

УДК 615.2+616.8+661.7

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.3.17>

УПРОВАДЖЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ АФІ ВАЛІДОЛ НА АЛЬТЕРНАТИВНУ ВИРОБНИЧУ ДІЛЬНИЦЮ ШЛЯХОМ ВНУТРІШНЬОГО ТРАНСФЕРУ В РАМКАХ РОЗШИРЕННЯ ПОТУЖНОСТЕЙ АТ «ФАРМАК»

Тарасенко Ольга Миколаївна,

аспірант кафедри промислової технології ліків і косметичних засобів

Національний фармацевтичний університет
інженер із трансферу лабораторії синтезу АФІ
департаменту досліджень та розробки

АТ «Фармак»

ORCID: 0009-0009-9234-6378

Мигаль Артем Володимирович,кандидат фармацевтичних наук,
провідний інженер лабораторії синтезу АФІ
департаменту досліджень та розробки

АТ «Фармак»

ORCID: 0000-0001-5935-3802

Чемна Христина Ігорівна,начальник сектору спеціальних проектів лабораторії синтезу АФІ
департаменту досліджень та розробки

АТ «Фармак»

ORCID: 0009-0008-1227-6908

Кухтенко Олександр Сергійович,доктор фармацевтичних наук, професор,
проректор з науково-педагогічної роботи
Національний фармацевтичний університет

ORCID: 0000-0003-4908-6717

Акціонерне товариство «Фармак» натеper є лідером не тільки з виробництва готових лікарських засобів в Україні, а й із промислового випуску активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Продуктовий портфель Акціонерного товариства «Фармак» налічує 33 активні фармацевтичні інгредієнти власного виробництва, з яких 22 субстанції – це синтетичні активні фармацевтичні інгредієнти повного циклу виробництва.

Лікарські засоби (ЛЗ) на основі Валідолу (ментолу ізовалеріат) є добре перевіреними, часто застосовується як заспокійливі засоби й рекомендуються як антиангінальні засоби.

Натеper фармацевтичний ринок України представлений 3-ма лікарськими формами у 5-х виробників із вмістом Валідолу. Оскільки нині виробників даної субстанції замало, то розширення її випуску є перспективним.

Тому мета нашої роботи полягає у проведенні аналізу та систематизації сучасних підходів до трансферу технологій виробництва субстанцій, що вже є на ринку, з однієї виробничої дільниці на іншу. Застосування визначених підходів у впровадженні технології отримання активного фармацевтичного інгредієнта Валідол на альтернативну виробничу дільницю в рамках розширення потужностей Акціонерного товариства «Фармак».

Об'єктом дослідження стало перенесення технології активного фармацевтичного інгредієнта Валідол з однієї виробничої дільниці на іншу в рамках потужностей Акціонерного товариства «Фармак». Технологія була успішно відтворена на двох дільницях – передавальній і приймальній. На передавальній дільниці напрацювання проходило за затвердженими технологічними інструкціями (ТІ), для приймальної дільниці було розроблено нові технологічні інструкції шляхом адаптації технологічних параметрів до обраного обладнання приймальної дільниці, визначених критичних параметрів технологічного обладнання та технологічного процесу. Параметри технологічного процесу, установлені під час трансферу, мають більший економічний ефект після напрацювання активного фармацевтичного інгредієнта Валідол саме на приймальній дільниці. Відтворена на іншій виробничій дільниці технологія отримання субстанції Валідол здатна забезпечити отримання продукту належної якості, відповідно до визначеного цільового профілю якості субстанції, без використання стадії репроцесінгу.

Ключові слова: Валідол, заспокійливі лікарські засоби, субстанції, органічний синтез, трансфер технологій, АТ «Фармак».

Olha Tarasenko, Artem Myhal, Khrystyna Chemna, Oleksandr Kukhtenko. Implementation of the technology of obtaining AFI Validol to an alternative production site through internal transfer within the import substitution project

Today JSC "Farmak" is a leader not only in the production of GLS in Ukraine, but also in the industrial production of API. The product portfolio of Farmak JSC includes 26 APIs of its own production, of which 21 substances are synthetic APIs of the full production cycle.

Validol-based drugs are well proven, often used as a sedative and recommended as an anti-anginal agent.

Today, the pharmaceutical market of Ukraine with medicines based on Validol is represented by 3 dosage forms from 5 manufacturers.

Since currently there are not enough producers of this substance, the expansion of its production is promising.

Therefore, the goal of our work was to analyze and systematize modern approaches to the transfer of technologies for the production of substances already on the market from one production site to another.

The application of the specified approaches in the implementation of the technology of obtaining AFI Validol at an alternative production site within the framework of the import substitution project. The object of the study was the transfer of Validol AFI technology from one production site to another. The technology was successfully replicated at two sites – transmitting and receiving. At the transmitting site, work was carried out according to the approved technological instructions (TI), for the receiving site, new TIs were developed by adapting the technological parameters to the selected equipment of the receiving site, the determined critical parameters of the technological equipment and of the technological process. The parameters of the technological process, established during the transfer, have a greater economic effect after the Validol AFI has worked at the receiving site. Reproduced at another production site, the technology for obtaining the Validol substance is able to ensure obtaining a product of the proper quality, in accordance with the defined target profile of the quality of the substance, without using the reprocessing stage.

Key words: Validol, sedative drugs, substances, organic synthesis, technology transfer, JSC "Farmak".

Вступ. АТ «Фармак» натеper є лідером не тільки з виробництва готових лікарських засобів (далі – ГЛЗ) в Україні, а й із промислового випуску активних фармацевтичних інгредієнтів (далі – АФІ), має декілька виробничих дільниць європейського рівня з випуску субстанцій. Дані виробничі дільниці спеціалізуються на синтезі субстанцій як оригінальних молекул, так і вже відомих молекул, патентний захист яких закінчився. Продуктовий портфель АТ «Фармак» налічує 33 АФІ власного виробництва, з яких 22 субстанції – це синтетичні АФІ повного циклу виробництва, що становлять 10,32% від загального випуску всіх АФІ (213 шт.) синтетичного походження вітчизняного виробництва. Загальний портфель ГЛЗ «Фармака» містить 804 найменування продукції, що становить 35,06% від усього вітчизняного ринку [1].

Валідол – це 25–30% – і розчин ментолу в ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової. ЛЗ на основі Валідолу є добре перевіреним і часто застосовується як заспокійливий засіб, рекомендується як антиангінальний засіб. Валідол також має протиблювотний і протисвербіжний ефекти в разі місцевого нашкодження застосування [2–4].

Натеper фармацевтичний ринок України з ліками на основі Валідолу представлений 3-ма лікарськими формами у 5-х виробників (див. таблицю 1) [1; 2].

Перше виробництво АФІ Валідол започатковано в 1937 р. на хіміко-фармацевтичному заводі імені Ломоносова (з 1994 р. – АТ «Фармак»), а вже в середині 50-х рр. XX ст. почалось виробництво

готових форм на основі Валідолу [4].

Відповідно до Державного реєстру лікарських засобів України, виробниками АФІ Валідол є АТ «Фармак», ТОВ «ФАРМХІМ» та Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» Національної академії наук України [5; 6].

В умовах воєнного стану в Україні особливої ваги набуває забезпечення населення та медичних закладів лікарськими засобами невідкладної допомоги, серед яких важливе місце належить Валідолу. Ця субстанція, що проявляє седативну, помірну коронаророзширювальну та симптоматичну антиангінальну дію, широко застосовується для зняття стресових реакцій, емоційної напруги та больових відчуттів у ділянці серця, що є поширеними проявами в умовах постійного психоемоційного навантаження під час війни. Незважаючи на те, що в Україні Валідол випускають декілька фармацевтичних підприємств, питання розширення та стабільності його виробництва залишається актуальним з огляду на зростання потреб населення та армії. Власне виробництво субстанції валідолу на декількох ділянках підприємства дозволяє зменшити залежність від імпорту, забезпечити гарантовані обсяги постачання та підвищити фармацевтичну безпеку країни.

Оскільки нині виробників даної субстанції не досить, розширення її випуску є перспективним [1].

Мета роботи – проаналізувати та систематизувати підходи до трансферу технологій вироб-

Таблиця 1

Вітчизняні ліки на основі Валідолу

№	Лікарська форма	Дозування	Торгова назва	Виробник
1.	таблетки	60 мг	Валідол®	АТ «Фармак»
2.			Валідол – Лубнифарм	АТ «Лубнифарм»
3.			Валідол – Дарниця	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»»
4.			Печаєвський Валікардол без цукру	ПрАТ «Технолог»
5.			Печаєвський Валікардол-натур	
6.	капсули	100 мг	Корвалмент®	АТ «Київський вітамінний завод»
7.		45,74 мг	Корвалол® К	АТ «Фармак»
8.		46 мг	Барбовал®	
9.	Комбіновані краплі	80 мг	Сонобарбовал®	АТ «Фармак»
10.		80 мг	Барбовал®	
11.		55 мг	Корвалол® Н	

ництва субстанцій, що вже є на ринку, з однієї виробничої дільниці на іншу. Застосувати визначені підходи в упровадженні технології отримання АФІ Валідол на альтернативну виробничу дільницю в рамках розширення потужностей АТ «Фармак».

Методи дослідження. Для аналізу підходів до трансферу АФІ з однієї виробничої дільниці на іншу були використані методи порівняння, узагальнення та системного підходу до вивчення отриманих даних. Також був використаний бібліометричний метод, що передбачав огляд наукової літератури.

Для наочної презентації отриманих у процесі роботи даних застосували табличні та схематичні засоби.

Напрацювання проводили згідно із зареєстрованою та впровадженою технологією. Для впровадження альтернативної дільниці проводили напрацювання за визначеною технологією, на площадці, що діє, і адаптували ТІ для нової дільниці.

Аналітичні роботи проводили персоналом відділу контролю якості на кваліфікованому обладнанні з використанням валідованих методик.

Результати дослідження. Упровадження технології на виробничу дільницю може відбуватись за допомогою масштабування лабораторної технології та шляхом трансферу готової масштабованої технології виробництва продукту з іншої виробничої дільниці [7–10].

Перенос технології з однієї дільниці на іншу загалом відбувається для оптимізації виробництва й умовно поділяється на 4 етапи (рис. 1).

Кожен із представлених етапів характеризується низкою показників.

1-й етап. Вибір виробничої дільниці й обладнання для проведення трансферу

Під час планування переносу продукту з однієї промислової дільниці на іншу фахівець із трансферу технологій (далі – ФзТТ) уже має ключові вихідні дані:

1) затверджений регламент виробництва АФІ (активний фармацевтичний інгредієнт);

2) характеристики обладнання, на якому нині напрацьовується ця субстанція;

3) критичні параметри процесу й іншу.

Потужності дільниць (передавальної та приймальної) мають бути приблизно однаковими, але вимог щодо їхньої ідентичності не існує. Також у виборі обладнання треба враховувати властивості завантажуваної сировини та хімічних процесів, що будуть перетворювати сировину на напівпродукти та кінцевий продукт. На цьому етапі важливим є не тільки підбір обладнання за очевидними вихідними даними (регламентними): наявність мішалки, теплообмінника, термopар, можливості нагрівати чи охолоджувати продукт тощо. Значний вплив на трансфер технології матимуть:

– урахування матеріалу, з якого зроблене обладнання (сталь або емаль);

– розрахунок робочого об'єму;

– можливість використання апаратів і допоміжного обладнання під тиском та з підвищеними вимогами до пожежної безпеки (далі – ПБ);

– матеріал і пропускна спроможність матеріальних ліній подачі, завантаження та відведення сировини, розчинників, продуктів синтезу: напівпродукту, готового продукту та маточного розчину;

1 етап

- Вибір виробничої дільниці й обладнання для проведення трансферу

2 етап

- Адаптація технологічних параметрів до характеристик обраного виробничого обладнання

3 етап

- Відтворення технологічного процесу на обраному обладнанні

4 етап

- Оцінювання отриманих даних (якість та собівартість продукту)

Рис. 1. Алгоритм трансферу технологій з однієї дільниці на іншу

– використання теплоносіїв (вода, пара, масло) для обігріву реакторів і допоміжного обладнання тощо [11].

Будь-що з вищепереліченого може впливати на якість та вихід кінцевого продукту.

Запропонований підхід трансферу технології між виробничими площадками нами було розглянуто на прикладі впровадження одержання субстанції Валідол (розчин ментолу в ментиловому ефірі кислоти ізовалеріанової) на виробничій площадці цеху АТ «Фармак» за технологією, що є впровадженою та успішно використовується для напрацювання субстанції на виробничій дільниці іншого цеху АТ «Фармак» [5].

Порівняння технічних параметрів технологічного обладнання приймальної дільниці та дільниці, що передає, наведені в таблиці 1.

У порівнянні технічних характеристик обладнання приймальної та діючої дільниць варто відмітити, що робочі об'єми та температури обігріву або охолодження обладнання приймальної дільниці відрізняються від параметрів обладнання діючої дільниці. Але в такому разі треба керуватись тим, що об'єм обладнання приймальної дільниці має бути або таким, який був на діючій дільниці, або більшим. Що стосується температурних параметрів (обігрів і охолодження), вони мають бути або такими, як на діючій дільниці, або, якщо це обігрів, то не менші за регламентоване, а в разі охолодження – не вище за регламентоване значення параметра.

Отже, було встановлено, що відмінності між технічними параметрами обладнання існуючої та приймальної дільниць несуттєві та придатні для відтворення технологічних параметрів технології синтезу АФІ Валідол на приймальній дільниці.

2-й етап. Адаптація технологічних параметрів до характеристик обраного виробничого обладнання

Цей етап полягає в теоретичному опрацюванні підготовки існуючої зарегламентованої технології до трансферу з однієї дільниці на іншу [12].

Під час адаптації параметрів варто звернути увагу на низку важливих аспектів:

а) має бути забезпечене використання сировини тієї ж якості, що і в діючому технологічному процесі. Інакше це може внести додаткові фактори невизначеності в перебіг процесу та, відповідно, спричинити ризик отримати кінцевий продукт як неналежної якості, так і не в тій кількості, що зарегламентована в чинній виробничій документації;

б) потрібно дотримуватись принципу оптимального завантаження обладнання. Тобто необхідно врахувати всі робочі об'єми обраного обладнання приймальної дільниці з метою оптимального використання ємнісного обладнання. На кожній операції процесу завантаження сировини та напівпродуктів має бути не більше 2/3 та не менше 1/2 від робочого об'єму ємнісного обладнання;

в) мають бути опрацьовані та проаналізовані вже відомі критичні параметри процесу, що переносяться на іншу дільницю. На цьому етапі важливо використати масив знань про напрацювання АФІ Валідол на існуючій дільниці, приділяти увагу тим серіям субстанції, де були найменші та найбільші (з регламентованих) виходи кінцевого продукту. Тобто зробити постадійний аналіз кожної серії шляхом їх порівняння, акцентувати увагу на розбіжностях у швидкості нагріву або охолодження реакційної маси, швидкості обер-

Таблиця 1

Вибір обладнання на приймальній дільниці шляхом порівняння критичних параметрів обладнання

Назва обладнання	Критичні параметри обладнання					
	Робочий об'єм		Матеріал корпусу		Обігрів / охолодження, °С	
	Діюча дільниця	Приймальна дільниця	Діюча дільниця	Приймальна дільниця	Діюча дільниця	Приймальна дільниця
Реактор-естерифікатор	630 л	800 л	Сталь / емаль	Сталь / емаль	120/25	120/10
Мірник	160 л	200 л	Сталь / емаль	Сталь / емаль	--/--	--/--
Реактор-розділювач	1 000 л	1 200 л	Сталь / емаль	Сталь / емаль	120/25	120/10
Реактор	630 л	650 л	Сталь / емаль	Сталь / емаль	120/25	120/10
Куб перегонки	630 л	650 л	Сталь / емаль	Сталь / емаль	145/--	160/--
Теплообмінник (площа поверхні теплообміну)	10 м³	10 м³	Сталь / емаль	Сталь / емаль	--/10	--/10
Збірник	100 л	100 л	Скло	Скло	--/--	--/--
Збірник	200 л	200 л	Скло	Скло	--/--	--/--
Реактор	400 л	450 л	Сталь / емаль	Сталь / емаль	--/--	--/--
Збірник	400 л	450 л	Сталь / емаль	Сталь / емаль	--/--	--/--

Примітка: «-» – не передбачено.

тання мішалки, температури нагріву або охолодження (за умови «не більше» або «не менше»), часі витримки (за умови «не більше» або «не менше») тощо;

г) систематизація та аналіз інформації щодо роботи обладнання приймальної дільниці, згідно з досвідом напрацювання інших АФІ. Для успішного переносу технології на нову дільницю та мінімізації та/або запобігання ризикам отримати кінцевий продукт неналежної якості необхідно розуміти функціональні характеристики та практичне застосування обраного обладнання цієї дільниці. Для цього потрібно з наявних субстанцій, що вже напрацьовуються на даному обладнанні, виділити ті, що в напрацюванні подібні до технології АФІ, що планується перенести на цю дільницю. Особливу увагу треба приділити швидкості нагріву або охолодження реакційної маси, швидкості обертання мішалки, а також визначити «мертві» зони обладнання.

Без урахування вищеперелічених параметрів може статися так, що не вся сировина трансформується в цільовий продукт і, як наслідок, буде ризик недоотримання продукту, отримання кінцевого продукту неналежної якості, або взагалі хімічне перетворення може не відбутися в повному обсязі.

3-й етап. Відтворення технологічного процесу на обраному обладнанні

На етапі відтворення процесу необхідно фактично підтвердити повноту відтворення техноло-

гії отримання АФІ Валідол на приймальній дільниці. Для отримання позитивного результату на кожній стадії технологічного процесу проводився контроль правильності та чіткості виконання кожної операції та моніторинг критичних змінних:

1) оцінювання параметрів технологічного процесу, як-от: температура, час, тривалість витримки, швидкість нагріву й охолодження реакційної маси, швидкість та умови додавання компонентів у процесі ведення органічного синтезу, глибина вакууму;

2) зовнішній вигляд реакційної маси оцінювали за такими параметрами, як: повнота розчинення, колір, моменти й умови утворення осаду або його повного розчинення.

У результаті порівняння технологічних параметрів процесів синтезу субстанції Валідол на діючій і приймальній дільницях можна відзначити такі відмінності:

– процес на приймальній дільниці проведений без відхилень за якістю цільового продукту на етапі отримання АФІ Валідол очищений;

– на приймальній дільниці не було необхідності проведення стадії репроцесінгу, на відміну від діючої. Це свідчить про те, що вибір приймальної виробничої дільниці й обладнання для отримання АФІ Валідол коректний;

– через проведення додаткових промивок і репроцесінгу на існуючій дільниці загальний час проведення технологічного процесу на 37 годин більше, ніж на приймальній.

Загальна схема отримання АФІ Валідол зображена на рисунку 2 [5; 6].

Результати порівняння технологічних параметрів проведення процесу отримання субстанції Валідол на діючій та приймальній дільницях наведені в таблиці 2. Порівняння таймінгу проведення технологічного процесу наведено в таблиці 3. Аналіз параметрів таблиць (темпера-

турні та часові показники, дані щодо якості продукту тощо) був проведений авторами статті на обох ділянках виробництва згідно з вимогами належної виробничої практики (GMP) та сучасних стандартів фармацевтичного виробництва [13].

Як видно з даних у таблиці 3, на стадії Отримання Валідолу очищеного загальний час прове-

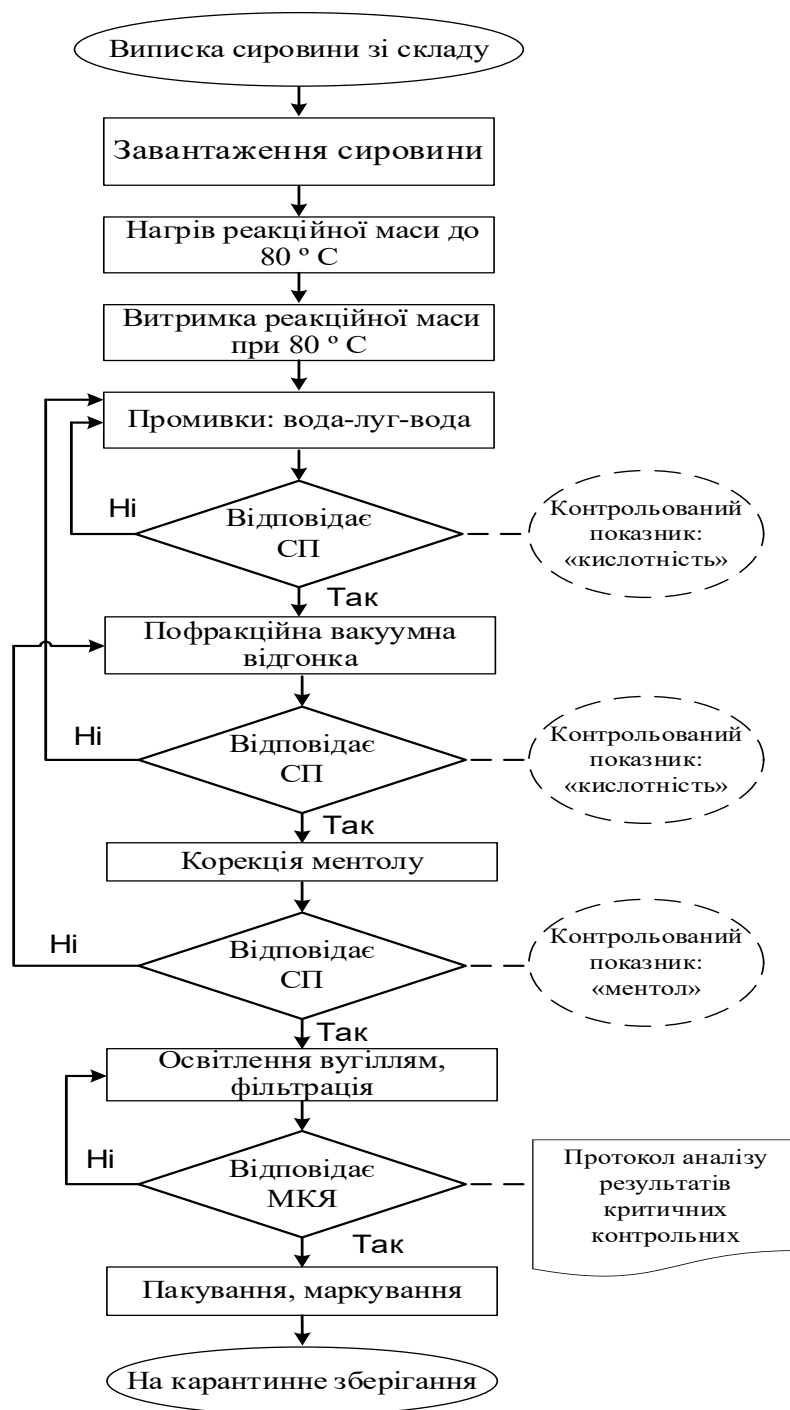


Рис. 2. Схема отримання АФІ Валідол

Таблиця 2

**Моніторинг параметрів технологічного процесу технології отримання АФІ Валідол
за трансферу з дільниці на дільницю**

Стадія процесу	Контрольований показник	Регламент	Діюча дільниця	Приймальна дільниця
Отримання Валідолу технічного	Температура нагріву та витримки	80 °C	80 °C	80 °C
	Температура охолодження	50 °C	50 °C	50 °C
	Приготування розчину гідроксиду натрію	Вода очищена Натрію гідроксид	Проведено відповідно до регламенту	Проведено відповідно до регламенту
	Кількість промивок	До позитивного результату після контролю за СП	Проведено відповідно до регламенту	Проведено відповідно до регламенту
	Зовнішній вигляд напівпродукту	Розчин	Розчин	Відповідає
Отримання Валідолу очищеного	Нагрів реакційної маси за вакууму	100 °C	100 °C	100 °C
	Нагрів реакційної маси за вакууму, відгон ментолу	130 °C	130 °C	130 °C
	Нагрів реакційної маси за вакууму, відгон «основної» фракції	145 °C	145 °C	145 °C
	Об'єднання реакційної маси, перемішування	—	10 хв	10 хв
	Показники якості	Якщо не відповідає СП, провести промивки (вода – луг – вода) та репроцесінг	Не відповідає СП	Відповідає СП
Репроцесінг Валідолу	Нагрів реакційної маси за вакууму	100 °C	100 °C	—
	Нагрів реакційної маси за вакууму, відгон ментолу	130 °C	130 °C	—
	Нагрів реакційної маси за вакууму, відгон «основної» фракції	145 °C	145 °C	—
	Об'єднання реакційної маси, перемішування	—	10 хв	—
	Показники якості	Якщо не відповідає СП, провести промивки (вода – луг – вода) та репроцесінг	Відповідає СП	—
Корекція ментолу	Точність розрахунку	Додати розраховану кількість ментолу	Відповідає	Відповідає
	Перемішування реакційної маси	Перемішати до повного розчинення ментолу	Повне розчинення	Повне розчинення

Таблиця 3

**Визначення таймінгу проведення технологічного процесу отримання АФІ Валідол
за трансферу з дільниці на дільницю**

Існуючий технологічний процес виробництва субстанції Валідол				
Стадії процесу		Тривалість процесу		
		Регламент	Діюча дільниця	Приймальна дільниця
Отримання валідолу технічного	Витримка за 80 °C	Не менше ніж 24 години	25 годин 10 хвилин	31 година
	Промивки: вода – луг – вода	—	11 годин	11 годин
	Показники якості	Якщо не відповідає СП, продовжити витримку	відповідає СП	відповідає СП
	Загальний час проведення процесу	—	36 годин 10 хвилин	42 години

Продовження таблиці 3

Існуючий технологічний процес виробництва субстанції Валідол				
Стадії процесу		Тривалість процесу		
		Регламент	Діюча дільниця	Приймальна дільниця
Отримання Валідолу очищеного	Нагрів до початку відгонки	—	3 години 30 хвилин	20 хвилин
	Відбір фракцій	—	9 годин 30 хвилин	12 годин 40 хвилин
	Загальний час проведення процесу	—	13 годин	13 годин
	Показники якості	Якщо не відповідає СП, провести промивки (вода – луг – вода) та репроцесінг	Не відповідає внутрішній СП	Не відповідає внутрішній СП
	Вихід продукту	Не менше 240 л	260 л	260 л
Репроцесінг Валідолу	Промивки: вода – луг – вода	—	6 годин	—
	Повторна перегонка	—	13 годин	—
	Промивки: вода-луг-вода	—	6 годин	—
	Загальний час проведення процесу	—	25 годин	—
Корекція ментолу		Так	Так	Так
Освітлення вугіллям		За необхідності	6,5 години	1,5 години
Вихід фармакопейного продукту		Не менше 200 кг	232,5 кг	240 кг
Сумарний час проведення технологічного процесу		—	93,5 години	56,5 години

дення процесу (розгонка по фракціях) на діючій та приймальній дільницях однаковий. Але, якщо більш детально розглянути цей процес, то можна визначити, що:

- на діючому виробництві час нагріву реакційної маси до початку відгонки становив 3 години 30 хвилин, що в 10,5 раза більше, ніж час нагріву на приймальній дільниці;
- час фракційної розгонки на приймальній дільниці на 3 години довший, ніж на діючій.

Загальноприйняте «негласне правило» фракційної розгонки – це швидкий нагрів та відносно «спокійний» процес ділення речовини на фракції за значенням температури.

Згідно із цим «правилом» та для запобігання вірогідній загрозі розкладання реакційної маси (технічного Валідолу) за тривалого нагріву для проведення процесу фракційної розгонки на приймальній дільниці були підібрані такі параметри:

- швидкий нагрів реакційної маси до початку відгонки;
- сталий процес відгонки за температурою в парах.

З використанням цього підходу було:

- отримано продукт належної якості;
- напрацьовано АФІ без використання стадії репроцесінгу;

– зменшено загальний час проведення технологічного процесу на 37 годин.

У результаті трансферу АФІ з однієї дільниці на іншу, за комплексного використання вищезазначених підходів, було отримано готовий продукт, що за своїми якісними та кількісними характеристиками відповідає вимогам профілю якості.

Дані порівняння профілів якості зразка, отриманого на діючій дільниці, та зразка, отриманого у процесі трансферу на приймальну дільницю, представлені в таблиці 4.

4. Оцінювання отриманих даних (якість та собівартість продукту).

Для підтвердження позитивного ефекту проведення трансферу з однієї виробничої дільниці на іншу необхідно оцінити його економічну доцільність (собівартість):

- порахувати витратні норми сировини та матеріалів, використаних під час напрацювання субстанції на приймальній дільниці;
- підрахувати загальний час проведення технологічного процесу на приймальній дільниці;
- порівняти значення витратних норм і загальний час проведення технологічного процесу отримання АФІ Валідол із результатами, отриманими під час напрацювання на приймальній дільниці та на діючій.

Таблиця 4

Порівняння профілів якості за критичними показниками продуктів, отриманих на діючій дільниці та у процесі трансферу на іншу дільницю

Критичні показники якості	Межі	Діюча дільниця	Приймальна дільниця
<u>Опис</u>	Прозора безбарвна або злегка жовтувата масляниста рідина із запахом ментолу	Відповідає	Відповідає
<u>Розчинність</u>	Практично не розчинна у воді, змішується з 96% спиртом і хлороформом	Відповідає	Відповідає
<u>Ідентифікація</u> ментол, ментоловий ефір кислоти ізовалеріанової Ментол	Часи утримування піків ментолу та ментилового ефіру кислоти ізовалеріанової мають збігатися із часами утримування тих же піків на хроматограмі розчину порівняння Кольорова реакція	Відповідає Відповідає	Відповідає Відповідає
<u>Показник заломлення</u>	Від 1,4490 до 1,4515	1,4504	1,4505
<u>Прозорість</u>	Субстанція має бути прозорою	Відповідає	Відповідає
Кольоровість	Субстанція має бути безбарвною або забарвлення субстанції має бути не інтенсивніше за еталон Y ₇	Відповідає	Відповідає
<u>Кислотність</u>	Має відповідати вимогам	Відповідає	Відповідає
<u>Супровідні домішки</u> – сума домішок	Не більше за 1,0%	0,6%	0,5%
<u>Мікробіологічна чистота</u>	Критерій прийнятності: – загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10 ³ КУО/мл; – загальне число дріжджових і пліснявих грибів (ГУМС) – 10 ² КУО/мл	Відповідає Відповідає	ОКУО/мл Менше 50 ОКУО/мл Менше 50
<u>Кількісне визначення</u> Вміст C ₁₅ H ₂₈ O ₂ (ментилового ефіру кислоти ізовалеріанової) Вміст C ₁₀ H ₂₀ O (ментолу)	Не менше 71,0% та не більше 75,0% Не менше 24,0% та не більше 28,0%	73,4% 25,7%	72,2% 26,2%

На основі отриманих даних було проведено оцінювання ефективності процесу трансферу технології з однієї дільниці на іншу шляхом порівняння (було – стало). Усі дані представлені в таблицях 5 та 6.

З таблиць 5 та 6 видно, що за трансферу технології на приймальну дільницю витратні норми на 1 кг продукту та загальний час проведення процесу, порівняно з даними з діючого виробництва, було зменшено. А це означає, що відбулося зниження собівартості готового продукту. Цей ефект було досягнуто застосуванням комплексних підходів до вибору виробничої дільниці й обладнання, з урахуванням робочих об'ємів реакторів, критичних параметрів процесу й адаптації технологічних параметрів до характеристик обраного виробничого обладнання.

Висновки. За результатами проведеної роботи можна зробити такі висновки:

1. Визначені критичні параметри технологічного обладнання та технологічного процесу.
2. Порівняно технології отримання субстанції Валідол на приймальній і тій, що діє, дільницями.
3. Порівняно отримані результати та доведено економічний ефект напрацювання АФІ Валідол на приймальній дільниці.
4. Відтворена на приймальній дільниці технологія отримання субстанції Валідол забезпечує отримання продукту належної якості відповідно до визначених цільових профілів якості субстанції.
5. На приймальній дільниці запропоновано схему, на якій отримання субстанції можливе без використання стадії репроцесінгу.

Таблиця 5

Оцінювання ефективності процесу трансферу АФІ з однієї дільниці на іншу

Назва сировини / матеріалів	Витратна норма на 1 кг продукту. Діюча дільниця	Витратна норма на 1 кг продукту. Приймальна дільниця	Ефективність зменшення витратних норм
3-метил-бутирова кислота	0,434 кг	0,420 кг	3,22%
Кислота сірчана	0,055 кг	0,053 кг	3,64%
Ментол	0,95 кг	0,92 кг	3,16%
Натрію хлорид	0,039 кг	0,037 кг	5,13%
Натрію гідроксид	0,056 кг	0,037 кг	33,93%
Вугілля активоване	0,008 кг	0,008 кг	Без змін

Таблиця 6

Оцінювання ефективності процесу трансферу АФІ з однієї дільниці на іншу

Назва показника	Діюча дільниця	Приймальна дільниця	Ефективність зменшення часу проведення технологічного процесу
Загальний час проведення технологічного процесу отримання АФІ Валідол	93,5 години	56,5 години	39,6% (37 годин)

6. Запропонований підхід зі встановленими етапами перенесення технології з однієї промислової дільниці на іншу може бути використаний у впро-

вадженні на альтернативні ділянки для інших субстанцій з метою мінімізації ризиків та контролюваності перебігу технологічного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата звернення: 02.04.2024).
2. Валідол – інструкція із застосування. *Компендіум*. URL: <https://compendium.com.ua/dec/336442/> (дата звернення: 08.04.2024).
3. Фармацевтична хімія : підручник для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів і фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів III–IV рівн. / П.О. Безуглий та ін. ; за ред. П.О. Безуглого. Вінниця : Нова книга, 2017. 456 с.
4. Бойко О.В., Бевз Н.Ю., Георгіянц В.А. Обґрунтування появи супровідних домішок в ефірах ізовалеріанової кислоти. Сучасні аспекти створення лікарських засобів : матеріали II Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, м. Харків, 1 лютого 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 85–86.
5. Спосіб одержання лікарського засобу седативної та помірно-рефлекторної судинорозширювальної дії : патент 20643, Україна : UA20643C2. № 97041735 ; заявл. 14.04.1997 ; опубл. 16.04.2001, Бюл. № 3. 3 с.
6. Спосіб отримання ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти : патент 49003, Україна : C07C67/38,69/24, A61K31/21. № 98074011 ; заявл. 22.07.1998 ; опубл. 16.09.2002, Бюл. № 9. 3 с.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, MOD).
8. Q10 step 4. Pharmaceutical Quality System. Effective from 2008-06-04. Official edition. 2008. 21 p. URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf> (дата звернення: 08.04.2024).
9. Тарасенко О.М., Мигаль А.В., Рудюк В.В., Кухтенко О.С. Актуальність стандартизації підходів та формування єдиних принципів трансферу технологій одержання субстанцій від етапу лабораторної розробки до впровадження на виробничу дільницю. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9. № 3. С. 17–24. DOI: 10.24959/sphhcj.23.297
10. Тарасенко О.М., Кухтенко О.С. Підходи до трансферу технологій синтезу АФІ в умови промислового виробництва. *Youth Pharmacy Science* : матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 7–8 грудня 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 142.
11. Устаткування виробництва високомолекулярних сполук : конспект лекцій / укл. В.К. Лукашов. Суми : Сумський державний університет, 2021. 275 с.
12. Тарасенко О.М., Кухтенко О.С. Основні етапи лабораторного масштабування субстанції. *Youth pharmacy science* : матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 6–7 грудня 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 135–136.
13. Гладух Є.В., Рубан О.А., Сайко І.В. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студентів вищих навчальних фармацевтичних закладів (фармацевтичних факультетів). Харків : НФаУ, 2016. 632 с.

REFERENCES

1. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (data zvernennia: 02.04.2024).
2. Validol – instruktsiia iz zastosuvannia. Kompendyum. URL: <https://compendium.com.ua/dec/336442/> (data zvernennia: 08.04.2024).
3. Farmatsevtichna khimii: pidruch. dlia stud. vyshch. farmats. navch. zakl. i farmats. f-tiv vyshch. med. navch. zakl. III–IV rivn. / P.O. Bezuhlyi ta in. ; red. P.O. Bezuhlyi. Vinnytsia: Nova kn., 2017. 456 s.
4. Boiko, O.V. Obhruntuvannia poiavy suprovodnykh domishok v efirakh izovalerianovoi kysloty / O.V. Boiko, N.Yu. Bevz, V.A. Heorhiants. Suchasni aspekty stvorennia likarskykh zasobiv: materialy II Mizhnar. nauk.-prakt. dystants. konf., m. Kharkiv, 1 liut. 2022 r. Kharkiv: NFaU, 2022. S. 85–86.
5. Sposib oderzhannia likarskoho zasobu sedatyvnoi ta pomirno-reflektornoj sudynorozshyriuvalnoi dii: pat. 20643, Ukraina: UA20643S2. № 97041735; zaiavl. 14.04.1997; opubl. 16.04.2001, Biul. № 3. 3 s.
6. Sposib otrymannia mentylovoho efiru izovalerianovoi kysloty: pat. 49003, Ukraina: S07S67/38,69/24, A61K31/21. № 98074011; zaiavl. 22.07.1998; opubl. 16.09.2002, Biul. № 9. 3 s.
7. Nastanova ST-N MOZU 42 4.0:2020 Likarski zasoby. Nalezha vyrobnycha praktyka. (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, MOD).
8. Q10 step 4. Pharmaceutical quality system. Effective from 2008-06-04. Official edition. 2008. 21 p. URL: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q10%20Guideline.pdf> (date of access: 08.04.2024).
9. Aktualnist standartyzatsii pidkhodiv ta formuvannia yedynykh pryntsyviv transferu tekhnolohii oderzhannia substansii vid etapu laboratornoi rozrobky do vprovazhdennia na vyrobnychu dilnytsiu / O.M. Tarasenko, A.V. Myhal, V.V. Ruduk, O.S. Kukhtenko. Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. 2023. T. 9. № 3. S. 17–24. DOI: 10.24959/sphhcj.23.297
10. Tarasenko O.M. Pidkhody do transferu tekhnolohii syntezy AFI v umovy promysloвого vyrobnytstva / O.M. Tarasenko, O.S. Kukhtenko. Youth Pharmacy Science: materialy III Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, m. Kharkiv, 7–8 hrud. 2022 r. Kharkiv: NFaU, 2022. S. 142
11. Ustatkuvannia vyrobnytstva vysokomolekuliarnykh spoluk. Konspekt lektsii [Elektronnyi resurs] / ukladach V.K. Lukashov. Sumy: Sumskyi derzhavnyi universytet, 2021. 275 s.
12. Tarasenko O.M. Osnovni etapy laboratornoho masshtabuvannia substansii / O.M. Tarasenko, O.S. Kukhtenko. Youth pharmacy science: materialy IV Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uch., m. Kharkiv, 6–7 hrud. 2023 r. Kharkiv: NFaU, 2023. S. 135–136.
13. Hladukh, Ye.V., Ruban, O.A., Saiko, I.V. Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv : bazovyi pidruch. dlia studentiv vyshch. navch. farmatsevt. zakladu (farmatsevt. f-tiv). Kharkiv: NFaU, 2016. 632 s.