

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет фармацевтичних технологій та менеджменту**  
**кафедра біотехнології**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: «**ТЕХНІЧНЕ ПЕРЕОСНАЩЕННЯ ВИРОБНИЦТВА РОЗЧИНУ**  
**“АЛЬБУМІНУ”»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти 5 курсу, групи БТб18(4,4з)-01а  
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія  
освітньої програми Біотехнологія  
Альбіна ЯКУШЕВСЬКА

**Керівник:** Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології,  
д.фарм.н, доцент Микола РИБАЛКІН

**Рецензент:** Доцент закладу вищої освіти кафедри технологій  
фармацевтичних препаратів, к.фарм.н, доцент Дмитро  
СОЛДАТОВ

## **АНОТАЦІЯ**

У кваліфікаційній роботі, присвяченій удосконаленню виробництва альбуміну, запропоновано на стадії відтаювання плазми встановити реактор на 250 л, що дозволить скоротити завантаження плазми з 4 до 1 циклу та час проведення підготовки сировини. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, десяти розділів, графічних матеріалів, висновку, списку використаної літератури із 20 найменувань та додатків. Загальний обсяг роботи - 90 сторінок, 12 рисунків, 23 таблиць, 3 креслень формату А1.

*Ключові слова:* препарати крові, альбуміни, фракціонування, реактор.

## **ANNOTATION**

In the qualification work devoted to the improvement of albumin production, it is proposed to install a 250-liter reactor at the stage of plasma thawing, which will reduce plasma loading from 4 to 1 cycle and the time of raw material preparation. The qualification work consists of an introduction, ten chapters, graphical materials, a conclusion, a list of used literature from 20 items and appendices. The total volume of work is 90 pages, 12 figures, 23 tables, 3 A1 format drawings.

*Key words:* blood products, albumins, fractionation, reactor.

Найменування виробу, об'єкту	Найменування документу	Формат	Кількість	Примітки
	<u>Документація загальна</u>			
	Завдання	A4	1	
	Пояснювальна записка	A4	90	
	<u>Конструкторські документи</u>			
Виробництво альбуміну	Технологічна схема	A1	1	
Те ж	Апаратурна схема	A1	1	
Реактор	Креслення загального виду			
	апарату	A1	1	
	<u>Проектна документація для</u>			
	<u>будівництва</u>			
Цех препаратів крові	План цеху			
		A1	1	
	<u>Плакати</u>			
Економічні показники	Таблиця	A1	1	

162.01.16.00 000 ВР

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розроб.		Якушевська			Технічне переоснащення розчину альбуміну	Лист	Арк.	Аркушів
Перев.		Рибалкін					1	1
Н. контр.					Відомість роботи	НФаУ кафедра БТ		
Утв.		Хохленкова .						

## ЗМІСТ

Вступ.....	3
1 Маркетингові дослідження.....	6
2 Аналітичний огляд.....	15
3 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	33
4 Технологічні розрахунки.....	41
5 Схеми виробництва та опис технологічного процесу.....	57
6 Автоматизація технологічного процесу .....	65
7 Контроль якості виробництва .....	70
8 Забезпечення якості виробництва згідно вимог GMP.....	71
9 План цеху із компонуванням обладнання.....	76
10 Економічна частина.....	77
Висновок.....	86
Література.....	88

					<i>162.01.16.00 000 ВР</i>			
<i>Змн</i>	<i>Арк</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>				
<i>Розроб.</i>		<i>Якушевська</i>			<i>Технічне переоснащення розчину альбуміну</i>	<i>Лист</i>	<i>Арк</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Певев.</i>		<i>Рибалкін</i>					2	90
<i>Н. контр.</i>					<i>Пояснювальна записка</i>	<i>НФаУ кафедра БТ</i>		
<i>Утв.</i>		<i>Хохленкова .</i>						

## ВСТУП

*Актуальність теми.* Тема виробництва та забезпечення препаратами крові в Україні сьогодні постає особливо гостро. Це можна пов'язати з багатьма факторами. Основними є початок активних бойових дій в Україні, складна соціально-економічна ситуація, спроби запровадження змін до українського законодавства у цій сфері, необхідність реформи Служби крові та ін.

Кров має складний склад. Її рідка частина - плазма - є «коктейлем» з електролітів, альбуміну, глюкози, ферментів, антитіл, факторів згортання та інших речовин. У цьому розчині плавають клітини (формні елементи) крові: еритроцити доставляють до тканин кисень і забирають вуглекислий газ, лейкоцити забезпечують захист організму, тромбоцити допомагають зупиняти кровотечі.

Найчастіше хворому не потрібні всі ці компоненти одразу. Наприклад, при імунодефіциті потрібні лише лейкоцити, при анемії – еритроцити. Тому цільну кров зараз переливають рідко. Зазвичай її використання - крайній захід, коли у хворого одночасно знижений об'єм крові та кількість еритроцитів, і немає в наявності замінників плазми та компонентів крові.

Одним із важливих препаратів серед цієї групи є альбумін. Уже багато десятиліть розчин альбуміну застосовується у всьому світі для лікування критично хворих пацієнтів. Альбумін був одним із перших людських білків, які виділені із плазми крові для клінічного застосування. Вперше був кристалізований у 1934 році.

Перші комерційно доступні препарати розчину альбуміну людського були розроблені з використанням методу фракціонування білків плазми крові холодним спиртом, запропоновані Едвін Джозефор Коном. Застосування

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						3
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

більш пізніх розробок та удосконалень у сфері отримання та використання методів очищення альбуміну людського, призвели до отримання більш очищених препаратів.

На даний час джерелом альбуміну є – людина, так як людська печінка виробляє альбумін в необхідній для виробництва кількості. Основним виробником препарату в Україні є компанія Біофарма - українська біотехнологічна компанія, що спеціалізується на виробництві лікарських засобів із донорської плазми крові людини та понад 125 років розробляє інноваційні препарати.

Зважаючи на важливість альбуміну серед групи препаратів крові, тема кваліфікаційної роботи, присвячена технічному переоснащенню виробництва альбуміну, є актуальною.

**Мета роботи** - аналіз загальної технології виробництва альбуміну та удосконалення його виробництва за рахунок технічного переоснащення виробництва.

**Завдання** для досягнення мети наступні:

- розглянути властивості та особливості виробництва альбуміну в Україні;

- розглянути способи отримання продукту та обґрунтувати вибір оптимальної технології за критеріями ефективності, економічності, безпеки та простоти реалізації;

- розробити технологічну та апаратурну схеми виробництва стрептоміцину;

- обґрунтування вибір реактора, проведення технологічного, теплового та конструктивного розрахунку;

- провести техніко-економічні розрахунки проекту.

**Об'єктом роботи** є альбумін - препарат, який за класифікацією АТХ

										162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
											4
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

відноситься до групи засобів, що впливають на систему крові та гемопоєз, та виробляється на вітчизняному підприємстві «Біофарма».

**Предметом роботи** є вивчення технології виробництва альбуміну та удосконалення його виробництва за рахунок впровадження на стадії відтаювання плазми більшого реактору.

У роботі використано наступні наукові **методи**: літературно-аналітичний, математичний, порівняльний, графічний.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновані у роботі заходи щодо технічного переоснащення стадії підготовки плазми при виробництві альбуміні актуальні для впровадження на підприємстві та дозволять знизити витрати сировини та часу на відтаювання сировини.

										Арк.
										5
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

# 1 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 1.1 Види альбумінів та їх застосування

В Україні випускають розчини альбуміну у концентрації 5%, 10% і 20% (за кордоном випускаються розчини альбуміну в інших концентраціях, наприклад, 4,5%, 12%, 15%, 25%). Випускають альбумін по 10,0 мл, 20,0 мл, 50,0 мл і 100,0 мл 20% розчину; по 10,0 мл, 20,0 мл, 100,0 мл і 200,0 мл (іноді 400,0 мл) 5% і 10% розчину. Розчин альбуміну є прозорою рідиною від жовтого до світло-коричневого кольору, що багато у чому визначається якістю сировини, ступенем очищення і наявністю таких природних барвників, як білірубін, гемін.

Застосовуючи альбумін, слід враховувати, що розчини 5%, 10%, 20% концентрації мають різну фармакологічну дію. Так, 5% розчин альбуміну є ізоонкотичним, тобто має однаковий із плазмою онкотичний тиск. Введення даного препарату знижує в'язкість крові, покращує мікроциркуляцію. Введення 5% розчину альбуміну є небажаним у разі набряку мозку та інших станах, коли протипоказані інфузії великої кількості рідини. Розчин альбуміну 10% є слабким гіперонкотичним білковим розчином, який здатний підтримувати онкотичний тиск крові. При його застосуванні у циркуляторне русло залучається міжтканинна рідина і утримується у ньому, що супроводжується підвищенням і стабілізацією тиску. Широко застосовують 10% розчин альбуміну в клінічній практиці, особливо при невідкладних станах.

Розчин альбуміну 20% є гіперонкотичним ін'єкційним засобом. Так, при внутрішньовенному введенні 200,0 мл 20% розчину альбуміну об'єм циркулюючої плазми зростає майже на 700,0 мл. Тому під час інфузії 20%

									162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
										6
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						



розчину альбуміну слід забезпечувати адекватний ступінь гідратації. Швидкість введення для хворих із нормальним ОЦК повинна становити 1–2 мл/хв. Перед початком інфузії розчини альбуміну зігрівають до температури тіла.

Висока онкотична активність альбуміну зумовлює гемодинамічну дію його розчинів, а здатність зв'язувати різні речовини лежить в основі його дезінтоксикаційної дії. Застосовують альбумін для замісної терапії при гіпопротеїнеміях та забезпечення транспортної функції. Альбумін покращує перфузію тканин при захворюваннях, що супроводжуються гіпопротеїнемією, і позитивно впливає на білковосинтетичну функцію печінки, служить джерелом азоту в організмі. Як жоден з відомих кровозамінників, альбумін має одночасно виражену гемодинамічну і білковозамісну, дезінтоксикаційну і діуретичну дію. Застосування альбуміну може проводитись практично без суттєвої попередньої підготовки реципієнта, без визначення групи крові за системами АВ0 і резус. Розчини альбуміну містять менше, ніж плазма, електролітів, що дозволяє вводити значні їхню кількості без огляду на електролітне перевантаження. Альбумін не накопичується в органах і тканинах, не впливає на систему згортання крові.

## 1.2 Світовий ринок виробництва препаратів крові та альбумінів

У 2020 році ринок альбуміну оцінювався в 4 813,5 мільйонів доларів, а до 2030 року він, за оцінками, досягне 8 956,07 мільйонів доларів, зростаючи на 6,4% у середньому з 2021 по 2030 рік.

Сироватковий альбумін є найбільш поширеним білком плазми, що становить близько 50 % білка плазми людини. Альбумін отримують у

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		7

процесі фракціонування плазми, де найбільш широко використовуються людський сироватковий альбумін і бичачий сироватковий альбумін. Рекombінантний альбумін виробляють за допомогою рекомбінантних методів у рослинах рису, різних видах дріжджів та інших клітинних лініях. На рис. 1.1 наведено прогнозований ріст потреби альбумінів із різних джерел на світовому ринку [5].

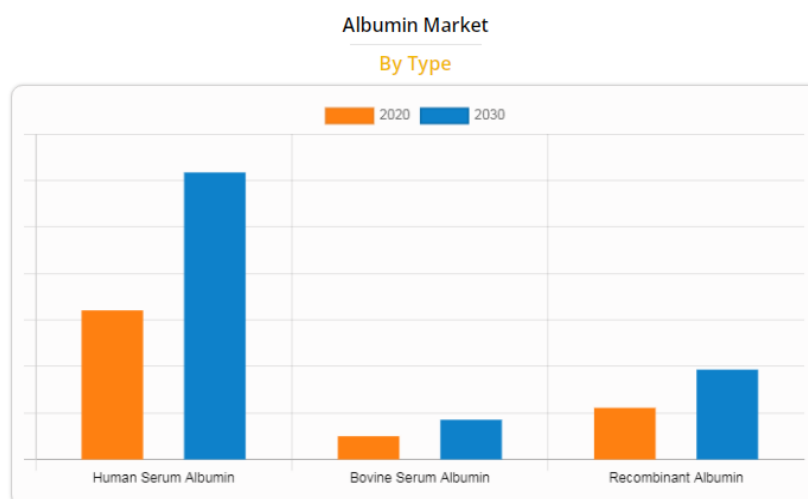


Рис. 1.1 - Прогнозований ріст затребуваності альбумінів на світовому ринку залежно від джерела [13]

Альбумін використовується як засіб для поповнення об'єму крові та використовується для лікування різних захворювань, включаючи хірургічну крововтрату, шок, опіки, травми, хронічне захворювання печінки, гіпоглекемію, кровотечу, гостру печінкову недостатність, гіпоальбумінемію та гострий респіраторний дистрес-синдром.

Збільшення поширеності рідкісних захворювань, шоків, травм, опіків та інших смертельних випадків є основним фактором, який сприяє зростанню ринку альбуміну. Крім того, інші чинники, які сприяють зростанню ринку, включають збільшення кількості продуктів з альбуміном, зростання обізнаності про продукти з рекомбінантним альбуміном і збільшення

нетерапевтичного застосування альбуміну як допоміжної речовини та агента для виготовлення ліків. Крім того, багато компаній збільшують свою присутність на ринку, тим самим розширюючи свій бізнес на нових ринках.

Крім того, через високий попит на альбумін у науково-дослідній діяльності та зростання виробництва імуноглобулінів, збільшення нетерапевтичного застосування альбуміну як допоміжних речовин призвело до стимулювання зростання ринку. Відповідно до Національного реєстру клінічних випробувань, існує близько 294 поточних клінічних випробувань, пов'язаних з альбуміном на різних фазах розробки для різних показань. На рис. 1.2 показано прогнозоване зростання попиту на альбумін не тільки як лікарського засобу, а й як об'єкту для проведення наукових досліджень.

І навпаки, очікується, що розробка економічно ефективних терапевтичних засобів шляхом великомасштабного виробництва та високого ринкового потенціалу в країнах з економікою, що розвивається, забезпечить прибуткові можливості для зростання ринку, що перешкоджатиме зростанню ринку. Сьогодні люди більш обізнані про здоров'я, що, у свою чергу, змушує їх підтримувати свій стан здоров'я та збільшує попит на альбумін для розробки ліків. Це ще більше спонукало багатьох ключових гравців вийти на ринки, що розвиваються, пропонуючи таким чином вигідну можливість зростання на ринку альбуміну.

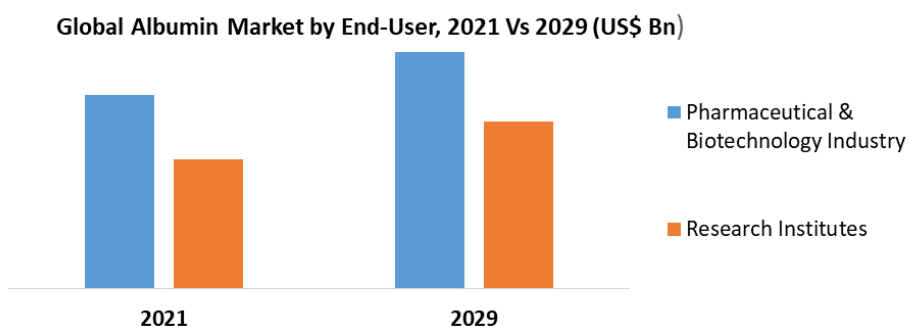


Рис. 1.2 - Прогнозований ріст затребуваності альбумінів на світовому ринку залежно від застосування [13]

Виробництво альбумінів відбувається у багатьох країнах світу; основними гравцями ринку є компанії, що зосереджені у США, Канаді та Мексиці, Німеччині, Франції, Великобританії, Нідерландах, Швейцарії, Бельгії. Основні фірмами - виробниками альбуміну у світі є Octapharma AG, CSL, Baxter, HiMedia Laboratories, MedxBio Pte., Ltd., Novozymes, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Merck KGaA, Akron Biotech, China Biologic Products Holdings, Inc., Thermo Fisher Scientific, Biotest UK, CELGENE CORPORATION, Kedrion S.p.A, Grifols, S.A., InVitria, Albumin Therapeutics, LLC, RayBiotech, Inc., SERACARE LIFE SCIENCES і Albumedix Ltd. На їх частку припадає близько 70 % світового ринку виробництва альбумінів. На рис. 1.3 наданий аналіз ринку альбумінів компанії Maximize Market Research LTD, в якому наведено ключові гравці - виробники альбуміну у світі та галузі застосування альбумінів.

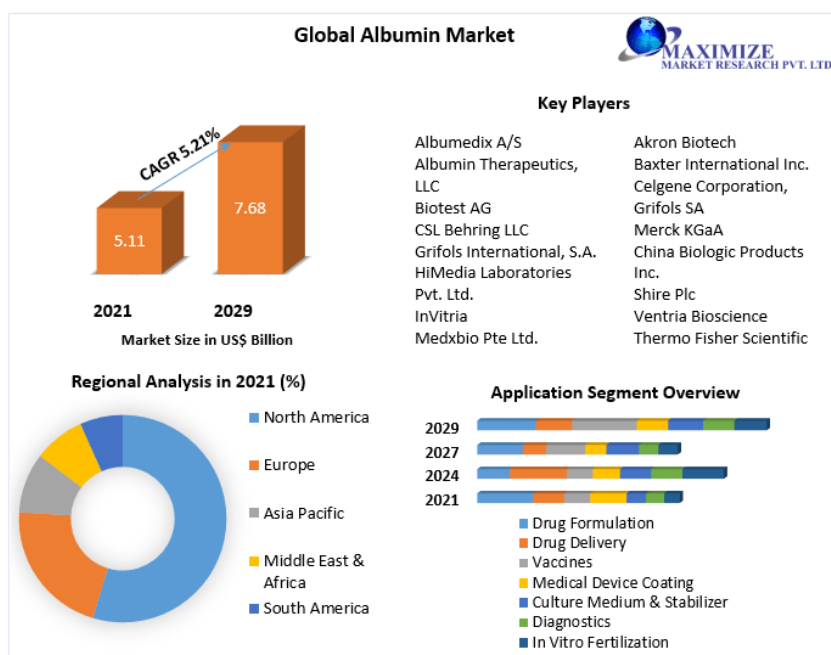


Рис. 1.3 - Аналіз ринку альбумінів за різними сегментами [15]

Таким чином, бачимо, що попит на альбуміни у світі стабільно високий та у прогнозі він збільшується.

### 1.3 Вітчизняний ринок альбумінів

Як було відзначено вище, попит на альбуміни зростає. Ця тенденція характерна для всіх країн, зокрема й України. Також слід відзначити, що серед колоїдних препаратів для інфузійно-трансфузійної терапії немає альтернативи за поліфункціональністю дії природному колоїду альбуміну.

На сьогоднішній день єдиним великим виробником альбуміну є компанія Biorpharma. Також виробництво альбуміну та інших фракцій крові можливе на станціях переливання крові, але зараз таке виробництво нестабільне.

Biorpharma - група біофармацевтичних компаній, що спеціалізуються на розробці та виробництві інноваційних високотехнологічних препаратів з плазми крові людини. Протягом 125 років компанія займається удосконаленням виробництва своїх препаратів. В своїй діяльності притримується правил стандартизації виробництва згідно ISO 9001:2015, GMP, GDP, ICH Q10, що забезпечує випуск продукції високої якості. За рік компанія переробляє 1 млн літрів плазми, та забезпечує фармацевтичний ринок України якісною продукцією. За останній рік в розвиток компанії було інвестовано приблизно 150 млн доларів. Biorpharma займається експортом своєї продукції за кордон. Компанія має сучасне обладнання, та оснащення для проведення бактеріологічних (на виявлення інфекційних агентів в плазмі крові), клінічних досліджень, хімічних досліджень, що забезпечує безпечність переробки та виготовлення препаратів плазми крові

На внутрішній ринок Biorpharma поставляє імуноглобулін (5% та 10%), альбумін (10% та 20%), антирезусний імуноглобулін, фактор згортання крові VIII. У 2018 р. зазначені препарати для задоволення потреб ринку України виготовляються виключно з української плазми. Поставки здійснюються

										162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
											11
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

через систему державних закупівель ProZorro, Програму розвитку ООН (ПРООН), а також в аптечний ритейл через основних дистриб'юторів.

Препарат альбумін Віорфарма відповідає критеріям ефективності, безпеки та доброї переносимості, а також відповідає вимогам ВООЗ та Європейської фармакопеї. У технологічному процесі розчин альбуміну піддається тривалій пастеризації, що гарантує високий ступінь вірусної безпеки препарату. Використання в методиці очищення білків альбуміну ультрафільтрації дозволяє досягти показників доброї переносимості препарату. Ці технологічні прийоми гарантують випуск продукції високої якості.

Загалом для виготовлення препаратів Віорфарма закуповує плазму як на українському ринку, так і за кордоном. У 2018 р. Віорфарма закупила майже 140 тонн плазми, серед яких близько 38 тонн - у Сумського обласного центру служби крові, та 20 - в українських державних станцій переливання крові. В обох випадках плазма закуповувалася і використовувалася виключно для виготовлення препаратів крові з метою забезпечення національних потреб. У компанії зацентували увагу на тому, що об'єму української сировини було недостатньо для задоволення внутрішнього ринку. Тому частково була використана імпортна плазма, яку компанія ввозила із Польщі, Словаччини, США і т.д.

Що важливо, Віорфарма не закуповує залишки донорської крові у державних структур, а лише плазму, яка вже є непридатною для використання в лікувальних закладах. Така плазма підлягає утилізації або продажу заводам-фракціонаторам. Саме така схема працює в усіх розвинених країнах світу, наприклад у США.

При цьому у Віорфарма зазначають, що якість плазми, закупленої в українських державних станцій, зазвичай є нижчою, ніж в ЄС, і виробник

										Арк.
										12
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

змушений проводити комплекс додаткових процедур, щоб підготувати сировину для фракціонування. Так, центри крові не мають обладнання для шокової заморозки плазми (це не дозволяє виробляти фактор згортання крові VIII), часто станції не ведуть реальних реєстрів донорів, порушуються технологічні схеми забору та зберігання плазми. Це не відповідає європейським стандартам щодо забору компонентів крові.

Незважаючи на труднощі, компанія повністю, на 100%, забезпечує всі потреби України в препаратах із плазми крові людини.

Для виготовлення препаратів на експорт Віорфарма не використовує українську плазму, а користується імпортованою. Кількість останньої за неповний 2018 р. становила близько 80 тонн. Таким чином, компанія по суті є контрактним підприємством та виробляє препарати з імпортованої плазми для різних країн.

Так, з початку 2018 р. Віорфарма експортувала альбуміни в Казахстан, Монголію, Камбоджу, Індію, Вірменію, Азербайджан. Основні країни експорту препаратів імуноглобуліну - Індія, Білорусь, країни Перської затоки, Азербайджан, Казахстан тощо.

Що важливо, Віорфарма не експортує жодного літру української крові, будь-якого компоненту крові або замороженої плазми. Натомість експортуються лише продукти глибокої інноваційної переробки (альбумін, імуноглобулін) з імпоротної сировини і лише після повного виконання зобов'язань перед українськими замовниками продукції.

Але виробництво препаратів крові є дуже проблемним питанням через проблеми донорства крові в Україні. Служба крові в Україні, на думку українських та міжнародних експертів, давно потребує суттєвого реформування. Так, свого часу Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками за результатами проведеного

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						13
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ознайомчого аудиту станцій переливання крові повідомляла, що жоден заклад служби крові не підтвердив відповідність умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP.

Однією з найбільш небезпечних проблем є те, що майже на всіх державних станціях не проводяться аналізи імунохемілюмінесцентний (ІХЛА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на закритих системах на постійній основі.

Тому Віорфарма, закупаючи плазму в Україні, змушена проводити низку додаткових аналізів з метою контролю якості та вірусної безпеки. Відповідно, у порівнянні ціна/якість вартість української плазми є вищою, ніж ціна плазми, яку Віорфарма імпортує, наприклад, з Польщі.

Окрім неналежного процесу збору, аналізу та зберігання компонентів крові, в Україні гостро стоїть проблема недостатньої кількості донорів крові. Так, статистика донорства крові в нашій країні на сьогодні свідчить приблизно лише про 12 донацій на 1000 жителів і цей показник постійно знижується, тоді як нормою для розвинених країн вважається 33 донації на 1000 жителів. Для привернення уваги до проблеми донорства українців компанія проводить постійні популяризаційні заходи у соціальних мережах та засобах масової інформації. Також компанія співпрацює з органами державної влади для вирішення питань нормативного характеру.

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						14
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		



## 2 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

### 2.1 Характеристика препаратів крові

Фізіологи не випадково називають кров внутрішнім середовищем організму. Вона взаємодіє з усіма органами, виконує багато життєво важливих функцій. Іноді ці функції порушуються. Причини бувають різними: безпосередньо злаякісна пухлина, побічні ефекти препаратів, серйозні хірургічні втручання, кровотечі, тяжкі супутні захворювання, ураження червоного кісткового мозку. Якщо проблему не вдається вирішити за допомогою медикаментозних препаратів, то пацієнту показано переливання компонентів крові.

Кров має складний склад. Її рідка частина - плазма - є «коктейлем» з електролітів, альбуміну, глюкози, ферментів, антитіл, факторів згортання та інших речовин. У цьому розчині плавають клітини (формні елементи) крові: еритроцити доставляють до тканин кисень і забирають вуглекислий газ, лейкоцити забезпечують захист організму, тромбоцити допомагають зупиняти кровотечі.

Найчастіше хворому не потрібні всі ці компоненти одразу. Наприклад, при імунодефіциті потрібні лише лейкоцити, при анемії – еритроцити. Тому цільну кров нині переливають рідко. Зазвичай її використання - крайній захід, коли у хворого одночасно знижений об'єм крові та кількість еритроцитів, і немає в наявності замінників плазми та компонентів крові.

До компонентів та препаратів крові відносяться:

Еритроцити (еритроцитарна маса)

Тромбоцити (тромбоцитарна маса, тромбоконцентрат)

Лейкоцити (лейкоцитарна маса)

										Арк.
										15
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

Свіжозаморожена плазма

Кріопреципітат

Еритроцити (еритроцитарна маса)

Альбумін

Протеїн

*Еритроцитарна маса.* Переливання еритроцитарної маси показане при різкому зниженні кисню в крові (наявна анемія, надлишкова інфузійна гемодилуція, недостатність кровотворення тощо). Еритроцитарну масу отримують з цільної крові після відділення плазми шляхом відстоювання або центрифугування. Вона відрізняється від донорської крові меншою кількістю плазми і високою концентрацією еритроцитів. Випускається у флаконах або пластикових мішках, термін зберігання 21 день за температури +4...+6 °С. Протипоказанням до переливання еритроцитарної маси є гемоконцентрація та гіперкоагуляція крові.

Еритроцитарна суспензія являє собою суміш еритроцитарної маси та консервуючого розчину. Термін зберігання -14 днів за температури +4...+6°С. Показанням до переливання еритроцитарної суспензії є гостра крововтрата, захворювання кровотворних органів, анемія і септичні стани.

Відмиті й розморожені еритроцити отримують шляхом вилучення лейкоцитів, тромбоцитів і білків плазми. Заморожування еритроцитів здійснюють в електрохолодильниках за температури -196 °С. Термін зберігання 8-10 років. Для розморожування еритроцитів контейнер опускають у водяну баню за температури +45 °С, а потім відмивають від наявного розчину. Після розморожування еритроцити зберігають за температури +4 °С не більше ніж 1 добу. Перевагою розморожених еритроцитів є відсутність сенсibiliзувальних чинників, чинників згортання, вільного гемоглобіну, калію, серотоніну. У зв'язку з цим відмиті нативні або

										Арк.
										16
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

розморожені еритроцити переливають хворим із наявною несумісністю за лейкоцитарними антигенами системи HLA або сенсibilізованими і плазмовими білками, із серцевою та нирковою недостатністю, алергічними захворюваннями.

Еритроцитарну масу одержують, видаляючи з крові частину плазми за допомогою центрифуги. У препараті зберігаються практично всі еритроцити, частково – лейкоцити та тромбоцити, їхня кількість залежить від методу центрифугування. Середній об'єм однієї порції становить 280 мл, гематокрит (співвідношення обсягу формених елементів та плазми) – 0,65–0,75, вміст гемоглобіну – 45 г на дозу та більше.

Застосовують при гострій та хронічній крововтраті, анемії, спричинених різними причинами:

Гострі та хронічні кровотечі, у тому числі велика крововтрата під час операції.

Порушення кровотворення через злюкисну пухлину, ураження червоного кісткового мозку (наприклад, при лейкозах), побічні ефекти променевої терапії, хіміотерапії.

Гемоліз - руйнування еритроцитів у кровоносному руслі.

Тяжка залізодефіцитна анемія.

Інтоксикації, тяжкі інфекції.

Тяжкі порушення роботи травної системи.

Переливання еритроцитарної маси при гострих крововтратах проводять, коли в крові пацієнта сильно падає рівень гемоглобіну і виникають такі симптоми, як задишка, блідість шкіри та слизових оболонок, прискорене серцебиття. При хронічній крововтраті показаннями рівень гемоглобіну нижче 80 г/л і гематокрит нижче 0,25.

Еритроцити з віддаленим лейкоцитарним шаром. Це та сама

										Арк.
										17
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

еритроцитарна маса, тільки «чистіша», з неї видалено 20–60 мл лейкотромбоцитарного шару. Середній розмір порції – 250 мл. Зміст лейкоцитів у ній вбирається у  $1,2 \times 10^9$ , тромбоцитів —  $20 \times 10^9$ . Гематокрит 0,65-0,75, вміст гемоглобіну не менше 43 г на порцію.

Показання ті ж, що й у переливання звичайної еритроцитарної маси, але є деякі особливості. Еритроцити з віддаленим лейкотромбоцитарним шаром рідше спричиняють деякі ускладнення після трансфузії, тому вони кращі для пацієнтів, у яких раніше такі ускладнення виникали. При повторних переливаннях нижчий ризик сенсibiлізації організму до лейкоцитарних антигенів, зараження цитомегаловірусною інфекцією.

Еритроцитарна суспензія. Еритроцитарна маса, з якої видалена плазма, замість неї доданий розчин, що зважує. Найчастіше до його складу входять розчинені у воді хлорид натрію, манітол, глюкоза та аденін. Гематокрит еритроцитарної суспензії 0,5-0,7. В одній порції має бути не менше 45 г гемоглобіну. Існує також еритроцитарна завись з віддаленим лейкотромбоцитарним шаром.

Показання ті ж, що й еритроцитарної маси. За рахунок різних поєднань антикоагулянтів і розчину, що зважує, термін зберігання препарату може бути збільшений.

Відмиті еритроцити. Еритроцити, максимально очищені від лейкоцитів, тромбоцитів та компонентів плазми. Спочатку готують еритроцитарну масу та очищають її від лейкоцитів, тромбоцитів, плазми. Потім червоні кров'яні тільця обробляють ізотонічним розчином за температури +4 градуси. Гематокрит може відрізнятись, зазвичай становить від 0,65 до 0,75. У порції має бути не менше 40 грамів гемоглобіну.

Переливання відмитих еритроцитів показано в тих же випадках, що й еритроцитарної маси, якщо у хворого є один із наступних станів:

										Арк.
										18
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

Посттрансфузійні ускладнення (крім гемолізу – руйнування еритроцитів) після попередніх переливань компонентів крові.

Сенсибілізація (підвищена чутливість) до антигенів лейкоцитів та тромбоцитів, білків плазми та тканинних антигенів.

Синдром масивних трансфузій – ускладнення, яке розвивається внаслідок того, що в організм пацієнта разом із кровоконцентрами потрапляє багато цитрату (консервант крові) та токсичних речовин, що накопичуються у препараті за час зберігання.

Тяжка анемія у поєднанні з нирковою та печінковою недостатністю.

Антитіла до імуноглобуліну А у плазмі.

Пароксизмальна нічна гемоглобінурія - рідкісна патологія, при якій руйнуються еритроцити, і в сечі з'являється гемоглобін.

Еритроцити, збіднені лейкоцитами. Еритроцитарна маса, з якої максимально вилучені лейкоцити. У ній має бути не більше  $1 \times 10^6$  лейкоцитів і не менше 40 грамів гемоглобіну на одну порцію.

Еритроцити, збіднені лейкоцитами, переливають пацієнтам замість звичайної еритроцитарної маси, коли потрібно:

Уникнути ускладнень через наявність антилейкоцитарних антитіл в організмі реципієнта.

Запобігти розвитку імунної відповіді проти антигенів лейкоцитів при багаторазових трансфузіях.

Запобігти зараженню цитомегаловірусною інфекцією.

Кріоконсервовані еритроцити. Еритроцити, заморожені протягом тижня після отримання від донора і зберігаються при температурі мінус 60–80 градусів. Перед переливанням їх розморожують, відмивають і розбавляють в ізотонічному розчині або спеціальному розчині, що зважує. Об'єм порції препарату повинен становити не менше 185 мл, в ній має

										Арк.
										19
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

міститися не менше 36 г гемоглобіну, гематокрит - 0,65-0,75. Якщо підтримувати потрібну температуру, кріоконсервовані еритроцити можна зберігати принаймні 10 років.

Заморожування та зберігання еритроцитів обходяться дорого, тому даний препарат крові застосовують тільки в крайніх випадках:

Якщо у пацієнта рідкісна група крові та багато антитіл, через які кров більшості донорів не підходить.

Якщо потрібна еритроцитарна маса, не є небезпечною в плані зараження цитомегаловірусами, і немає можливості отримати її іншим способом.

Іноді можна заготовити для заздалегідь переливання власну кров пацієнта - тобто провести аутотрансфузію.

Еритроцити, отримані методом аферезу. Еритроцити – окремо або у поєднанні з іншими компонентами крові – виділяють із крові донора, яку пропускають через спеціальний апарат для аферезу. Все, що лишилося, повертають в організм донора. До одержаних еритроцитів додають спеціальний розчин. Об'єм порції та гематокрит можуть різнитися, вміст гемоглобіну має бути не менше 40 грамів на порцію.

Показання ті ж, що й еритроцитарної маси.

*Тромбоцитарна маса* отримується з цільної консервованої донорської крові шляхом фракціонування. Показанням до її переливання є геморагічний діатез, що виник унаслідок тромбоцитопенії глибокого ступеня, що не піддається іншим методам гемостатичної терапії. Зберігається за температури +4...+22 °С протягом 1 доби. Тривалість життя перелитих тромбоцитів 7-9 днів. Під час трансфузії враховується групова сумісність (ABO), сумісність за резус-фактором і біологічна проба.

Тромбоцити (тромбоцитарна маса, тромбоконцентрат)

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						20
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Відновлені тромбоцити. Препарат, який одержують із цільної крові. Він містить більшу частину тромбоцитів:  $45-85 \times 10^9$  на 50-60 мл ресуспендуючого середовища, деяка кількість лейкоцитів ( $0,05-1 \times 10^9$ ) та еритроцитів ( $0,2-1 \times 10^9$ ). "Стандартна" порція для дорослої людини включає кількість тромбоцитів, отриманих з 4-6 доз цільної крові.

Основні показання до переливання відновлених тромбоцитів:

Для профілактики кровотеч, якщо рівень тромбоцитів у крові пацієнта знижений менше ніж 10 000/мкл.

Для профілактики кровотеч, якщо пацієнту планується встановити центральний венний катетер, при плазмовому порушенні згортання крові та сепсисі – при рівні тромбоцитів нижче 20 000/мкл.

Для профілактики кровотеч, якщо планується діагностична люмбальна пункція в плановому порядку, хірургічне втручання при рівні тромбоцитів нижче 50 000/мкл.

Для профілактики кровотеч, якщо необхідно встановити або видалити епідуральний катетер, при рівні тромбоцитів нижче 80 000/мкл.

Для профілактики кровотеч, якщо планується хірургічне втручання на центральній нервовій системі, при рівні тромбоцитів нижче 100 000/мкл.

При рівні тромбоцитів нижче 30 000/мкл та тривалій носовій кровотечі, кривавому блюванні, чорному дьогтеподібному стільці через домішки крові (мелена).

При рівні тромбоцитів нижче 50 000/мкл, якщо є сильна кровотеча, що супроводжується порушенням циркуляції крові, сильна внутрішня кровотеча, що порушує функції внутрішніх органів.

При рівні тромбоцитів нижче 100 000/мкл та кровотечах у центральній нервовій системі, очному яблуці.

Після масивних переливань інших кровоконпонентів, коли через

										Арк.
										21
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.16.00 000 ПЗ					

сильне розведення крові в ній знижується кількість тромбоцитів.

Тромбоцити, отримані методом аферезу. Тромбоконтрат отриманий шляхом «очищення» крові донора за допомогою апарату для аферезу (сепаратора клітин). За одну процедуру від одного донора одержують 200-800×10<sup>9</sup> тромбоцитів. Препарат містить також кілька лейкоцитів і еритроцитів. компоненти крові, що залишилися, повертають в організм донора.

Показання аналогічні для переливання звичайної тромбоцитарної маси. Тромбоцити, отримані методом аферезу, кращі для пацієнтів з антитілами анти-HLA, анти-HPA

Тромбоцити, збіднені лейкоцитами. Це тромбоцитарна маса або тромбоцити, одержані методом аферезу, максимально очищені від лейкоцитів.

Даний препарат крові застосовується за тими ж показаннями, що і тромбомаса, у таких випадках:

При багаторазових переливаннях тромбоцитів.

Якщо у пацієнта планується трансплантація стовбурових клітин червоного кісткового мозку.

Якщо необхідно уникнути зараження цитомегаловірусною інфекцією у пацієнтів з імунodefіцитом або після трансплантації органів.

Відмиті тромбоцити. Тромбоцити, які максимально очищені від плазми крові та знаходяться у фізіологічному розчині.

Даний препарат крові застосовується за тими ж показаннями, що і тромбомаса, у таких випадках:

Якщо пацієнт має антитіла до білків плазми, особливо імуноглобуліну А.

Якщо пацієнт має тяжкі алергічні реакції після переливання препаратів

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						22
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		



крові.

Кріоконсервовані тромбоцити. Тромбоцити, отримані методом аферезу та заморожені з додаванням спеціальних речовин – кріопротекторів. Заморожування слід виконати протягом 24 годин після того, як тромбоцити отримані від донора. Їх зберігають за нормальної температури мінус 80–150 градусів.

Показання ті ж, що й для переливання тромбомаси. Тромбоцити заморожують головним чином для того, щоб мати при необхідності під рукою препарат, сумісний з реципієнтом HLA та/або HPA.

*Лейкоцитарна маса* отримується методом фракціонування, зберігається у флаконах або пластикових мішках за температури +4...+6 °С протягом 1 доби. Під час переливання слід враховувати групову і резус-приналежність донора і реципієнта. Трансфузії лейкоцитарної маси показані хворим з лейкопенією різного походження, агранулоцитозом, сепсисом, із сповільненим кровотворенням, спричиненим променевою та хіміотерапією.

Лейкоцити (лейкоцитарна маса).

Гранулоцити, отримані методом аферезу. Гранулоцити - різновид лейкоцитів, які отримали свою назву за те, що при вивченні під мікроскопом у них виявляють гранули. Це всі ті клітини, які захищають організм від інфекцій і не належать до лімфоцитів. Їхня основна функція - фагоцитоз, вони «заковтують» і знищують чужорідні агенти, які потрапили в організм. Об'єм порції препарату становить не більше 500 мл, в ній має бути не менше  $10 \times 10^9$  гранулоцитів. Отримують препарат методом аферезу.

Переливання лейкоцитарної маси необхідні при інфекційних ускладненнях, таких як сепсис, некротична ентеропатія, пневмонія, якщо лікування антибіотиками не дає ефекту, і рівень гранулоцитів у крові пацієнта нижче  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ .

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		23

Плазма крові містить білки, вітаміни, ферменти, гормони, антитіла, її отримують шляхом фракційного розділення крові. Плазму використовують одразу після отримання або не пізніше ніж через 2 — 3 години після нього. Для зберігання використовують заморожування або висушування (ліофілізація). Заморожену плазму зберігають за температури  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 90 днів, за температури  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 30 днів. Перед застосуванням її розморожують за температури  $+37\dots+38\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Суху плазму можна зберігати до 5 років. Випускається у флаконах місткістю 100, 250, 500 мл. Перед застосуванням її розводять дистильованою водою або ізотонічним розчином натрію хлориду. Показаннями до трансфузії є шок, масивна крововтрата, гемофілія, опікова хвороба, перитоніт, сепсис, гнійно-запальні захворювання. Трансфузія плазми не повинна бути масивною (не більше як 1,5 л), аби не спричинити ускладнень (синдром масивних трансфузій тощо).

Із плазми крові виготовляють гемостатичні препарати місцевої дії: тромбін, гемостатичну губку, біологічний антисептичний тампон тощо. У клінічній практиці великого поширення набув фібриноген - гемостатичний препарат загальної дії. Його виготовляють із свіжої донорської крові шляхом її висушування. Він містить активний антигемофільний глобулін. Випускають у флаконах по 250 - 500 мл, які містять 1-2 г фібриногену. Зберігають за температури  $+2\dots+10\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 1-2 років. Перед застосуванням фібриноген розчиняють у бідистильованій воді і вводять внутрішньовенно крапельним методом. Фібриноген у поєднанні з переливанням крові застосовують для зупинки кровотеч, пов'язаних зі зниженням його вмісту в організмі при різних захворюваннях, травматичному шоку і складних операціях, які супроводжуються значною крововтратою.

Свіжозаморожена плазма. Плазма – рідка частина крові. Її одержують

										Арк.
										24
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

із цільної крові методом центрифугування або шляхом плазмаферезу. У ній містяться: альбумін, імуноглобуліни, фактори зсідання крові. Готовий препарат заморожують і зберігають за температури мінус 18–25 градусів протягом 3 місяців або нижче мінус 25 градусів протягом 12 місяців. Заморожування допомагає зберегти в робочому стані фактори зсідання крові.

Свіжозаморожену плазму переливають, коли у крові пацієнта не вистачає факторів згортання крові. Основні застосування:

Захворювання печінки.

Дефіцит вітаміну К.

Передозування деяких антикоагулянтів – препаратів для зниження згортання крові.

Синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові.

Порушення згортання внаслідок переливань, сильного розведення крові.

Спадковий брак факторів згортання крові.

Тромботична та тромбоцитопенічна пурпура.

Гемолітико-уремічний синдром.

*Протеїн* готують із плазми або сироватки крові. Він складається із 75-80 % альбуміну і 20-25 % стабільних глобулінів. Випускається у флаконах по 250-500 мл у пастеризованому вигляді. Застосовується у хворих із крововтратою, шоком для компенсації білкової недостатності. Добова доза 250-500 мл. У разі масивної крововтрати доза може бути збільшена до 2000 мл.

*Альбумін* отримують шляхом фракціонування плазми. У 100 мл розчину міститься 5, 10, 20 г білка, який на 97 % складається з альбуміну. Випускається у вигляді 5, 10, 20 % розчину у флаконах місткістю 50, 100, 250, 500 мл. Препарат показаний хворим із різними видами шоку, опіковою

										Арк.
										25
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

хворобою, гіповолемією, гіпо- і диспротеїнемією, гіпергідратацією тканин, порушеннями функції печінки внаслідок різних інтоксикацій. Досить позитивний терапевтичний ефект дає альбумін у поєднанні з трансфузією крові і еритроцитарної маси у хворих із крововтратою, шоком, постгеморагічною анемією.

*Альбумін* - білковий препарат, виготовлений із плазми людської крові. Містить 8-10 % плазмових білків (75 - 80 % альбумінів і 20 - 25 % глобулінів). Випускають у флаконах по 150 мл. Застосовують за тими самими показаннями, що й альбумін, внутрішньовенно або внутрішньокістково в дозах 150 - 450 мл крапельним методом. Зберігають за кімнатної температури.

*Фібринолізин* - активний протеолітичний фермент, який має здатність розчиняти щойно утворені тромби. Він належить до еуглобулінової фракції білків плазми. Фібринолізин утворюється за допомогою активації профібринолізину, що міститься в плазмі крові, різними ферментами (трипсином, стрептокіназою, урокіназою). Випускається в сухому вигляді у флаконах по 250 - 500 мл, які містять 10000 - 30 000 ОД. Зберігається за температури +2...+10 °С. Препарат уводять внутрішньовенно крапельним методом у поєднанні з гепарином (20 000 ОД фібринолізину і 10 000 ОД гепарину). Добова доза фібринолізину - 20 000-40 000 ОД.

*Кровозамінники* – препарати, що здатні певною мірою замінити лікувальну дію донорської крові у разі уведення їх в організм хворого. Вони застосовуються для трансфузійної терапії різних патологічних станів і мають відповідати наступним вимогам: не справляти токсичної дії на організм; не розвивати сенсibiliзацію організму; нагадувати за фізико-хімічними властивостями плазму крові; повністю виводитися з організму; зберігати біологічні та фізико-хімічні властивості; витримувати стерилізацію методом

									162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
										26
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

автоклавування протягом тривалого часу.

За своїм функціональним значенням кровозамінники діляться на 4 групи:

1. Протишокові (гемодинамічні):

- низькомолекулярні декстрини - реополіглюкін;
- середньомолекулярні декстрини - поліглюкін;
- препарати желатини - желатиноль.

2. Дезінтоксикаційні:

- низькомолекулярний полівінілпіролідон – гемодез;
- низькомолекулярний полівініловий спирт – полідез.

3. Препарати для парентерального харчування:

- білкові гідролізати – гідролізат казеїну, амінопептид, амінокровін, амінозол, гідролізін;

- розчини амінокислот -- поліамін, маріамін, фріамін тощо;
- жирові емульсії - - інтраліпід, ліпофундин;
- цукри і багатоатомні спирти -- глюкоза, сорбітол, фруктоза.

4. Регулятори водно-сольового і кислотно-основного стану:

- сольові розчини – ізотонічний розчин натрію хлориду, розчин Рінгера, лактосол, розчин натрію гідрокарбонату, розчин трисаміну тощо.

5. Перфторорганічні з'єднання:

-рефортан, перфторан. Виконують функцію транспорту кисня, тобто газообміну.

Таким чином, кровозамінники протишокової дії сприяють підвищенню об'єму циркулюючої крові і відновленню рівня кров'яного тиску, поліпшують капілярну перфузію, менш тривало циркулюють у крові, швидше виділяються нирками, виводячи надмірну рідину, у зв'язку з чим настає дегідратація і дезінтоксикація.

									162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
										27
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

*Кріопреципітат.* Кріопреципітатом називають білки-кріоглобуліни, які випадають в осад і утворюють гель, коли свіжозаморожена донорська плазма розморожується в певному режимі. Кріопреципітат буває замороженим у вигляді маси жовтого кольору і висушеним у вигляді порошку для розчинення у воді.

Препарат містить фактори зсідання крові. Його застосовують при гемофілії, дисемінованому внутрішньосудинному зсіданні та деяких інших патологіях.

## 2.2 Характеристика альбуміну

Альбумін – це білок із молекулярною масою 69000, що синтезується у печінці [15]. Період його біологічного напіврозпаду становить 14 діб [13, 18]. У нормі синтез альбуміну відповідає його катаболізму і становить щодобово до 10%. Всього в організмі дорослої людини міститься 200–300 г альбуміну, з яких лише третина знаходиться внутрішньосудинно, а решта (дві третини) – екстравазально. Альбумін, що знаходиться внутрішньосудинно, постійно обмінюється зі своїм позасудинним пулом: більшість нормальних венул містять крупні пори, які проникливі для альбуміну, по яким він потрапляє до інтерстицію. У дорослої людини транскапілярна проникність альбуміну становить 5% на годину (у новонароджених – 18,4% на годину), повернення альбуміну зі інтерстицію у кров здійснюється через лімфатичну систему. Роль альбуміну в організмі полівалентна, але основних функцій, які виконує альбумін, три:

сорбційно-транспортна,

гемодинамічна і

функція основного білкового резерву організму [9].

										162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
											28
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

Препарат з'явився у 40-х роках ХХ століття як «військові ліки» – заміник плазми, що придатний для транспортування поранених і застосування на полях військових дій. Набув досить швидкої популярності у пунктах невідкладної допомоги і хірургічних відділеннях. Появою альбумін зобов'язаний, головним чином, працям відомого американського біохіміка Едвіна Джеймса Кона (1892–1953), який став першим вченим, що вирішив проблему одержання альбуміну в промисловому масштабі. У період військових дій американської армії в роки Другої світової війни (у 1942–1944 рр.) на замовлення Міністерства Військово-морського флоту США в Гарвардській медичній школі в Бостоні Е. Кон і його співробітники розробили схему і методи фракціонування плазми крові людини за допомогою спирту при різних режимах температур [3, 15].

Фізико-хімічну суть фракціонування у спрощеному вигляді можна представити наступним чином. У плазмі крові створюються умови, за яких певна білкова фракція в силу індивідуальних властивостей переходить в стан, який відрізняється від початкового. Переведення даної фракції в нерозчинний вигляд або осаджування решти білків і зберігання потрібного білкового компоненту в розчині лежить в основі більшості методів одержання білкових сполук. Етиловий спирт найбільш зручний для осаджування окремих фракцій і виділення чистих білків із плазми крові. Спиртовий метод фракціонування за Е.Коном постійно модифікувався з метою досягнення най-більшої ефективності промислового виробництва альбуміну та інших препаратів. Сьогодні на переважній більшості станцій переливання крові і на підприємствах медичної промисловості використовують модифікації шостого, рідше п'ятого методів Кона, які дозволяють отримувати білкові фракції з високим ступенем електрофоретичної чистоти і достатньо високим виходом альбуміну – до 28

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						29
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

із літра плазми. Інші методи осаджування білків (фракціонування нейтральними солями, солями важких металів, органічними кислотами) промислового значення не мають [2, 3, 15].

Протягом останніх десятиліть відмічають значний прогрес у виробництві препаратів крові завдяки розробленню нових методів фракціонування і очищення білків (впровадження фільтрації і хроматографії у промисловому масштабі), розробленню методів інактивації вірусів. Сьогодні окрім чотирьох основних традиційних препаратів плазми крові – альбуміну, імуноглобулінів, концентратів факторів згортання крові і протромбінового комплексу, вдалось розробити промислові технології одержання препаратів із високим ступенем очистки і вірусної безпеки – альфа-1-антитрипсін, С1-інгібітор естерази, протеїн С, антитромбін III, імуноглобуліни тощо.

Останнім часом розроблені і отримали поширення методи виділення і очищення білкових фракцій шляхом хроматографічної фільтрації на основі різноманітних гелів, наприклад, сефадекса. Порівняно із традиційними методами колонкова хроматографія має такі переваги, як можливість одержання декількох білкових фракцій, відсутність денатуруючи впливів на лабільні фракції, зниження ризику контамінації, вибіркоче очищення необхідних фракцій. Отримання препаратів альбуміну із 10000 кратним ступенем очищення, порівняно із плазмою крові, дозволяє отримувати розчин препарату альбуміну, що складається на 99,98% із високо очищеного моно-мера [4, 6, 7].

Як гіперонкотичний розчин, альбумін стали застосовувати як джерело білка для критично хворих пацієнтів. Альбумін здатний виконувати чисельні функції, переважна кількість яких ще не повністю досліджена. Як стабілізатор фізіологічного стану крові, маркер захворювань, буфер,

										Арк.
										30
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ



транспортер метаболітів і лікарських засобів, «прибиральник» і антиоксидантний резервуар, альбумін застосовують лікарі багатьох спеціальностей як «старий», добре відомий лікарський засіб з практично безмежними можливостями.

З 2002 року розпочалася нова ера з виявлення основних клінічних показань до застосування альбуміну та вивчення нових можливих механізмів його дії. Зокрема, була створена міждисциплінарна комісія у складі восьми італійських експертів по альбуміну із числа авторитетних клінічних спеціалістів (комісія отримала назву IGEA – ім'ям давньогрецької богині здоров'я), головним завданням якої було розробити і сформулювати показання до альбумінотерапії. Комісії також було доручено організувати широку роз'яснювальну роботу і пропаганду ефективності клінічного застосування альбуміну. При співпраці комітету з Італійською федерацією внутрішньої медицини (президент – проф. Манніссіо Манніссі) було організовано та проведено низку конференцій та видана монографія «Альбумін: від замісника об'єму до лікарського засобу». Основним підсумком роботи IGEA була нова концепція: альбумін – не просто замітник плазми, а багатофункціональний лікарський засіб. Більш дешеві небілкові кровозамінники викликають побічні реакції значно частіше (зміни рН, згортання крові, ниркова недостатність тощо), що не виправдовує економію.

Для виробництва альбуміну поряд із плазмою крові в Україні дотепер як матеріал використовують плацентарну, ретроплацентарну і абортну сировину [4, 11]. Не дивлячись на те, що вимоги до розчинів альбуміну, який виготовлений із донорської і абортної крові практично однакові, означені препарати не є ідентичними, оскільки в них можуть бути присутні домішки, що пов'язані з особливостями початкової сировини.

Сироватку плацентарної крові відрізняє наявність значної кількості

										Арк.
										31
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

гемопігментів, а також білків, що вироблені тканинами ембріону і плаценти – хоріонічного гонадотропіну, групових факторів крові, плацентарної лужної фосфатази, альфафетопротейну тощо. До 15% плацентарного і до 60% постабортного альбуміну містять від 5 до 100 мкг/мл альфа-фетопротейну, який може дати хибнопозитивні результати при діагностиці захворювань печінки. Абортна сировина відрізняється великим вмістом дериватів гема, високим бактеріальним забрудненням, активністю протеолітичних ферментів, що може бути причиною полімеризації готових розчинів альбуміну [4, 6, 7, 15].

Під час приготування альбуміну шляхом фракціонування холодним 53% етанолом (на окремих етапах при -10 °С) з обов'язковою пастеризацією кожної серії препарату при +60 С протягом 10 год надають додаткову гарантію одержання безпечного у вірусологічному плані препарату. Нові способи інактивації вірусів, впроваджені у виробництво, не завжди економічні і ведуть до втрати від 10% до 30% виходу кінцевого продукту. Сучасне виробництво альбуміну має бути основаним на сировому дотриманні правил заготівлі, транспортування і зберігання, оскільки від цього залежить якість готової продукції [7, 15].

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						32
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

### **3 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТУ**

#### **3.1 Характеристика готового продукту**

Об'єктом роботи є альбумін, який випускається вітчизняною компанією Біофарма під торговою назвою Альбувен 10 %, 50 мл.

Склад. Діюча речовина: albumin; 1 мл препарату містить альбуміну людини 100 мг; допоміжні речовини: натрію каприлат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій 10%

Термін придатності. 3 роки

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці

За АТХ класифікацією відноситься до:

**В ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ ТА ГЕМОПОЕЗ**

**В05 КРОВОЗАМІННИКИ ТА ПЕРФУЗІЙНІ РОЗЧИНИ В05А КРОВ ТА СПОРІДНЕНІ ПРЕПАРАТИ**

**В05А А Кровозамінники та білкові фракції плазми крові**

**В05А А01 Альбумін**

*Фармакологічні властивості.*

Фармакодинаміка. Альбумін людини кількісно становить більше половини усього протеїну плазми крові і приблизно 10 % загальної кількості протеїну, синтезованого печінкою. Альбумін має відповідний гіперонкотичний ефект.

Найважливіша фізіологічна функція альбуміну - це участь в

									Арк.
									33
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.16.00 000 ПЗ				

онкотичному тиску крові та її транспортних функціях. Альбумін стабілізує циркулюючий об'єм крові і є носієм гормонів, ензимів, лікарських засобів та токсинів.

Фармакокінетика. За нормальних умов загальний об'єм обміну альбуміну становить 4 – 5 г/кг маси тіла, з яких 40 – 45 % – інтраваскулярно і 55 – 60 % – в екстраваскулярному просторі. Підвищена проникність капілярів змінює кінетику альбуміну. При таких станах, як тяжкі опіки або септичний шок, може виникнути аномальний розподіл.

В нормальних умовах середній час напіввиведення альбуміну становить приблизно 19 днів. Баланс між синтезом і розпадом зазвичай досягається за допомогою регуляції зі зворотним зв'язком.

Елімінація відбувається переважно внутрішньоклітинно з участю протеази лізосом. У здорових осіб менше 10 % введеного альбуміну залишає внутрішньосудинний простір протягом перших 2 годин після введення. Спостерігається значна індивідуальна варіація у впливі на об'єм плазми крові. У деяких пацієнтів об'єм плазми крові може залишатися підвищеним протягом кількох годин. Однак у пацієнтів у критичному стані альбумін може витікати з судинного простору в значній кількості з непрогнозованою швидкістю.

Дані доклінічних досліджень безпеки. Альбумін людини є звичайним компонентом плазми крові людини та діє як фізіологічний альбумін.

На цей час не надходило повідомлень про зв'язок між альбуміном людини та токсичністю для ембріона і плода, онкогенним або мутагенним потенціалом. Ніяких ознак гострої токсичності не спостерігалось на експериментальних моделях тварин.

*Клінічні характеристики.*

Показання. Відновлення і підтримання об'єму циркуляції крові при

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		34

проявах недостатності об'єму і необхідності застосування колоїдів.

Застосування альбуміну або штучного колоїду, залежить від індивідуальної клінічної ситуації для кожного пацієнта згідно з офіційними рекомендаціями.

Протипоказання. Підвищена чутливість до білкових препаратів крові або будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. При одночасному застосуванні альбуміну з інгібіторами АПФ (ангіотензин-перетворюючий фермент) підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії.

Особливості застосування. Підозра на алергічні або анафілактичні реакції вимагає негайного припинення введення препарату. У разі розвитку шоку слід проводити стандартну протишокову терапію. Альбумін слід застосовувати з обережністю у випадку гіперволемії та її наслідків або гемодилуції, що можуть становити особливий ризик для пацієнта, наприклад:

- декомпенсована серцева недостатність;
- артеріальна гіпертензія;
- варикозне розширення вен стравоходу;
- набряк легенів;
- геморагічний діатез;
- тяжка анемія;
- ренальна та постренальна анурія.

Колоїдно-осмотичний ефект альбуміну 10 % приблизно дорівнює двократному ефекту плазми крові. Тому під час введення концентрованого альбуміну необхідно дотримуватися обережності при забезпеченні належної гідратації пацієнта. Необхідно ретельно контролювати стан пацієнта, щоб захистити його від циркуляторного перевантаження та гіпергідратації.

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						35
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Розчин альбуміну людини 100 – 125 г/л має відносно низький вміст електролітів. При введенні альбуміну слід регулярно перевіряти електролітний стан пацієнта і вживати необхідних заходів для відновлення та підтримання електролітного балансу.

Розчини альбуміну не слід розводити водою для ін'єкцій, тому що це може спричинити гемоліз у реципієнтів. При необхідності заміни порівняно великих об'ємів крові слід контролювати коагуляцію і гематокрит. Слід дотримуватися обережності при забезпеченні відповідної заміни інших компонентів крові (факторів коагуляції, електролітів, тромбоцитів та еритроцитів). Якщо дозування і швидкість інфузії не відповідає стану кровообігу пацієнта, може розвинутися гіперволемія.

При перших клінічних проявах серцево-судинного перевантаження (головний біль, задишка, закупорка яремних вен) або при підвищеному артеріальному тиску, підвищеному центральному венозному тиску і набряку легенів слід негайно припинити введення.

Існують докази того, що альбумін збільшує ризик летального наслідку у пацієнтів із черепномозковою травмою та у пацієнтів з опіками. У хворих із тяжкою черепно-мозковою травмою та опіками лікування альбуміном можна застосовувати тільки після ретельної оцінки ризиків та користі.

Стандартні заходи щодо запобігання передачі інфекцій при застосуванні лікарських препаратів людської крові або плазми крові включають відбір донорів, перевірку окремих порцій донорської плазми і пулів плазми за специфічними маркерами інфекцій та застосування ефективних заходів для інактивації/видалення вірусів під час виробництва. Незважаючи на це, при введенні лікарських препаратів, виготовлених з крові або плазми людини, не можна цілком виключити можливість передачі інфекційних агентів. Це також стосується невідомих або нових вірусів та

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						36
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

інших патогенів. Немає даних, що підтверджують факт передачі вірусів з альбуміном, виробленим належним чином відповідно до специфікацій Європейської фармакопеї. Рекомендується записувати назву і номер серії препарату щоразу при введенні пацієнту альбуміну 10 %, щоб простежити зв'язок між станом пацієнта і застосуванням конкретної серії.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека застосування препарату АЛЬБУМІН-БІОФАРМА 10 % вагітним жінкам у контрольованих клінічних дослідженнях не встановлена. Однак клінічний досвід застосування альбуміну не виявив шкідливого впливу на перебіг вагітності, плід та новонародженого. Ефекти альбуміну на фертильність у контрольованих клінічних дослідженнях не вивчали. Експериментальних досліджень на тваринах недостатньо для оцінки безпеки щодо репродуктивної функції, розвитку ембріона або плода, перебігу вагітності, пери- та післяпологового розвитку. Проте, альбумін людини – це звичайна складова крові людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Не спостерігався вплив на здатність керувати автотранспортом чи іншими механізмами.

*Спосіб застосування та дози.*

Концентрацію препарату альбуміну, дозування та швидкість інфузії необхідно підбирати залежно від індивідуальних потреб пацієнта. Необхідна доза залежить від маси тіла пацієнта, ступеня тяжкості травми або хвороби, від ступеня втрати рідини та протеїну. При введенні альбуміну людини необхідно регулярно перевіряти гемодинамічні характеристики, що включають:

- артеріальний тиск крові і частоту пульсу;
- центральний венозний тиск;

										Арк.
										37
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

- тиск заклинювання легеневої артерії;
- діурез;
- концентрацію електролітів;
- гематокрит/гемоглобін;
- клінічні прояви кардіологічної/респіраторної недостатності (наприклад, задишка);
- клінічні прояви підвищення внутрішньочерепного тиску (наприклад, головний біль).

Альбумін людини 10 % можна вводити безпосередньо внутрішньовенно або розводити ізотонічним розчином (наприклад, 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду). Розчин альбуміну не можна розводити водою для ін'єкцій, тому що це може спричинити гемоліз у пацієнта. Швидкість інфузії необхідно підбирати відповідно до індивідуальних обставин і показань. При плазмаферезі швидкість інфузії необхідно підбирати відповідно до швидкості виведення. При введенні великих об'ємів слід нагріти препарат до кімнатної температури або до температури тіла перед застосуванням. Не використовувати, якщо розчин мутний або містить осад. Це може вказувати на нестабільність протеїнів або забруднення розчину. Не використовувати при пошкодженні пакування. Знищити при виявленні витікання. Після відкриття флакона препарат слід використати негайно! Усі невикористані залишки розчину слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Діти. Дані відсутні.

Передозування. Якщо доза або швидкість інфузії занадто високі, можливий розвиток гіперволемії. При перших же клінічних проявах симптомів перевантаження серцево-судинної системи (головний біль, задишка, набухання яремних вен) або при підвищенні артеріального і/або

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						38
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		



центрального венозного тиску і розвитку набряку легенів слід негайно припинити введення препарату і ретельно контролювати гемодинамічні показники пацієнта.

*Побічні реакції.* У разі виникнення серйозних реакцій слід припинити введення та розпочати відповідне лікування. Рідкісні: З боку імунної системи: анафілактичні реакції, гіперчутливість, алергічні реакції включаючи шкірні реакції, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, пропасницю. З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: набряк легенів, задишка, підвищення частоти дихання. Поодинокі: З боку нервової системи: головний біль. З боку серця: тахікардія, брадикардія. З боку судин: артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія. З боку травної системи: нудота, блювання. З боку шкіри і підшкірної клітковини: кропив'янка, реакції у місці введення, включаючи набряк, біль, висипання на шкірі, гіперемію, відчуття печіння, свербіж. Загальні розлади та порушення у місці введення: озноб, гарячка, відчуття жару, холоду, оніміння, тремтіння кінцівок, гіпертермія, набряки, слабкість, біль у попереку, м'язах, животі, грудній клітці, холодний піт .

*Термін придатності.* 3 роки.

*Умови зберігання.* Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

*Несумісність.* При одночасному застосуванні альбуміну з інгібіторами АПФ підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії. Альбумін людини не слід змішувати з іншими лікарськими засобами (окрім рекомендованих розчинників – 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину натрію хлориду), цільною кров'ю і еритроцитарною масою.

*Упаковка.* По 50 мл, 100 мл препарату у флаконах. По 1 флакону у

										Арк.
										39
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

пачці з картону.

*Категорія відпуску. За рецептом.*

### 3.2 Характеристика сировини та матеріалів

Показники із вимогам до якості сировини, матеріалів та напівпродуктів, які використовуються при виробництві альбуміну, наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Найменування	Категорія НТД	Показники НТД обов'язкові для перевірки	Примітка
1. Основна сировина			
Донорська плазма	ГОСТ Р 52249-2004	Відсутність біологічних агентів. Гепатит А,В,С, та діагностика на Віл – позитивний скринінг.	Для отримання препарату
96% етиловий спирт	ДФУ доп. 1, ст. 339	Опис, ідентифікація, прозорість, розчинність, кольоровість, кислотність або лужність, домішки	Для осадження альбуміну
Апірогенна вода	ДФУ, дод. 11 №339	прозорість, розчинність, кислотність, відсутність домішок.	для промивки та розчинення
2. Допоміжна сировина			
Натрій каприлат	ДФУ, дод. 11 №339		Стабілізатор
3. Напівпродукт			
Фракція 1	ISO 9001:2015	Вміст етанолу 18%, показник рН рН 5,2: і температури -5°C;	Для отримання наступних фракцій
Фракція 2	ISO 9001:2015	Вміст етанолу 40%: при рН 5,8 і температури -7°C;	Для отримання наступних фракцій
Фракція 3	ISO 9001:2015	Вміст етанолу 40%: при рН 4,8 і температури -5 -8 °C	Для отримання наступних фракцій

## 4 ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

### 4.1 Розрахунок матеріального балансу

Технологічний процес виробництва препарату альбуміну 10 %, 50 мл на підприємстві Біофарма проходить сім основних етапів. Перший етап – виділення фракцій: I, II, III, IV. П'ятий етап – обробка сирого осаду альбуміну, шостий етап – ультрафільтрація розчину альбуміну. Сьомий етап - отримання готової продукту. Підприємство повністю автоматизоване та сертифіковано згідно норм вітчизняного законодавства та міжнародних вимог.

На перших етапах виробництва препарату, відбувається процес відтаювання плазми у реакторі типу РСИ – 50. Це дозволяє забезпечити загальні обсяги виробництва – 200000 флаконів на рік. Нами запропоновано замінити реактор, який використовується на стадії відтаювання замороженої плазми, РС-50 на реактор більшого об'єму РС-250, що дозволить прискорити процес відтаювання плази, та у свою чергу, прискорити виробництво даного препарату.

У таблицях 4.1 та 4.2 розраховано матеріальний баланс виробництва для діючого виробництва та проектного.

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						41
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 4.1 - Розрахунок матеріального балансу виробництва альбуміну 10%, 50 мл (діюче виробництво)

Найменування	Вміст осн. Речовини %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'єм в л	Кількість шт.
		Загальна	Основної речовини	г/моль		
1	2	3	4	5	6	7
<b>Витрачено на стадії 1.</b>						
<i>А. Сировина:</i>						
морожена плазма		50				
вода очищена		10				
етанол		18				
буфер 1		1				
буфер 2		1				
сольвент детергент		1				
натрій капрілат		2				
<b>Всього:</b>		83				
<b>Отримання на стадії 1.</b>						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії готової продукції)</i>						
сировина після зважування	46,8					
<i>В. Втрати у тому ж числі</i>						
етанол	0,18					
буфер 1	0,01					
буфер 2	0,01					
сольвент детергент	0,001					
натрій капрілат	0,002					

## Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7
вода апірогенна	25,00					
Всього:	72,00 3					
<b>Витрачено на стадії 2.</b>						
<i>А. Сировина;</i>						
рідка плазма		24,9				
<i>А. Додаткові витрати</i>						
8 фактор згортання крові		23,5				
Всього:		48,4				
Отримання на стадії 2.						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії готової продукції)</i>						
рідка плазма		24,8123				
Всього:		24,8123				
<b>Витрачено на стадії 3.</b>						
<i>Б. Напівпродукти</i>						
фракція 1		24,8123				
етанол		0,08				
Всього:		24,8923			24,8923	
Отримання на стадії 3.						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії готової продукції)</i>						
фракція 1 з допоміжними речовинами		24,8915			24,8915	

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.16.00 000 ПЗ

Арк.

43

## Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7
<i>В. В тому ж числі</i>						
етанол		0,0008				
Всього:		24,8923			24,8923	
<b>Витрачено на стадії 4.</b>						
<i>Б. Напівпродукт</i>						
Фракція 2,3.		24,8923			24,8923	
етанол		0,08				
буфер 1.		0,01				
Всього:		24,9823			24,9823	
<b>Отримання на стадії 4.</b>						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії готової продукції)</i>						
Фракція 2,3.		24,9733			24,9733	
<i>В. В тому ж числі</i>						
етанол		0,008				
буфер 1.		0,001				
Всього:		24,9733			24,9733	
<b>Витрачено на стадії 5.</b>						
<i>Б. Напівпродукт</i>						
Фракція 4.		24,9733			24,9733	
<i>В. В тому ж числі</i>						
етанол		0,008				
буфер 2.		0,001				
Всього:		24,9823			24,9823	

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		44

## Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7
<b>Отримання на стадії 5.</b>						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії готової продукції)</i>						
Фракція 4.		24,9814			24,9814	
<i>В. В тому ж числі</i>						
етанол		0,0008				
буфер 2.		0,0001				
Всього:		24,9823			24,9823	
<b>Витрачено на стадії 6.</b>						
<i>Б. Напівпродукт</i>						
сухий альбумін		24,9823			24,9823	
<i>Г. В тому ж числі</i>						
апірогенна ДВ		25,0031			25,0031	
Всього:		49,9854			49,9854	
<b>Отримання на стадії 6.</b>						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії готової продукції)</i>						
осад альбуміну		24,9823			24,9823	
<i>Г. В тому ж числі</i>						
апірогенна ДВ		25,0031			25,0031	
Всього:		49,9854			49,9854	
<b>Витрачено на стадії 7.</b>						
<i>Б. Напівпродукт</i>						
розчин альбуміну		49,9854			49,9854	

											Арк.
											45
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.16.00 000 ПЗ						

## Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7
<i>Г. В тому ж числі</i>						
сольвент		0,001				
детергент						
капрілат натрія		0,002				
Всього:		49,9884			49,9884	
Отримання на стадії 7.						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії готової продукції)</i>						
розчин альбуміну		49,9863			49,9863	
<i>Г. В тому ж числі</i>						
сольвент		0,0001				
детергент						
капрілат натрія		0,0002				
Всього:		49,9884			49,9884	
<b>Витрачено на стадії 9. Фасування готової продукції</b>						
<i>А. Сировина:</i>						
рідкий альбумін		49,9884			49,9884	
<i>Б. Матеріали</i>						
флакони		2499,42				
гумові пробки		2499,42				
алюмінівві ковпачки		2499,42				
Упаковки						2499,42
вкладиш						2499,42
етикетки						2499,42
Всього:						
Отримання на стадії 9.						
<i>Б. Готового продукту</i>						

										Арк.
										46
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.16.00 000 ПЗ					



## Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7
рідкий альбумін		49,9884			49,9884	
<i>Б. Втрати, у тому числі:</i>						
флакони						2486,42
гумові пробки						2486,42
алюмініві ковпачки						2486,42
Упаковки						2486,42
вкладиш						2486,42
етикетки						2486,42
Всього: флаконів розчину альбуміну		49,9884				2499,42

Таблиця 4.2 - Розрахунок матеріального балансу виробництва альбуміну 10%, 50 мл (проектоване виробництво)

Найменування	Вміст осн. речовини %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'єм В л.	Кількість шт.
		Загальна	Основної речовини	г/моль		
1	2	3	4	5	6	7
<b>Витрачено на стадії 1.</b>						
<i>А. Сировина</i>						
морожена плазма	250					
вода очищена	130					
етанол	90					
буфер 1	3					
буфер 2	3					
сольвент	4					
детергент						

## Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
натрій капрілат	3					
Всього:	483					
<b>Отримання на стадії 1.</b>						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії)</i>						
Сировина після зважування	249,5					
<i>В. Втрати у тому ж числі</i>						
етанол	0,18					
буфер 1	0,01					
буфер 2	0,01					
сольвент детергент	0,0001					
натрій капрілат	0,003					
вода апірогенна	48					
Всього:	279,70					
<b>Витрачено на стадії 2.</b>						
<i>А. Сировина</i>						
рідка плазма	141,85					
<i>А. Додаткові витрати</i>						
8 фактор згортання крові	137,85					
Всього:	279,70					
<b>Отримання на стадії 2.</b>						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії)</i>						
рідка плазма	141,85					
Всього:	141,85					
<b>Витрачено на стадію 3.</b>						
<i>Б. напівпродукти</i>						
фракція 1.	141,85					
етанол	0,40					

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.16.00 000 ПЗ

Арк.

48

## Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
Всього:	142,25				142,25	
<b>Отримання на стадії 3</b>						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії)</i>						
фракція 1 з допоміжними речовинами	142,25				142,25	
<i>В. В тому ж числі</i>						
етанол	0,0040					
Всього:	142,25 4				142,254	
<b>Витрачено на стадії 4.</b>						
<i>Б. Напівпродукт</i>						
фракція 2,3	142,254					
етанол	0,040					
буфер 1	0,03					
Всього:	142,324					
<b>Отримано на стадії 4.</b>						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії)</i>						
фракція 2,3	142,32 4					
<i>В тому ж числі</i>						
етанол	0,040					
буфер 1.	0,03					
Всього:	142,39 4					
<b>Витрачено на стадії 5.</b>						
<i>Б. Напівпродукт</i>						
фракція 4.	142,39 4					

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.16.00 000 ПЗ

Арк.

49

## Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
<i>В. В тому ж числі</i>						
етанол	0,0040					
буфер 2	0,003					
Всього:	142,40 1					
<b>Отримано на стадії 5</b>						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії)</i>						
фракція 4.						
етанол	0,0040					
буфер 2	0,0003					
Всього:	142,39 6					
<b>Витрачено на стадії 6.</b>						
<i>Б. Напівпродукт</i>						
сухий альбумін	142,396				142,39 67	
<i>В тому ж числі</i>						
апірогенна ДВ	107,12					
Всього:	249,516				249,51 6	
<b>Отримано на стадії 6.</b>						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії готової продукції)</i>						
осад альбуміну	142,396					
<i>Г. В тому ж числі</i>						
Апірогенна ДВ	107,12					
Всього:	249,516				249,51 6	
<b>Витрачено на стадії 7.</b>						
<i>Б. Напівпродукт</i>						
Розчин альбуміну	249,516				249,51 6	

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.16.00 000 ПЗ

Арк.

50

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
<i>Г. В тому ж числі</i>						
Сольвент детергент	0,004					
Капрілат натрія	0,003					
Всього:	249,523				249,523	
<b>Отримано на стадії 7.</b>						
<i>А. Напівпродукт (на кінцевій стадії готової продукції)</i>						
Розчин альбуміну	249,523				249,523	
<i>В тому ж числі</i>						
капрілат натрія	0,0003					
Сольвент детергент	0,0004					
Всього:	249,524				249,524	
<b>Витрачено на стадії 9.</b>						
<i>А сировина:</i>						
Рідкий альбумін	249,524				249,524	
<i>Б. Матеріали</i>						
Флакони	9997,68					
Гумові пробки	9997,68					
Алюмінієві ковпачки	9997,68					
Упаковки						9997,68
вкладиш						9997,68
етикетки						9997,68
Всього:						9997,68
<b>Отримано на стадії 9.</b>						
<i>Б. Готового продукту</i>						
рідкий альбумін	249,524				249,524	
<i>Б. втрати у тому ж числі</i>						
Флакони						9997,68

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.16.00 000 ПЗ

Арк.

51

## Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
Гумові пробки						9997,68
міневі ковпачки						9997,68
Упаковки						9997,68
вкладиш						9997,68
етикетки						9997,68
Всього: флаконів розчину альбуміну	249,524					249,524

## 4.2 Розрахунок теплового балансу, витрат води, електроенергії

Розрахунок витрати для отримання флакульованого альбумін 50 мл розраховується даними:

кількість води для виробництва однієї серії флакульованого альбуміну складає 25,0031 л (необхідного для розчинення 24,9823 кг, осаду альбуміну) кількість флаконів у серії 2499,42; річний об'єм виробництва – 899 791,2 флаконів.

Кількість серій на рік:

$$N = A/A_0$$

де А – річний об'єм виробництва, фл. шт.;

$A_0$  кількість флаконів в серії, фл. шт.

$$N=899\,791,2 / 2499,42 = 360 \text{ серій.}$$

Витрати води ( $V_i$ ) на річний об'єм виробництва:

$$V_i = V_c * N$$

де  $V_c$  – кількість води, яка необхідна для виробництва однієї серії флаконів

$$V_i = 25,0031 * 360 = 9001,116 \text{ л.}$$

Витрати води очищеної для підготовки тари у машині мийно – сушильній для миття реакторів, сепараторів за даними технічного паспорту складає 2500 л/рік. Час роботи машини 0,68 рік, тобто витрати очищеної по

										Арк.
										52
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.16.00 000 ПЗ					

машині мийно – сушильній для миття тари складає:

$$V_c = 2500 * 0,68 = 1700 \text{ або } 1,70 \text{ м}^3.$$

Для інших потреб та санітарної підготовки виробництва проводимо розрахунок, виходячи із регламентних норм витрат на одну серію  $V_c = 1,8 \text{ м}^3$ .

Всього витрати води очищеної на серію складають:

$$V_c = 25,0031 + 1700 + 1800 = 253, 531 \text{ л.}$$

Витрати води на річний об'єм виробництва:

$$V_{cp} = V_c * N$$

де  $V_c$  – витрати води очищеної на серію препарату;

$N$  – кількість, серій на рік.

$$V_{cp} = 253, 531 * 360 = 91, 271160 \text{ м}^3.$$

Розрахунок витрат електроенергії

Загальні витрати електроенергії на освітлення приміщень та роботу допоміжного обладнання згідно технологічного регламенті на одну серію препарату складає 51132 кВт.

Витрати електроенергії на роботу обладнання під час виготовлення розчину альбуміну представленні у таблиці 4.3.

Загальні витрати електроенергії на виробництво однієї серії флаконів розчину альбуміну складають:

$$2499,42 + 570,5 = 3069,92 \text{ кВт*рік.}$$

Загальні витрати електроенергії на річний об'єм виробництва:

$$3069,92 * 12 = 36 839,04 \text{ кВт*рік.}$$

Таблиця 4.3 – Витрати електроенергії

№ з/п	Споживач електроенергії	Потужність споживача, кВт/год	Час роботи технологічний цикл, рік	Енергія, що споживається За цикл кВт
1	Реактор РС-250	1,22	3	250
2	Сепаратор С–GEA	2.32	1,7	160

3	Фільтр Raifil RO 500	3.1	2.4	135
4	Конвеєр розподільний GORVPROM	1,1	0,33	5,5
5	Термостат	3,2	0,12	20
6	Всього			570,5

### 4.3 Розрахунок основного апарату

Реактор РС-250 для приготування розчинів (перемішування, нагрівання, охолодження), що застосовуються при виробництві рідких лікарських форм у фармацевтичній промисловості. Конструкція реактора відповідає вимогам GMP EU.

Обігрів корпусу реактора відбувається за рахунок дозованої подачі пари через пропорційний клапан, керований ПІД-регулятором.

Характеристика РС-250 наведена у таблиці 4.4.

Реактор РС-250	Параметри
Робочий об'єм	250
Тиск в корпусі	від – 0,7 до + 2,0
Тиск в рубашці, бар	до 3,0
Корпус рубашки	теплообмінна
Т°-ра, в корпусі, °С	от 20 до 132
Т°-ра, в рубашці, °С	до 132
швидкість обертання мішалки, об/хв	0÷300
<b>Матеріали</b>	
В контактi з продуктом	сталь AISI 316 L (03X17H9M2)
Зовнішня поверхня	сталь AISI 304 (07X17H9)



<b>Чистота обробки поверхонь реактора</b>	
---	--

Зовнішня поверхня	$Ra \leq 0,8$
Зовнішній шов	$Ra \leq 1,6$
<b>Габаритні розміри</b>	
Довжина	1420
Ширина	1310
Висота	1630
Маса	265
контакті з продуктом	$\leq 0,6$

Пульт управління, має таке оснащення:

- кнопками "Пуск-Стоп" мішалки.
- ручкою регулювання обертів мішалки;
- дисплеєм із показаннями оборотів мішалки;
- дисплеєм із показаннями датчика рівня;
- ПІД-регулятором для регулювання температури продукту;
- архіватор для архівування всіх технологічних параметрів процесу.

На рис. 4.1 наведено загальний вигляд реактору РС-250.

										Арк.
										55
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

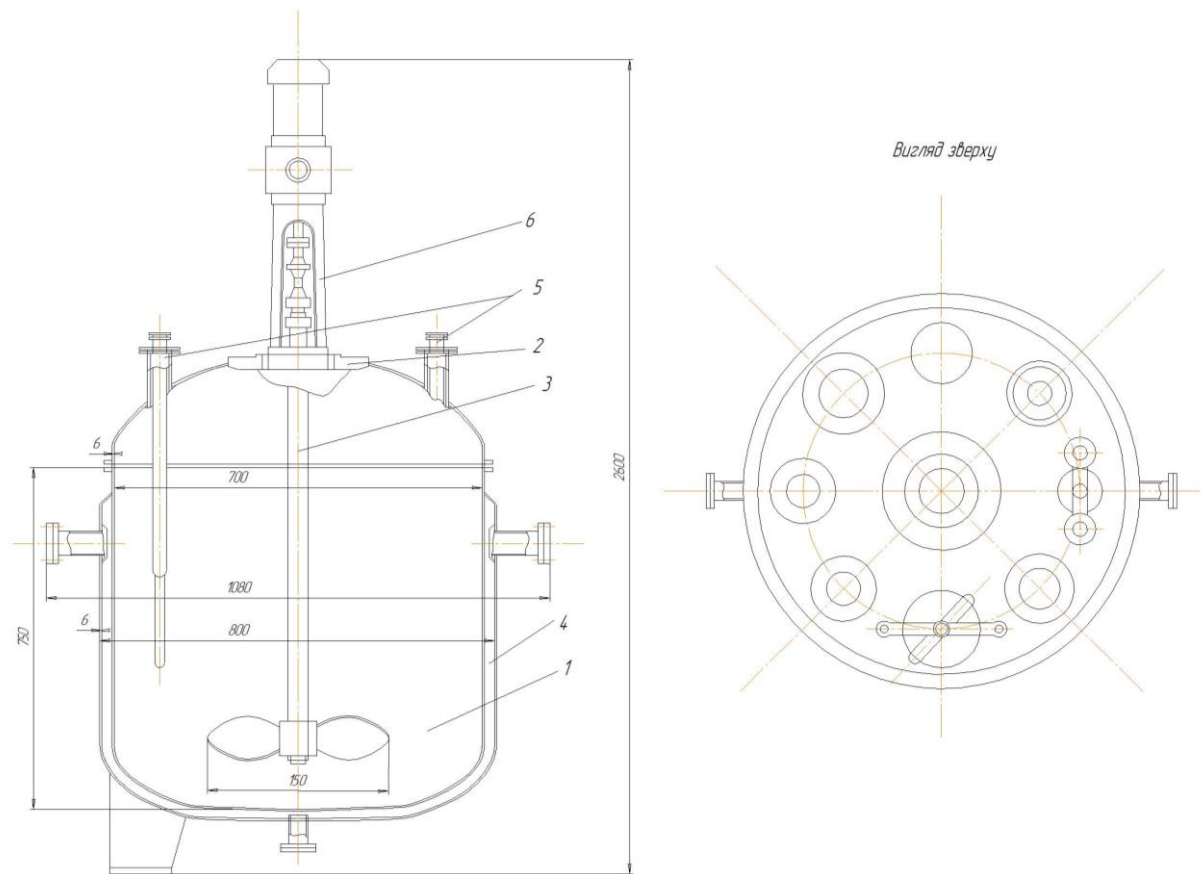


Рис. 4.1 - Загальний вигляд реактору РС-250:

1 - корпус, 2 - кришка, 3 - мішалка пропелерна, 4 - рубашка, 5 - технологічні штуцери, 6 - привід мішалки

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.16.00 000 ПЗ

Арк.

56

## 5 СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА ТА ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

### 5.1 Біологічна схема виробництва

Біологічна схема отримання альбуміну з плазми свіжозамороженою наведена на рис. 5.1.

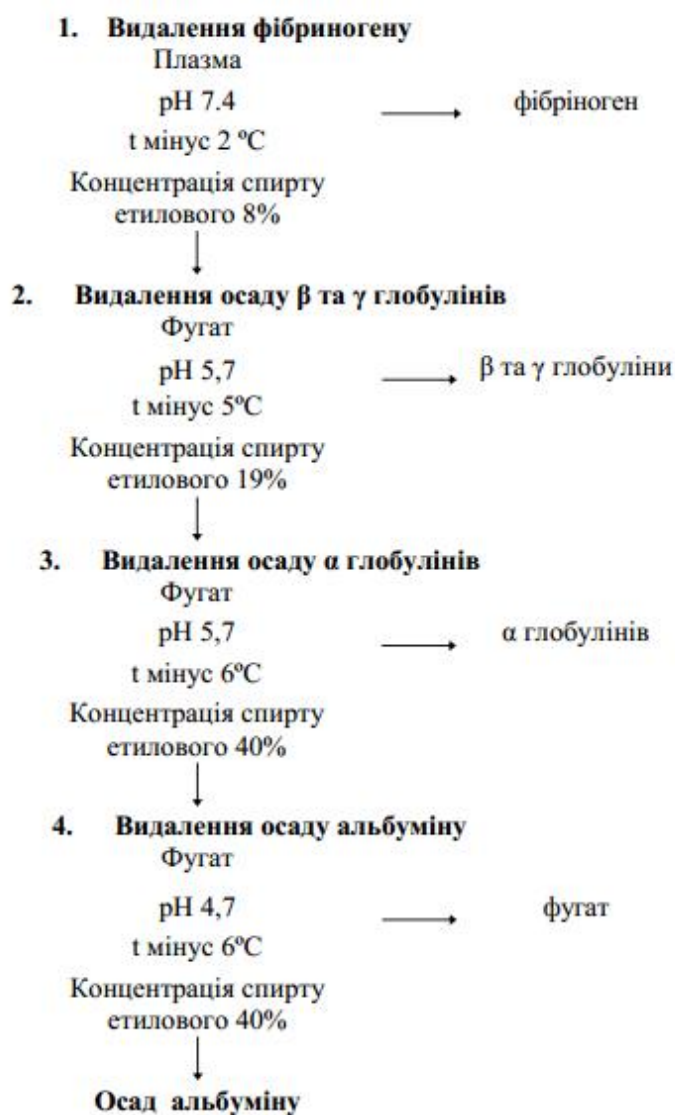


Рис. 5.1 - Біологічна схема отримання альбуміну

## 5.2 Технологічна схема виробництва

Технологічна схема виробництва стрептоміцину наведена на рис. 5.2.

Вхідна сировина проміжна продукція та матеріали		Виготовлення Альбуміну Біофарма 10% 50 мл		Контроль у процесі виробництва
Плазма крові, вода очищена		<b>Стадія 1. Підготовка плазми</b> Реактор Р 1		температура, час, маса
		<b>Стадія 2. Відділення кріопреципітату</b> Сепаратор С 3		Температура, час, швидкість перемішування
18 % етанол		<b>Стадія 3. Відділення баластної фракцій (фракція I)</b> Реактор Р 6, центрифуга Ц 7		Температура, час, швидкість перемішування
40% етанол, ацетатний буфер (буфер 1)		<b>Стадія 4. Відділення глобулінової фракції (фракції II+III)</b> Реактор Р 9, суперцентрифуга Ц 12		Температура, час, швидкість перемішування, рН
96 % етанол		<b>Стадія 5. Відділення фракції IV</b> Реактор Р 14, суперцентрифуга Ц 12		Температура, час, швидкість перемішування, рН
96 % етанол, оцтова кислота (буфер 2)		<b>Стадія 6. Виділення фракції V (альбумін) та розчинення осаду</b> Реактор Р 19, суперцентрифуга Ц 12		Температура, час, швидкість перемішування, рН
Апірогенна дистильованій вода, детергент- сольвент, 30 % етанол, каприлат натрію		<b>Стадія 7. Фільтрація осаду альбуміну</b> Фільтраційна устаовка Ф 21		швидкість перемішування, рН, ступінь освітлення

										Арк.
										58
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

Сольвент детергент. 30%-ний розчин каприлату натрію		<b>Стадія 7. Ультрафільтрація розчину альбуміну</b> Фільтраційна установка	pH, безпечність, відсутність вірусів
		<b>Стадія 8. Розлив та пастеризація 10 % розчину альбуміну</b> Ламінарна система, пастеризаційний тунель	час, температура, відсутність вірусів
Флакони, гумові корки, алюмінієві ковпачки		<b>Стадія 9. Фасування готової продукції</b> Фасовочна лінія	Кількість флаконів Гумових пробок алюмінієвими ковпачками.
		<b>Склад готової продукції</b>	

Рис. 5.2 - Технологічна схема виробництва альбуміна

### 5.3 Апаратурна схема виробництва

Апаратурна схема виробництва альбуміна наведена на рис. 5.3.

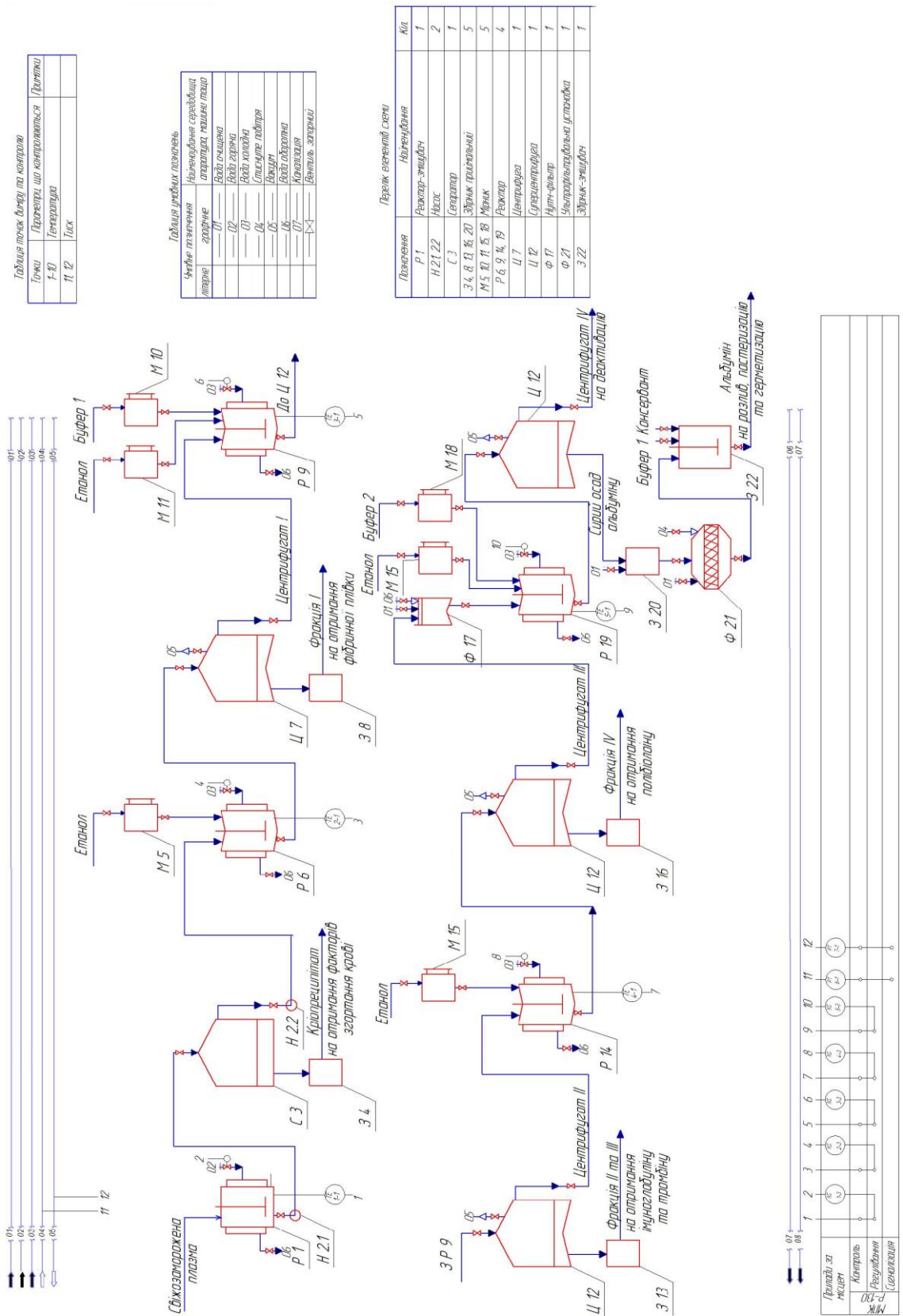


Рис. 5.3 - Апаратурна схема виробництва альбуміна

## 5.4 Опис технологічного процесу виробництва

Поділ білків плазми донорів досягають шляхом зміни на різних етапах фракціонування величини рН, концентрації спирту, температури та іонної сили. В процесі фракціонування хімічних перетворень не відбувається. Спосіб полягає у поступовому фракціонуванні плазми з виділенням сирого осаду альбуміну і розчинення його в апірогенній дистильованій воді, центрифугуванні, та освітлювальної фільтрації з наступним розливом для заморожування та сушіння. Після стадії ліофілізації сухий альбумін розчиняють, піддають стерилізаційної фільтрації, проводять розлив у флакони та пастеризують. Для досягнення технічного результату на стадії поділу плазми крові людини на фракції (фракціонування плазми) для виділення сухого альбуміну та розчиненням його в апірогенній дистильованій воді з наступною освітлювальною фільтрацією, розливом у флакони та пастеризацією препарату, стадія сублімаційного сушіння замінено ультрафільтрацією на установці Sartakon-II (відмивання молекул спирту та інших низькомолекулярних домішок (5-кратним об'ємом води).

### *Стадія 1. Підготовка плазми*

В якості сировини беруть плазму крові людини, яка попередньо була перевірена на відсутність антитіл до вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), вірусу гепатиту С та поверхневого антигену вірусу гепатиту Ст. Свіжозаморожена плазма зберігається за температури не вище  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Перед передачею плазми на фракціонування вона відтає в реакторі 1, оснащеному спеціальною мішалкою та тепловою сорочкою.

На цій стадії на підприємстві відбувається відтаювання свіжозамороженої плазми в реакторі РС-50. Для того щоб виготовити необхідну кількість альбуміну процес проводять в 4 завантаження. Нами

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						61
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

було запропоновано на цій стадії замінити цей реактор на реактор більшого об'єму РС-250, що дозволить провести операцію всієї необхідної маси плазми за 1 завантаження, що суттєво вплине на час процесу.

**Стадія 2. Відділення кріопреципітату.**

Далі відбувається поетапне фракціонування плазми з відділенням різних компонентів.

Після відтаювання на сепараторному устаткуванні 3, із плазми відокремлюємо кріопреципітат, який використовуватиметься у виробництві факторів згортання крові.

**Стадія 3. Відділення баластної фракції (фракція I).**

У реакторі 6, оснащений сорочкою, завантажують по 50 л підготовленої плазми – всього 150 л плазми.

Плазма охолоджується до +1 °С і до неї додається охолоджений у малій ванні до - 20 °С 18% етиловий спирт з розрахунку 90 мл спирту на 1 л плазми. До кінця осадження температура суміші знижується до - 3 °С. Після закінчення додають спирт у суміш та перемішують 2 год. У цих умовах у осад випадає фракція I білків плазми. Осад відокремлюється на центрифугу (фракція I), а центрифугат I переходить на наступну фазу.

**Стадія 4. Відділення глобулінової фракції (фракції II+III).**

Центрифугат I по трубопроводу переходить в реактор 9. Відбирається проба для визначення вихідного рН (6,8-7,4). Після того, як температура центрифугату досягне -5 °С його розбавляють ацетатним буфером (буфер 1). Потім з розрахунку 150 мл/л до центрифугату I додається 40%-ий етиловий спирт, охолоджений до -20 °С зі швидкістю 15 мл/хв. Осад дозріває 12 год. Осад (фракції II+III) не використовується - передається для отримання імуноглобуліну та тромбіну, а центрифугат II передається на наступну стадію.

						162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			62



### **Стадія 5. Відділення фракції IV.**

Центрифугат II по трубопроводу переходить в реактор 14 та охолоджується до температури - 7 °С. До нього зі швидкістю 15 мл/хв додається 96%-ий етиловий спирт, попередньо охолоджений до температури -20 °С зрахунку 450 мл/л центрифугату II.

Після додавання спирту суміш залишається для дозрівання осаду на 12 год. Осад (фракція IV) відділяється та не використовується в цьому виробництві (йде на отримання полібіоліну), а центрифугат III йде на наступну стадію.

### **Стадія 6. Виділення фракції V (альбумін)**

Перш ніж виділити фракцію V центрифугат III піддається освітлювальній фільтрації з допомогою напірного бака та фільтра 17 з порами 0,8+0,65 μм у реактор при температурі - 7 °С. Після фільтрації проводиться забір проби визначення рН. Потім за допомогою буфера 2 (оцтова кислота) рН доводиться до 4,7-4,9 для повноти виділення осаду альбуміну.

Далі суміш подається на центрифугу 12. Центрифугат IV (надосадова рідина) не використовується, йде на дезактивацію, а на наступний етап йде - сирий осад альбуміну (фракція V).

### **Стадія 7. Фільтрація розчину альбуміну**

Далі йде обробка сирого осаду альбуміну. Для додаткового очищення від глобулінів осад альбуміну розчиняється в апірогенній дистильованій воді, попередньо охолодженій до +5 °С, у співвідношенні 1:3.

При цьому альбумін розчиняється, а нестабільні домішки випадають в осад.

										162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
											63
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

Відділення осаду нестабільних домішок проводиться за допомогою фільтрації, що освітлює, на фільтрах з порами 0,8+0,65 мкм, потім йде ультрафільтрація розчину альбуміну (фільтраційна установка 21).

У міру зменшення розчину додається ще п'ять обсягів апірогенної дистильованої води. Після закінчення ультрафільтрації, додають сольвент-детергент та проводять нанофільтрацію (установка 21). Завершують процес отримання продуктів необхідної чистоти.

Потім додають 30%-ний розчин каприлату натрію (консервант) з розрахунку 10 мл/л розчину альбуміну та виробляють корекцію рН розчину (рН має бути 6,5-7,2). Здійснюється на спеціальній фільтраційній установці.

#### ***Стадія 8. Розлив та пастеризація 10 % розчину альбуміну***

Готовий 10%-ний розчин альбуміну передається на стерилізуючу фільтрацію.

Далі розлив альбуміну у флакони проводиться у стерильних умовах за допомогою фільтра з порами 0,45+0,2 мкм та напірного бака. Флакони закупорюються гумовими пробками та обкатуються алюмінієвими ковпачками. Вся серія препарату прогривається в термостатах при температурі  $60 \pm 1$  °C протягом 10 год для інактивації вірусу інфекційного гепатиту (пастеризація)

#### ***Стадія 9. Фасування готового продукту***

Після пастеризації препарат витримується за температури +37 °C протягом 2 тижнів (стабілізація білків), а потім піддається всім видам контролю, маркування та упаковки.

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		64

## 6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА

До виробництва стерильної продукції пред'являють особливі вимоги, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частками і пірогенами.

При цьому багато чого залежить від кваліфікації, навчання і виробничої дисципліни працюючого персоналу. Особливо важливе значення має забезпечення якості; при цьому типі виробництва необхідно ретельно дотримуватися способів приготування і методів, які чітко встановлені на виробництві, та пройшли валідацію, Ніяка кінцева стадія процесу або випробування готової продукції не можуть розглядатися як єдиний чинник, що засвідчує стерильність або інші сторони якості.

Загальні вимоги до виробництва:

Стерильну продукцію необхідно виробляти в чистих зонах, доступ у які персоналу і/або надходження обладнання і матеріалів має здійснюватися через повітряні шлюзи. Чисті зони слід обслуговувати таким чином, щоб вони відповідали стандарту чистоти; в них необхідно постачати повітря, що пройшло через фільтри відповідної ефективності.

Відповідно до статті 18. Закону України. Забезпечення безпеки та якості донорської крові, її компонентів та виготовлюваних з них препаратів. Ведення реєстрів донорів крові та її компонентів.

З метою запобігання поширенню запобігання поширенню інфекційних захворювань через застосування крові, її компонентів та препаратів у медичних цілях, виникненню пов'язаних з цим інших негативних наслідків для здоров'я реципієнтів установи, заклади та суб'єкти підприємницької діяльності, зазначені у статті 15 цього Закону, а також установи, заклади охорони здоров'я та медичні працівники, які забезпечують введення крові, її

										Арк.
										65
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

компонентів та препаратів реципієнтам, зобов'язані забезпечити контроль за дотриманням відповідних показників безпеки та якості цих продуктів. Перелік показників та порядок здійснення контролю встановлено Міністерством Охорони Здоров'я. Кров, її компоненти і препарати та відповідні консервують розчини підлягають обов'язковому контролю Державною інспекцією контролю якості. Донорська кров, та її компоненти виготовлені з них препарати та застосовані при обробці не можуть використовуватися або передаватися для реалізації до того часу доки вони не пройдуть контроль відповідного маркування.

Спеціалізовані установи та заклади переливання крові, відповідні підрозділи закладів охорони здоров'я, зазначені у частині першій статті 15 цього Закону, повинні забезпечити ведення реєстрів донорів, що мають містити паспортні дані кожного донора, дані про наявні або перенесені ним захворювання (в тому числі й ті, що можуть передаватися через кров, її компоненти та препарати реципієнтам), дати та об'єми давання донором крові та (або) її компонентів, сфери можливого їх застосування тощо. Порядок ведення цих реєстрів, обміну даними між ними та порядок виключення донорів із зазначених реєстрів встановлюється Міністерством Охорони Здоров'я. Ведення Національного реєстру донорів крові та її компонентів встановлюється Міністерством Охорони Здоров'я.

Виробництво альбуміну на підприємстві здійснюється за системою якості, по виробництву препаратів плазми крові, за вимогами ISO 9001:2015, GMP, GDP, ICH Q10, яка застосовується протягом усього життєвого циклу продукції, починаючи від фармацевтичної розробки та реєстрації до постачання кінцевим споживачам.

Робота відділу контролю якості організована відповідно до вимог атестації

					<i>162.01.16.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						66
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Свідоцтво про атестацію лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів №473, видані Державною службою України з лікарських засобів та контролю за вимог належної виробничої практики. Відділ контролю якості, де забезпечується цілісність даних відповідно до вимог GMP, складається з біологічної, хімічної та мікробіологічної лабораторій.

Біологічна Лабораторія –проводить контроль плазми крові на вміст маркерів інфекцій гепатиту А, гепатиту В, гепатиту С, вірусу імунодефіциту людини, Парвовірусу В19, методами NAT, Elisa. Контролює вміст факторів згортання крові, специфічних Anti-D антитіл, Антикомплементарну активність, Анти-А, анти-В гемаглютеніну, випробування на Fc-функцію імуноглобуліну.

Хімічна лабораторія –проводить всі тести відповідно до чинних видань ЄФ та ДФУ та Реєстраційних досьє.

Мікробіологічна Лабораторія – проводить мікробіологічний моніторинг умов виробництва та інших контрольованих середовищ.

Контроль виробництва. Плазма-Контроль стабілізації цитратом обстежений на інфікованою вірусами гепатиту та ВІЛ.

Плазму-Контроль застосовують для стандартизації біологічних реагентів, що використовуються в різних тестах для дослідження системи гемостазу та отримання контрольних результатів.

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						67
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 6.1- Перелік контрольних точок виробництв альбуміну 10% ,50 мл

Номер контроль точки та назва стадії	Показник, що визначається	Метод контролю	Періодичність перевірки та порядок відбору	Нормативна характеристика показника що визначається
1	2	3	4	5
<b>Стадія 1.</b>				
К 1.1	Маса компонентів	Фізичний, ваги	-//-	50 кг
	Температура	Фізичний, термометр	-//-	Не вище – 25С
<b>Стадія 2.</b>			-//-	
К. 2.1	Маса компонентів	Фізичний	-//-	24
	Швидкість перемішування	Фізичний	-//-	15 мл\хв
<b>Стадія 3.</b>	Температура	Фізичний	-//-	Не вище – 25С
К. 1.2	Температура	Фізичний	-//-	(- 5), на кінець стадії (- 3)
<b>Стадія 4.</b>				
К 1.3	Температура	фізичний	-//-	- 7 С
	Ph	хімічний	-//-	5,8
	Швидкість перемішування	фізичний	-//-	15 мл\хв
<b>Стадія 5.</b>			-//-	
К 1,4	Ph	хімічний	-//-	4,8
	Температура	фізичний	-//-	(-5) С на кінець стадії (- 8) С
	Швидкість перемішування	фізичний	-//-	Не більше 15мл\хв

Продовження табл. 6.1

1	2	3	4	5
<b>Стадія 6.</b>			-//-	
К 3.1	Ph	хімічний	-//-	6,5 – 7,2
	Вміст мікробної частини	мікробіологічний	-//-	Відсутність мікробної частини
	Ступінь освітлення	фізичний	-//-	0,8 + 0,65
<b>Стадія 7.</b>				
К 4,1	Температура	фізичний	-//-	- 7 С
	Ph	хімічний	-//-	6,5 – 7,2
	Вміст мікробної частини	мікробіологічний	-//-	Відсутність мікробної частини
<b>Стадія 8.</b>	Температура	фізичний	-//-	+ 60 С
	Вміст мікробної частини	мікробіологічний	-//-	Відсутність мікробної частини
	Час	-	-//-	10 год
<b>Стадія 9.</b>	Герметичність	Візуальний	Протягом пакування	Кількість флаконів . правильність Маркування
	Розчин альбуміну флакульованого Відповідність	Фізико-хімічний, мікробіологічний, згідно з МКЯ.	Перед відправкою в карантину зону	Відповідає вимогам МКЯ

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.16.00 000 ПЗ

Арк.

69

## 7 АВТОМАТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Специфікація на прилади та засоби автоматизації наведені у табл. 7.1.

Таблиця 7.1 – Специфікація на прилади та засоби автоматизації.

№	Назва параметру	Місце установки	Середа що контролюється	Найменування приладу	Тип приладу	кількість	Завод виробника
1	Маса	За місцем	Плазма	Термоперетворювач	P-5	4	ОО Інента. Німеччина
2	Тиск Температура, швидкість	За місцем	Плазма	Термоперетворювач	P-5	3	ОО Швеція
3	Тиск Температура	За місцем	Плазма	Термоперетворювач	Сапфір -22- ДНВ	4	ОО Німеччина
4	Тиск. Ph Температура	За місцем	Плазма	Термоперетворювач . Ph - метр	P-5	4	ОО Німеччина
5	Ph Температура	За місцем	Плазма	Термоперетворювач . Ph - метр	P-5	4	ОО. Німеччина
6	Мікробна контамінація	В лабораторії	Плазма	Хроматограф		4	ОО Німеччина. США

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						70
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		



## 8 ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА НА ПІДПРИЄМСТВІ ЗГІДНО ВИМОГ GMP

Препарати людського сироваткового альбуміну посідають провідні позиції серед препаратів крові, що призначаються клініцистами у великих об'ємах, тому вимоги, що висуваються до них, потребують особливої уваги.

Згідно до вимог, що викладені у монографії Європейської фармакопеї, сертифікат якості на препарат альбуміну залежно від форми дозволу на реалізацію повинен включати:

- загальну характеристику продукту (зовнішній вигляд, об'єм наповнення, справжність походження, рН, вміст загального білка, фракційний склад, молекулярні параметри);
- показники, що впливають на безпечність застосування (стерильність, пірогенність, вміст ендотоксинів, прекалікреїновий активатор тощо);
- інші вимоги (колірність/вміст гемпігментів, стабільність, осмолярність, вміст калію, натрію, алюмінію, стабілізаторів) [6].

Відповідно до вимог Експертного комітету ВООЗ з біологічної стандартизації, контроль термостабільності розчинів альбуміну рекомендовано взяти на розсуд національних контрольних органів для встановлення терміну придатності готових препаратів. На якість розчинів альбуміну під час зберігання впливають якість плазми, досконалість фракціонування, ступінь очистки, кількість повторних осаджувань та прогрівання. Відомо, що альбумін отриманий із витриманої (aged) рідкої або сухої плазми, менше стабільний, ніж аналогічний, що отриманий із свіжозамороженої плазми. Повторні процедури стадій осаджування і підігрівання також можуть знижувати стабільність розчинів альбуміну [8].

Згідно з міжнародними нормативними документами, вимоги, що

									162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
										71
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

висуваються до якості препаратів альбуміну, можуть відрізнятися як за нормативними показниками, так і за критеріями значень останніх. Згідно з більшістю міжнародних нормативних документів, тест на термостабільність проводиться загальноприйнятним суб'єктивним методом – візуальною оцінкою змін. Проте найбільш жорсткі вимоги викладені в протоколі Європейської угоди з обміну терапевтичними препаратами людського походження, які зумовлюють застосування як візуального контролю до і після прогріву за температури 57°C і після струшування протягом 6 год, так і об'єктивний кількісний контроль – зміни в'язкості, мутності, молекулярно-масового розподілу, електрофоретичної однорідності. Сьогодні деякі виробники препаратів альбуміну перейшли на об'єктивний внутрішній контроль мутності до і після стадії пастеризації, що гарантує якість проведення фільтрування і прогнозує стабільність препарату. При цьому встановлюють кількісні межі мутності в нефелометричних одиницях мутності для дозволу на випуск кожного контейнеру.

Одним із важливих моментів забезпечення якості препаратів альбуміну є вимоги, що висуваються до технологічного процесу його виробництва. Відповідно до вимог міжнародних документів, критичними моментами виробництва препаратів альбуміну є:

- тривалість періоду витримування альбуміну після розливу до пастеризації (деякі країни дозволяють понад 24 год, окремі строго обмежують час – не більше 24 год);
- тривалість стадії пастеризації від 10 до 11 год, не менше 10 год або не більше 11 год;
- неоднозначний якісний і кількісний склад стабілізаторів, що додаються (каприлат або каприлат у поєднанні з ацетилтриптофаном).

Від режиму пастеризації і вибраних стабілізаторів залежать

									Арк.
									72
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					

162.01.16.00 000 ПЗ

вірусологічна безпека і якість готового препарату, тому означені параметри вимагають нормативного регулювання і стандартизації. Єдиним міжнародним нормативним документом, в якому наводяться якісні значення вмісту стабілізаторів – каприлату натрію і ацетилтриптофану натрію, є Федеральний реєстр США.

Відповідно до наведеного вище документа каприлат є більш ефективним стабілізатором порівняно із ацетил-триптофаном, які на сьогодні застосовуються як стабілізатори при виробництві альбуміну. Дослідження довели, що 0,08 ммоль каприлату натрію на 1 г білка дають більший стабілізуючий ефект під час пастеризації, ніж аналогічна кількість ацетилтриптофану натрію разом із 0,08 ммоль каприлату натрію на 1 г білка. Це зумовлює необхідність додавання ацетилтриптофану натрію після стадії пастеризації.

Доведено, що при наведеній кількості каприлату натрію гарантується стійка стабільність альбуміну і більш висока температура його денатурації, що перевищує 60 °C (режим пастеризації), подальше ж збільшення кількості стабілізатора при пастеризації не впливає на підвищення стабільності альбуміну. Відомо, що каприлат натрію спричинює стабілізуючу дію на альбумін під час пастеризації, тобто забезпечує його термостабільність, у той час як ацетилтриптофан натрію забезпечує стійкість до окиснення, а значить і тривале зберігання альбуміну [15].

Підвищення вмісту каприлату натрію у препаратах альбуміну може супроводжуватися значним посиленням його біологічних ефектів, серед яких гіпоглікемія, гіпервентиляція легень, наркотична дія, підвищена потреба у кисні, зменшення кліренсу довголанцюгових жирних кислот у печінці, вазодилатація, підвищення м'язової скоротливості, зміни ендотелія і проникливості мембран, включаючи альтерацію гематоенцефалічного

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						73
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

бар'єра, пригнічення реактивності тром-боцитів, підвищене виділення інсуліну і ферментів, зміни вуглеводного обміну, підвищення катаболізму м'язових білків, зниження асоціації амінокислот, зміни амінокислотного метаболізму, зменшення утворення аміаку і його метаболізму, пригнічення синтезу ДНК і РНК.

Враховуючи наведене вище, з точки зору можливої токсичності каприлату натрію, Food and Drug Administration (FDA) вважає обов'язковим віднесення показника його вмісту до параметрів безпеки розчинів альбуміну.

Відомо, що на стабільність альбуміну під час проведення стадії пастеризації впливають чисельні чинники, тому важливим моментом є підбір умов проведення даного процесу, зокрема, значення рН і вмісту хлоридів, оскільки при оптимальних показниках можна досягти підсилення стабілізуючого ефекту, збереження нативності і запобігання агрегації.

До сьогодні найкращі умови проведення стадії пастеризації (рН, іонна сила) у нормативних документах не регламентуються [16].

Наразі, як альтернативу стабілізаторам, що застосовують при приготуванні альбуміну, пропонують цукри, амінокислоти, цукроспирти [4]. Для уніфікації вимог, що висувають до якості препаратів альбуміну на сьогодні, важливим моментом є гармонізація методів аналізу відповідно до міжнародних вимог.

Як додатковий показник якості препаратів альбуміну клініцисти багатьох країн пропонують ввести в нормативну документацію кількісне оцінювання функціональної активності – ємність зв'язування (зв'язувальна здатність/сорбційна ємність). Відомо, що зв'язувальна здатність комерційного альбуміну суттєво нижча, ніж аналогічний показник природного (справжнього) альбуміну. На зв'язувальну здатність впливають

										Арк.
										74
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

різноманітні ліганди, ліпіди, жирні кислоти, стабілізатори, які застосовують при пастеризації альбуміну.

Зв'язуючись із альбуміном, вони займають важливі транспортні сайти, у зв'язку з чим зв'язувальна здатність альбуміну суттєво зменшується. Тобто пацієнти, які отримують препарати альбуміну на тлі іншого лікування, схильні до впливу більших концентрацій вільної активної речовини, що, природно, визначає значний ризик перевищення фармакологічного і побічного ефектів для пацієнтів [8, 15].

Питання стосовно застосування альбуміну як дезінтоксикаційного засобу залишається дискусійним через завантаженість центрів його зв'язування і низької транспортної ємності [14, 15]. Зв'язувальна здатність препаратів альбуміну повинна не тільки контролюватися, але і зберігатися і/або підвищуватися на стадіях технологічного процесу виробництва альбуміну. Одним із шляхів досягнення високої ємності альбуміну є контроль вмісту ліпідів і жирних кислот, які впливають не тільки на зв'язувальну здатність і транспортну функцію, а й на стабільність препаратів альбуміну під час зберігання.

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						75
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

# 9 ПЛАН ЦЕХУ ІЗ КОМПАНУВАННЯМ ОБЛАДНАННЯ

Креслення цеху фракціонування наведено на рис. 9.1.

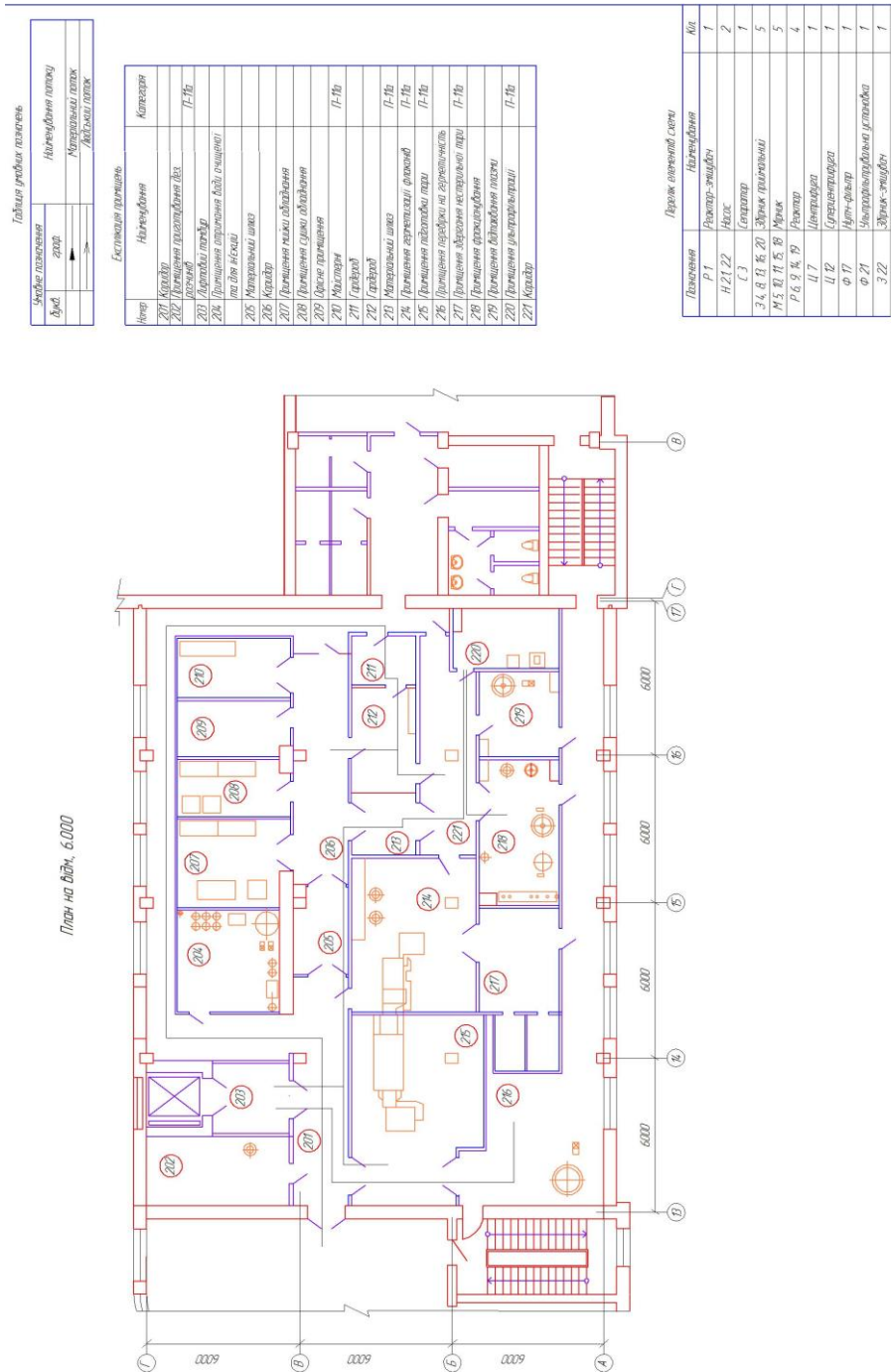


Рис. 9.1 - Креслення цеху фракціонування

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата
------	------	----------	--------	------

162.01.16.00 000 ПЗ

Арк.

76

## 10 ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

Оцінка економічного ефекту від переоснащення цеху для виробництва альбуміну 10%, 50 мл у флаконах

Режим роботи цеху, що виробляє даний лікарський засіб, є зупинним.  
Цех працює у 3 зміни з тривалістю 8 годин.

Баланс часу роботи обладнання приведений у таблиці 10.1

Таблиця 10.1 - Баланс часу роботи обладнання

Фонд часу роботи обладнання	Мовні позначки	Показники	
		дні	години
Календарний	$\Phi_k$	365	8760
Неробочий час:			
а) вихідні дні	$\Phi_{вих}$	104	2496
б) святкові дні	$\Phi_{свят}$	12	288
Номінальний	$\Phi_n$	249	5976
Зупинки:			
а) на ремонт	$\Phi_{рем}$	25	600
б) з технологічних причин	$\Phi_{тех}$	15	360
Ефективний час роботи обладнання	$\Phi_e$	209	5016

Виробнича потужність цеху:

$$M = 1 \times 0,7 \times 5016 = 3583 \text{ кг /рік.}$$

Оскільки у цеху випускається декілька видів лікарських засобів у балонах визначимо питому вагу альбуміну 10%, 50 мл у фл в загальному обсязі випуску лікарських засобів, що виробляються цехом:

$$\frac{2508}{3583} \times 100 = 70\%$$

За даними розрахунку, потужність цеху достатня для запланованого обсягу виробництва альбуміну 10%, 50 мл у флаконах .

Вартість будівель та споруд приймається на рівні первинної вартості.

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						77
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Вартість обладнання розраховуємо на основі діючих ринкових цін та специфікації, складеної при його виборі (табл. 10.2).

Таблиця 10.2 - Специфікація та вартість обладнання

Найменування обладнання	Кількість одиниць обладнання, шт	Вартість одиниці обладнання, грн	Загальна вартість обладнання, грн
Реактор РСИ – 250	1	350000	350000
Сепаратор	1	125645	125645
Фільтр	1	5403	5403
Етикувальний апарат	1	120560	120560
Конвеєр стрічковий	1	96545	96545
Ламінарна система	1	102500	102500
Дозатор об'ємний	2	10327	20654
Лінія для наповнення та закупорювання флаконів	1	213600	213600
Автоматична машина для миття флаконів	1	190350	190350
Всього			1225257

При визначенні підсумкової вартості основного обладнання необхідно врахувати і вартість неврахованого обладнання, яке складає 20% від вартості основного обладнання. Результати розрахунку вартості обладнання і вартості будинків і споруд наведені в табл. 10.3.

Таблиця 10.3 - Підсумкова вартість основних засобів

№	Найменування статті	Вартість обладнання, грн	Пояснення
1	2	3	4
1	Вартість основного обладнання	1225257	Табл. 2
1.1	в т.ч. реактор РСИ - 250	350000	Табл.2
2	Невраховане обладнання	245051	20 % від стр. 1
2.1	в т.ч. реактор РСИ - 250	70000	20 % від стр. 1.1
3	Всього	1470308	стр.1 + стр. 2
3.1.	в т.ч. реактор РСИ - 250	420000	стр.1.1+стр. 2.1
4	Будинки та споруди	1400000	
5	Всього	2870308	стр. 3 + стр. 4



Отже, вартість основних засобів після переоснащення цеху складає 1470308 грн., в т.ч. вартість нового обладнання – 420000 грн. Зміна вартості основних засобів після переоснащення наведена у табл. 10.4.

Таблиця 10.4 - Розрахунок зміни вартості основних засобів після переоснащення

№ п/п	Об'єкт	Вартість, грн		Приріст, грн
		за даними підприємства	за даними проекту	
1	Будівлі і споруди	1400000	1400000	0
2	Обладнання	1050308	1470308	+ 420000
4	Всього	2450308	2870308	+ 420000

Для розрахунку фонду оплати праці необхідно розрахувати баланс робочого часу робітника (табл. 10.5.)

Таблиця 10.5 - Баланс робочого часу робітника

Витрата часу	Умовні позначення	Показники	
		Дні	Години
1	2	3	4
Календарний фонд робочого часу	Фк	365	2920
Кількість вихідних днів	Ф <sub>вих</sub>	104	832
Кількість святкових днів	Ф <sub>празд</sub>	12	96
Кількість неробочих днів	Ф <sub>н.р.</sub>	116	928
Номінальний фонд робочого часу	Ф <sub>н</sub>	249	1992
Невиходи, які плануються	Ф <sub>нев</sub>	35	280
Тарифні відпустки	Ф <sub>отп</sub>	24	192
Хвороби	Ф <sub>бол</sub>	7,5	60
Декретні відпустки	Ф <sub>отп</sub>	2	16
Інші невиходи із дозволу адміністрації	Ф <sub>др</sub>	1,5	120
Кількість робочих днів		214	1712
Кількість передсвяткових днів, в які тривалість робочого дня зменшується на одну годину		7	7
Ефективний фонд робочого часу	Ф <sub>е</sub>	212	1705

Розрахунок фонду оплати праці робітників цеху.

									Арк.
									79
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.16.00 000 ПЗ				

Основна заробітна плата розраховується з урахуванням кількості робітників, ефективного фонду робочого часу одного робітника та його ставки (табл. 10.6). Додаткова заробітна плата складає 60% фонду основної заробітної плати.

Таблиця 10.6 - Розрахунок чисельності і заробітної плати основних і допоміжних робітників

Професія	Кількість робітників	Розрахунок тарифної ставки, грн.		Розрахунок фонду оплати праці, грн		
		за год.	за зміну	основна заробітна плата	додаткова заробітна плата	фонд оплати праці
<b>1 Основні робітники:</b>						
Завантажувальник сировини	3	47,50	1140	242962	145777	388739
Оператор лінії наповнення та закупорювання флаконів	3	48,00	1152	245520	147312	392832
Мийник флаконів	3	47,50	1140	242962	145777	388739
Дозаторщик	3	48,00	1152	245520	147312	392832
Пакувальник	3	48,00	1152	245520	147312	392832
Оператор етикувального апарату	3	47,50	1140	242962	145777	388739
Разом	18					3535488
<b>2 Допоміжні робітники:</b>						
Підсобний робітник	3	28,00	672	143220	85932	229152
Прибиральник виробничих приміщень	1	26,00	208	44330	26598	70928
Слюсар-ремонтник	3	28,00	672	143220	85932	229152
Разом	7					529232
<b>Всього робітників</b>	<b>25</b>					<b>4064720</b>

Собівартість лікарського засобу розраховується з урахуванням положень П(с)БО 16 на основі попередніх розрахунків. Розрахунок собівартості наведено в табл. 10.7 та 10.8.

Таблиця 10.7 - Розрахунок витрат на сировину та матеріали (1000 упаковок)

Найменування матеріалу	Од. вимір.	Норма витрат	Ціна за одиницю, грн	Сума, грн
1	2	3	4	5
<b>Сировина та основні матеріали</b>				
Заморожена плазма	л	25	3500,00	87500
Вода очищена	л	13	130,00	1690
Етанол	л	9	120,00	1080
Буфер 1	л	0,3	450,00	135
Буфер 2	л	0,3	170,00	51
Сольвент детергент	л	0,4	700,00	280
Натрій капрілат	л	0,3	50,00	15
<b>Всього</b>				90751
<b>Допоміжні матеріали</b>				
Флакони	шт.	1020	5,00	5100
Гумові пробки	шт.	1020	4,30	4386
Алюмінієві ковпачки	шт.	1020	3,10	3162
Упаковки	шт.	1002	2,00	2004
Вкладиш	шт.	1010	0,50	505
Етикетки	шт.	1020	0,50	510
<b>Всього</b>				15667
<b>Разом</b>				106418

Таблиця 10.8 - Проектна калькуляція собівартості лікарського засобу.

Найменування виробу – альбумін 10%, 50 мл у фл. Калькуляційна одиниця – 1000 упаковок

№ п/п	Статті витрат	Сума, грн
1	Сировина та основні матеріали	90751,00
2	Допоміжні матеріали	15667,00
3	Транспортно-заготівельні витрати	5321,00
4	Електроенергія на технологічні потреби	217,00
	Всього	111956,00
4	Заробітна плата	73590,00
4.1	Основна заробітна плата	45994,00
4.2	Додаткова заробітна плата	27596,00
5	Єдиний соціальний внесок	16190,00
6	Загальновиробничі витрати	137982,00
7	Виробнича собівартість	339718,00
8	Адміністративні витрати	119584,00
9	Витрати на збут	18398,00
10	Інші операційні витрати	39000,00
11	Повна собівартість	516700,00
12	Договірна ціна	620000,00
13	Рентабельність, %	20

Введення в експлуатацію реактору більшої потужності та ємності призведе до дії закону масштабу виробництва. Тобто, загальна сума загальновиробничих витрат буде незмінною, а на 1000 упаковок зменшиться. В той же час збільшаться витрати електроенергії на технологічні потреби.

Порівняльний аналіз собівартості продукції за поточними даними компанії та проектом з переоснащення цеху наведено у табл. 10.9.

										Арк.
										82
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.16.00 000 ПЗ					

Таблиця 10.9 - Аналіз зміни собівартості альбуміну 10%, 50 мл у фл.

Статті витрат	За даними підприємства	За даними проекту	Зміна
Сировина і матеріали	90751,00	90751,00	-
Допоміжні матеріали	15667,00	15667,00	-
Транспортно-заготівельні витрати	5321,00	5321,00	-
Електроенергія на технологічні потреби	198,00	217,00	+19,00
Основна і додаткова заробітна плата	73590,00	73590,00	-
Єдиний соціальний внесок	16190,00	16190,00	-
Загальновиробничі витрати	143482,00	137982,00	-5519,00
Виробнича собівартість	345218,00	339718,00	-5500,00
Адміністративні витрати	119584,00	119584,00	-
Витрати на збут	18398,00	18398,00	-
Інші	39000,00	39000,00	-
Повна собівартість	522200,00	516700,00	-5500,00

З наведених даних видно, що у результаті переоснащення обладнання в цеху виробнича собівартість знизиться на 5500,00 грн., відповідно, повна собівартість також на 5500,00 грн. за 1000 упаковок лікарського засобу.

Прибуток до реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(620000-522200,00)\times 49,0=4792200,00 \text{ грн}$$

Прибуток після реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(620000-516700,00)\times 49,0 = 5061700,00 \text{ грн.}$$

Приріст прибутку

$$5061700-4792200= 269500 \text{ грн}$$

Продуктивність праці до заміни устаткування дорівнює:

$$V_d=620000\times 10,0/25=248000 \text{ грн./чол.}$$

$$V_{\pi} = 620000\times 49,0 / 25 = 1125185 \text{ грн./чол.}$$

										162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
											83
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

Строк окупності дорівнює:

$$T = (350000 \times 0,7) / 269500 = 0,9 \text{ року.}$$

Чистий приведений дохід:

$$NPV = 269500 - 350000 \times 0,7 = 24500 \text{ грн.}$$

Основні техніко-економічних показники проєктованого об'єкту наведені в табл. 10.10.

Техніко-економічні розрахунки переоснащення цеху з виробництва лікарського засобу альбуміну 10%, 50 мл у фл. свідчать про те, що:

- чистий приведений дохід за проєктом складе 24500 грн.
- техніко-економічні заходи окупаються за 0,9 року;
- продуктивність праці підвищиться у 5 разів, як і обсяг виробництва;
- рентабельність продукції складе 18% у порівнянні із 20% до реалізації проєкту.

Таблиця 10.10 - Основні техніко-економічні показники проєктованого об'єкту

№ п/п	Показники	Од. вим.	Діюче виробництво	Проєктоване виробництво
1	2	3	4	5
1	Річний випуск	тис. упак	10,0	49,0
2	Капітальні витрати, пов'язані з впровадженням техніко-економічних заходів з урахуванням частки лікарського засобу	грн.	-	245000
6	Кількість працюючих:	чол.	25	25
7	- основні робітники	чол.	18	18
8	- допоміжні робітники	чол.	7	7
9	Продуктивність праці	грн./чол.	248000	1125185
10	Повна собівартість препарату	грн./тис. уп	522200,00	516700,00

										Арк.
										84
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ

11	Ціна відпускна	грн./тис. уп.	620000,0	620000
12	Прибуток	грн./тис. уп.	97800	103300
13	Рентабельність препарату	%	18	20
14	Чистий приведений ефект	грн.	---	24500
15	Строк окупності проєктованих заходів	рік	---	0,9

Згідно цих даних виробництво лікарського засобу альбуміну 10%, 50 мл у фл. є економічно вигідним.

										Арк.
										85
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.16.00 000 ПЗ					

## ВИСНОВКИ

У роботі проведено маркетингове дослідження розвитку фармацевтичного ринку, у галузі фракціонування компонентів крові, як в Україні так і за кордоном. Проведений аналіз компаній оснащених обладнанням який використовується для фракціонування компонентів крові. До них відноситься Біофарма, найбільша компанія в Україні по виробництву препаратів крові, діяльність

Проведений теоретичний аналіз існуючих на ринку препаратів плазми крові. Проаналізували ріст глобального ринку фракціонування плазми крові з 2019 року який складав 6,6 % що складає 25,4 млрд, та який за прогнозами, збільшиться в 2024 році досягне 34,9 млрд. За прогнозами аналітиків драйвер росту здійснюється завдяки препарату імуноглобуліну, який використовують різних галузях медицини. В 2019 році по виробництву імуноглобуліну займав найбільшу частину ринку фракціонування плазми. Сегмент імуноглобуліну домінує на ринку з 2019 року. Імуноглобулін – найбільш широко використовується у всьому світі. В тому числі призначений для лікування хворих із синдромом Гієна – Бара, дифузні захворювання сполучної тканини та інші. Це збільшує кількість пацієнтів, і це призводить до того, що лікування цих та інших захворювань ( за допомогою препаратів плазми крові) стають одним із основних драйверів збільшення ринку фармацевтичної галузі. Також, о крім виробництва імуноглобуліну, виробництво фактор VIII та альбумін з 2019 домінують на фармацевтичному ринку.

Виявлено що , основними гігантами на ринку фракціонування плазми є такі компанії: CSL (Австралія), Grifols (Іспанія), яка входить до складу компанії Takeda, Octapharma (Швейцарія), Kedrion (Італія), BPL

										Арк.
										86
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата						

162.01.16.00 000 ПЗ



(Великобританія), Sanquin (Нідерланди), та інші. В 2007 році в ТОП – 5 лідерів входили CSL, Baxter, Talecris, Grifols и Octapharma, корті володіли 56 % усього ринку, в 2014 до них приєдналися ще декілька компаній (завдяки злиттю) які збільшили долю фармацевтичного ринку до 72 % (Marketing, Research Bureau, 2013, Research and Markets, 2014).

Проаналізували фізичні та фармацевтичні властивості розчину альбуміну.

Розчин альбуміну відновлює об'єму циркуляції крові при проявах недостатності об'єму і необхідності застосування колоїдів. Розчин альбуміну людини 100 – 125 г/л має відносно низький вміст електролітів. При введенні альбуміну слід регулярно перевіряти електролітний стан пацієнта і вживати необхідних заходів для відновлення та підтримання електролітного балансу.

Технічні розрахунки показали, що використання РС – 250 у виробництві, сприяє збільшенню обсягу виробництва флаконів розчину альбуміну, скороченню строку переробки, та збільшить потужності цеху на 84,5 %.

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						87
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

## ЛІТЕРАТУРА

1. Витяг із статті. Фармацевтична Галузь № 3 з 2019 року. Фракціонування плазми крові; світові тенденції, ринок ситуація в Україні. <https://promoboz.com/ru/archive/2019/3-74-iyun-2019/>.

2. Витяг зі статті. Фармацевтична Галузь № 3 з 2020 року. Фракціонування плазми крові – огляд реалізація проекту. <https://promoboz.com/ru/archive/2019/3-74-iyun-2020/>.

3. Витяг зі статті. Фармацевтична Галузь № 3 з 2020 року. Фільтри та обладнання виробництва корпорації для заводів – фракціонаторів. <https://promoboz.com/ru/journal/2019/3-74-iyun-2019/novosti-farmatsevticheskaya-otrasl-fevral-3-74-2019/>.

4. Компанія Біофарма <https://biopharma.ua/en>.

5. Належна виробнича практика виробництва Лікарських засобів з плазми крові. ГОСТ Р 52249-2004. <https://gmpua.com/World/Ru/GOSTR522492004/gmp14.htm> 1/5.

6. НАСТАНОВА МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. (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) стандартизація Міністерства Охорони Здоров'я України ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ Належна виробнича практика.

7. Київський науково-дослідницький інститут гематології та переливанням крові. Регламент виробництва розчину Альбуміну 5, 10, 20%.

8. НАСТАНОВА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ Належна виробнича практика СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Видання офіційне. Київ. Міністерство Охорони здоров'я України 2016.

					162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
						88
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

9. Черний В.И., Колесников А.Н., Олейников К.Н., Егоров А.А., Белошапка В.А. Рациональная инфузионная терапия. - Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2012. - 182 с.

10. Albumin Market: Global Industry Analysis and Forecast (2022-2029)  
<https://www.maximizemarketresearch.com/market-report/albumin-market/37220/>

11. Albumin Market by Type and Application (2021-2030)  
<https://www.alliedmarketresearch.com/human-albumin-market>

12. Matthew W. Semler, Todd W. Rice. Sepsis Resuscitation Fluid Choice and Dose // Clin. Chest. Med. - 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.01.007>.

13. Payen D. Back to basic physiological questions and consideration of fluids as drugs // BJA. 2014. V. 113, № 50. - P. 732-733.

14. Pinsky M.R. Clinical trials without concept foundation may produce flawed results for the management of fluid therapy in the critically ill // BJA. - 2014. - V. 113, № 5. - P. 737-739.

15. Pharmacopée Européenne (1997). 2ndedn. Part II. Maisonneuve S.A., Sainte Ruffine.

16. Rangunathan K. et al. Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus // BJA. - 2014. - Vol. 113, № 5. - P. 772-783.

17. Strunden M.S, Heckel K., Goetz A.E, Reuter D.A. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies // Ann. Intensive Care. - 2011. -1. - 2. Published online 2011 Mar 21. doi: 10.1186/2110-5820-1-2.

18. Vahanova T., Gerasimchyk P. Clinical Transfusiology, management of blood components and preparations for patients. Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa, 2017, vol. 4, no. 3, pp. 653–660.

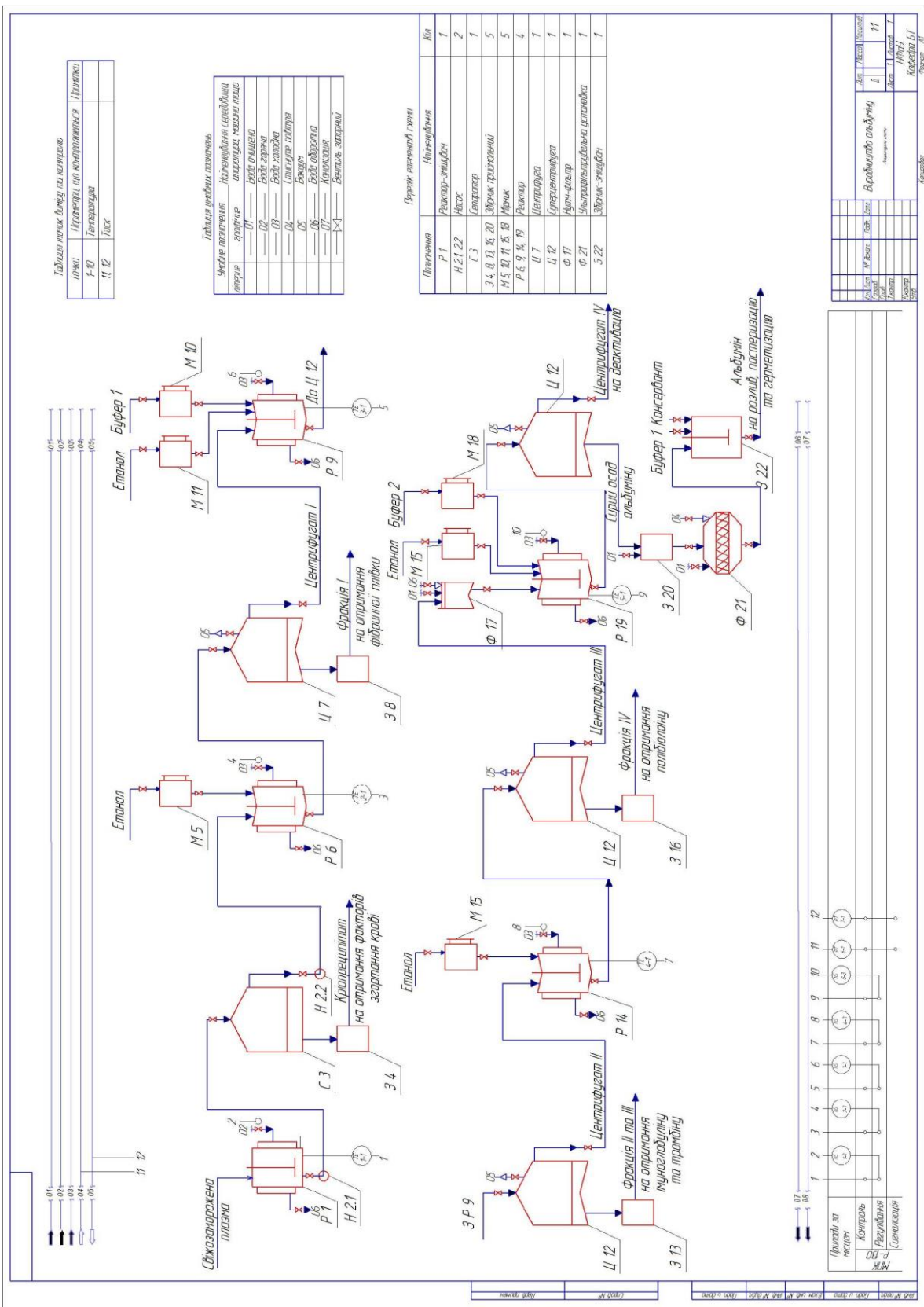
19. Vydyborets S.V. Industrija preparatov plasmy krovi [Industry of blood plasma preparations]. Gematologija. Transfusiologija. Vostochnaja Evropa, 2016, vol. 2, no. 2, pp. 653–660.

										162.01.16.00 000 ПЗ	Арк.
											89
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

20. Yavuz H, Denizli A. Dye affinity hollow fibers for albumin purification. *Macromol Biosci* 2004;4(2):84-91. doi: 10.1002/mabi.200300040.

					<i>162.01.16.00 000 ПЗ</i>	Арк.
						90
<i>Змн.</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>		

# **ДОДАТКИ**



Таблиця показів виміру на контролі

Ізміри	Інструмент	Інтервал
Температура	Термометр	11
Тиск	Манометр	11

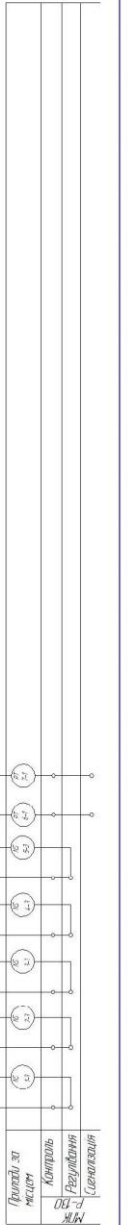
Таблиця умістів пасажів

Уміст пасажів	Назначення
01	Відділення сироватки
02	Відділення масла
03	Відділення паливки
04	Відділення паливки
05	Відділення паливки
06	Відділення паливки
07	Відділення паливки

Перелік елементів ліній

Позначення	Назва	Кількість
P 1	Регулятор-змішувач	1
H 21 22	Насос	2
C 3	Сепаратор	1
3 4, 8, 13, 16, 20	Збірна тарільована	5
M 5, 10, 11, 8, 18	Мотор	5
P 6, 9, 14, 19	Регулятор	4
Ц 7	Центрифуга	1
Ц 12	Центрифуга	1
Ф 17	Відділювач	1
Ф 21	Ультратонкофракційна установка	1
3 22	Збірна тарільована	1

Ізміри	Інструмент	Інтервал
Температура	Термометр	11
Тиск	Манометр	11

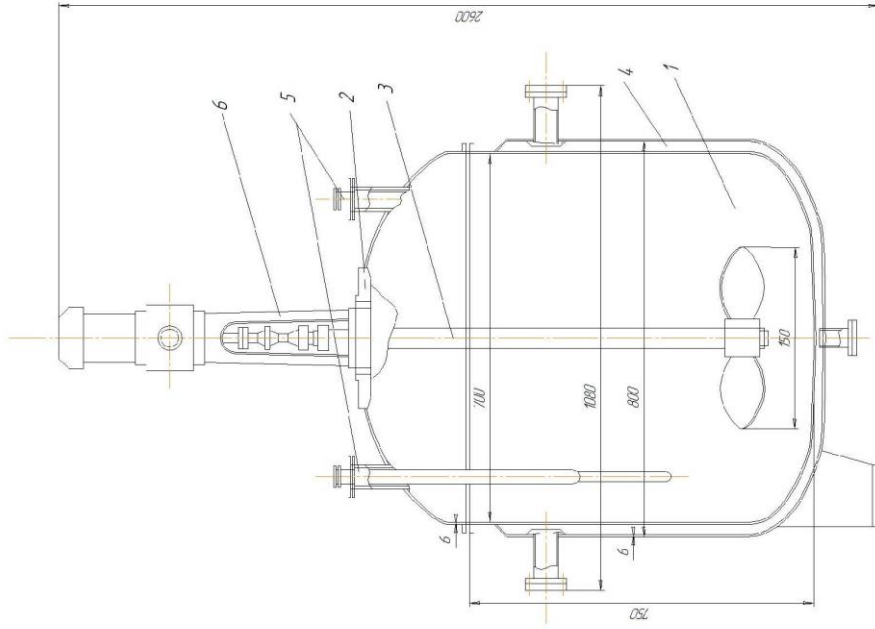
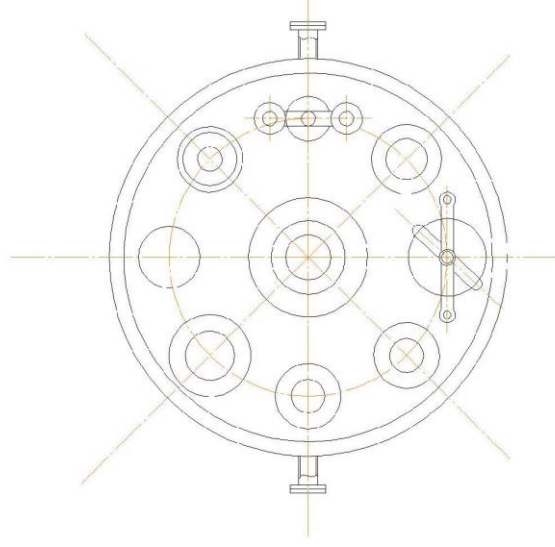


М.К.	Р.В.	І.В.	С.В.
Контроль	Регулювання	Інструмент	Сигналізація

Технічна характеристика  
 Реактор із пропелерною мшалкою. Серійний  
 заводський номер: 0303030303

- 1. Об'єм - 250 л
- 2. Кількість одягів - 53
- 3. Висота - 415 мм

Вигляд зверху



Зона	Поз	Об'єкту	Назва	Кільк.	Примеч.
	1		Корпус	1	
	2		Крилка	1	
	3		Мшалка пропелерна	1	
	4		Рідина	1	
	5		Гвинт	1	
	6		Рігні мшалки	1	

Розробник:	Харків	Львів	Львів	Львів	Львів
Проєктувальник:					
Виконавець:					
Перевірив:					
Сектор:					

Реактор РС-250				
Категорія:	Класифікаційний код:	Об'єкт:	Кільк. оди:	Вартість:
Робочий об'єм:			415	110
Матеріал:				
Розробник:				
Виконавець:				
Перевірив:				
Сектор:				
Категорія:				
Класифікаційний код:				
Об'єкт:				
Кільк. оди:				
Вартість:				

Лист № 01 з 01  
 Титульний лист  
 Титульний лист  
 Титульний лист  
 Титульний лист  
 Титульний лист





**Національний фармацевтичний університет**

Факультет Фармацевтичних технологій та менеджменту  
Кафедра Біотехнології  
Ступінь вищої освіти бакалавр  
Спеціальність 162 Біотехнології та біоінженерія  
Освітня програма Біотехнологія

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**Завідувачка кафедри**

**Біотехнології**

**д. фарм. н., проф.**

**Наталя ХОХЛЕНКОВА**

**« 14 » вересня 2022 року**

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**  
**Альбіні ЯКУШЕВСЬКІЙ**

1. Тема кваліфікаційної роботи Технічне переоснащення виробництва розчину “Альбуміну”

керівник кваліфікаційної роботи Микола РИБАЛКІН, д.фарм. н., доц.

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, науковий ступінь, вчене звання)

затверджений наказом НФаУ від «19» жовтня 2022 року № 230

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи 02.12.2022

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи об'єкт проектування – альбумін, основний апарат – реактор

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) вступ, маркетингові дослідження, аналітичний огляд, характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів, технологічні розрахунки, опис технологічного процесу та схеми виробництва, автоматизація технологічного процесу, контроль якості виробництва, забезпечення якості виробництва, план цеху, економічна частина, висновок, література

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень) апаратурна схема, креслення загального вигляду апарату, план цеху

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Автоматизація технологічного процесу	Олександр МАНСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри ТФП	24.10.2022	25.11.2022
Економічна частина	Ольга ГЛАДКОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри УЗЯФ	24.10.2022	25.11.2022

7. Дата видачі завдання 14 вересня 2022 року

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Робота з літературою	вересень 2022	Виконано
2	Оформлення розрахунково-пояснювальної записки	вересень 2022	Виконано
3	Оформлення графічної частини	листопад 2022	Виконано
4	Здача кваліфікаційної роботи	02 грудня 2022	Виконано

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_ Альбіна ЯКУШЕВСЬКА  
(підпис) (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Микола РИБАЛКІН  
(підпис) (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

**ВИТЯГ з наказу № 230**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 19 жовтня 2022 р.**

**Про затвердження тем кваліфікаційних робіт**

**Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 162 Біотехнології та біоінженерія, освітня програма – Біотехнологія, ступінь вищої освіти – бакалавр, термін навчання – 4 р. 4 міс., заочна форма.**

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Якушевська Альбіна Вадимівна	Технічне переоснащення виробництва розчину "Альбуміну"	Technical re-equipment of the production of "Albumin" solution	Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології, д.фарм.н, доцент Рибалкін М.В.	Доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н, доцент Солдатов Д.П.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Декан факультету  
фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

**ВИСНОВОК**  
**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу**  
**щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі**  
**здобувача вищої освіти**  
№9491447 від «3» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Якушевської Альбіни Вадимівни, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» на тему: «Технічне переоснащення виробництва розчину "Альбуміну"/ Technical re-equipment of the production of "Albumin" solution», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,**  
**професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**31%**  
**19%**

## ВІДГУК

керівника на кваліфікаційну роботу бакалаврського ступеня вищої освіти спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія

Альбіни ЯКУШЕВСЬКОЇ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему: Технічне переоснащення виробництва розчину "Альбуміну"

Актуальність теми Тема виробництва та забезпечення препаратами крові в Україні сьогодні постає особливо гостро та є актуальною. Це можна пов'язати з багатьма факторами. Основними є початок активних бойових дій в Україні, складна соціально-економічна ситуація, спроби запровадження змін до українського законодавства у цій сфері, необхідність реформи Служби крові та ін.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість Препарати людського сироваткового альбуміну посідають провідні позиції серед препаратів крові, що призначаються клініцистами у великих об'ємах, тому вимоги, що висувуються до них та їх виробництва, потребують особливої уваги. У роботі проведено технічне переоснащення виробництва альбуміну, направлене на поліпшення якості кінцевого продукту та зменшення технологічного циклу процесу, за рахунок заміни реактору на стадії підготовки плазми. Окрім автоматизації процесу ця заміна призведе до скорочення часу процесу, зменшенню витрат сировини та підвищенню витрат, що підтверджено техніко-економічними розрахунками.

Оцінка роботи У роботі розглянуті всі необхідні розділи: маркетингові дослідження, аналітичний огляд, опис технологічного процесу; представлені технологічні розрахунки: матеріального балансу, основного та допоміжного обладнання, запропонованого реактора; за всіма вимогами виконанні необхідні креслення: технологічної схеми, апаратурної схеми, плану цеху, загальний вигляд ферменту.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту Робота містить всі необхідні розділи, виконана якісно, відповідно до інженерних та технологічних вимог до кваліфікаційних робіт бакалавра. Дана кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії, а її автор заслуговує присвоєння кваліфікації «бакалавр з біотехнологій та біоінженерії».

Керівник

\_\_\_\_\_ (підпис)

Микола РИБАЛКІН

\_\_\_\_\_ (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

" 28 " листопада 2022 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу Альбіни ЯКУШЕВСЬКОЇ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему Технічне переоснащення виробництва розчину «Альбуміну»

Актуальність теми У 2020 році ринок альбуміну оцінювався в 4 813,5 мільйонів доларів, а до 2030 року він, за оцінками, досягне 8 956,07 мільйонів доларів, зростаючи на 6,4% у середньому з 2021 по 2030 рік. Сироватковий альбумін є найбільш поширеним білком плазми, що становить близько 50 % білка плазми людини. Через важливість препаратів крові для хворих та, відповідно, високий попит на них, тема випускної кваліфікаційної роботи, а саме технічне переоснащення виробництва розчину «Альбумін», є актуальною.

Теоретичний рівень роботи У роботі на достатньо високому теоретичному рівні розглянуто потреби фармацевтичної галузі промисловості у якісних препаратах крові та їх виробництво, проаналізовано технології та обладнання, що використовуються у їхньому виробництві, сировину та допоміжні матеріали, нормативну базу згідно якої сьогодні відбувається виробництво даної групи препаратів в нашій країні.

Пропозиції автора по темі дослідження У кваліфікаційній роботі наведено характеристику препаратів крові, зокрема амльбуміну, сировини, що використовується у виробництві, представлено технологічну та апаратурну схеми із описом технологічного процесу, розраховано технологічне обладнання. У роботі запропоновано впровадити на стадії підготовки плазми реактор більшого об'єму. Технічні розрахунки показали, що використання РСІ – 250 у виробництві, сприяє збільшенню обсягу виробництва флаконів розчину альбуміну, скороченню строку переробки, та збільшить потужності цеху

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість Запропоновані у роботі заходи щодо технічного переоснащення стадії підготовки плазми при виробництві альбуміні актуальні для впровадження на підприємстві та дозволять знизити витрати сировини та часу на відтаювання сировини.

Недоліки роботи Необхідно звернути увагу на оформлення джерел літератури у роботі.

Загальний висновок і оцінка роботи Робота містить всі необхідні розділи, розрахунки та креслення, виконана відповідно до вимог та може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії.

Рецензент доцент Дмитро СОЛДАТОВ

(підпис)

(вчене звання, Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«29» листопада 2022 р.

## ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 5

«30» листопада 2022 року

м. Харків

### Засідання кафедри біотехнології

**Голова:** завідувачка кафедри, доктор фармацевтичних наук, професор Наталя ХОХЛЕНКОВА.

**Секретар:** доцент закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО.

**ПРИСУТНІ:** завідувачка кафедри Наталя ХОХЛЕНКОВА, професор закладу вищої освіти Леонід СТРЕЛЬНИКОВ, професор закладу вищої освіти Оксана СТРИЛЕЦЬ, доцент закладу вищої освіти Ольга КАЛЮЖНАЯ, доцент закладу вищої освіти Микола РИБАЛКІН, доцент закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО, доцент закладу вищої освіти Наталія ДВІНСЬКИХ.

### ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії випускних кваліфікаційних робіт.

### I. СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології і біоінженерія» ОП «Біотехнологія» заочної форми 5 курсу 1 групи Альбіну ЯКУШЕВСЬКУ з доповіддю на тему «Технічне переоснащення виробництва розчину “Альбуміну”» (керівник доцент закладу вищої освіти Микола РИБАЛКІН).

### УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

#### Голова

завідувачка кафедри,  
доктор фармацевтичних наук,  
професор

Наталя ХОХЛЕНКОВА

(підпис)

#### Секретар

доцент закладу вищої освіти \_\_\_\_\_ Юлія АЗАРЕНКО

(підпис)

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ПОДАННЯ  
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ  
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Альбіна ЯКУШЕВСЬКА  
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

до захисту кваліфікаційної роботи  
за галуззю знань 16 Хімічна та біоінженерія  
спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія  
Освітньою програмою Біотехнологія  
на тему: «Технічне переоснащення виробництва розчину “Альбуміну”»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ Наталія ЖИВОРА

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Альбіна ЯКУШЕВСЬКА рекомендується до захисту в  
Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему: «Технічне переоснащення  
виробництва розчину “Альбуміну”»

Керівник кваліфікаційної роботи \_\_\_\_\_ Микола РИБАЛКІН

“28” листопада 2022 року

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Альбіна ЯКУШЕВСЬКА  
допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри біотехнології \_\_\_\_\_ Наталія ХОХЛЕНКОВА

“30” листопада 2022 року



Кваліфікаційну роботу захищено  
у Екзаменаційній комісії  
« 07 » грудня 2022 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_  
Голова Екзаменаційної комісії,  
доктор біологічних наук  
\_\_\_\_\_ / Ігор ТРУТАЄВ /