Є. А. Впровадження принципів належної виробничої практики у виробництві розчинів для ін’єкцій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 23 жовт. 2025 р.). Харків : Вид-во НФаУ, 2025. С. 239–240.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 67 сторінках машинопису, складається зі вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями та 4 рисунками.

Список використаної літератури містить 30 джерел, у тому числі 5 іноземних авторів.

1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

Ключовою клінічною ознакою багатьох патологічних станів виступає больовий синдром, який слугує сигналом про формування і прогресування хворобливого процесу, виникнення вторинних ускладнень або недостатню ефективність призначеної терапії. Хоча фізіологічні механізми виникнення болю вивчені доволі ґрунтовно, клінічні підходи до його купірування досі залишаються предметом дискусій, при цьому значна частина пацієнтів вдається до самостійного початку медикаментозного лікування, ігноруючи консультацію фахівця [25].

Одним із найбільш розповсюджених варіантів больових відчуттів є спастичний біль. Для нього властиві гострі, раптові спалахи спазмів, коли в певний момент може виникнути інтенсивний «схоплюючий» біль у ділянці живота, що практично призводить до знерухомлення людини, але через короткий проміжок часу больовий синдром може відступати. Спастичний біль здатен бути малопомітним, однак в окремих випадках інтенсивність спазмів настільки висока, що стандартні анальгетичні засоби виявляються неефективними. Болючі спазми найчастіше спровоковані стадією загострення хронічних патологій, холециститами, інфекційними ураженнями кишкового тракту, а також подразненням стінок товстої кишки [28].

Даний тип больового синдрому спричинений спазматичним скороченням гладкої мускулатури; виникнення спастичного болю асоційовано: з органічними ураженнями (такими як печінкова, шлункова, ниркова, панкреатична, кишкові коліки, спазм апендикса), з функціональними розладами (зокрема, синдром подразненого кишечника), а також у випадках отруєнь (наприклад, свинцева коліка та ін.); такі больові відчуття характеризуються несподіваним початком і часто так само швидкоплинно припиняються, тобто мають форму больового нападу; при тривалому перебігу спастичного болю його інтенсивність може змінюватися: вона послаблюється після застосування теплових процедур та антиспастичних препаратів; больовий синдром може

супроводжуватися типовою іррадіацією і, відповідно до місця його походження, може поширюватися у спину, лопаткову чи поперекову ділянку, а також у нижні кінцівки. При цьому стан хворого характеризується підвищеним збудженням та занепокоєнням, пацієнт приймає вимушене положення, нерідко спостерігаються вторинні супутні явища, спричинені механізмом вісцеральних рефлексів (наприклад, нудота, блювота, метеоризм, поява аритмій, порушення коронарного кровообігу тощо) [25].

Значна частина як функціональних, так і органічних захворювань шлунково-кишкового тракту супроводжується мимовільним скороченням непосмугованої мускулатури різних органів (зокрема, кишечника, жовчних проток, жовчного міхура). Фізіологічні механізми скорочення непосмугованих м'язів та виникнення спазму вивчені детально. Зв'язування ацетилхоліну з М-холінорецепторами індукує відкриття натрієвих каналів. Надходження іонів натрію всередину клітини ініціює деполяризацію мембрани та подальше відкриття потенціалзалежних кальцієвих каналів. Коли іони кальцію проникають у внутрішньоклітинний простір, вони вступають у взаємодію з кальційзв'язуючим протеїном кальмодуліном, що призводить до активації кінази легких ланцюгів міозину. Як наслідок, відбувається відщеплення фосфатного залишку від аденозинтрифосфату (АТФ), асоційованого з волокнами міозину, після чого формується зв'язок між міозином та актином («молекулярний місток»), відбувається зміщення ниток актину відносно міозину і, відповідно, клітина скорочується (виникає спазм) [25, 27, 28].

Для ефективного полегшення больового синдрому рекомендовано застосовувати універсальні спазмолітичні засоби, які демонструють ефективність при всіх різновидах спазму, оскільки їхнє використання не призводить до маскування клінічної картини «гострого живота», але забезпечує значне покращення стану пацієнта [27].

Одним із найбільш потужних та результативних спазмолітиків є активний фармацевтичний інгредієнт – дротаверину гідрохлорид. Його універсальність для усіх органів, чия гладка мускулатура піддається спазму, пояснюється

здатністю дротаверину суттєво пригнічувати активність ферменту фосфодіестерази IV типу (ФДЕ IV), що послідовно сприяє збільшенню внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) та призводить до релаксації клітини. Механізм фармакологічної дії дротаверину є винятково селективним щодо головної ланки патогенезу спазму: він інгібує лише ФДЕ IV типу та не чинить впливу на функціональну активність будь-яких інших ізоферментів, що зумовлює підвищений профіль його безпеки [10].

Відповідно, об'єктом даної кваліфікаційної роботи обрано розчин для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» у концентрації 20 мг/мл в ампулах по 2 мл №5. Цей лікарський засіб належить до фармакотерапевтичної групи, що застосовується для корекції функціональних шлунково-кишкових порушень. Дротаверин, що є діючою речовиною препарату та похідним ізохіноліну, реалізує свою спазмолітичну дію на гладку мускулатуру через пригнічення ферменту фосфодіестерази IV (ФДЕ IV). Цей процес викликає збільшення концентрації цАМФ і, завдяки інактивації кінази легкого ланцюжка міозину (MLCK), призводить до розслаблення гладкої м'язової клітини.

Дослідження *In vitro* підтверджують, що дротаверин ефективно пригнічує ФДЕ IV, але не взаємодіє з ізоферментами фосфодіестерази III (ФДЕ III) та фосфодіестерази V (ФДЕ V). ФДЕ IV відіграє критичну функціональну роль у регуляції скорочувальної активності гладких м'язів, тому специфічні інгібітори цього ферменту є потенційно корисними у терапії патологій, що супроводжуються гіперрухливістю, а також при різних захворюваннях, що викликають спастичні явища у шлунково-кишковому тракті [10, 28].

У клітинах гладких м'язів міокарда та судин цАМФ гідролізується переважно за участю ізоферменту ФДЕ III, саме тому дротаверин розглядається як ефективний спазмолітичний засіб, який не провокує значних небажаних ефектів з боку серцево-судинної системи та не чинить на неї сильного терапевтичного впливу [10, 27].

Дротаверин демонструє ефективність при спазмах гладкої мускулатури незалежно від їхнього походження (нервового чи м'язового), проявляючи дію

на гладкі м'язи шлунково-кишкової, біліарної, сечостатевої та судинної систем без прив'язки до типу їхньої вегетативної іннервації. Завдяки своїй здатності спричиняти вазодилатацію, він також сприяє поліпшенню кровообігу у відповідних тканинах [10].

Фармакологічна активність дротаверину є вищою порівняно з папаверином; він характеризується швидшою та повнішою абсорбцією і меншим ступенем зв'язування з білками сироватки крові. Додатковою перевагою дротаверину є те, що, на відміну від папаверину, його парентеральне застосування не супроводжується таким побічним явищем як стимуляція дихальної функції.

Дротаверин швидко і практично повністю абсорбується після введення шляхом парентерального маршруту. Він має високий ступінь зв'язування (95-98%) з протеїнами плазми крові людини, зокрема з альбуміном, а також гамма-і бета-глобулінами. Метаболічні перетворення відбуваються у печінці. Протягом 72 годин дротаверин майже повністю елімінується з організму, виводячись здебільшого у формі метаболітів [10, 25].

Фармацевтичні продукти на основі дротаверину випускаються у різноманітних лікарських формах (таблетки, капсули, розчини), однак для досягнення максимальної біодоступності та швидкого початку спазмолітичного ефекту фармацевтичні виробники надають перевагу препаратам для парентерального застосування, які пропонуються під різними торговими назвами: Но-шпа, Нохшаверин, Но-Х-ша та інші [10].

Розчин для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид», запланований до випуску на виробничих потужностях АТ «Фармак», показаний для застосування при спастичних станах гладкої мускулатури, асоційованих із захворюваннями біліарної системи: холецистолітіаз, холангіолітіаз, холецистит, перихолецистит, холангіт, папіліт; а також при спазмах гладкої мускулатури, що супроводжують патології сечового тракту: нефролітіаз, уретролітіаз, пієліт, цистит, тенезми сечового міхура. Як додатковий терапевтичний засіб (у випадках, коли пероральний прийом препарату

неможливий): при спастичних явищах гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту: виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, гастрит, кардіо- та/або пілороспазм, ентерит, коліт; а також при гінекологічних розладах, зокрема дисменореї [10].

Проектований лікарський засіб виготовляється в різних формах, включаючи таблетки, проте для забезпечення максимальної біодоступності та досягнення найшвидшого терапевтичного результату «Дротаверину гідрохлорид» випускається у вигляді розчину в ампулах для парентерального застосування.

Парентеральні лікарські засоби – це специфічна категорія рідких фармацевтичних форм, які вводяться в організм шляхом парентерального шляху (внутрішньом'язово, внутрішньовенно, підшкірно) із залученням спеціальних інструментів, що вимагає порушення цілісності шкірних або слизових оболонок. Одним із фундаментальних критеріїв якості ін'єкційних розчинів є їхня стерильність.

У сучасній промисловості парентеральних лікарських засобів, виходячи з методу досягнення стерильності, застосовуються два базові технологічні підходи до виробництва ін'єкційних розчинів:

1. Виробничий процес, який виконується виключно в асептичних умовах (у приміщеннях з класами чистоти А і В).
2. Виробничий процес, що включає обов'язкову фінішну стерилізацію кінцевого продукту.

Для гарантування відповідності всім критеріям якості стерильної продукції, необхідно неухильно дотримуватися спеціальних вимог належної виробничої практики (GMP). Ці вимоги регламентують процедури проведення технологічного циклу, стандарти чистоти виробничих зон, функціонування технологічного устаткування, системи вентиляції та чистоти повітря, а також процеси підготовки основної сировини та допоміжних матеріалів. Метою цього є мінімізація вірогідності мікробіологічної контамінації, потрапляння сторонніх часток та пірогенних субстанцій. Додатково висуваються конкретні вимоги до

кваліфікації персоналу та дотримання виробничої санітарії. Забезпечення виконання цих правил залежить, насамперед, від належного рівня кваліфікації, освіти, досвіду та виробничої дисципліни всього залученого персоналу [11, 15].

Ключовим елементом технологічного устаткування при виробництві ін'єкційних розчинів виступає реактор, куди послідовно завантажуються вода для ін'єкцій, діюча речовина та інші допоміжні компоненти розчину. Гарантування необхідних параметрів на цій стадії є критичною умовою для забезпечення якості кінцевого продукту. На поточному ринку фармацевтичного обладнання представлено широкий спектр реакторів, переважно іноземного виробництва, що відрізняються конструкцією та розташуванням пристрою для перемішування. Вибір конкретного типу реактора визначається технологічними особливостями виробництва препарату та фізико-хімічними характеристиками використовуваної сировини. З метою запобігання будь-яким видам контамінації розчинів, реактори повинні бути герметично закриті кришкою (яка може бути підйомною або перекидною). У конструкції кришки передбачаються спеціальні штуцери для контрольованої подачі сировинних компонентів, розчинника, інертного газу, а також оглядовий люк та кожух для термодатчика. Вивантаження продукту з реакторів має здійснюватися через нижній випускний клапан, а заповнення – через підключений трубопровід із застосуванням вакууму або надлишкового тиску. Раніше використовувані реактори з емальованими поверхнями вийшли з обігу, оскільки недовговічність такого покриття створювала високий ризик потрапляння частинок емалі або важких металів у розчин, що є неприпустимим для парентеральних препаратів. Тому сьогодні у промисловості активно застосовуються реактори, виготовлені з нержавіючої сталі, поверхня яких оброблена методом електрополірування. В якості перемішуючих елементів використовуються різноманітні конструкції мішалок: лопатеві, пропелерні та турбінні. Винятково важливим моментом є вибір двигуна, що приводить мішалку в рух. Наприклад, при використанні мішалок з верхнім приводом, незважаючи на застосування подвійних манжет, існує вірогідність протікання мастильних матеріалів у розчин, що призведе до

браку всієї серії. Застосування мішалки, яка активується електромагнітним двигуном, забезпечує абсолютну цілісність днища реактора, що істотно знижує ризик контамінації продукції. Саме реактор такої конструкції рекомендовано до використання при виробництві препарату «Дротаверину гідрохлорид» [6, 23].

Небезпека проникнення сторонніх механічних часток або інших нерозчинних включень у склад ін'єкційних розчинів може спричинити серйозні негативні наслідки для організму людини. Для ефективного видалення мікроорганізмів, а також часток розміром від 5 до 10 мкм і менше з розчинів та технологічних газів у промисловому виробництві парентеральних лікарських форм застосовується стерилізуюча фільтрація. Останнім часом набули значної популярності капсульні фільтри, які конструктивно представляють собою компактний міні-патрон, герметично запаяний у поліпропіленовий корпус. Така конструкція оснащена двома повітряними клапанами, що забезпечують швидке введення та виведення повітря з корпусу і його спорожнення, а мінімальний внутрішній «мертвий» об'єм значно скорочує втрати цінного продукту. Порівняно з іншими типами фільтрів, капсульні фільтри не містять металевих компонентів, не мають ущільнювальних кілець, а їхня хімічна інертність визначається лише властивостями матеріалу корпусу та самої фільтрувальної мембрани, що є критично важливим аспектом у технології виробництва препарату «Дротаверину гідрохлорид» [23].

Операція наповнення та герметизації є наступним ключовим етапом у технологічному циклі ін'єкційних лікарських засобів і вважається однією з найбільш відповідальних у даному виробництві, тому підхід до її виконання має першочергове значення.

Протягом останніх років чітко окреслився і динамічно розвивається напрямок випуску розчинів у полімерних контейнерах. Пілотне виробництво розчинів у полімерній тарі було вперше організовано ще у 70-х роках минулого століття на Каунаському заводі ендокринних препаратів у СРСР. Це стало принципово новим підходом до виробництва та пакування стерильної продукції.

Актуальність полімерних контейнерів пов'язана з низкою їхніх переваг у порівнянні зі скляним пакуванням. Першочергово, беззаперечно зростає якість та безпека лікарських засобів, поряд з цим досягається легкість і зручність використання. Тоді як скляна тара не є повністю індиферентною до ін'єкційних розчинів; її інгредієнти здатні взаємодіяти зі склом, що призводить до руйнування його структури та переходу складових частин у рідке середовище. Залежно від діючих факторів (температурний режим, тривалість стерилізації, час зберігання, марка скла, показник рН розчину та ін.) цей процес може проявлятися як вилужування або розчинення, що спричиняє деструкцію внутрішнього шару скла з утворенням плівки, яка з часом може відшаровуватися, формуючи механічні включення, що є абсолютно неприпустимим у розчинах для ін'єкцій. Також варто відзначити високу крихкість скла, його відносно більшу масу, а також необхідність виконання повного циклу додаткових підготовчих операцій перед використанням скляних ампул і флаконів (процеси миття, сушіння, термічної стерилізації тощо).

Проте до полімерної первинної упаковки також висувається ряд обов'язкових вимог, серед яких необхідно зазначити такі [23]: контейнери повинні успішно витримувати умови фінішної стерилізації; після герметизації контейнери зобов'язані гарантувати стерильність вмісту та зберігати цілісність протягом усього терміну зберігання і транспортування; контейнер має бути достатньою мірою прозорим для забезпечення ефективного візуального контролю вмісту.

На даний момент у промисловості існують два основні методи отримання ін'єкційних розчинів: виробництво з подальшою стерилізацією у первинній упаковці та виробництво в умовах асептики. Другий підхід застосовується у процесі виготовлення препаратів, що містять термолабільні активні речовини, або тих, які з певних причин не можуть бути піддані фінішній стерилізації [22].

Технологічний цикл отримання ін'єкційного розчину «Дротаверину гідрохлорид» належить до категорії асептичного виробництва (без кінцевої термінальної стерилізації) і включає наступні базові стадії та операції:

приготування розчину з подальшою фільтрацією, ампулювання розчину, перевірка на герметичність та відсутність сторонніх механічних включень, маркування та пакування у групову тару [22, 23].

Розглянемо більш детально операційні процедури, що виконуються при отриманні розчину: приготування, фільтрація, наповнення та запаювання ампул, перевірка герметичності первинної упаковки та контроль механічних включень, оскільки ця послідовність стадій є найбільш критичною для виробництва препаратів, які не підлягають термінальній стерилізації.

У технологічному процесі ампулювання переважно застосовується метод шприцевого наповнення. Шприцевий метод наповнення ампул набув значного поширення за кордоном та в Україні й реалізується за допомогою спеціалізованих установок з високоточними дозаторами. Хоча цей метод вимагає складнішого апаратурного оформлення, ніж вакуумний спосіб, і має жорсткіші вимоги до геометрії та розмірів капілярів ампул, він належить до більш бажаних для використання у технології ампулювання завдяки ряду своїх переваг. Ці переваги найбільш відчутні при виконанні операцій наповнення та запаювання на одному автоматизованому комплексі.

До найбільш суттєвих переваг необхідно віднести можливість високоточного дозування розчину (з точністю $\pm 2\%$) та мінімальний часовий проміжок між безпосереднім наповненням та герметизацією (5-10 с). Це дозволяє ефективно насичувати вільний об'єм ампул інертним газом, що суттєво продовжує термін придатності готового препарату. Під час наповнення в ампулу подається точно відміряна кількість розчину, при цьому капіляр ампули залишається абсолютно чистим, завдяки чому значно покращуються умови для подальшого запаювання.

При застосуванні технології ампулювання в потоці інертних газів, ампула перед наповненням попередньо заповнюється газом, і в момент дозування розчин практично не контактує з навколишнім повітряним середовищем приміщення. Цей аспект є надзвичайно важливим для даного виробництва, оскільки розчин «Дротаверину гідрохлорид» є хімічно малостійким і легко

піддається процесам окислення [6, 22, 23].

Обладнання для шприцевого наповнення постачається як частина комплексних виробничих ліній, які випускаються переважно іноземними компаніями, такими як моделі ALK 2020, ALK 4040 від BOSCH (Німеччина), AFV 1010, AFV 2010 від BAUSCH+STROBEL (Німеччина), а також обладнання від фірм ZANASI, IMA (Італія), ROTA (Німеччина), EISAI (Японія), Intertech Equiprotechnologies PVT. LTD (Індія) [6, 22, 23].

Операція герметизації (запаювання) ампул вважається найбільш критичною у всьому технологічному циклі ампулювання, оскільки неякісне або надмірно тривале у часі запаювання неминуче призведе до утворення браку, нівелюючи зусилля, витрачені на попередніх стадіях виробництва.

На даний момент відомі два основні методи запаювання ампул із застосуванням газових пальників: методом оплавлення кінчиків капілярів; методом відтяжки капілярів.

Спосіб герметизації ампул оплавленням має низку недоліків. Внаслідок оплавлення кінцевої частини капіляра процес супроводжується напливом скла, появою характерних «чорних» голівок, або утворенням гачка на кінці капіляра при його малому діаметрі, а при великому діаметрі оплавлення може не відбутися взагалі. Всі ці фактори призводять до неякісної герметизації або подальшої розгерметизації ампул під час зберігання і, як наслідок, до збільшення загальної кількості браку.

Завдяки впровадженню шприцевої технології миття та наповнення, запаювання ампул здійснюється переважно способом відтяжки частини капіляра. Цей підхід вимагає попереднього спеціального сортування ампул за діаметром капіляра на однорідні групи та відповідного точного налаштування устаткування під використовувану групу ампул. Завдяки цьому, відсоток браку при використанні даного методу не перевищує 1%.

На поточний момент закордонні автомати, призначені виключно для запаювання ампул, окремо не виготовляються. Вони постачаються у складі автоматизованих та напівавтоматичних виробничих ліній разом з автоматами

для наповнення розчином [6, 22, 23].

Однією з ключових відповідальних операцій на даній виробничій стадії є контроль на предмет відсутності механічних включень (відповідно до вимог ДФУ 2.0, п. 2.9.19-2.9.21). Ця операція може бути реалізована наступними методами: візуальний метод, який поступово заміщується більш об'єктивними, зважаючи на його низьку об'єктивність; візуально-оптичний метод, заснований на використанні проєкторів, збільшувальних лінз та іншого оптичного обладнання; використовується, наприклад, у напівавтоматі АРМ 850 виробництва ROTA (Німеччина); оптичний метод, який базується на реєстрації фотоелементами поглинання або розсіювання проникаючого світла; застосовується в автоматизованих системах; мембрано-мікроскопічний метод, який має обмежене застосування в промислових умовах через низьку продуктивність; проточний метод, заснований на порівнянні мікрокомп'ютером зображення або спектра ампули, що перевіряється, із зображенням еталонного зразка, попередньо внесеного в пам'ять комп'ютера; використовується в автоматі А35LD фірми Brevetti Sea (Італія), АРІ 1000 фірми Intertech Equipotechnologies PVT. LTD (Індія) та інших [1, 6, 22, 23].

Наступною обов'язковою операцією даної технологічної стадії є перевірка герметичності ампул. Цей контроль може бути здійснений за допомогою таких методів: вакуумний метод, що застосовується для флаконів і лікарських речовин, які підлягають термічній стерилізації; метод із застосуванням розчинів індикаторів, який зазвичай інтегрується в один апарат зі стерилізатором; метод за спектром світіння у СВЧ полі; метод за струмом високовольтного розряду, що проходить крізь ампулу [6].

Таким чином, головною метою даної кваліфікаційної роботи є організація промислового виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл в ампулах по 2 мл №5 на виробничому комплексі АТ «Фармак». Проєкт передбачає інтеграцію автоматичної лінії для шприцевого наповнення та герметизації ампул. Зазначені технічні та технологічні рішення спрямовані на гарантування випуску високоякісного фармацевтичного препарату.

2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

Технологічні розрахунки виконують з метою визначення потреби у вихідній сировині, допоміжних матеріалах, енергоресурсах, а також встановлення необхідної кількості основного й допоміжного обладнання для забезпечення запланованого обсягу виробництва продукції.

Вихідні дані для проведення розрахунків: об'єм однієї технологічної серії становить 258,0 л, що відповідає 120 000 ампулам об'ємом 2 мл або 24000 упаковок №5; річний обсяг випуску препарату – 240000 упаковок №5; кількість технологічних серій протягом року – 10.

Склад лікарського засобу та кількісне співвідношення компонентів наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Склад і співвідношення компонентів лікарського засобу

№	Найменування інгредієнтів	Кількість	
		г	%
1.	Дротаверину гідрохлорид	20,0	2,00
2.	Етанол 96%	66,2	6,62
3.	Натрію метабісульфіт	1,0	0,10
4.	Вода для ін'єкцій «in bulk»	до 1 л	до 100,0

2.1. Розрахунок матеріального балансу серії

Матеріальний баланс являє собою співвідношення між кількістю вихідної сировини та обсягом отриманого готового продукту з урахуванням відходів виробництва і матеріальних втрат. Аналіз матеріального балансу дозволяє оцінити коректність організації технологічного процесу та порівняти його ефективність на окремих стадіях виробництва. До основних показників, що характеризують технологічний процес, належать витратний коефіцієнт (Квит), технологічний вихід (η) та абсолютна величина матеріальних втрат (ϵ) [22].

Під час розрахунку матеріального балансу були враховані фактичні втрати, притаманні виробництву даного препарату на АТ «Фармак», а саме: на стадії приготування розчину – 1,5 %; на стадії наповнення та герметизації ампул – 1,7 %; на етапі контролю якості ампул із розчином – 1,6 %; під час маркування

ампул – 0,7 %; на стадіях пакування ампул у пачки та пачок у ящики – 0,3 %.
Сумарні виробничі втрати становлять 5,2 %.

Результати розрахунків матеріального балансу виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл наведені у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Матеріальний баланс стадій

Найменування	Вміст осн. реч., % мас.	Витрачено і одержано			
		Маса, кг		Об'єм, л (дм ³)	Кіл., шт.
		Загальна, кг	Осн. реч., кг		
1	2	3	4	5	6
Витрачено на стадії «Приготування розчину»					
Сировина:					
Дротаверину гідрохлорид	100	5,4306			
Етанол 96%	96	17,9753		22,4299	
Натрію метабісульфіт	100	0,2715			
Вода для ін'єкцій «in bulk»		до 271,5299		до 273,8853	
Всього:		271,5299		273,8853	
Отримано на стадії «Приготування розчину»					
Напівпродукти:					
Розчин фільтрований, у т.ч.:	2	267,4570		269,7870	
Дротаверину гідрохлорид	100	5,3491			
Етанол 96%	96	17,7057		22,0935	
Натрію метабісульфіт	100	0,2674			
Вода для ін'єкцій «in bulk»		до 267,4570		до 269,7870	
Втрати розчину, у т.ч.:	2	4,0729		4,1083	
Дротаверину гідрохлорид	100	0,0815			
Етанол 96%	96	0,2696		0,3364	
Натрію метабісульфіт	100	0,0041			
Вода для ін'єкцій «in bulk»		до 4,0829		до 4,1083	
Всього:		271,5299		273,8853	
Витрачено на стадіях «Підготовка ампул до наповнення», «Наповнення та герметизація ампул»					
Напівпродукти:					
Розчин фільтрований	2			269,7870	
Матеріали:					
Ампули скляні 2 мл					127642
Всього:				269,7870	
Отримано на стадіях «Підготовка ампул до наповнення», «Наповнення та герметизація ампул»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах по 2 мл	2			265,1310	123212
Втрати, у т.ч.:					
Розчин	2			4,6570	
Відходи, у т.ч.:					

1	2	3	4	5	6
Склобій ампул по 2 мл					4320
Всього:		450,89		269,7870	
Витрачено на стадії «Контроль якості ампул з розчином»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах по 2 мл	2			265,1310	123212
Всього:				265,1310	
Отримано на стадії «Контроль якості ампул з розчином»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах кондиційних по 2 мл	2			260,7488	121373
Втрати, у т.ч.:					
Розчин	2			4,3722	
Відходи, у т.ч.:					
Склобій ампул по 2 мл					2029
Всього:				265,1310	
Витрачено на стадії «Маркування ампул»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах кондиційний по 2 мл	2			260,7488	121373
Матеріали:					
Етикетки самоклеючі					122300
Отримано на стадії «Маркування ампул»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах маркований по 2 мл	2			258,8316	120482
Втрати, у т.ч.:					
Розчин				1,9272	
Відходи, у т.ч.:					
Склобій ампул по 2 мл					892
Етикетки самоклеючі					2016
Всього:				260,7488	
Витрачено на стадії «Пакування ампул в пачки»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах по 2 мл	2			258,8316	120482
Матеріали:					
Інструкції					24060
Пачки картонні					24060
Всього:				258,8316	
Отримано на стадії «Пакування ампул в пачки»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах по 2 мл	2			258,0000	120000
Втрати:					
Розчин в ампулах по 2 мл	2			0,8316	384
Відходи, у т.ч.:					
Інструкції					60
Пачки картонні					60
Ампули некондиційні					384
Всього:				258,8216	
Витрачено на стадії «Пакування пачок в ящики»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах і пачках №5 по 2 мл	2			258,0000	24000

1	2	3	4	5	6
Матеріали:					
Ящики					242
Етикетки групові					246
Всього:				258,0000	
Отримано на стадії «Пакування пачок в ящики»					
Готовий продукт:					
Розчин для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах по 2 мл фасований і упакований	2			258,0000	120000 ампул або 24000 упаковок №5
Відходи, у т.ч.:					
Ящики					2
Етикетки групові					6
Всього:				258,0000	

2.2. Визначення і розрахунок обладнання

2.2.1. Вибір обладнання

Вибір основного та допоміжного обладнання здійснювався з урахуванням прийнятої технологічної схеми виробництва, результатів розрахунку матеріального балансу, а також номенклатури устаткування, що експлуатується на підприємстві.

Для зважування та транспортування вихідної сировини на підприємстві застосовуються поліетиленові збірники 33 і 34 місткістю 8 л для дротаверину гідрохлориду та 1 л для натрію метабісульфіту. Для зважування етанолу використовується збірник об'ємом 25 л, виготовлений зі сталі AISI 316L. Усі зазначені ємності виконані з хімічно інертних матеріалів та оснащені кришками.

Зважування сировини здійснюється із застосуванням двох типів ваг. Для формування наважок дротаверину гідрохлориду (5,4306 кг) та натрію метабісульфіту (0,2715 кг) доцільно використовувати електронні ваги XP 6002 SDR з діапазоном зважування 0,2-1200 г / 6100 г, ціною поділки 0,01 г / 0,1 г та високим класом точності. Протоколювання результатів зважування забезпечується за допомогою принтера BT-P-24 виробництва компанії Mettler-Toledo (Швейцарія).

Для зважування етанолу 96 % у кількості 17,9753 кг на підприємстві застосовуються електронні ваги XP 32000 L з діапазоном зважування 20-32000 г, ціною поділки 1 г та високим класом точності. Документування результатів також здійснюється за допомогою принтера BT-P-24 фірми Mettler-Toledo (Швейцарія). Зазначене вагове обладнання повністю відповідає потребам проєктованого виробництва та не потребує заміни.

Для приготування розчину в цеху ін'єкційних лікарських засобів на дільниці № 2 використовується реактор Mod. 3M045, що являє собою вертикальний циліндричний апарат із теплообмінною оболонкою, еліптичною кришкою та днищем, з повним об'ємом 400 л. Апарат оснащений турбінною (електромагнітною) мішалкою з частотою обертання 300 об/хв, тензометричними датчиками та автоматизованою системою керування. Максимальна робоча температура в ємності становить 145 °С, робочий тиск – від 0,1 до 0,3 МПа. Потужність приводу мішалки дорівнює 0,66 кВт. Виробник обладнання – компанія «Techinox Group» (Італія).

Розрахунок корисного об'єму запропонованого реактора здійснюється за відповідною формулою:

$$V_{\text{кор.}} = V_{\text{повн.}} \times \varphi, \quad (2.1)$$

де φ – коефіцієнт заповнення для даного реактора;

$V_{\text{повн.}}$ – можливий повний об'єм реактора, л.

Оскільки процес приготування розчину здійснюється без застосування нагрівання та без утворення піни, коефіцієнт заповнення апарата приймають у межах 0,75-0,85. Відповідно корисний об'єм реактора становить:

$$V_{\text{кор.}} = (0,75-0,85) \cdot 400 = 300-340 \text{ л.}$$

Таким чином, корисний об'єм даного реактора знаходиться в діапазоні 300-340 л, тоді як об'єм розчину, необхідний для приготування відповідно до матеріального балансу, становить 273,8853 л. Це підтверджує доцільність використання зазначеного апарата для виготовлення однієї технологічної серії проєктованого розчину.

Реактор оснащений ультразвуковим датчиком рівня рідини,

лічильником води та барботером, що забезпечує можливість насичення розчину інертним газом або карбон (IV) оксидом. Конструктивні особливості апарата спрямовані на мінімізацію ризику мікробної контамінації, повністю відповідають вимогам належної виробничої практики (GMP) та мають низку технологічних переваг. Розширена характеристика реактора наведена у підрозділі 2.4.

4. Перед завантаженням у реактор діючих і допоміжних речовин воду для ін'єкцій, попередньо охолоджену, насичують карбон (IV) оксидом до досягнення значення рН 3,8-4,2 з метою видалення розчиненого кисню. Окрім цього, у виробничому процесі застосовують азот для транспортування розчину та створення надлишкового тиску під час фільтрації, а також стиснене повітря для формування ампул на автоматичній лінії формування, наповнення та герметизації. Для забезпечення відповідної якості газів перед їх використанням здійснюють фільтрацію із застосуванням фільтра Optiseal «AERVENT» з розміром пор 0,2 мкм. Фільтрувальний матеріал представлений ультратонкими політетрафторетиленовими волокнами, ефективна площа фільтрування становить 0,177 м². Виробник – компанія «Millipore» (США).

5. Для фільтрації розчину доцільно використовувати наявну на підприємстві фільтраційну систему, що включає:

- фільтр попереднього очищення розчину Р-0,45 з поліпропіленовим фільтр-патроном, діаметром пор 0,45 мкм та продуктивністю 600 л/год (виробник – компанія «Domnick Hunter», Англія);

- фільтр для стерилізаційної фільтрації Р-0,22 з нейлоновим фільтрувальним матеріалом, діаметром пор 0,22 мкм, продуктивністю по воді при тиску 0,1 МПа 10,0 л/хв (600 л/год) та площею фільтрування патрона 0,55 м² (виробник – компанія «Domnick Hunter», Англія).

6. Профільтрований за допомогою азоту розчин накопичується у збірнику Remoin (310), виготовленому з нержавіючої сталі AISI 316L, загальним об'ємом 450 л. Завантаження та вивантаження розчину здійснюється самопливом або під тиском. Виробник обладнання – компанія

«Remoin S.R.L.» (Італія).

Робочий об'єм зазначеного збірника при коефіцієнті заповнення $\varphi = 0,95$ становить:

$$V_{\text{робоч.}} = 0,95 \cdot 450 = 427,5 \text{ л.}$$

7. На теперішній час у цеху ін'єкційних лікарських засобів на ділянці № 2 експлуатується лінія фасування розчинів у скляні ампули виробництва компанії «Bosch» (Німеччина). Зазначене обладнання є багатокомпонентним комплексом апаратів, що забезпечує виконання максимальної кількості технологічних операцій у межах єдиного виробничого блоку, не поступаючись при цьому за показниками продуктивності.

До складу автоматичної лінії для виробництва ін'єкційних розчинів входять такі основні агрегати: AWU 12005 – автомат для зовнішнього та внутрішнього миття ампул; DHT 2547 – тунель для сушіння та стерилізації ампул; AFV 6015 – автомат для наповнення та запаювання ампул.

Зони наповнення і запаювання ампул обладнані локальним чистим середовищем класу А з навколишнім середовищем класу В відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP). Необхідні параметри чистоти повітря забезпечуються безперервним ламінарним потоком, який формує зону підвищеного тиску як у робочих зонах, так і на транспортних ділянках лінії. Вся лінія являє собою герметично замкнену систему, що може піддаватися очищенню та стерилізації без демонтажу окремих елементів – від резервуара з продуктом до етапу маркування. До її складу інтегровані системи стерильної фільтрації повітря, стерильної фільтрації розчину безпосередньо перед наповненням, система рециркуляції води типу UST 95. Усі підготовчі та виробничі процеси характеризуються високим рівнем автоматизації.

Автомат AWU 12005, призначений для внутрішнього і зовнішнього миття ампул, здійснює очищення шприцевим методом. Для підвищення ефективності очищення ампули додатково обробляються ультразвуком, після чого продуваються стерильним повітрям. Устаткування оснащено системою рециркуляції води, фільтрами води для ін'єкцій з рейтингом 0,22 мкм та

фільтром стисненого повітря з рейтингом 0,2 мкм і з'єднане транспортером із тунелем стерилізації.

Тунель стерилізації DHT 2547 складається з трьох функціональних зон: сушіння, стерилізації та охолодження. Завдяки такій конструкції на виході отримують стерильні ампули з температурою 280-320 °С, незважаючи на те, що температура у стерилізаційній зоні досягає 320 °С. Керування роботою мийного автомата та стерилізаційного тунелю здійснюється в автоматичному режимі з центрального пульта управління.

Автомат AFV 6015 забезпечує наповнення та запаювання ампул в атмосфері інертного газу, при цьому наповнення проводиться шприцевим методом. На роторній станції наповнення та запаювання ампули послідовно проходять чотири етапи: попереднє насичення інертним газом; наповнення ін'єкційним розчином; кінцеве насичення інертним газом; запаювання ампул.

Процес запаювання здійснюється у два етапи: спочатку проводиться попередній підігрів капіляра, після чого виконується остаточне запаювання. Під час прогрівання та запаювання ампули обертаються, що забезпечує рівномірний розподіл тепла та високу якість герметизації. На станції запаювання здійснюється захоплення та витягування капіляра ампули.

8. Для збору, тимчасового зберігання та транспортування готових ампул, а також некондиційної продукції доцільно застосовувати поліетиленові збірники місткістю 50 л, виробництва ТОВ «Харпластмас» (м. Харків).

9. Контроль якості виготовлених ампул пропонується здійснювати на інспекційній машині VIM 942 (Vial Inspection Machine), яка оснащена трьома основними контрольними модулями. Перший вузол забезпечує перевірку якості запаювання ампул та виявлення косметичних дефектів, а також контроль об'єму наповнення за рівнем меніска [30].

Другим контрольним модулем є HVLD (High Voltage Leak Detector) – високовольтний пристрій для частково неруйнівного автоматичного контролю герметичності ампул або блоків ампул шляхом дії високої напруги. Залежно від конструктивних особливостей контейнерів та електропровідності продукту

продуктивність перевірки може досягати 5000 флаконів або блоків ампул за годину. Контроль герметичності здійснюється безпосередньо в складі виробничої лінії, при цьому негерметичні контейнери автоматично відбраковуються, що значно спрощує технологічний процес і процедури контролю якості [30].

Третім контрольним модулем є PIM (Particle Inspection Machine), призначений для виявлення сторонніх механічних включень у окремих ампулах або блоках ампул різних типорозмірів і форм. Для роботи даного вузла в пам'ять комп'ютеризованої системи керування вводять еталонну ампулу або блок ампул з оптимальними показниками якості, після чого автомат проводить порівняльний аналіз із досліджуваними зразками та здійснює сортування продукції на кондиційну і некондиційну [30]. Усі результати поточних вимірювань зберігаються в електронному вигляді та супроводжуються графічними матеріалами.

Таким чином, для комплексного контролю якості ампул або блоків ампул доцільним є використання інспекційної машини VIM 942 виробництва компанії «Rommelag» (Швейцарія), яка технологічно сумісна з обраною лінією наповнення та герметизації.

10. Маркування ампул пропонується виконувати на автоматичній маркувальній машині CVC 350, призначеній для нанесення самоклеючих етикеток на фармацевтичні ампули або блоки ампул. Машина складається з базового модуля, конвеєрної стрічки та автоматичної маркувальної головки. Продуктивність обладнання становить 14 000-24 000 шт./год, мінімальна висота етикетки – 10 мм, максимальна – 22 мм. Виробник – компанія CVC Technologies Inc. (США).

12. Для пакування промаркованих блоків ампул у пачки доцільно використовувати горизонтальну картонажну машину PVX/2 з продуктивністю до 160 пачок за хвилину, виробництва компанії Campack S.p.A. (Італія).

13. Пакування готових пачок у транспортні ящики пропонується здійснювати вручну з використанням пакувального столу виробництва ВП «Фарммаш» (Україна).

2.2.2. Специфікація обладнання та апаратурна схема виробництва

Апаратурна схема відображає повний склад технологічного обладнання, трубопроводів та допоміжних комунікацій, задіяних у виробничому процесі. Усі апарати та контрольно-вимірювальні прилади на схемі умовно позначені та пронумеровані у чіткій послідовності відповідно до перебігу технологічного процесу. Апаратурну схему виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл наведено на рисунку 2.1.

У таблиці 2.4 подано специфікацію обладнання, запропонованого для впровадження у виробництво розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл.

Таблиця 2.4

Специфікація обладнання

Позиція	Позначення	Найменування	Кіл.	Маса, кг	Примітка
1	2	3	4	5	6
КП 1	XP 6002 SDR	Ваги аналітичні (XP 6002 SDR): Електронний прилад високого класу точності для зважування (Mettler-Toledo, Швейцарія). Характеризується подвійним діапазоном: від 0,1 г до 1200 г із дискретністю 0,01 г та до 6100 г із дискретністю 0,1 г. Для протоколювання результатів зважування система комплектується принтером моделі BT-P-24.	1		Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
КП 2	XP 32000 L	Ваги технічні (XP 32000 L): Високоточні електронні ваги (Mettler-Toledo, Швейцарія), розраховані на роботу з масами в діапазоні від 20 г до 32 000 г при ціні поділки 1 г. Фіксація даних здійснюється за допомогою підключеного друкувального пристрою BT-P-24.	1		Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
3 3		Збірник (3 3): Технологічна ємність, доступна у двох варіантах місткості – 1 л та 8 л. Виготовлювач: підприємство «Харпластмас» (м. Харків).	2		Поліетилен
3 4		Збірник для етанолу (3 4): Спеціалізований резервуар об'ємом 25 л, призначений для зберігання спирту. Виробник: ВП «Фарммаш» (Україна).			Сталь AISI 316L нерж. сталь

Продовж. табл. 2.4

1	2	3	4	5	6
Ф 5, Ф 7	Optiseal «AERVENT»	Фільтр газів (Optiseal «AERVENT»): Пристрій для очищення азоту, вуглекислого газу та стисненого повітря (Millipore, США). Фільтруючим елементом виступають ультратонкі політетрафторетиленові волокна (PTFE) з розміром пор 0,2 мкм. Ефективна площа фільтрації становить 0,177 м ² . Габаритні параметри: висота – 210 мм, діаметр – 67 мм.	2		Поліпропілен, полістирол, AISI 316L нерж. сталь
Р 6	Mod. 3M045	Реактор (Mod. 3M045): Вертикальний циліндричний апарат для приготування розчинів («Techinox Group», Італія) повним об'ємом 400 л. Конструкція включає термосорочку, еліптичні кришку та днище. Оснащений електромагнітною турбінною мішалкою (потужність 0,66 кВт, 300 об/хв), тензодатчиками та системою управління. Робочі параметри: температура до 145 °С, тиск 0,1-0,3 МПа. Споживання азоту – 0,01 м ³ /год. Габарити: висота 1,3 м, діаметр 1,1 м.	1		Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
Ф 8 Ф 9	P-0,45 P-0,22	Система фільтрації (P-0,45 та P-0,22): Двоступенева система («Domnick Hunter», Англія). Перший ступінь: префільтр P-0,45 з поліпропілену (пори 0,45 мкм), продуктивність 600 л/год. Другий ступінь: стерилізуючий фільтр P-0,22 з нейлону (пори 0,22 мкм), площа фільтрації 0,55 м ² , пропускна здатність по воді – 10 л/хв (або 600 л/год) при тиску 0,1 МПа.	2		Поліпропілен, полістирол, AISI 316L нерж. сталь
З 10	Remoin	Збірник фільтрату (З 10): Резервуар для фільтрованого розчину об'ємом 450 л (Remoin S.R.L., Італія). Конструкція дозволяє здійснювати подачу та злив продукту як самопливом, так і під тиском.	1		Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
З 14.1,		Контейнер транспортувальний (З	за		Поліетилен

Продовж. табл. 2.4

1	2	3	4	5	6
3 14.2		14.1, 3 14.2): Закрита непрозора ємність місткістю 50 л, призначена для переміщення ампул. Виробник: «Харпластмас» (м. Харків).	потребою		
ГФ 11	AWU 16015	Мийна машина (AWU 16015): Установка для зовнішнього та внутрішнього миття ампул з продувкою (Bosch, Німеччина). Має 16 позицій обробки. Призначена для ампул діаметром до 35 мм і довжиною до 120 мм. Продуктивність – 24 000 амп/год. Споживання ресурсів: вода для ін'єкцій – 520 л/год, повітря – 1,5 м³/год, потужність – 3,0 кВт. Габарити: 2890x1595x1280 мм.	1	2000	Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
ГФ 12	DHT 2580	Стерилізаційний тунель (DHT 2580): Устаткування для сушіння, стерилізації та депірогенізації (Bosch, Німеччина). Дозволяє обробляти об'єкти довжиною до 195 мм. Максимальна продуктивність – 24 000 амп/год. Електрична потужність – 40 кВт. Габаритні розміри: 2530x2110x2200 мм.	1	2800	Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
ГФ 13	AFV 8010	Автомат наповнення (AFV 8010): 8-позиційна машина шприцевого наповнення та запаювання (Bosch, Німеччина). Працює з ампулами діаметром до 23 мм та довжиною до 150 мм. Діапазон дозування: 0,20-28 мл. Швидкість роботи – до 24 000 амп/год. Потужність 3,0 кВт. Витрата стислого повітря 1,5 м³/год. Розміри: 2480x2160x1850 мм.	1	2100	Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
ГФ 14	VIM 942	Інспекційна машина (VIM 942): Установка для контролю трьох параметрів: зовнішнього вигляду, герметичності та наявності часток (Rommelag, Швейцарія). Призначена для ампул та флаконів BFS (пластик ПЕ, ПП) об'ємом 0,5-50 мл. Продуктивність – 25 000 амп/год.	1	1800	Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь

Продовж. табл. 2.4

1	2	3	4	5	6
		Споживана потужність 1,2 кВт. Габарити: 1750x2350x2370 мм. Вага обладнання: 1800 кг.			
ГФ 15	CVC 350	Етикетувальник (CVC 350): Автоматична машина для нанесення самоклеїючих етикеток на полімерні ампули або блоки (CVC Technologies INC, США). Комплектується базовим вузлом, конвеєром та маркувальною голівкою. Продуктивність: 14 000-24 000 шт./год. Висота етикетки: 10-22 мм. Потужність 4 кВт. Габарити: 2500x1800x1800 мм.	1		Матеріал робочої зони: AISI 304 нерж. сталь
ГФ 16	PVX/2	Картонажна машина (PVX/2): Автомат для вторинного пакування (Campack s.p.a., Італія). Продуктивність сягає 160 пачок/хв. Споживання стислого повітря – 24 л/хв (при 0,5 МПа). Потужність електродвигуна – 2,0 кВт. Габаритні розміри: 2350x1600x800 мм.	1		Матеріал робочої зони: AISI 304 нерж. сталь
ГФ 17		Стіл пакувальний: Робоче місце для виконання ручних операцій. Габаритні розміри: 2000x1200x850 мм. Виробник: ВП «Фарммаш» (Україна).	3		Матеріал робочої зони: поліетилен, AISI 304 нерж. сталь

2.2.3. Розрахунок часу технологічного процесу виробництва

Стадія 1. Підготовка сировини. Часові витрати на цю стадію становлять 0,3 години. Цей норматив визначено на основі даних технологічного регламенту та результатів попередньої валідації процесу. Він включає операції зважування трьох компонентів рецептури (з розрахунку 0,1 год на кожне найменування).

Стадія 2. Приготування розчину. Загальна тривалість другої стадії формується з наступних операцій: процес розчинення інгредієнтів займає 0,5 год, підготовка (охолодження) води для ін'єкцій – 0,3 год, а також враховується час, необхідний для фільтрації розчину:

$$\tau_{\text{фільтр}} = \frac{273,8753}{600} = 0,45 \text{ год.}$$

Враховуючи, що підготовка сировини (Стадія 1) та охолодження води (частина Стадії 2) відбуваються паралельно, сумарний час виконання Стадії 1 та Стадії 2 визначається як сума часу охолодження води, розчинення компонентів та фільтрації. Таким чином, загальна тривалість складає 1,25 години.

Стадія 3. Підготовка ампул до наповнення. Стадія 4. Наповнення та герметизація ампул. Розрахунок часу роботи обладнання для виробництва однієї серії базується на середній продуктивності лінії для ампул об'ємом 2 мл, яка становить 22 000 амп./год.

$$\tau_{\text{лінії}} = \frac{127742}{22000} = 5,8 \text{ год}$$

Оскільки всі автоматичні модулі лінії з'єднані послідовно та синхронізовані за продуктивністю, машинний час для кожного апарату приймається рівним 5,8 години. Загальна тривалість Стадії 4 включає час безпосередньої роботи лінії та час на її налагодження (0,2 год). Відповідно, повна тривалість Стадії 3 та 4 складає 6,0 годин.

Стадія 5. Контроль якості ампул з розчином. Час виконання Стадії 5 визначається режимом роботи інспекційної машини, яка функціонує синхронно з лінією наповнення. Зважаючи на те, що номінальна продуктивність інспекційного автомата становить 25 000 ампул на годину (що перевищує швидкість наповнення), тривалість цієї стадії відповідає тривалості Стадії 4 і процес виконується паралельно.

Стадія 6. Маркування ампул. Процес маркування здійснюється на автоматі з середньою продуктивністю 20 000 ампул на годину. Розрахункова тривалість операції становить [6]:

$$\tau = \frac{121284}{20000} = 6,06 \text{ год.}$$

Загальна тривалість Стадії 6 дорівнює 6,31 год, що складається з часу роботи обладнання (6,06 год) та часу на його підготовку і налагодження (0,25

год).

Стадія 7. Пакування ампул у пачки. Для вторинного пакування використовується картонажний автомат із продуктивністю 160 пачок на хвилину. Час роботи розраховується наступним чином [6]:

$$\tau = \frac{120482}{5 \cdot 160 \cdot 60} = 2,51 \text{ год.}$$

Повна тривалість Стадії 7 становить 2,76 год (з яких 2,51 год – машинний час, а 0,25 год – час на налаштування).

Стадія 8. Пакування пачок у ящики. Укладання пачок у транспортну тару (ящики) виконується вручну на пакувальному столі паралельно з роботою картонажного автомата (Стадія 7).

Організація процесу передбачає часткове перекриття у часі Стадій 6, 7 та 8 (наступні стадії розпочинаються через 0,25 год після старту маркування). Внаслідок такого суміщення, сумарний час проведення фінішних стадій (5-7) становить 6,81 год.

Зведені дані щодо тривалості технологічного циклу виробництва однієї серії розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл (ампули по 2 мл №5) представлено у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 – Тривалість технологічного процесу виробництва

Стадії технологічного процесу	Тривалість, годин	З урахуванням паралелізації
Підготовка сировини	Формування наважок 0,30 год	1,25
	Вода для ін'єкцій (охолодження) 0,30 год	
Приготування розчину	Отримання розчину 0,50 год	
	Фільтрація розчину 0,45 год	
Підготовка ампул до наповнення	6,00	6,00
Наповнення розчином та герметизація ампул		
Контроль якості ампул з розчином		
Маркування ампул	6,31	6,81
Пакування ампул у пачки	2,76	
Пакування пачок в ящики	2,76	
Разом		14,06

2.3. Розрахунок електроенергії, води очищеної, стислого повітря, інертного газу

Для забезпечення технологічного процесу виготовлення однієї серії лікарського засобу «Дротаверину гідрохлорид» розрахункова потреба у воді для ін'єкцій становить 247,8525 л. Виходячи з річної виробничої програми, загальна витрата води для ін'єкцій складатиме [6]:

$$V_p = 10 \cdot 247,8525 = 2478,525 \text{ л} = 2,48 \text{ м}^3.$$

На стадії миття ампул в автоматі використовується вода для ін'єкцій. Відповідно до паспортних даних обладнання, споживання становить 520 л/год. З урахуванням тривалості роботи лінії (5,8 години), витрата води на одну серію дорівнює: $5,8 \cdot 520 = 3016$ л/серію. У перерахунку на річний обсяг це становить $30,16 \text{ м}^3$.

Для процесу миття ампул в автоматичній лінії наповнення та герметизації також застосовується вода очищена. Нормативне споживання води автоматом складає $0,8 \text{ м}^3/\text{год}$. Тривалість функціонування автомата в межах однієї серії – 5,8 години (розрахунок часу наведено у підрозділі 2.2). Таким чином, витрата води очищеної на обробку однієї серії становить:

$$V = 5,8 \cdot 0,8 = 4,64 \text{ м}^3.$$

Річна потреба у воді очищеній для роботи обладнання складає:

$$V_p = 10 \cdot 4,64 = 46,4 \text{ м}^3.$$

Додатково вода очищена використовується для санітарної підготовки виробництва (обробка приміщень, обладнання тощо). За регламентними нормами витрата становить $0,15 \text{ м}^3$ на 1000 ампул. Розрахунок потреби на одну серію (120000 ампул):

$$V = (120000 \cdot 0,15) / 1000 = 18,0 \text{ м}^3.$$

Сумарна річна витрата води на санітарні потреби складає:

$$V_p = 10 \cdot 18,0 = 180 \text{ м}^3.$$

Забезпечення роботи пневматичних систем лінії наповнення та герметизації потребує стислого повітря. Згідно з технічною документацією, споживання автомата становить $3 \text{ м}^3/\text{год}$ (при тиску $0,5 \text{ МПа}$). При тривалості

роботи 5,8 години витрата стислого повітря на серію дорівнює [6]:

$$V_1 = 5,8 \cdot 3 = 17,4 \text{ м}^3.$$

Також стисле повітря необхідне для функціонування картонажного автомата. Паспортне споживання складає 24 л/хв (0,5 МПа). Час роботи даного обладнання становить 2,51 години. Витрата повітря на цій операції для однієї серії складає:

$$V_2 = 2,51 \cdot 0,024 = 0,06 \text{ м}^3.$$

Загальна потреба у стислому повітрі для виробництва однієї серії препарату становить:

$$V_{\Sigma} = 2,51 + 17,4 = 19,64 \text{ м}^3.$$

Розрахункова річна витрата стислого повітря:

$$V_p = 10 \cdot 19,64 = 196,4 \text{ м}^3.$$

У технологічному процесі виробництва розчину «Дротаверину гідрохлорид» застосовується інертний газ (азот), зокрема для проведення фільтрації. Норма витрати азоту становить 0,01 м³/год. Процес фільтрації триває 0,45 години (обґрунтування наведено в розд. 2.2). Кількість азоту на цю операцію складає:

$$V_1 = 0,45 \cdot 0,01 = 0,0045 \text{ м}^3.$$

Крім того, азот використовується для передавлювання розчину зі збірника до автомата наповнення. Тривалість процесу – 5,8 години, витрата – 0,01 м³/год. Споживання азоту на цьому етапі становить:

$$V_2 = 5,8 \cdot 0,01 = 0,058 \text{ м}^3.$$

Сумарна витрата інертного газу на серію дорівнює:

$$V_{\Sigma} = 0,058 + 0,0045 = 0,0625 \text{ м}^3.$$

Річна потреба в азоті складає:

$$V_p = 10 \cdot 0,0625 = 0,625 \text{ м}^3.$$

Розрахунок енерговитрат проводиться за формулою [6]:

$$N = N_i \cdot \tau \cdot A, \quad (2.2)$$

де N_i – номінальна потужність електродвигуна обладнання (згідно з технічним паспортом), кВт;

τ – тривалість роботи обладнання протягом виробничого циклу серії, год;

A – кількість одиниць обладнання, шт.

1. На стадії охолодження води для ін'єкцій задіяний реактор із пропелерною мішалкою (потужність двигуна 0,66 кВт). Час роботи мішалки – 0,3 години. Витрата електроенергії становить:

$$N_1 = 0,66 \cdot 0,3 \cdot 1 = 0,198 \text{ кВт.}$$

2. Безпосередньо при приготуванні розчину також використовується реактор (потужність 0,66 кВт). Тривалість перемішування – 0,5 години. Енерговитрати на цій операції складають:

$$N_2 = 0,66 \cdot 0,5 \cdot 1 = 0,33 \text{ кВт.}$$

3. Лінія підготовки ампул, наповнення та герметизації має загальну потужність 46 кВт. Час роботи лінії – 5,8 години. Витрата електроенергії на серію дорівнює:

$$N_3 = 5,8 \cdot 46 \cdot 1 = 266,8 \text{ кВт.}$$

4. Інспекційна машина, на яку подаються ампули з розчином, має потужність 1,2 кВт. Розрахунковий час роботи – 5,7 години. Споживання енергії становить:

$$N_4 = 5,7 \cdot 1,2 \cdot 1 = 6,84 \text{ кВт.}$$

5. Автоматична маркувальна машина (потужність 4,0 кВт) працює протягом 6,06 години. Енерговитрати на маркування складають:

$$N_4 = 6,06 \cdot 4,0 \cdot 1 = 24,24 \text{ кВт.}$$

6. Вторинне пакування в пачки виконується на картонажній машині (потужність 2,0 кВт). Час роботи автомата – 2,51 години. Витрата електроенергії на пакування становить:

$$N_5 = 2,51 \cdot 2 \cdot 1 = 5,02 \text{ кВт.}$$

Загальне споживання електроенергії для виготовлення однієї серії препарату складає:

$$N = \sum N_i = 0,33 + 0,198 + 266,8 + 24,24 + 6,84 + 5,02 = 303,43 \text{ кВт.}$$

Річна витрата електроенергії на виробничу програму становить:

$$N_p = 10 \cdot 303,43 = 3034,3 \text{ кВт.}$$

2.4. Характеристика основного апарату проєкту

Сучасні реактори, призначені для приготування парентеральних лікарських засобів, випускаються як вітчизняними виробниками, так і провідними зарубіжними компаніями. Такі апарати, як правило, виконані у вигляді вертикальних циліндричних ємностей з теплообмінною оболонкою або без неї, еліптичною кришкою та днищем і виготовляються з нержавіючої сталі. Реактори оснащуються ультразвуковими датчиками рівня рідини, температурними датчиками, барботерами (у ряді випадків змінними), що забезпечує можливість насичення розчинів газами [6, 23].

Більшість реакторів обладнані автоматизованими системами керування, які дозволяють задавати необхідні технологічні параметри, здійснювати облік поданої води або розчину, виконувати зворотний відлік та підсумковий контроль різниці встановлених і фактичних значень параметрів процесу [6].

Основним апаратом у кваліфікаційній роботі обрано реактор, що являє собою вертикальний циліндричний апарат з теплообмінною оболонкою, еліптичною кришкою та днищем, загальним об'ємом 400 л. Реактор оснащений турбінною (електромагнітною) мішалкою з частотою обертання 400 об/хв, лічильником води та автоматизованою системою управління. Максимальна робоча температура в апараті становить 145 °С, робочий тиск – у межах 0,1-0,3 МПа, споживана потужність – 0,66 кВт. Геометричні параметри реактора: діаметр – 1,1 м, висота – 1,3 м. Завантаження води здійснюється самопливом або насосом, сировини – вручну за допомогою підйомного пристрою. Вивантаження продукту можливе самопливом або під тиском повітря (азоту). Конструкцією також передбачене внутрішнє освітлення апарата. Виробник – компанія «Techinox Group» (Італія).

Конструктивні особливості реактора дозволяють суттєво знизити ризик мікробної контамінації, забезпечують відповідність вимогам належної виробничої практики (GMP) та мають низку технологічних переваг [6]:

1. У суцільне днище реактора інтегрована мішалка, яка забезпечує інтенсивне перемішування та ефективне розчинення діючих речовин. Частота обертання мішалки регулюється за допомогою частотного перетворювача, що є особливо важливим при роботі з важкорозчинними компонентами. Електромагнітний привід мішалки гарантує відсутність застійних зон і накопичення продукту, спрощує технічне обслуговування та виключає ризик забруднення розчину мастильними матеріалами.

2. Теплообмінна оболонка реактора має спеціальну конструкцію з розділенням ребрами, завдяки чому тепло- або холодоносії рухається по спіралі. Це забезпечує рівномірне нагрівання або охолодження розчину при більш економному використанні енергоносіїв.

3. Важливою перевагою апарата є наявність систем CIP та SIP (очищення і стерилізація на місці), реалізованих у вигляді двох мийних пристроїв (spray-ball). Це дозволяє якісно готувати апарат до роботи з мінімальними витратами очищеної води та води для ін'єкцій. Внутрішня поверхня реактора піддана електрополіровці.

4. Реактор обладнаний спеціальним підйомним пристроєм для сипких матеріалів, що суттєво полегшує процес завантаження сировини.

5. Апарат може експлуатуватися як за умов надлишкового тиску, так і при тиску нижче атмосферного.

6. Наявність барботера в конструкції реактора забезпечує можливість газового захисту розчинів від дії кисню.

Застосування обраного реактора забезпечує високий рівень якості та безпеки готової продукції, що випускається.

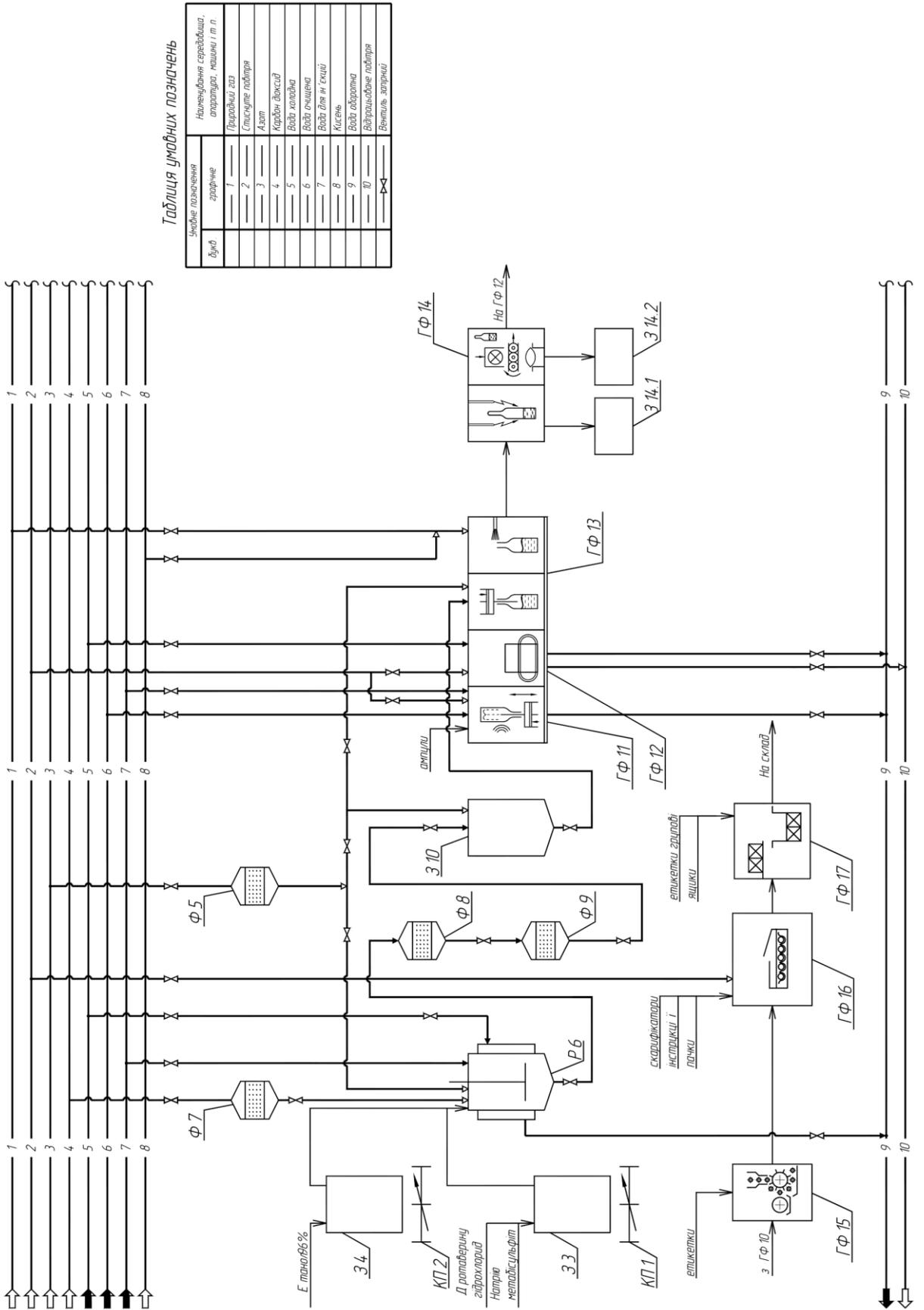


Рис. 2.1. Апаратурна схема

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 01/13
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, 20 мг/мл в ампулах	Код препарату 9876
Дільниця рідких лікарських засобів в ампулах №2	Розмір серії: 120 тис. ампул по 2 мл	Номер серії: 876543

3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

3.1. Характеристика готової продукції

Готовий лікарський засіб являє собою розчин для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» із дозуванням 20 мг/мл, що випускається в ампулах номінальним об'ємом 2 мл (Реєстраційне посвідчення №UA/3611/03/01) [10, 25]. Відповідно до фармакотерапевтичної класифікації препарат належить до групи засобів, що застосовуються для терапії функціональних розладів з боку травного тракту (МНН: Дротаверин). Анатоміко-терапевтично-хімічний код (АТХ): А03А D02. Детальні дані щодо якісного та кількісного складу лікарського засобу наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Склад препарату

Сировина	НД	Склад на одну ампулу		Маса компонентів для одержання серії готового продукту, кг
		г (мл)	%	
Дротаверину гідрохлорид	СПФ Д-3/О1	0,04	2,00	5,4306
Етанол 96%	СПФ Е-5/В3	0,1324	6,62	17,9753
Натрію метабісульфіт	СПФ Н-8/В3	0,002	0,10	0,2715
Води для ін'єкцій	СПФ В-4/В5	до 2 мл	до 100,0	до 271,5299
Разом:				271,5299

Опис. Препарат характеризується як прозора рідина, що має специфічний зеленувато-жовтий відтінок. Ідентифікація.

Дротаверину гідрохлорид. Підтвердження тотожності здійснюється методом УФ-спектрофотометрії. Спектр поглинання випробовуваного розчину, підготовленого для кількісного аналізу, у діапазоні довжин хвиль 220-420 нм повинен демонструвати максимуми та мінімуми поглинання, які повністю збігаються з відповідними показниками розчину порівняння 1

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 02/13
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, 20 мг/мл в ампулах	Код препарату 9876
Дільниця рідких лікарських засобів в ампулах №2	Розмір серії: 120 тис. ампул по 2 мл	Номер серії: 876543

(згідно з вимогами ДФУ 2.0, п. 2.2.25) [1].

Хлориди. Проведення характерної якісної реакції має давати позитивний результат (ДФУ 2.0, п. 2.3.1) [1].

Етанол 96%. Ідентифікація проводиться в рамках кількісного визначення методом газової хроматографії. Критерієм прийнятності є збіг відносного часу утримування піку етанолу на хроматограмі випробовуваного зразка з аналогічним параметром піку на хроматограмі розчину порівняння 2 (відповідно до ДФУ 2.0, п. 2.2.28) [1].

Натрію метабісульфіт. Наявність допоміжної речовини підтверджується знебарвленням випробовуваного розчину в ході кольорової реакції (згідно з п. 2.4 МКЯ).

Прозорість. Розчин повинен відповідати вимогам тесту на прозорість (ДФУ 2.0, п. 2.2.1) [1].

Ступінь забарвлення. Інтенсивність забарвлення препарату не повинна перевищувати еталон GY1 (ДФУ 2.0, п. 2.2.2) [1].

Показник рН. Значення водневого показника нормується в межах від 3,0 до 5,0 (ДФУ 2.0, п. 2.2.3) [1].

Об'єм, що витягається. Контроль наповнення має гарантувати вилучення з ампули не менше 2 мл лікарського засобу (ДФУ 2.0, п. 2.9.17) [1].

Стерильність. Готовий продукт повинен бути стерильним (ДФУ 2.0, п. 2.6.1) [1].

Бактеріальні ендотоксини. Вміст ендотоксинів не повинен перевищувати встановлений ліміт 87,5 МО/мл (ДФУ 2.0, п. 2.6.14) [1].

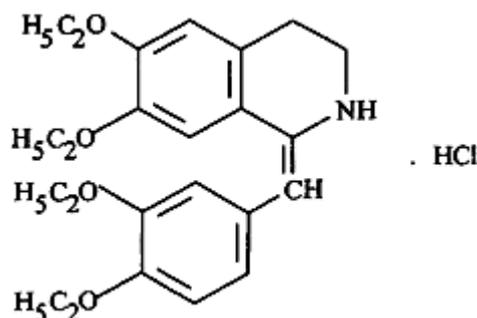
Пірогени. Препарат має бути апірогенним (ДФУ 2.0, п. 2.6.8) [1].

Механічні включення. У розчині не допускається наявність видимих та невидимих часток понад норми, визначені фармакопеєю (ДФУ 2.0, п. 2.9.19-2.9.21) [1].

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 03/13
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, 20 мг/мл в ампулах	Код препарату 9876
Дільниця рідких лікарських засобів в ампулах №2	Розмір серії: 120 тис. ампул по 2 мл	Номер серії: 876543

Аномальна токсичність. Лікарський засіб повинен бути нетоксичним (ДФУ 2.0, п. 2.6.9) [1].

Активним фармацевтичним інгредієнтом виступає дротаверину гідрохлорид, хімічна будова якого відображена на рисунку 3.1 [25].



М.м. 433,98

Рис. 3.1. Структурна формула АФІ

Кількісний вміст діючої речовини. Вміст дротаверину гідрохлориду в 1 мл препарату повинен знаходитись у межах від 0,0190 г до 0,0210 г.

Пакування. В якості первинної упаковки для ін'єкційного розчину використовуються скляні ампули об'ємом 2 мл. Вторинне пакування (споживча тара) являє собою картонну пачку, яка вміщує 5 ампул та інструкцію для медичного застосування. Для транспортування пачки укладаються в групову тару – ящики з гофрованого картону.

Маркування. Кожна ампула маркується самоклеюною етикеткою, на якій зазначається назва лікарського засобу, концентрація діючої речовини, номінальний об'єм, номер серії та термін придатності. Маркування пачок та групових етикеток додатково містить інформацію про виробника, спосіб введення препарату, умови зберігання та обов'язкове позначення «Стерильно».

Умови зберігання. Препарат необхідно зберігати в оригінальній упаковці при температурі, що не перевищує 25 °С.

Термін придатності складає 3 роки.

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 04/13
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, 20 мг/мл в ампулах	Код препарату 9876
Дільниця рідких лікарських засобів в ампулах №2	Розмір серії: 120 тис. ампул по 2 мл	Номер серії: 876543

Фармакологічна дія. Спазмолітичний засіб [25].

3.2. Схема виробництва

Розчин для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» виробляється відповідно до технологічної схеми виробництва, яка наведена на рис. 3.2 [12].

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 05/13
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, 20 мг/мл в ампулах	Код препарату 9876
Дільниця рідких лікарських засобів в ампулах №2	Розмір серії: 120 тис. ампул по 2 мл	Номер серії: 876543

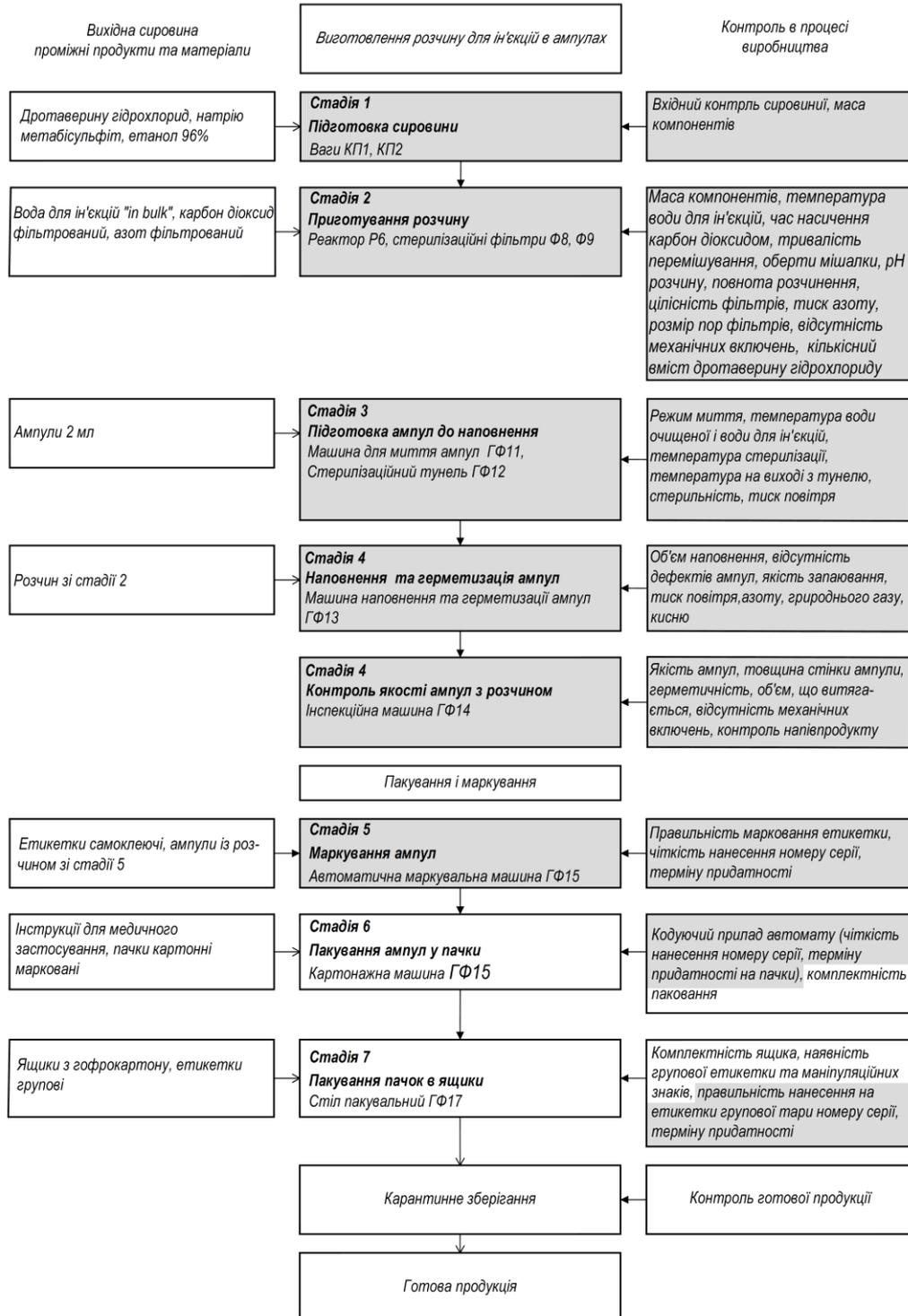


Рис. 3.2. Технологічна схема

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 06/13
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, 20 мг/мл в ампулах	Код препарату 9876
Дільниця рідких лікарських засобів в ампулах №2	Розмір серії: 120 тис. ампул по 2 мл	Номер серії: 876543

3.3. Короткий опис технології одержання препарату

Перед початком виробничого процесу відповідно до вимог СТП 3-01-002 «Санітарна підготовка виробництва» здійснюють санітарну підготовку, яка включає очищення, миття та дезінфекційну обробку виробничих приміщень і технологічного обладнання. Вхідний контроль сировини, основних і допоміжних матеріалів виконується відділом контролю якості (ВКЯ) згідно з вимогами СОП 9-09-001 «Порядок вхідного контролю». За результатами проведених випробувань на кожен серію (партію) оформлюється аналітичний листок або сертифікат ВКЯ. Обов'язковою умовою передачі сировини у виробництво є наявність у аналітичному листку відмітки «Дозволено для використання у виробництві».

Подача сировини у виробничі приміщення здійснюється через вантажний тамбур-шлюз. Ідентифікація кожної пакувальної одиниці сировини проводиться відповідно до вимог СОП 7-09-016 «Порядок ідентифікації сировини при надходженні в цех».

Після завершення підготовчих заходів розпочинається перша стадія виробництва розчину для ін'єкцій. Сировину зважують на вагах, після чого зважені компоненти у герметично закритих ємностях транспортують до приміщення приготування розчину.

У підготовлений реактор подають частину води для ін'єкцій із циркуляційної петлі, охолоджують її при перемішуванні до температури 15-25 °С та насичують карбон(IV) оксидом до досягнення значення рН 3,8-4,2.

Через завантажувальний люк реактора вводять етанол 96 %, вмикають мішалку і при постійному перемішуванні порціями додають наважку дротаверину гідрохлориду. Перемішування проводять до повного розчинення

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 07/13
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, 20 мг/мл в ампулах	Код препарату 9876
Дільниця рідких лікарських засобів в ампулах №2	Розмір серії: 120 тис. ампул по 2 мл	Номер серії: 876543

компонентів. Після цього мішалку зупиняють, відкривають завантажувальний люк і завантажують наважку натрію метабісульфіту, після чого знову вмикають мішалку та перемішують розчин до повного розчинення. Далі розчин доводять водою для ін'єкцій до заданої маси та додатково перемішують.

Повноту розчинення компонентів контролюють візуально і повідомляють ВКЯ про готовність розчину. ВКЯ здійснює відбір середньої проби приготованого розчину для проведення аналізу. До отримання результатів контролю розчин зберігають у реакторі.

Після одержання позитивних результатів аналізу розчин направляють на фільтрування. За допомогою надлишкового тиску фільтрованого азоту розчин подають на фільтраційну установку, що складається з двох картриджних фільтрів: фільтра попереднього очищення з розміром пор 0,45 мкм та фільтра тонкого очищення з розміром пор 0,22 мкм. Профільтрований розчин надходить у збірник, з якого відбирають пробу для контролю якості напівпродукту.

Далі розчин під тиском фільтрованого азоту передають на стадію наповнення та герметизації ампул. Наповнення ампул розчином і їх запаювання здійснюють на автоматичній лінії наповнення та герметизації.

Із збірника розчин під тиском інертного газу подається на автомат через два вбудовані патронні фільтри з розміром пор 0,2 мкм та наповнюється в ампули, які одразу герметизуються.

Запаяні ампули збирають у контейнери, до яких вкладають етикетки з найменуванням лікарського засобу, номером серії та датою виготовлення, після чого передають на стадію контролю якості ампул із розчином. На цьому етапі здійснюється перевірка на наявність механічних включень та інших

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 08/13
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, 20 мг/мл в ампулах	Код препарату 9876
Дільниця рідких лікарських засобів в ампулах №2	Розмір серії: 120 тис. ампул по 2 мл	Номер серії: 876543

видів браку з використанням інспекційної машини. Кондиційні ампули направляють на маркування та пакування.

Якісні ампули маркують самоклеючими етикетками та подають на пакування. Картонажна машина формує марковані пачки по 5 ампул, після чого на пакувальному столі виконують ручне пакування у групову тару. Упаковану продукцію маркують груповою етикеткою та передають на карантинний склад. Після отримання сертифіката якості ВКЯ готову продукцію відвантажують на склад готової продукції.

3.4. Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва

Санітарно-гігієнічну підготовку виробництва наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Санітарно-гігієнічна підготовка виробництва

Назва об'єкту підготовки	Відповідність вимогам	Контроль
1	2	3
Повітря вентиляційне	Санітарно-гігієнічна підготовка виробництва передбачає забезпечення функціонування систем підготовки повітря для підтримання встановлених параметрів чистоти, температури, вологості та перепадів тиску у виробничих приміщеннях. Системи повинні запобігати перехресній контамінації та забезпечувати відповідність класам чистоти. Санітарна підготовка включає регламентоване очищення, дезінфекцію та технічне обслуговування елементів систем підготовки повітря з документуванням виконаних робіт. Заходи є обов'язковими після простоїв, ремонтів або відхилень у роботі систем.	Передбачено регулярний мікробіологічний контроль повітря з метою підтвердження ефективності санітарних заходів. У разі перевищення нормативів проводяться коригувальні дії та повторний контроль.
Технологічне обладнання	Підготовка ваг включає знеструмлення, розбирання, видалення пилу, вологу дезінфекцію та фінальне калібрування.	Відбор проб із поверхонь обладнання після завершення його миття та

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 09/13
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, 20 мг/мл в ампулах	Код препарату 9876
Дільниця рідких лікарських засобів в ампулах №2	Розмір серії: 120 тис. ампул по 2 мл	Номер серії: 876543

Продовж. табл. 3.2

1	2	3
	Інвентар та інструменти підлягають миттю, ополіскуванню очищеною водою, стерилізації (або дезінфекції) та зберіганню в закритому вигляді. Для ампульних ліній за проводять видалення скла, промивання дозуючих систем, очищення пальників та стерилізацію контактних частин. Вакуумне очищення картонажного обладнання від паперового пилу та змивання залишків клею і фарби. Підготовка ємностей здійснюється шляхом СІР-мийки з ручним домиванням, хімічним контролем змивних вод та пропарюванням.	дезінфекції, але перед початком виробничого процесу. Встановлюються чіткі графіки моніторингу, які залежать від класу чистоти приміщення та критичності виробничої стадії.
Персонал	Санітарно-гігієнічна підготовка передбачає використання спеціального та захисного одягу відповідно до класу чистоти приміщень. Одяг проходить встановлені процедури очищення, дезінфекції та зберігання, що забезпечує мінімізацію ризику контамінації виробничого середовища. Документ встановлює порядок гігієнічної та, за необхідності, антисептичної обробки рук персоналу перед входом у виробничі приміщення та під час роботи. Обробка рук є обов'язковою умовою допуску персоналу до виконання виробничих операцій.	Передбачено регулярний мікробіологічний контроль рук або рукавичок персоналу з метою оцінки ефективності гігієнічних заходів. У разі перевищення допустимих рівнів мікробного забруднення проводяться коригувальні дії та повторний контроль.
Приміщення виробничі	Проводити періодичний контроль кількості аерозольних частинок у повітрі приміщень, фіксувати результати та порівнювати їх з установленними нормами для відповідного класу чистоти. Забезпечувати безперервний автоматизований моніторинг аерозольних частинок, реєстрацію даних і реагування на відхилення від установлених параметрів. Здійснювати комплексний контроль параметрів навколишнього середовища (повітря, поверхонь, мікробіологічні показники) для підтвердження належного санітарного стану виробничих приміщень. Контролювати та документувати перепади тиску між суміжними приміщеннями з метою запобігання перетоку забрудненого повітря.	Проводити регулярний мікробіологічний контроль повітря приміщень, аналізувати результати та вживати коригувальних заходів у разі перевищення нормативів. Виконувати мікробіологічний контроль поверхонь приміщень після прибирання та під час експлуатації з метою оцінки ефективності санітарної обробки.

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 10/13
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, 20 мг/мл в ампулах	Код препарату 9876
Дільниця рідких лікарських засобів в ампулах №2	Розмір серії: 120 тис. ампул по 2 мл	Номер серії: 876543

3.5. Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу

1. Виробнича рецептура (ВР).
2. Досьє виробничої дільниці (ДВД).
3. Технологічна інструкція (ТІ).
4. Протокол виготовлення серії (ПВС).
5. Інструкції з пакування (ІП).
6. Протокол пакування серії (ППС).
7. Порядок експлуатації технологічного обладнання.
8. Порядок очищення та санітарної обробки обладнання.
9. Стандартні операційні процедури (СОП): порядок роботи апаратника на стадії приготування розчину для ін'єкцій; порядок роботи апаратника на стадії наповнення та герметизації ампул; порядок роботи апаратника на стадії пакування (картонажна машина) та пакування пачок у транспортні ящики; порядок роботи апаратника на інспекційній машині; порядок розроблення та заповнення формулярів протоколів виготовлення серій; порядок переміщення сировини зі складу до чистої зони виробництва; порядок поводження з відходами виробництва та їх утилізації; порядок замовлення цехом та передачі зі складу у виробництво сировини і матеріалів; порядок присвоєння номера серії та встановлення терміну придатності продукції.

3.6. Характеристика і контроль сировини, яка використовується у виробництві

Сировину та матеріали, що застосовуються у виробництві лікарського засобу, зберігають на складських приміщеннях в умовах, які забезпечують їх захист від впливу зовнішніх чинників, відповідно до вимог НАПБ В.01.051-

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 11/13
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, 20 мг/мл в ампулах	Код препарату 9876
Дільниця рідких лікарських засобів в ампулах №2	Розмір серії: 120 тис. ампул по 2 мл	Номер серії: 876543

99/191 «Правила пожежної безпеки для підприємств з виробництва лікарських засобів». Для пакувальних матеріалів встановлюється температурний режим у межах 18-20 °С при відносній вологості повітря 60 %. Зберігання сировини здійснюється за температури 12-15 °С та відносної вологості повітря 60 %.

Сировина і матеріали надходять від постачальників у непошкодженому пакуванні та мають маркування, що містить такі відомості: найменування виробника, назву сировини (матеріалу), номер серії (партії), кількість у серії (партії), дату виготовлення, термін придатності та рекомендовані умови зберігання.

Відпуск сировини та матеріалів зі складу у виробництво здійснюється відповідно до вимог стандартної операційної процедури «Порядок замовлення цехом та передачі зі складу на виробництво сировини та матеріалів».

3.7. Підготовка приміщень до роботи

Чи відбувається перехід з іншого препарату Так Ні(_____)
назва препарату

Підготовку виробничих приміщень слід здійснювати відповідно до затвердженого графіка прибирань згідно з вимогами СОП 3-03-010 «Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництві ін'єкційних лікарських засобів».

Приготування дезінфекційних розчинів необхідно виконувати у відповідності до СОП 3-03-001 «Порядок приготування, застосування та зберігання робочих розчинів миючих і дезінфікуючих засобів».

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ

Основні приміщення, у яких здійснюється виробництво готових лікарських форм, мають установлені класи чистоти відповідно до правил GMP та «Вимоги до зон фармацевтичних виробництв».

Планування виробничих приміщень відповідає логічній послідовності виконання технологічних операцій і вимогам до чистоти з метою мінімізації ризику перехресного забруднення лікарського засобу і компонентів, а також пропуску або помилкового здійснення будь-яких етапів виготовлення або контролю.

Конструкція і внутрішня обробка виробничих приміщень виробництва готових лікарських засобів відповідає гігієнічним вимогам до фармацевтичного виробництва. Жіночі та чоловічі гардеробні, душові, санвузли та інші допоміжні приміщення виділені в окрему від чистих виробничих приміщень зону. Складські приміщення для зберігання сировини, пакувальних матеріалів, готової продукції і браку розташовані поза виробничими приміщеннями. Приміщення лабораторій контролю якості, архіви зразків субстанцій, готової продукції і документації, ремонтні майстерні знаходяться в окремих приміщеннях, розташованих окремо від виробничої зони.

Виробничі та складські приміщення, зони контролю якості обладнані системою персоніфікованого доступу за допомогою магнітних карток згідно визначених рівнів доступу персоналу. Доступ сторонніх осіб у виробничі і складські приміщення, лабораторії і архів заборонений.

Плани та схеми виробничих зон, експлікації приміщень, перепади тисків між прилеглими зонами, а також технологічні операції, які проводяться у приміщеннях, наведені на кресленнях рис. 4.1.

Вхідна сировина, матеріали та ГП зберігається у відповідних складських приміщеннях. Складські приміщення мають наступні зони та/або окремі приміщення: зона приймання та розвантаження; зони складування та зберігання продукції; окреме ізольоване приміщення для зберігання браку;

приміщення відбору проб; зони комплектації замовлень; зони відвантаження.

Продукція зберігається у відповідності до вимог СП та відповідних процедур.

Загальні вимоги до експлуатації, технічного обслуговування, поточного контролю і випробуванням СВіК регламентуються «Порядок підготовки повітря для чистих приміщень». Мікрокліматичні параметри чистих приміщень, які забезпечує СВіК наведені в «Вимоги до зон фармацевтичних виробництв».

СВіК функціонує безупинно і забезпечує підтримку перепадів тиску між приміщеннями і мікрокліматичних параметрів. Для контролю і регулювання СВіК, у тому числі забезпечуваних нею параметрів мікроклімату, призначені попередньо запрограмовані контролери (PLC). Для СВіК, що обладнані системою автоматичного моніторингу, обмірювані параметри передаються у бюро технічного моніторингу. Черговий інженер бюро технічного моніторингу за допомогою системи візуалізації постійно контролює роботу обладнання і у випадку відхилень діє згідно «Проведення технічного моніторингу».

Для СВіК, що не обладнані системою автоматичного моніторингу, здійснюється ручний моніторинг згідно «Порядок підготовки повітря для чистих приміщень» з фіксуванням даних в Журналах контролю параметрів повітря ЧП.

Контроль повітря в чистих приміщеннях по мікробіологічній чистоті та вмісту часток проводиться згідно «Порядок проведення контролю вмісту мікроорганізмів у повітрі чистих виробничих приміщень», «Порядок проведення контролю кількості часток у чистих приміщеннях та ламінарних зонах». Контроль фільтрів та періодичність їх заміни виконується згідно вимог «Порядок підготовки повітря для чистих приміщень».

Перепади тиску між приміщеннями контролюються за допомогою встановлених по місцю диференціальних манометрів-датчиків. Між приміщеннями різних класів чистоти підтримується відповідний перепад

тиску. Характеристика приміщень виробництва наведено в табл. 4.1.

Вода у водопровідну мережу підприємства надходить із системи централізованого міського водопостачання. Спочатку вода із поверхневих джерел (річкова) піддається відстоюванню, очищенню і хлоруванню на Дніпровській водопровідній станції ПАТ «АК «Київводоканал». Після цього вона досліджується лабораторією станції на присутність/вміст хімічних, бактеріологічних, радіологічних і гідробіологічних компонентів згідно з ДСанПіН 2.2.4-171-10 «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною», та подається в міську водопровідну мережу.

На підприємстві контроль вхідної водопровідної води за основними показниками якості води питної проводиться 1 раз в місяць СПЛ ВОПтаНС (хімічні показники) та МБЛ ВКЯ (мікробіологічні показники). Вода питна (водопровідна) використовується для одержання води очищеної, яка має відповідати вимогам. Для одержання чистої пари та води для ін'єкцій використовується вода очищена.

Стиснене повітря. Підготовка стисненого повітря проводиться на центральній заводській компресорній станції згідно інструкцій «Експлуатація системи підготовки стиснутого повітря» та «Інструкція з технічного обслуговування повітряних компресорів». Стиснене повітря проходить очищення та видалення вологи. Технологічне стиснене повітря фільтрують через стерильний фільтр з діаметром пор 0,01 мкм. Заміну фільтрів проводять згідно Графіку заміни повітряних фільтрів.

Азот. Азот поступає на підприємство у цистернах. З цистерн азот перекачують у заводську установку випарювача азоту і через фільтри попередньої фільтрації подають у трубопроводи. В трубопроводах азот знаходиться під тиском 0,2-0,25 МПа. Азот до точок використання поступає з газифікатора згідно виробничої інструкції «Інструкція по експлуатації та обслуговуванню газифікатора холодного кріогенного ГХК». Перед подачею до технологічного обладнання, азот фільтрується через стерилізуючі фільтри з діаметром пор 0,01 мкм, встановлені на обладнанні. Заміну фільтрів

проводять згідно графіку заміни фільтрів для азоту.

Кисень. На підприємство кисень постачається у балонах. Якість кисню відповідає вимогам ГОСТ 5583-78 «Кисень газоподібний технічний та медичний». На виробництві розміщеному в корпусі 2 газоподібний кисень отримують на генераторній станції кисню, яка розміщена в зазначеному корпусі. Також власною установкою забезпечена дільниця № 5 виробництва РЛЗ в ампулах та флаконах цеху №5 в корпусі 3.

Природний газ. Газопостачання здійснюється від міського газопроводу середнього тиску. Якість природного газу відповідає вимогам ГОСТ 22667-82 «Гази горючі природні. Розрахунковий метод визначення теплоти згорання, відносної густини та числа Воббе».

Дільниці оснащені сучасним технологічним обладнанням провідних фірм-виробників, яке має необхідну документацію і сертифікати відповідності нормам і стандартам. Все основне технологічне обладнання має відповідну ідентифікацію, інструкції для експлуатації, технічного обслуговування і очищення.

Специфікації технологічного обладнання дільниць наведені у розділі 2.

Порядок і методики очищення та санітарної підготовки обладнання визначаються наступними документами: «Підготовка приміщень до роботи на виробництвах стерильних лікарських засобів»; «Підготовка приміщень до роботи на виробництвах нестерильних лікарських засобів».

Зовнішні поверхні обладнання очищаються та обробляються вручну. Обробка внутрішніх поверхонь обладнання, на деяких дільницях, проводиться за допомогою систем СІР. Перевірка якості санітарної обробки включає перевірку промивної води на : залишкову кількість миючих та дезінфікуючих засобів, залишкову кількість діючих речовин ЛЗ; перевірку мікробіологічного забруднення. Методики очищення та методики аналітичного контролю валідовані. Числові значення для гранично можливих залишкових концентрацій діючих речовин розраховуються на основі критерію максимально можливого переносу (МАС).

Комп'ютеризована система (КС) - це сукупність програмних та апаратних компонентів, які разом виконують відповідні функції.

Комп'ютеризована система складається з: апаратної частини (сервера, персональні комп'ютери, мережі, комутатори, маршрутизатори, оргтехніка та інше); програмної частини (операційна система, спеціалізоване програмне забезпечення для безпеки, копіювання, протоколювання, бази даних; програмне забезпечення для редагування, перегляду, інше).

Життєвий цикл КС включає наступні етапи: планування, проектування, монтаж та налаштування, тестування, валідація та кваліфікація, експлуатація, контроль та модифікація, вилучення з експлуатації.

Прийняття рішень користувачами на різних рівнях відбувається на основі документації на паперових носіях, що створені за допомогою системи.

Таблиця 4.1

Характеристика приміщень

№	Найменування	Номер приміщення	Клас чистоти
1	Матеріальний шлюз	228	D
2	Матеріальний шлюз	229	L/D
3	Приміщення підготовки ампул та флаконів, обкатки флаконів	230	D (A)
4	Персональний шлюз	231	L/D
5	Персональний шлюз 1	233	L/D
6	Персональний шлюз 2	234	C/B
7	Персональний шлюз 3 (зворотній)	235	B
8	Чистий коридор	236	B
9	Приміщення наповнення ампул та флаконів, запайки ампул та укупорки флаконів	237	B(A)
10	Приміщення приготування та фільтрації розчинів	238	B(A)
11	Матеріальний шлюз	239	B/C
12	Передаточна камера	240	B
13	Приміщення завантаження стерилізатора	241	C(B)
14	Приміщення підготовки компонентів і завантаження мийної машини	242	C
15	Чистий коридор	243	C
16	Матеріально-персональний шлюз	244	C
17	Приміщення приготування розчинів	245	C(B)
18	Приміщення чистого обладнання	246	C
19	Приміщення CIP/SIP реакторів	247	C
20	Приміщення інвентарю для прибирання	248	C
21	Матеріальний шлюз 1	249	L/D
22	Матеріальний шлюз 2	250	D/C
23	Персональний шлюз 1	251	L/D

Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4
24	Персональний шлюз 2	252	D/C
25	Приміщення базової станції СІР (дільниця №2)	253	L
26	Приміщення вивантаження стерилізатора	225	L
27	Приміщення завантаження стерилізатора	226	D
28	Приміщення базової станції СІР (дільниця №3)	227	L
29	Офіс	232	L
30	Гамбур ліфту	254	L
31	Сходи	255	L
32	Коридор	256	L
33	Гамбур ліфту	257	L
34	Гамбур	258	L
35	Сходи	259	L
36	Гамбур	260	L
37	Машинна зала	261	L
38	Серверна	262	L
39	Серверна	263	L
40	Гардеробна жіноча	265	L
41	Гардеробна чоловіча	266	L
42	Приміщення інвентарю для прибирання	267	L
43	Персональний шлюз	268	L
44	Коридор	269	M
45	Службове приміщення	270	M
46	Кабінет технологів	271	M
47	Кабінет заступника начальника цеху	272	M
48	Кабінет начальника цеху	273	M
49	Душова	274	M
50	Сан. вузол жіночий	275	M
51	Сан. вузол чоловічий	276	M
52	Кабінет інженера по нормуванню	277	M
53	Кабінет механіка цеху	278	M
54	Комора	279	M
55	Гамбур	280	M
56	Сходи	281	M
57	Машинна зала	282	M
58	Кімната прийому їжі	283	M
59	Гамбур ліфту	284	M
60	Технічний коридор	285	M
61	Гамбур	286	M
62	Сан. вузол жіночий	287	M
63	Сан. вузол жіночий	288	M
64	Умивальник жіночий	289	L
65	Душова жіноча	290	M
66	Сан. вузол чоловічий	291	M
67	Умивальник чоловічий	292	L
68	Душова чоловіча	293	M
69	Резерв	294	M
70	Сервісна зона (продуктового стерилізатору)	295	M
71	Приміщення отримання кисню	296	L

Продовж. табл. 4.1

1	2	3	4
72	Сервісна зона стерилізатору, ділянка №2	297	М
73	Сервісна зона стерилізатору, ділянка №1	298	М

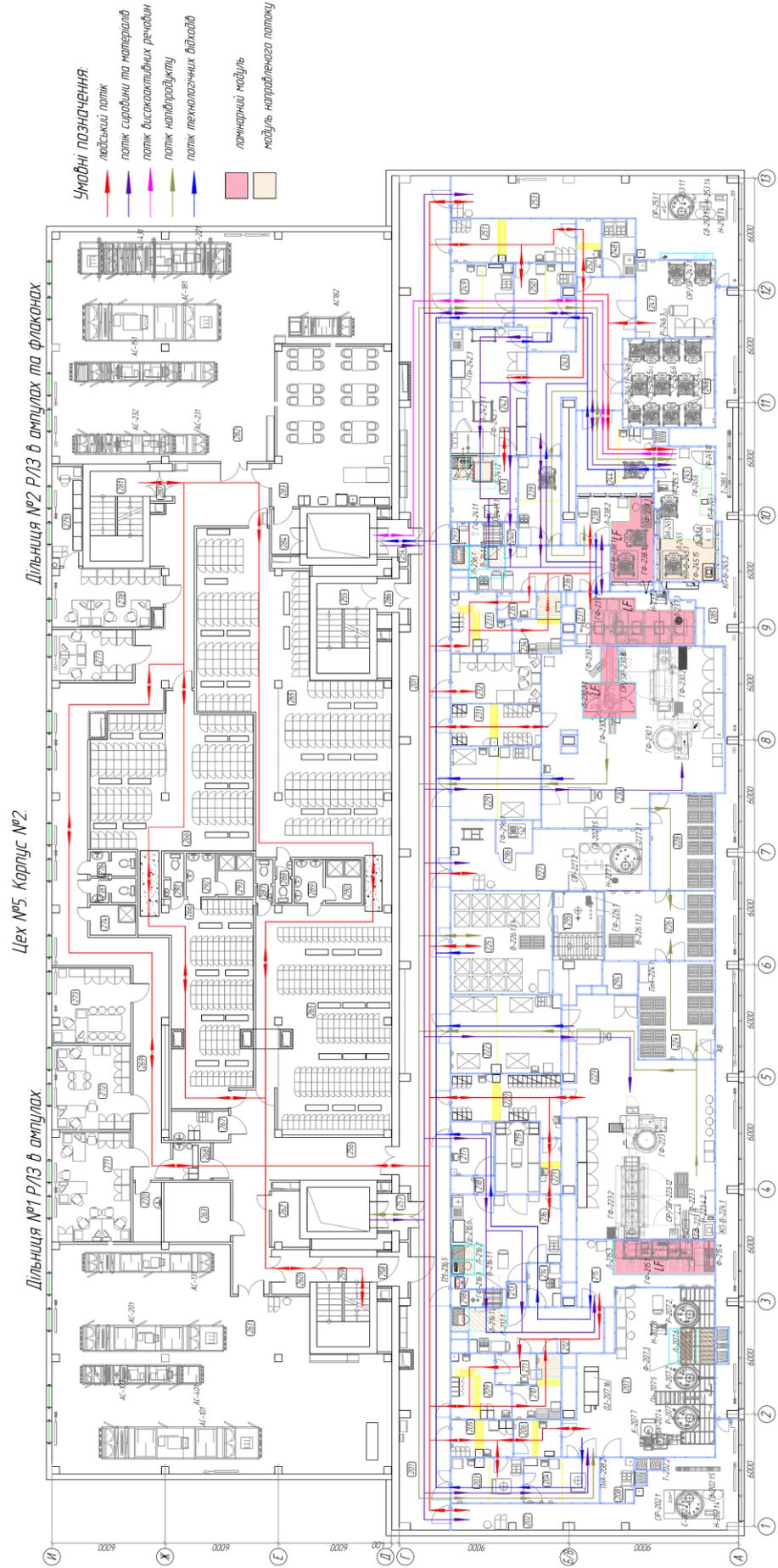


Рис. 4.1. План дільниці

5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУЦІЇ

Забезпечення якості є комплексним поняттям, яке охоплює всі чинники, що окремо або в сукупності впливають на якість продукції. Воно являє собою систему організаційних і технічних заходів, спрямованих на гарантування відповідності лікарських засобів їх цільовому призначенню та встановленим вимогам.

Валідація – це сукупність дій, які відповідно до принципів належної виробничої практики (GMP) підтверджують, що будь-яка методика, процес, обладнання, вид діяльності або система забезпечують досягнення запланованих результатів. Валідація полягає у документально підтвердженому доказі відповідності обладнання, умов виробництва, технологічного процесу, а також якості напівпродукту і готової продукції чинним регламентам та вимогам нормативної документації [14].

Валідації підлягають: кожен новий технологічний процес перед його впровадженням у промислове виробництво; технологічні процеси виготовлення серійної продукції; технологічне і лабораторне обладнання; процеси очищення обладнання та комунікацій; чисті приміщення і виробничі зони; процеси санітарної обробки приміщень; інженерні системи, що безпосередньо впливають на якість напівпродукту та готового лікарського засобу (системи забезпечення чистим повітрям, водою, парою, інертними газами, стисненим повітрям тощо); системи водопідготовки; аналітичні методики [14].

Валідація технологічного процесу є документальним підтвердженням того, що процес, який здійснюється в межах установлених параметрів, відбувається стабільно, є відтворюваним та забезпечує отримання лікарського засобу, що відповідає заздалегідь визначеним специфікаціям і показникам якості. Залежно від умов проведення розрізняють перспективну, супутню, ретроспективну та повторну (ревалідацію) валідацію [14].

Перспективна валідація проводиться для нових або реконструйованих виробництв до початку серійного випуску продукції. У межах такої валідації

обов'язково виконуються всі етапи кваліфікації обладнання, валідації технологічних процесів та аналітичних методів.

Супутня валідація здійснюється за аналогічними принципами під час серійного виробництва лікарських засобів, процеси виготовлення яких раніше не були валідовані. При цьому також передбачається виконання всіх стадій кваліфікації та валідації процесів і методик аналізу.

Ретроспективна валідація застосовується для нестерильних лікарських засобів, що вже серійно виробляються, і базується на аналізі раніше отриманих та документально підтверджених виробничих і аналітичних даних.

Повторна валідація (ревалідація) проводиться планово у строки, встановлені підприємством, у разі внесення змін до технологічної документації або умов виробництва, які можуть вплинути на якість напівпродукту чи готової продукції.

Валідація технологічних процесів здійснюється із використанням зразків щонайменше трьох серій реального продукту з метою доведення повторюваності процесу в установлених межах параметрів та підтвердження його здатності забезпечувати стабільне отримання напівпродукту або готового лікарського засобу належної якості [14].

Валідацію процесу виробництва заплановано проводити до початку серійного випуску лікарського засобу, тобто вона матиме перспективний характер. У даному розділі кваліфікаційної роботи розглянуто перспективну валідацію виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» на АТ «Фармак», оскільки, незважаючи на наявність виробництва цього препарату, у технологічний процес було впроваджено нове критичне технологічне обладнання та нове первинне пакування.

Метою проведення валідації є отримання документальних доказів того, що процес виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» на АТ «Фармак» є стабільним, відтворюваним та забезпечує отримання готового лікарського засобу встановленої якості.

Результати валідації технологічного процесу виробництва розчину

«Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл в ампулах по 2 мл наведені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Контрольовані параметри

Об'єкт		Метод випробування	Критерій	Періодичність	Прим.
Стадія	Критичний параметр				
1	2	4	5	5	6
Підготовка сировини	Наявність аналітичних листків на сировину з відміткою про відповідність	Візуальний	Відповідність маркуванню	Кожну серію	
	Маса компонентів: Дротаверину гідрохлорид Натрію метабісульфіт Етанол 96%	Фізичний	5,4306 кг 0,2715 кг 17,9753 кг	Кожну серію	
Приготування розчину	Охолодження води для ін'єкцій в реакторі при перемішуванні	Фізичний	20±5°C	Кожну серію	
	Перемішувати розчин при охолодженні	Фізичний	18±5 хв.	Кожну серію	
	Час насичення вуглекислою	Потенціометричний	до рН 3,8-4,2	Кожну серію	
	Завантажити етанол 96%	Фізичний	17,9753 кг	Кожну серію	
	Перемішати	Хронометричний	10±5 хв.	Кожну серію	
	Завантажити дротаверину гідрохлорид	Фізичний	5,4306 кг	Кожну серію	
	Перемішати	Хронометричний	10±5 хв.	Кожну серію	
	Завантажити натрію метабісульфіт	Фізичний	0,2715 кг	Кожну серію	
	Додати залишок води для ін'єкцій	Фізичний	до 273,8853 л	Кожну серію	
	Перемішати	Хронометричний	10±5 хв.	Кожну серію	
	Число обертів мішалки реактора	На пульті управління	400 об/хв.	Кожну серію	
	рН розчину	Потенціометричний	3,0-5,0	Кожну серію	
	Повнота розчинення	Візуально	Відсутність видимих частинок	Кожну серію	
	Тиск азоту	Манометричний	Не більше 0,05 МПа	Перед початком фільтрації	
	Цілісність фільтрів для фільтрування розчинів	Тест на дифузію, тест на точку бульбашки		Кожну серію на початку та в кінці фільтрування	

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4	5	6
	Розмір пор фільтрів	Візуально за маркуванням на фільтрі	0,22 мкм 0,45 мкм	Перед початком фільтрації	
	Відсутність механічних включень	Візуальний	Мають бути відсутніми	Після проведення фільтрації	
	Кількісний вміст дротаверину гідрохлориду	Спектрофотометричний	від 0,0190 до 0,0210 г/мл	Кожну серію	
Наповнення та герметизація ампул	Тиск повітря	Манометричний	Не більше 0,5 МПа	Перед початком роботи	
	Температура води	Фізичний	6 °С	Перед початком роботи	
	Об'єм наповнення	На пульті управління Фізичний	2,15 мл	Кожну серію перед початком наповнення	
Контроль якості ампул з розчином	Якість ампул	Візуально	Правильна форма ампули, відсутність напливів	Кожну серію	
	Герметичність	Фізичний	Мають бути герметичні	Кожну серію	
	Об'єм що витягається	Фізичний	Не менше 2 мл	Кожну серію кожні 20 хв	
	Відсутність механічних включень	Фізичний	Відсутність механічних включень	Кожну серію	
	Контроль напівпродукту:				
	Кількісний вміст дротаверину гідрохлориду	Спектрофотометричний	від 0,0190 до 0,0210 г/мл	Кожну серію	
	рН розчину	Потенціометричний	3,0-5,0	Кожну серію	
Наявність механічних включень: - видимі частинки - невидимі частинки	Фізичний	Мають бути відсутні Середня кількість частинок на одну ампулу не повинна перевищувати	Кожну серію		

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4	5	6
			6000 в.о. для частинок з розміром 10 мкм і більше та 600 в.о. для частинок 25 мкм і більше		
	Прозорість розчину	Візуальний	Повинен бути прозорим	Кожну серію	
	Кольоровість розчину	Візуальний	Рідина зеленувато-жовтого кольору	Кожну серію	
	Стерильність розчину	Мікробіологічний	Повинен бути стерильним	Кожну серію	
	Аномальна токсичність розчину	Біологічний	Має бути відсутня	Кожну серію	
	Бактеріальні ендотоксини, пірогени	Біологічний	Мають бути відсутні	Кожну серію	
	Об'єм, що витягається	Фізичний	Не менше 2 мл	Кожну серію	
Маркування ампул	Правильність маркування етикетки, якість друку	Візуально	Маркування відповідає оригінал-макету. Нанесено чітко.	Кожну серію	

Отже, проведення валідаційних досліджень спрямоване на оцінювання коректності дій персоналу та підтвердження правильності застосування методик виконання окремих операцій технологічного процесу з урахуванням функціональних можливостей і цільового призначення обладнання. Отримані результати валідаційних випробувань засвідчують відповідність ведення технологічного процесу встановленим вимогам. Валідація дає змогу своєчасно виявити та проаналізувати найбільш критичні стадії виробництва, порушення яких може призвести до суттєвих негативних наслідків, тим самим запобігаючи випуску лікарських засобів неналежної якості та забезпечуючи стабільну відповідність продукції встановленим показникам якості.

6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Технологічний процес виробництва лікарського засобу «Дротаверину гідрохлорид», розчин для ін'єкцій 20 мг/мл, здійснюється відповідно до вимог промислового регламенту та складається з послідовних стадій, які описано нижче.

1. Розрахунок виробничого завдання

Перед початком зміни майстер виробничої дільниці проводить розрахунок необхідної кількості активного фармацевтичного інгредієнта для завантаження реактора. Перерахунок маси субстанції дротаверину гідрохлориду на технічну масу (X) здійснюється з урахуванням фактичного вмісту основної речовини за сертифікатом аналізу. Розрахунок виконується за формулою:

$$X = (5,4306 \cdot 100) / P = \text{___ кг};$$

де P – фактичний вміст дротаверину гідрохлориду у відсотках згідно з протоколом вхідного контролю, %;

5,4306 – регламентна кількість дротаверину гідрохлориду на серію, кг.

Отримані дані вносяться до маршрутного листа серії.

2. Підготовка сировини. Підготовка вихідних компонентів проводиться у приміщенні «Приміщення зважування», клас чистоти D. Апаратник здійснює зважування на вагах, що відповідають необхідному класу точності, запобігаючи пилоутворенню. На вагах КП1 відважують тверді речовини: 5,4306 кг дротаверину гідрохлориду та 0,2715 кг натрію метабісульфіту. Рідкий компонент – етанол 96% – зважується на вагах КП2 у кількості 17,9753 кг. Зважену сировину у закритих маркованих ємностях передають на стадію приготування.

3. Приготування розчину. Процес розчинення здійснюється у приміщенні класу чистоти С в реакторі Р6, обладнаному перемішувачем пристроєм. Спочатку до реактора подають воду для ін'єкцій у кількості не менше 247 л. При увімкненій мішалці (швидкість 400 об/хв) проводиться охолодження води до температури 20 ± 5 °С протягом 18 ± 5 хвилин. Далі

здійснюється барботаж води вуглекислим газом (карбон діоксидом) до досягнення значення рН у межах 3,8-4,2 .

Після підготовки води через люк завантажують 17,9753 кг етанолу 96% та перемішують суміш протягом 10 ± 5 хвилин. Наступним етапом вносять розраховану кількість дротаверину гідрохлориду (5,4306 кг) і перемішують до повного розчинення (10 ± 5 хвилин). Потім додають 0,2715 кг натрію метабісульфіту. Об'єм розчину доводять водою для ін'єкцій до регламентованого значення 273,8853 л та проводять фінальне перемішування протягом 10 ± 5 хвилин. У ході процесу контролюють швидкість обертання мішалки (400 об/хв) та візуальну відсутність нерозчинених часток. Після отримання дозволу від ВКЯ розчин передають на фільтрацію .

4. Фільтрація розчину. Очищення розчину проводиться у приміщенні приготування розчину. Розчин з реактора Р6 під тиском азоту (не більше 0,05 МПа) подається на систему фільтрів, що складається з попереднього фільтра Ф8 (поліпропілен, 0,45 мкм) та стерилізуючого фільтра Ф9 (нейлон, 0,22 мкм). Відфільтрований продукт збирається у збірник 310. Кількість отриманого фільтрованого розчину має становити не менше 269,7770 л .

5. Наповнення та герметизація ампул. Асептичний розлив відбувається у приміщенні класу В на автоматичній лінії (ГФ11, ГФ12, ГФ13) з локальною зоною класу А. На вхід подається розчин масою не менше 267,4570 кг. Обладнання налаштовується на номінальну дозу 2,15 мл. Процес супроводжується подачею стерильного повітря (тиск 0,5 МПа) та інертного газу для передавлювання розчину (тиск 0,05 МПа). За регламентом на цій стадії має бути отримано 123 312 ампул. Допустимий рівень технологічного браку (бій, дефекти запаювання) не повинен перевищувати 722 шт.

6. Контроль якості ампул з розчином. Суцільний контроль продукції здійснюється у приміщенні інспекції на автоматичній машині ГФ14. Машина налаштовується на перевірку об'єму наповнення (не менше 2,0 мл) та контроль герметичності за допомогою високої напруги (35 ± 1 кВ). Вхідний потік на стадію становить не менше 123 312 шт. Після автоматичного відбраковування

вихід кондиційних ампул має складати не менше 121 273 шт., а кількість браку не повинна перевищувати 2039 шт. Паралельно проводиться лабораторний контроль відібраних проб на стерильність, прозорість, рН (3,0-5,0) та кількісний вміст (0,0190-0,0210 г/мл).

7. Маркування та пакування. На завершальному етапі у приміщенні пакування кондиційні ампули подаються на маркувальний автомат ГФ15, де на них наноситься не менше 122 400 самоклеючих етикеток із зазначенням серії та терміну придатності. Вихід маркованих ампул становить не менше 120 382 шт. Далі ампули надходять на картонажний автомат ГФ16, де вони пакуються по 5 штук у картонні пачки разом з інструкцією. Для цього використовується не менше 24 050 пачок та інструкцій. Регламентований вихід готових пачок – не менше 24 000 шт. (технологічний відхід ампул на цій стадії – не більше 382 шт.). Пачки укладаються вручну на столі ГФ17 у гофроящики (по 100 пачок у ящик). Для пакування серії використовується 241 ящик та 245 групових етикеток. Кількість готових ящиків, що передаються на карантинний склад, становить не менше 240 шт.

ВИСНОВОК

У результаті виконання кваліфікаційної роботи було успішно реалізовано ключову мету дослідження – розроблено проєкт організації промислового виробництва лікарського засобу «Дротаверину гідрохлорид» у формі розчину для ін'єкцій з концентрацією 20 мг/мл (в ампулах об'ємом 2 мл). Проєкт адаптовано для впровадження на існуючих виробничих потужностях АТ «Фармак», зокрема на дільниці №2 цеху №5, що спеціалізується на випуску рідких лікарських форм в ампулах та флаконах. Доцільність організації даного виробництва була підтверджена в ході аналітичного огляду фахової літератури.

У процесі проєктування виконано комплекс необхідних технологічних та інженерних обчислень. Зокрема, проведено детальний розрахунок матеріального балансу, який дозволив визначити норми витрат сировини та матеріалів. Також здійснено розрахунки потреб в енергетичних ресурсах (електроенергія), технологічних середовищах (стисле повітря, інертні гази) та воді (вода очищена, вода для ін'єкцій) для забезпечення безперебійного функціонування дільниці.

На підставі отриманих розрахункових даних здійснено обґрунтований підбір основного та допоміжного технологічного обладнання, яке відповідає сучасним вимогам належної виробничої практики (GMP). Підсумком роботи стала розробка оптимальних технологічної та апаратурної схем виробництва, що гарантують випуск якісної та безпечної фармацевтичної продукції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 724 с.
2. Вимоги до виконання кваліфікаційної роботи : метод. рек. для здобувачів вищої освіти, що навчаються за освітньою програмою «Технології фармацевтичних препаратів» / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2021. 110 с.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 10.12.2025).
5. Лікарські засоби. Випробування стабільності : Настанова 42-3.3:2004 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2004. 60 с.
6. Сидоров Ю. І., Чуєшов В. І., Новіков В. П. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2003. 408 с.
7. АТ «Фармак» : офіційний веб-сайт. URL: <https://farmak.ua/> (дата звернення: 10.12.2025).
8. Промислова технологія лікарських засобів : базов. підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-ів) / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. 486 с.
9. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : Настанова 42-3.6:2004 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2004. 12 с.
10. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.12.2025).
11. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Дод. 1.

Виробництво стерильних лікарських засобів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2023. 89 с.

12. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : Настанова 42-01-2003 р. № 107 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : МОРИОН, 2003. 58 с.

13. Настанова з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів : Настанова 42-3.4:2004 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2012. 27 с.

14. Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2016. 25 с.

15. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2020. 338 с.

16. Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2016. 31 с.

17. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : Настанова 42-3.2:2004 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2004. 42 с.

18. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 33 с.

19. Міністерство охорони здоров'я України : офіційний сайт. URL: <https://moz.gov.ua/> (дата звернення: 10.12.2025).

20. Посилкіна О. В., Сагайдак Р. В. Економіка, планування та організація хіміко-фармацевтичного виробництва : навч. посіб. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2004. 159 с.

21. Промислові засоби автоматизації. Регулювальні і виконавчі пристрої : навч. посіб. / А. К Бабіченко та ін. Харків : НТУ «ХГП», 2003. 658 с.

22. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для

студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

23. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

24. Фармацевтична енциклопедія : офіційний сайт. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua> (дата звернення: 10.12.2025).

25. Фармакотерапевтичні підходи до лікування спастичного болю. URL: <http://rpht.com.ua/ua-issue-article-1442> (дата звернення: 10.12.2025).

26. Automatic custom machines for Blow/Fill/Seal (B/F/S) machinery. URL: <https://www.weilerengineering.com> (Date of access: 10.12.2025).

27. Spasmodic Medicines. URL: <https://patient.info/digestive-health/irritable-bowel-syndrome-leaflet/antispasmodic-medicines> (Date of access: 10.12.2025).

28. Spasticity Causes, Symptoms and Treatments. URL: <https://www.webmd.com/pain-management/pain-management-spasticity#1> (Date of access: 10.12.2025).

29. Technology of aseptic packaging. URL: <https://www.brevettiangela.com/technology/the-principle/> (Date of access: 10.12.2025).

30. Unsere bottelpack anlagen zur aseptischen abfüllung von flaschen und ampullen. URL: <https://www.rommelag.com/de/engineering/produkte/bfs-aseptik-abfuellanlagen/> (Date of access: 10.12.2025).

ДОДАТКИ

«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології:» (23 жовтня 2025 р., м. Харків)

ВПРОВАДЖЕННЯ ПРИНЦИПІВ НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ У ВИРОБНИЦТВІ РОЗЧИНІВ ДЛЯ ІН'ЕКЦІЙ

Кобзар В. О., Безрукавий Є. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Розчини для ін'єкцій належать до найвідповідальніших і технологічно складних лікарських форм, оскільки вони вводяться безпосередньо у внутрішнє середовище організму, минаючи природні бар'єри захисту. У зв'язку з цим навіть незначні відхилення від стандартів чистоти, стерильності чи якості можуть призвести до серйозних наслідків для здоров'я пацієнтів. Саме тому впровадження принципів належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice) у виробництві ін'єкційних розчинів є ключовою умовою гарантування безпеки та ефективності лікарських засобів.

У сучасних умовах глобалізації фармацевтичного ринку та посилення регуляторних вимог питання відповідності стандартам GMP набуває стратегічного значення. Для українських підприємств це не лише вимога часу, а й необхідність, пов'язана з інтеграцією у європейський фармацевтичний простір, розширенням можливостей експорту та забезпеченням конкурентоспроможності на світовому ринку. Виробники мають довести, що їхня продукція виготовляється у контрольованих умовах, із застосуванням сучасних методів контролю якості, кваліфікованого персоналу та ефективної системи управління ризиками.

Показвим прикладом є діяльність АТ «Фармак» (м. Київ) – провідного українського виробника стерильних лікарських форм, який послідовно впроваджує стандарти GMP на всіх етапах виробництва розчинів для ін'єкцій. Підприємство успішно сертифіковано за міжнародними стандартами, що підтверджує відповідність його системи управління якістю вимогам ЄС. Актуальність теми полягає в необхідності узагальнення накопиченого досвіду, аналізу ключових організаційних аспектів упровадження GMP та визначення шляхів подальшого вдосконалення системи забезпечення якості.

Мета дослідження. Метою роботи є аналіз і систематизація особливостей упровадження принципів належної виробничої практики у виробництві розчинів для ін'єкцій, оцінка ефективності системи управління якістю на основі досвіду провідних українських підприємств, а також визначення основних напрямів удосконалення організаційних процесів для забезпечення стабільності якості продукції.

Методи дослідження. У дослідженні застосовано комплекс теоретичних і аналітичних методів, зокрема аналіз нормативно-правових актів Європейського Союзу, положень Державної фармакопеї України, галузевих регламентів і методичних рекомендацій, що регулюють вимоги до виробництва стерильних лікарських форм. Проведено аналіз організаційної структури фармацевтичних підприємств, систем контролю критичних процесів і моніторингу параметрів чистих приміщень, а також підготовки персоналу і процедур кваліфікації виробничого обладнання. Метод порівняльного аналізу використано для визначення відмінностей між національними та європейськими підходами до впровадження стандартів GMP.

«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології:» (23 жовтня 2025 р., м. Харків)

Основні результати. Результати дослідження свідчать, що ефективне впровадження системи GMP у виробництві розчинів для ін'єкцій є результатом послідовної організаційної роботи, спрямованої на створення цілісної системи управління якістю. Вона передбачає комплексну взаємодію усіх структурних підрозділів підприємства, систематичне управління ризиками, чітке документування процесів, контроль за станом виробничого середовища та дотримання високих стандартів гігієни персоналу.

Найбільший вплив на якість готового продукту має стан чистих приміщень і контроль за мікробіологічною чистотою середовища. У цьому контексті особливого значення набуває ефективність системи вентиляції та кондиціювання (HVAC), що забезпечує підтримання необхідних параметрів повітря, температури, вологості та тиску. Для виробництва розчинів для ін'єкцій використовується вода для ін'єкцій (WFI), якість якої контролюється на кожному етапі – від отримання до подачі в технологічний процес. Сучасні системи очищення та циркуляції води мають бути валідовані і забезпечувати безперервний моніторинг мікробіологічних показників.

Автоматизація виробничих ліній, застосування систем наповнення ампул і флаконів у закритих умовах, використання односпрямованих потоків повітря класу А/В дозволяють мінімізувати ризик контамінації та знизити вплив людського фактора. На підприємствах, таких як АТ «Фармак», запроваджено багаторівневу систему контролю – від приймання сировини до випуску готової продукції. Кожна стадія технологічного процесу супроводжується чітким документуванням, що забезпечує можливість простежуваності (traceability) у випадку відхилень.

Не менш важливою складовою є кваліфікація персоналу. Працівники, задіяні у виробництві стерильних форм, проходять спеціальну підготовку з питань гігієни, правил поведінки у чистих зонах, процедур дезінфекції, зміни одягу та контролю перехресної контамінації. Регулярне навчання, внутрішні аудити, тестування знань і практичних навичок сприяють формуванню культури якості на всіх рівнях управління.

Особливе місце у системі GMP посідає валідація процесів, тобто документальне підтвердження того, що всі етапи виробництва забезпечують стабільне отримання продукції, яка відповідає специфікаціям. Це стосується приготування розчинів, стерилізації, фільтрації, герметизації ампул і контролю кінцевого продукту. Усі операції підлягають валідації, повторній кваліфікації після змін обладнання чи методик, а також періодичному перегляду ефективності.

Висновки. Упровадження принципів належної виробничої практики у виробництві розчинів для ін'єкцій є невід'ємною складовою розвитку сучасної фармацевтичної галузі. Відповідність вимогам GMP гарантує випуск лікарських засобів високої якості, безпечних для пацієнта та стабільних за показниками ефективності. Організаційні заходи щодо створення і вдосконалення системи управління якістю – від навчання персоналу до валідації процесів і контролю середовища – формують основу надійного фармацевтичного виробництва.