Ф А2.2.1-32-367

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему**: «ТЕХНІЧНЕ ПЕРЕОСНАЩЕННЯ ВИРОБНИЦТВА РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ «ЕНКАД-БІОЛІК»**

Виконав : здобувач вищої освіти 5 курсу, групи БТб18(4,4з)-01а
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія
Наталія ВЕРЕЩАК
Керівник: Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології, к.фарм.н, с.н.с. Наталія ДВІНСЬКИХ
Рецензент: Доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н., доцент Ірина САЙКО

Харків – 2022 рік

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі, присвяченій переоснащенню технологічного процесу виробництва препарату «Енкад», розчину для ін’єкцій 3,5 %, запропоноване удосконалення виробництва шляхом введення до апаратурної схеми сучасного реактору типу STS-300 на операції етанольного осадження, що дозволить виключити ручну працю, зменшити технологічні втрати, отримати більший об’єм напівпродукту з кращою якістю. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, десяти розділів, графічних матеріалів, висновку, списку використаної літератури із 22 найменувань та додатків. Загальний обсяг роботи - 92 сторінок, 10 рисунків, 20 таблиць, 3 креслень формату А1.

Ключові слова: дріжджовий гідролізат, енкад, кислота мигдальна, ультрафільтрація, панкреатична рибонуклеаза, реактор для осадження.

ANNOTATION

In the qualification work, dedicated to the re-equipment of the technological process of the production of the drug "Enkad", a solution for injections of 3.5%, it is proposed to improve the production by introducing into the equipment scheme of a modern reactor of the STS-300 type for ethanol precipitation operations, which will allow to eliminate manual labor, reduce technological losses, get a larger volume of semi-finished products with better quality. The qualification work consists of an introduction, ten chapters, graphical materials, a conclusion, a list of used literature from 22 items and appendices. The total volume of work is 92 pages, 10 figures, 20 tables, 3 A1 format drawings.

Key words: yeast hydrolyzate, encad, mandelic acid, ultrafiltration, pancreatic ribonuclease, precipitation reactor.

Найменування виробу, об'єкту	Найменування документу	Формат	Кількість листів	Примітка
	Документація загальна			
	Завдання	А4	1	
	Пояснювальна записка	А4	92	
	Конструкторські документи			
Виробництво розчину для	Технологічна схема	А1	1	
ін'єкцій «Енкад-Біолік»				
Те ж	Апаратурна схема	А1	1	
Реактор для осадження	Креслення загального вигляду	А1	1	
енкаду STS-300	апарату			
	Проектна документація для			
	будівництва			
Цех з виробництва	План цеху	А1	1	
розчинів для ін'єкцій				
	Плакати			
Економічна частина	Таблиця	А1	1	

Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата	162.01.01.00 000 ВР			
Розроб.		Верещак Н.В.			Виробництво розчину для ін'єкцій «Енкад-Біолік»	Лит	Арк	Аркушів
Перев.		Двінських Н.В.					1	1
Н. контр.					Відомість роботи	НФаУ кафедра БТ		
Утв.		Хохленкова Н.В.						

ЗМІСТ

Вступ……...……..… 3

1 Маркетингові дослідження…..…..……..…… 6

2 Аналітичний огляд…….……..…. 11

3 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів……..….……. 24

4 Технологічні розрахунки…….……...…. 29

5 Схеми виробництва та опис технологічного процесу…….. 42

6 Контроль якості виробництва …….…… 65

7 Автоматизація технологічного процесу …….……..……..…. 70

8 Забезпечення якості виробництва згідно вимог GMP…..…….. 72

9 План цеху із компонуванням обладнання……...…. 77

10 Економічна частина…….……. 79

Висновок……..… 88

Література…….…..…… 89

ВСТУП

Актуальність теми. Дріжджова РНК, її гідролізати, компоненти нуклеїнових кислот та їх похідні широко використовуються у виробництві продуктів медичного, а також ветеринарного та харчового призначення. Натрію нуклеїнат (натрієва сіль РНК) є імуномодулятором природного походження з вираженими стимулюючими властивостями та широким спектром біологічної активності. Його отримують з монокультури пекарських дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* шляхом гідролізу біомаси та подальшого очищення.

Препарати на основі сполук нуклеїнової природи знаходять широке застосування як лікарські засоби (ЛЗ). Відомий вітчизняний препарат «Енкад» у вигляді розчину для парентерального застосування в ампулах (випускає АТ «Біолік», м. Харків), який є панкреатичним гідролізатом РНК, в складі якого суміш олігорибонуклеотидів і піримідинових нуклеозид-3'-фосфатів. Препарат регулює обмін нуклеотидів у тканинах, має імуномодулюючі властивості, сприяє покращенню функцій клітинних мембран, проведенню імпульсу по рухових нервах, зменшенню міодистрофічних процесів та оптимізації біоенергетики м'язів. Відома клінічна ефективність препарату при низці інших соціально значущих захворювань (виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, псоріаз, розсіяний склероз тощо).

Однак, цей препарат поставляється на ринок України в обмежених кількостях, які не задовольняють його потреби.

Субстанцію для виготовлення препарату Енкад раніше отримували шляхом ферментативного гідролізу РНК із дріжджів *Torula* панкреатичною рибонуклеазою крупного рогатого скота. У сучасних літературних джерелах пропонують способи отримання нуклеотидного препарату на основі хлібопекарних дрожей *Saccharomyces cerevisiae*, широко використовуваних у виробництві спиртової та хлібопекарної продукції. У цьому випадку хлібопекарні дріжджі, які є вторинною сировиною, могли б служити

доступним джерелом загального пулу дріжджових РНК в умовах комплексної переробки біомаси мікробіологічного виробництва. [1, 3, 7, 8].

Роботу з високополімерними РНК зазвичай проводять у присутності інгібіторів нуклеаз. Але не всі такі речовини можна вводити до складу лікарських препаратів.

Отже, сучасні проблеми з забезпеченням населення лікарськими препаратами вітчизняного виробництва, зокрема «Енкаду», вимагають уваги та проведення робіт з удосконалення технологій шляхом використання дешевої і доступної сировини, використання оптимальних додаткових речовин для контролю гідролітичних процесів та підвищення технічного рівня обладнання підприємств, які забезпечать необхідні обсяги виробництва. Це доводить актуальність обраної теми.

Метою роботи є аналіз технологій промислового виробництва препаратів на основі гідролізатів нуклеїнових кислот та удосконалення виробництва препарату «Енкад» шляхом застосування кислоти мигдальної для збільшення виходу субстанції енкаду, оновлення апаратурного забезпечення операції осадження з метою отримання готового ЛЗ більш високої якості та в більшій кількості.

Для досягнення мети були сформульовані такі ***завдання:***

- проаналізувати асортимент та насиченість ринку препаратами на основі гідролізатів РНК;
- розглянути способи отримання гідролізатів дріжджової РНК, особливості ферментативного гідролізу, індуктори та інгібітори;
- проаналізувати можливі сировинні джерела для виробництва та спектр необхідних реактивів та допоміжних речовин;
- проаналізувати технологічні прийоми очистки та концентрування продуктів гідролізу РНК та запропонувати оптимальні;
- виявити недоліки виробничого технологічного процесу та на основі огляду ринку обладнання запропонувати технічне рішення проблеми;
- провести техніко-економічні розрахунки для підтвердження доцільності

нововведень.

Об'єктом роботи є субстанція енкаду, яка є панкреатичним гідролізатом дріжджової РНК та лікарський препарат у формі розчину для ін'єкцій на його основі, що виробляється на вітчизняному підприємстві АТ «Біолік».

Предметом роботи є вивчення технології отримання панкреатичного гідролізату дріжджової РНК, способів його очистки та отримання стерильної лікарської форми та удосконалення виробництва за рахунок впровадження оптимальних технологічних та сучасних технічних рішень.

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

Практичне значення отриманних результатів. Аналіз досліджень щодо застосування в технологічному процесі інгібітору рибонуклеаз - мигдальної кислоти - забезпечує збільшення виходу та дозволяє підвищити стабільність готового продукту.

Скринінг пропозицій ринку обладнання для біофармацевтичних виробництв виявив можливість використання для етанольного осадження напівпродукту реактору, що дозволить проводити осадження енкаду в автоматичному режимі, повністю контролювати процес за необхідними параметрами у відповідності з вимогами GMP, виключити ручну малопродуктивну працю, зменшити технологічні втрати та ризик відхилень від параметрів процесу, підвищити рівень безпеки праці, отримати більший об'єм напівпродукту з кращою якістю.

1 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

З економічної та екологічної точок зору, дріжджі є найкращими продуцентами білкових і біологічно активних речовин (БАР). Їх перевага полягає, перш за все, в «технологічності», тому що дріжджі можна культивувати в промислових умовах без особливих складнощів. Дріжджі характеризуються високою швидкістю росту, стійкістю до сторонньої мікрофлори, здатні засвоювати багато джерел живлення, легко відокремлюються від культуральної рідини, не забруднюють повітря спорами. Клітини дріжджів містять до 25% сухих речовин. Найбільш цінний компонент дріжджовий біомаси - білок, який за складом амінокислот перевершує білок зерна злакових культур і, лише трохи, поступається білкам молока і рибного борошна.

Висушені пивні дріжджі використовують для виробництва лікарських препаратів і добавок дієтичних (ДД). Тривалий час випускався препарат висушених дріжджів «Гефефитин» як загальнозміцнюючий лікарський засіб. Рідкі пивні дріжджі традиційно прописували ослабленим особам з алергічними захворюваннями і т. д. [1]

Існує ряд препаратів на основі *Saccharomyces boulardii,* що підтримують і поновлюють флору шлунково-кишкового тракту як пробіотики. Відомо, що *S. boulardii* знімає симптоми гострої діареї у дітей, знижує ризик виникнення різних видів діареї у дорослих, запобігає реінфекції *Clostridium difficile*, знижує частоту скорочень мускулатури кишечника у хворих на синдром подразненого кишечника.

Дріжджова РНК, її гідролізати, і навіть компоненти нуклеїнових кислот та його похідні широко використовують у виробництві, передусім, продуктів харчового, ветеринарного і медичного призначення [1, 2].

У цю групу входять препарати: натрію нуклеїнат, деринат, зимозан, полудан, ридостин. Усі препарати групи нуклеїнових кислот – сильні індуктори інтерферону. Водночас препарати нуклеїнових кислот, що містять

попередники ДНК та РНК, індукують рост та розмноження клітин (наприклад, натрію нуклеїнат здатний стимулювати рост та розмноження бактерій).

Основний фармакологічний ефект нуклеїнових кислот – це стимуляція лейкопоезу, процесів регенерації та репарації, функціональної активності практично всіх клітин імунної системи. [3]

Наприклад, для збереження чисельності цінних промислових порід риб, яка скорочується через складну екологічну обстановку, відоме застосування препаратів на основі панкреатичного гідролізату дріжджової РНК (енкад) у якості імуномодулятора. При вивченні впливу стресових факторів на розвиток осетрових риб було відзначено підвищення адаптаційних можливостей після введення енкаду та запропоновано у такий спосіб захист їх личинок від екстремальних впливів [4].

Визначальною фармакологічною властивістю солей нуклеїнової кислоти є стимуляція лейкопоезу, процесів регенерації та репарації, функціональної активності імунокомпетентних клітин та загалом імунної системи. Після парентерального застосування препарату енкаду у тварин та птиці вже за чотири години проявляється стійкість до інфекцій, яка зберігається протягом 3–4 діб. При подальшому введенні захисні властивості організму посилюються, і при вторинному контакті з збудником специфічний захист підвищується. Такі властивості натрію нуклеїнату показують можливість і доцільність застосування препарату для корекції імунітету при профілактиці та лікуванні інфекційних та інвазійних захворювань тварин і птиці, що найчастіше зустрічаються, особливо при блискавичній і гострій течії хвороби. Застосування натрію нуклеїнату перед вакцинацією підвищує імуногенні властивості вакцин, при цьому стимулюється імунна відповідь тварин та птиці, за рахунок чого формується напружений імунітет та підвищується ефективність вакцинації. [4, 5].

Препарати на основі сполук нуклеїнової природи знаходять широке застосування як лікарські засоби. Препарат, відомий під назвою «Енкад»,

являє собою панкреатичний гідролізат РНК, в складі якого суміш олігорибонуклеотидів і піримідинових нуклеозид-3'-фосфатів. Препарат регулює обмін нуклеотидів у тканинах, має імуномодулюючі властивості, сприяє покращенню функцій клітинних мембран, проведенню імпульсу по рухових нервах, зменшенню міодистрофічних процесів та оптимізації біоенергетики м'язів. [3, 6, 7].

Препарат застосовується для лікування спадкових тапеторетинальних абіотрофій – захворювань, що призводять до слабобачення та сліпоти. Дотепер не існує ефективних методів лікування цієї групи хвороб у світі. Препарат також дозволений до застосування при хворобі Шегрена, при дегенеративних захворюваннях нервово-м'язової системи спадкових формах міопатів (ранні стадії), уродженому та набутому міопатичному синдромі, різних формах невральних абіотрофій, наслідках нейроінфекцій, спинальних аміотрофіях. Показано клінічну ефективність застосування препарату Енкад при низці інших соціально значущих захворювань (виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, псоріаз, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз) [1, 6, 7].

Лікарський засіб регулює обмін нуклеотидів у тканинах, має імуномодулюючі властивості, сприяє поліпшенню функцій клітинних мембран, біоенергетики м’язів, зменшенню міодистрофічних процесів, проведенню імпульсу по рухових нервах.

Перелічені різнопланові властивості сполук нуклеїнової природи обумовлюють широкий спектр фармакологічної активності препаратів на їх основі. Вони надають при різних шляхах введення настільки ж різноманітні фармакотерапевтичні ефекти при різних захворюваннях людини. Прикладом можуть служити дані останніх років про кардіопротекторну дію 3% ін’єкційного розчину дріжджової РНК, що представляє собою гомогенну низькомолекулярну РНК з молекулярною масою близько 7000 Da. Результати отримані на моделі індукованого інфаркту міокарда у щурів. Використання препарату з РНК призводить до нормалізації в крові маркерів кардіоцітолізу.

Кардіопротекторна дія дріжджової РНК реалізується, на думку авторів, за рахунок властивих для неї мембраностабілізуючих, антиоксидантних та енергозберігаючих ефектів. До теперішнього часу створені імуномодулятори, інгібітори ферментів, препарати для спрямованого мутагенезу, противірусні та протипухлинні препарати на основі інтерферуючих РНК. [1, 3, 6].

Субстанцію для виготовлення препарату Енкад раніше виробляли за технологією ферментативного гідролізу РНК із дріжджів Torula панкреатичною рибонуклеазою крупного рогатого скота (ВФС 42-1758-87). У сучасних літературних джерелах пропонують способи отримання нуклеотидного препарату на основі хлібопекарних дрожей *Saccharomyces cerevisiae*, широко використовуваних у виробництві спиртової та хлібопекарної продукції. У цьому випадку хлібопекарні дріжджі, які є вторинною сировиною, могли б служити доступним джерелом загального пулу дріжджових РНК в умовах комплексної переробки біомаси мікробіологічного виробництва. [1, 3, 7, 8].

Раніше суха субстанція панкреатичного гідролізату РНК випускалася на підприємстві НПО «Біолар» (м. Олайне, Латвія) при використанні в якості сировини РНК дріжджів роду *Torula* (в сучасній номенклатурі *Candida utilis*). Лікарська форма препарату на основі цієї субстанції, що випускається на АТ «Біолік» (м. Харків), поставляється на фармацевтичний ринок країни в обмежених кількостях, що не повністю задовольняють потреби споживачів.

Найбільш перспективним сировиною отримання РНК в даний час є хлібопекарські дріжджі *Saccharomyces cerevisiae*, які не вимагають організації спеціального виробництва, так як виробляються промисловістю в більших об’ємах. В 2017-2021 рр. найбільшу кількість у продажу дріжджів хлібопекарних займала пресована продукція, що забезпечує близько 87% обороту ринку. У 2018 році тільки компанія «Балекс» виробляла до 12 тис. т дріжджів [8].

У зв'язку з цим проведення модернізації виробництва субстанції енкад та лікарського засобу у вигляді розчину для ін’єкцій є актуальною. Сучасні

потреби в лікарських препаратах вітчизняного виробництва вимагають розробки технологій на основі дешевої і доступної сировини в умовах комплексної переробки біомаси мікробіологічного виробництва.

2 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

2.1 Будова нуклеїнових кислот

Загальну будову нуклеїнових кислот чітко доведено. Вони складаються з нуклеотидів. Нуклеотид в свою чергу складається з азотистої основи, моносахариду (рибози або дезоксирибози) та фосфорної кислоти. Будову та складові нуклеотиду наведені на рис. 2.1.

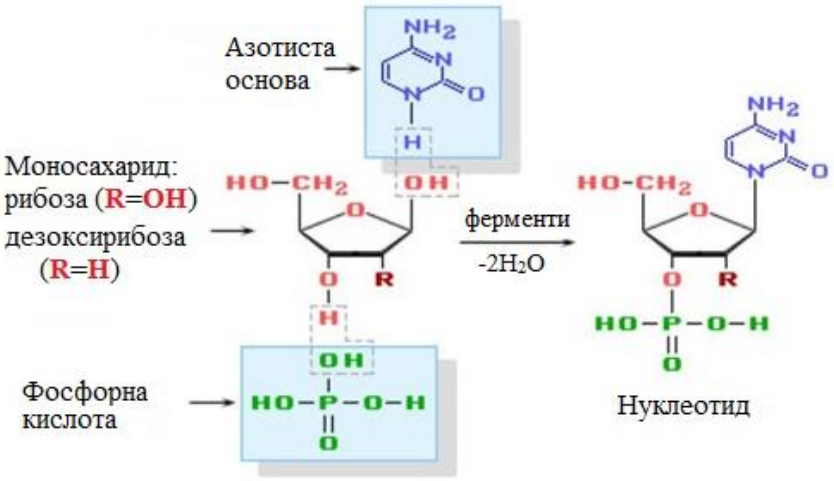
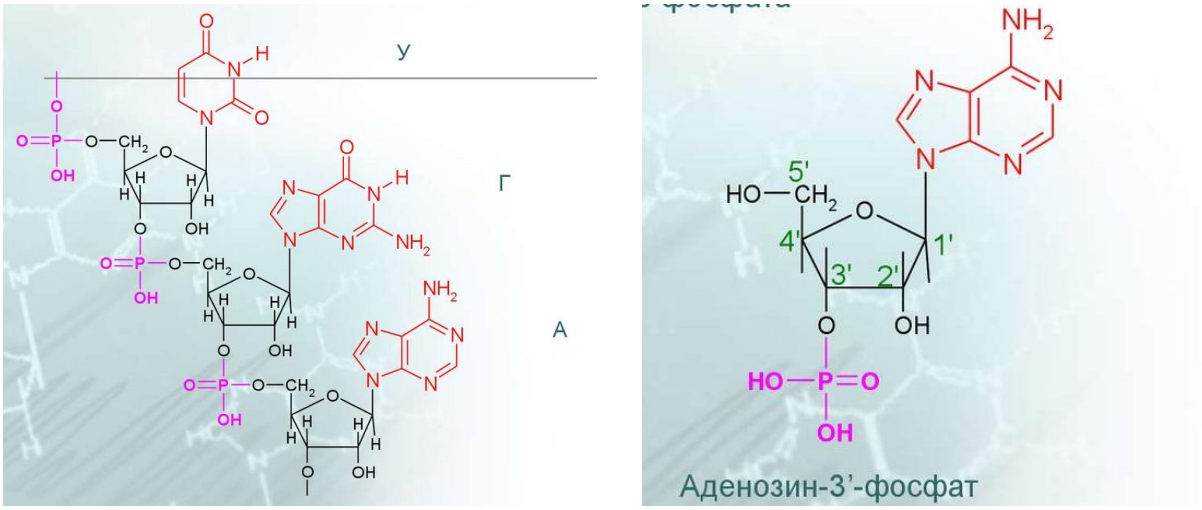


Рис. 2.1. Будова та складові нуклеотиду.

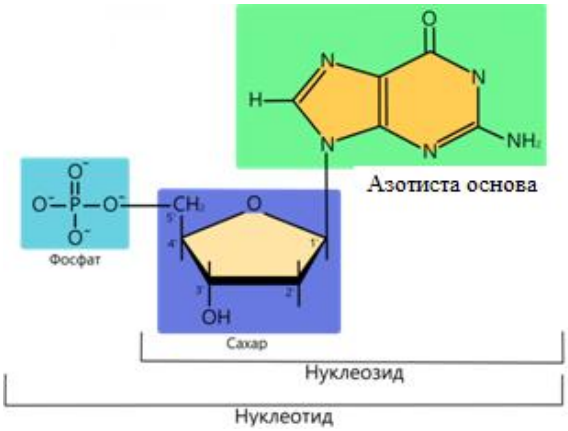
Місце зв'язку рибози з фосфорною кислотою встановлено за допомогою вибіркового гідролізу. При цьому в залежності від природи ферменту отримують нуклеозид-5-монофосфат, або нуклеозид-3,5-дифосфат, або нуклеозид-3-монофосфат, що свідчить про те, що залишки рибози пов'язані в нуклеїнових кислотах фосфорною кислотою в положенні 3 або 5. Природу основ встановлено шляхом їх ідентифікації в продуктах гідролізу нуклеотидів. Нарешті, нуклеїнові кислоти титруються як одноосновні кислоти. Це вказує на те, що дві гідроксильні групи фосфорної кислоти пов'язані з двома залишками рибози (рис. 2.2, А).

Нуклеотиди можуть бути отримані при неповному гідролізі нуклеїнових кислот. Молекула нуклеотиду складається з однієї молекули азотистої основи, однієї молекули пентози та однієї або кількох (2 або 3) молекул фосфорної кислоти. Остаток фосфорної кислоти пов'язаний з 3-м

або 5-м атомом вуглецю моносахариду, а остаток азотистої основи – з 1-м атомом вуглецю моносахариди (рис. 2.2, Б).



А Б



В

Рис. 2.2. Будова рибонуклеїнової кислоти (А), пуринового нуклеозид-3'-фосфату (Б) та пуринового нуклеозид-5'-фосфату (В).

Дріжджова рибонуклеїнова кислота (РНК) являє собою суміш полінуклеотидів різних молекулярних мас та включає в себе мРНК, рРНК, тРНК, а також ряд незначних компонентів і, ймовірно, фрагменти перелічених сполук різної довжини.

2.2 Використання дріжджової РНК в медицині та ветеринарії

Існує препарат високополімерної дріжджової РНК з фірмовою назвою «Полірибонат». Він біологічно активний − наприклад, є специфічним стимулятором біосинтезу білка в кровотворних та імунокомпетентних органах [3, 5, 7, 9]. Цей препарат має противірусні властивості, стимулює

гемопоез, є імуномодулятором і адювантом; останнім часом широко використовується у ветеринарії [5].

Натрієва соль низькополімерної дріжджової РНК – «Нуклеїнат натрію» − давно застосовується в медицині при лікуванні великого кола захворювань [3, 5, 7, 9]. Однак цей препарат вводиться пацієнтам у грамових кількостях завжди перорально і механізм його дії включає, швидше всього, поставку мономерів для синтезу ендогенних нуклеїнових кислот [5].

Механізм дії високополімерної дріжджової РНК принципово інший. Вона набагато менш токсична, чим низькополімерна, і вводиться тваринам в міліграмових кількостях шляхом внутрішньовенних ін'єкцій, що призводить до виборчої індукції синтезу деяких білків, наприклад, гемоглобіну [5].

Нуклеїнат натрію знаходить застосування в медицині при лікуванні широкого кола захворювань, а технічний продукт (РНК-концентрат) – у виробництві мононуклеотидів. При цьому основні суб’єкти у вигляді нуклеотидів і 5’-мононуклеотидів, що визначають структуру РНК і містять основи (аденін, гуанін, цитозин і урацил), мають самостійне значення і можуть використовуватися для виробництва лікарських препаратів. Крім вищевказаних сполук представляють інтерес деякі основи нуклеїнових кислот, що застосовуються в сучасній біотехнології у вигляді ростових факторів (аденін і його продуктивний кінетин) або в технологіях тонкого органічного синтезу при отриманні фармакопейних препаратів (наприклад, ацикловіра на основі гуаніну). [3, 5, 7, 9]

Крім індивідуальних сполук, одержуваних на основі продуктів гідролізу РНК, важливе значення має препарат, який є панкреатичним гіролізатом РНК медичного призначення та містить суміш олігонуклеотидів (моно-, ді-, три- і тетра-).

Він відомий під комерційною назвою «Енкад» і був створений наприкінці 1970-х років для лікування спадкових тапеторетинальних абіотрофій – захворювань, що призводять до слабобачення та сліпоти. Поширеність цього захворювання досить велика і становить від 02 до 5 осіб

на 1000 осіб. До цього часу не існує методів та засобів лікування цієї групи хвороб у світі. Промисловий випуск субстанції препарату був налагоджений на НВО «Біолар» (м. Олайне), а лікарської форми (у вигляді 3,5% розчину в 0,6% NaCl) — на Харківському підприємстві з виробництва бактерійних препаратів (нині АТ «Біолік»).

Надалі область застосування препарату була суттєво розширена, і в даний час препарат дозволений для медичного застосування для лікування хвороби Шегрена, а також при дегенеративних захворюваннях нервово-м'язової системи: спадкових формах міопатів та набутому міопатичному синдромі, різних формах невральних аміотрофій, наслідках нейроінфекцій. Хороший ефект від застосування препарату відмічено також при лікуванні таких тяжких захворювань, як міодистрофія Дюшена, бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз. Крім того, препарат має репаративний ефект, що дає можливість використовувати його при загоєнні ран, ранових та виразкових процесах, опіковій хворобі.

Надалі передбачається розширити сферу застосування препарату на імунодефіцити різного походження (у тому числі СНІД), а також на інфаркти міокарда та навантаження серця різної природи. Дослідження показали, що в ряді випадків застосування препарату «Енкад» має більший позитивний ефект, ніж застосування індивідуальних нуклеотидів і нуклеозидів.

2.3 Способи отримання гідролізатів дріжджової РНК. Особливості ферментативного гідролізу

Нуклеїнові кислоти здатні гідролізуватися за трьома механізмами: у кислому і лужному середовищі, а також у присутності ферментів.

У першому випадку гідроліз відбувається частково і вибірково. Так, наприклад, при гідролізі ДНК відбувається розрив зв'язків між пуриновими основами і моносахаридом дезоксирибозой і утворюється ДНК, у складі якої немає пуринових основ.

У лужному середовищі нуклеїнові кислоти гідролізуються повністю, але в кілька етапів: нуклеотиди → нуклеозиди → азотисті основи, моносахарид і ортофосфорна кислота. [3, 5, 7, 9]

Ферментативний гідроліз протікає під дією спеціальних ензимів – нуклеаз. Проходить розрив конкретних хімічних зв'язків - фосфодіефірних. Деякі з нуклеаз (РНК-ази) активні виключно по відношенню до РНК, інші – (ДНК-ази) - діють на ДНК. Є також група, так звані неспецифічні нуклеази, які виявляють активність щодо як РНК, так і ДНК.

Серед причин, що привертають увагу до вивчення нуклеаз і умов ферментативного гідролізу нуклеїнових кислот, слід вказати на перспективність використання нуклеаз:

- при отриманні нуклеотидів і нуклеозидів;
- в якості фармацевтичних препаратів, в тому числі, і противірусних;
- як інструменти дослідження структури ДНК, створення рекомбінантних молекул, вивченні генетичного матеріалу, в тому числі геномної дактилоскопії;
- для видалення домішок РНК з препаратів ДНК і навпаки;
- для використання в якості об'єктів вивчення структурно-функціональних зв'язків в хімії білка;
- для активації реакцій клітинного і гуморального імунітету. [3, 5]

Принципи, за якими класифікують нуклеази, пов'язані з трьома їх головними властивостями:

- *субстратна специфічність*, яка визначає їх здатність розпізнавати у вигляді субстратів або РНК, або ДНК, або обидві нуклеїнові кислоти;
- *спосіб атаки субстрату*, який дозволяє розрізняти ендонуклеази (ферменти, що розщеплюють зв'язки всередині полімерного ланцюга) від екзонуклеаз, які послідовно відщеплюють нуклеотиди з одного з кінців ланцюга;

- *спосіб розриву фосфодіефірного зв'язку* - гідроліз зв'язку між 5'-ОН- група та фосфатом або зв'язку між 3'-ОН-групою та фосфатом з утворенням продуктів, що несуть відповідно 3'- або 5'-кінцеві фосфатні групи.

Для характеристики дії нуклеаз залучають і інші критерії:

- *відношення до вторинної структури субстрату*. За цією ознакою ДНК-ази поділяють на ферменти, що розщеплюють дволанцюгову, одноланцюгову або обидві зазначені форми ДНК;
- *здатність розщеплювати ДНК по одно- або двоударному механізму*, розриваючи обидва ланцюги полімеру в одній і тій же ділянці або роблять хаотичні поодинокі розриви;
- *специфічність до азотистих основ* у фосфодіефірного зв'язку, який гідролізується. Цей критерій, введений після виявлення специфічності панкреатичної РНК-ази до ділянок РНК, що містять піримідини, виправдовує себе по відношенню до деяких РНК-аз і особливо рестрикційним ендоДНК-азам;
- *специфічність до певних нуклеотидних послідовностей* (так звані рестриктази).

Механізм розриву фосфодіефірних зв'язків ендонуклеазами в молекулах нуклеїнових кислот може бути різним. Деякі з них (так звані циклізуючі) спочатку виступають як трансферази, утворюючи за місцем майбутнього розриву циклофосфати, а потім як гідролази, гідролізуючи циклічні (2', 3')-фосфодіефірні зв'язки утворених на першому етапі проміжних продуктів. Ця властивість властива РНК-азам, фрагментуючим РНК на олігонуклеотиди, що несуть фосфат в положенні 3'.

Інші ендонуклеази поводяться як справжні гідролази, одноактно гідролізуючи міжнуклеотидні зв'язки нуклеїнових кислот. До них відносяться всі ДНК-ази, а також ферменти, що деградують РНК на олігонуклеотиди з кінцевим 5'-фосфатом. Гідролазами є також всі екзонуклеази.

ДНК-ази поділяються на ДНК-ази I, продукти яких несуть фосфат на 5'-кінці ланцюга, і ДНК-ази II, що утворюють олігонуклеотиди з кінцевою фосфатною групою в положенні 3'.

Наприклад, ферментативний гідроліз, заснований на гідролітичному розщепленні молекул РНК під дією панкреатичної рибонуклеази великої рогатої худоби (ВРХ), розділяє РНК на моно- і олігонуклеотиди. При цьому необхідно враховувати особливості активного центру рибонуклеази, зв'язуючого частини молекули РНК, що містять у своєму складі піримидинові (цитидилові та уридилові) нуклеотидні залишки, причому їх парні поєднання з нуклеотидними залишками А, Г, Ц і У атакуються в пропорціях 3000 : 500 : 240 : 27, і відбувається утворення різних по довжині олігонуклеотидів (до 10-12 основ), а також низькомолекулярних продуктів гідролізу – пуринових і піримідинових нуклеозидмонофосфатів, що утворюють низькомолекулярну фракцію (НМФ) панкреатичного гідролізату. Низькомолекулярні продукти більш глибокого гідролізу (із-за можливої присутності посторонньої ферментативної активності) утворюють низькомолекулярні компоненти (НМК) гідролізату [10, 11].

В процесі гідролізу полірибонуклеотидів вміст нуклеїнових кислот у ВМФ і НМФ змінюється. Типова крива гідролізу дріжджової РНК панкреатичної рибонуклеазой ВРХ представлена на рис. 2.3.

Основними фізико-хімічними характеристиками панкреатичного гідролізату, які мають велике значення для його лікувальних властивостей та впливають на якість препарату, які визначають його справжність та чистоту, є такі показники як співвідношення максимального і мінімального поглинання $A^{260/230}$ і співвідношення поглинання $A^{260/280}$, які залежать від вмісту НМ компонентів продуктів гідролізу та можливих білкових домішок. З літератури відомо, що препарат повинен задовольняти певним показникам якості $A^{260/230}$ = 2,5-4,5, $A^{260/280}$ = 1,5-1,74 при концентрації нуклеїнових компонентів – 35 г/л. Далі, значення поглинання при довжині хвилі 400 нм не повинно перевищувати 0,5, а при довжині хвилі 520 нм — 0,1 при той же

концентрації нуклеїнових компонентів. Ці показники характеризують наявність домішок, які можуть виявити токсичну дію.

Важливим також є вміст низькомолекулярних компонентів (НМК), який має бути до 25%.

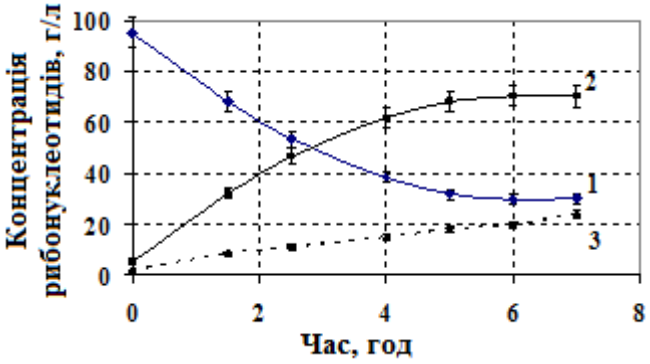


Рис. 2.3. Крива гідролізу дріжджової РНК панкреатичною рибонуклеазою ВРХ, де 1, 2 і 3 – зміна концентрації ВМФ, НМФ і НМК, відповідно. Умови: концентрація рибонуклеотидов – 100 г/л, концентрація ферменту – 2,0 тис. од/мл, температура 65 ºС, pH 5,5.

Роботу з високополімерними РНК зазвичай проводять у присутності інгібіторів нуклеаз, наприклад, діетилпірокарбонату (ДПК) у вигляді 0,1%-го розчину при кип’ятінні протягом 2 годин або 37%-го розчину ДПК при замочуванні на ніч. Обробка фенолом також інактивує нуклеази [10]. Для рибонуклеази виявлено широкий ряд інгібіторів, таких як природні білкові сполуки або полівінілсульфат; активність рибонуклеази ефективно інгібується комплексами нуклеозиду з оксованадатами.

Але такі речовини не можна вводити до складу лікарських препаратів.

Зусиллями вчених було знайдено спосіб зниження вмісту в пермеаті НМК, які є спирторозчинними та знижують вихід цільового продукту. Для цього на стадії ультрафільтрації додають до розчину L-мигдальну кислоту (α-гідрокси-фенілоцтова кислота), інгібітора нуклеаз мікроорганізмів, широко відомого і застосовуваного в промисловості у виробництві РНК. Здатність інгібувати рибонуклеази має досить великий ряд речовин [10], але перевага мигдальної кислоти полягає в тому, що вона не погіршує якість готового продукту, так як сама є лікарським препаратом [12].

Відомі в літературі дані, які доводять, що введення в гідролізат мигдальної кислоти в кількості 0,15 мг/л призводить до повного інгібування паразитарних рибонуклеаз, а, отже, до стабілізації складу панкреатичного гідролізату, і збільшує вихід продукту в 1,2 рази. [9-11].

2.4 Технологічний процес отримання панкреатичного гідролізату РНК.

Вихідною сировиною для отримання дріжджової РНК служать кормові дріжджі роду *Candida*, вирощені на різних субстратах і які містять не менше 7% компонентів нуклеотидної природи, або свіжі пресовані пекарські дріжджі *S. cerevisiae*.

Схеми отримання панкреатичного гідролізату РНК, які описані в літературних джерелах, є близькими за технологічною сутністю. [9-11, 13-14]

Одна з таких схем наведена на рис. 2.4. Зі збірки 1 РНК завантажують в реактор 2, де її розчиняють у воді при pH 5,0-5,5 так, щоб концентрація РНК становила 120-150 г/л. Розчин нагрівають до 65 °С і вносять ферментний препарат панкреатичної рибонуклеази так, щоб співвідношення фермент-субстрат становило 1:500. Гідроліз ведуть за 65 °С протягом 5 год.

Після цього гідролізат зливають у збірник 3, охолоджують до кімнатної температури та додають 25 об. % етанолу зі збірки 14. Суміш витримують 2 години. При цьому осаджуються високомолекулярні домішки. Їх осад відокремлюють на нутч-фільтрі 4, а освітлений розчин збирають у ємності 5 і направляють на ультрафільтраційну установку 6 де його концентрують в 4-5 разів. Пермеат, що містить олігонуклеотиди, збирають у збірнику 7.

Для збільшення виходу гідролізату проводять діафільтрацію, двічі розбавляючи ретант удвічі та концентрують до попереднього об’єму. Діафільтрати поєднують з пермеатом у збірнику 7.

Ретант, що містить негідролізовану РНК, збирають у ємності 8, звідки його повертають у реактор 1, де змішують зі свіжою порцією розчину РНК, що надходить на гідроліз.

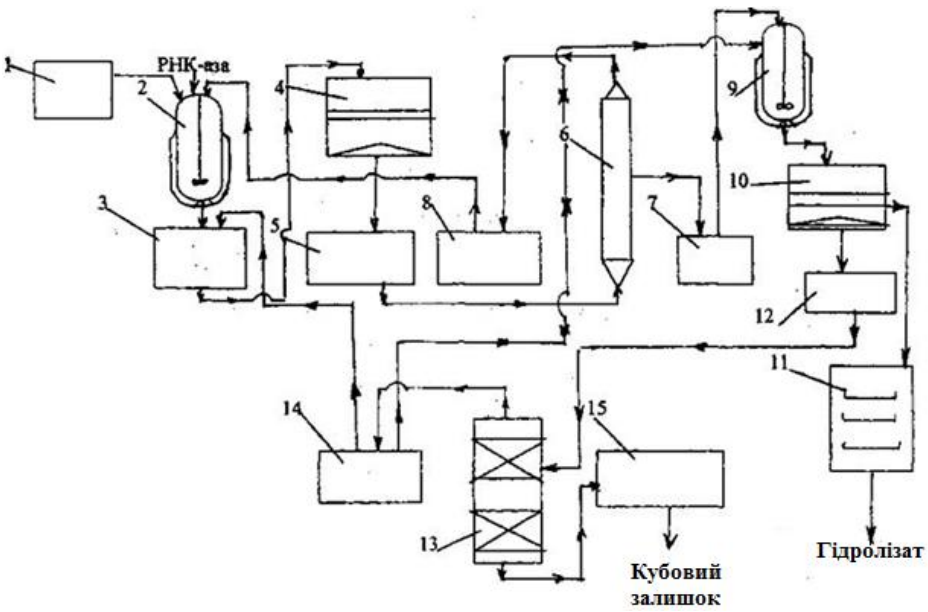


Рис. 2.4. Технологічна схема отримання панкреатичного гідролізату РНК: 1, 3, 5, 7, 8, 12, 14,15 - збірник; 2,9 - реактор; 4, 10 - нутч-фільтр; 6 - ультрафільтраційна установка; 11 - вакуум-сушильна шафа; 13 - колона ректифікації.

Пермеат зі збірки 7 перекачують в реактор 9, де проводять осадження гідролізату панкреатичного етиловим спиртом. Для цього пермеат охолоджують до 4 °С і додають 10-кратний об’єм етилового спирту. Суміш витримують на холоді 4-6 год, після чого направляють на нутч-фільтр 10.

Осад на фільтрі промивають 2 об'ємами етанолу. Всі водно-спиртові стоки збирають у збірнику 12, звідки вони подаються на колону ректифікації 13. Регенерований етанол охолоджують в теплообміннику і збирають у збірці 14 для повторного використання, а кубовий залишок зі збірки 15 може бути використаний для біосинтезу кормових дріжджів.

Вологий осад панкреатичного гідролізату РНК з фільтра 10 надходить у вакуум-сушильну шафу 11, де її висушують до залишкової вологості не більше 14 %. Кінцевий продукт характеризується вмістом основної речовини не нижче 75%, а також співвідношенням оптичних густин А260/230 = 2,50-4,50 і А260/280 = 1,50-1,70, що визначає ступінь його чистоти, а саме відсутність надлишкових кількостей токсичного аденіну, урацилу та їх похідних.

2.5 Технологічні прийоми очистки та концентрування продуктів гідролізу РНК

Після гідролізу для очистки отриманого гідролізату НК необхідно очистити розчин від домішок та сконцентрувати його.

При застосуванні методу осадження концентрування відбувається з використанням водовіднімаючої дії етанолу чи ізопропанолу. Додавання цих речовин знижує розчинність органічних речовин - складових гідролізату НК [15, 16].

Також розповсюджене використання для концентрування методу вакуум-випарювання, що дозволяє вести процес при низьких температурах, а це дуже важливо для отримання концентратів термолабільних БАР. Вакуум-випарювання також застосовується як один із етапів одержання сухих технічних або очищених препаратів БАР.

Незважаючи на наявність високопродуктивних вакуум-випарних апаратів, повністю усунути недоліки методу вакуум-випарювання не вдається (втрати активності, випадання осадів і т.д.), і тому цей метод все більше замінюється методом ультрафільтрації.

Важливою стадією технологічного процесу концентрування та очистки панкреатичного гідролізату РНК є ультрафільтрація, метою якої є відокремлення НМФ від ВМФ та концентрування.

Ультрафільтрація – це поділ (очищення) за допомогою мембрани [15-17]. Використовуються мембрани з поліетилену, полістиролу, целюлози та різних її похідних (особливо з ацетат-целюлози), поліфенолу, поліакрилової кислоти, металокераміки з осадженим на ній шаром графіту, пористого скла і т.д.

Мембрани типу УАМ є пористими полімерними напівпрозорими або білого кольору плівками на основі ацетатів целюлози. Ароматичний полісульфонамід є основою мембран типу УПМ. Як підкладка в обох типах мембран використовується нетканий лавсан або поліпропілен.

Вибір як об'єктів дослідження пористих ультрафільтраційних мембран забезпечений їх високою затримуючою здатністю, гарною продуктивністю і найбільшою застосовністю в промисловій практиці. [18-19]

Для концентрування та очистки панкреатичного гідролізату РНК в літературі доведена можливість застосування мембран УАМ з діаметром пор 50-150 Å при тиску 0,15-0,40 МПа та температурі 20-30 °С. При дослідженні залежності продуктивності мембран від концентрації рибонуклеотидів у ретанті було знайдено значення концентрації гелеутворення, яка дозволяє отримувати пермеат при 3-х кратній зміні об'єму з виходом НМ фракції до 65%. Можливе подвійне промивання в режимі діафільтрації дозволяє проводити ефективне осадження спиртом[13, 17].

Результати експерименту показали, що при проведенні ультрафільтрації панкреатичного гідролізату РНК вміст спирторозчинної фракції зростає в 1,3 рази. Причиною явища, що спостерігається, може бути наявність сторонньої ферментативної активності, оскільки процес відбувається в нестерильних умовах. Тобто повністю управляти процесом ультрафільтрації через наявність сторонньої мікрофлори неможливо. Це призводить до зниження виходу готового продукту.

Проведення ж процесу у стерильних умовах потребує високих енерговитрат на стерилізацію та складну обробку обладнання з метою видалення сторонньої ферментативної активності.

Тому видається доцільним розробити спосіб зниження вмісту спирторозчинної фракції в пермеаті. Для цього додають інгібітори нуклеаз мікроорганізмів. [3] Широко відоме застосування в промисловості при виробництві РНК розчину L-мигдальної кислоти (а-гідроксифеніл-оцтової кислоти), яка є інгібітором панкреатичної рибонуклеази ВРХ. Перевагою мигдальної кислоти є те, що вона не погіршує якість готового продукту, оскільки є лікарським препаратом.

В розділі 2 було розглянуто будову нуклеїнових кислот, що необхідно для розуміння того, як саме можна організувати процес їх гідролізу з метою

отримання суміші олігонуклеотидів певної структури, які використовують як діючу речовину перспективних лікарських засобів з широким спектром терапевтичної дії. Розглянуто способи гідролізу дріжджової РНК, проаналізовано види ферментів та обґрунтовано переважність використання ферментативного способу та панкреатичної рибонуклеази великої рогатої худоби як найбільш оптимального ферменту для отримання субстанції енкаду. Проаналізовано загальні особливості технологічного процесу отримання панкреатичного гідролізату РНК та способів його очистки та концентрування.

3 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

3.1 Характеристика готового продукту

Препарат «Енкад-Біолік», розчин для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл № 10» виробництва АТ «Біолік» (м. Харків) зареєстрований у Державному реєстрі лікарських засобів України.

Реєстраційне посвідчення № UA/5196/01/01 за Наказом МОЗ № 278 від 10.02.2022 р.

Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 15.07.2021 р.

Якість препарату має відповідати вимогам методик контролю якості лікарських засобів (МКЯ ЛЗ), які є частиною реєстраційного дос'є та затверджені Наказом МОЗ України.

Склад:

діюча речовина: енкад;

1 мл розчину містить енкад (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 35 мг;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні показники якості лікарського засобу Енкад-Біолік», розчин для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл № 10 наведені у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1- Основні показники якості лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчин для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл № 10»

Показники	**Характеристика**
1	2
Опис	Прозора рідина світло-жовтого кольору
Ідентифікація - енкад	2.1. Співвідношення поглинань $A^{260/230}$ від 2,5 до 4,5 2.2. Співвідношення поглинань $A^{260/280}$ від 1,5 до 1,74

Продовження таблиці 3.1

1	2
- хлориди	Характерна реакція (а) на хлориди
- натрій	Характерна реакція (с) на натрій
Прозорість	Препарат має бути прозорим
pH	Від 5,0 до 6,0
Об'єм, що витягається	Не менше номінального (3 мл)
Механічні включення: **- видимі частки** **- невидимі частки**	 Розчин має бути практично вільним від часток. Часток з розміром ≥ 10 мкм має бути не більше 6000 в ампулі; часток з розміром ≥ 25 мкм має бути не більше 600 в ампулі
Домішки: поглинання при довжині хвилі 400 нм при довжині хвилі 520 нм	 не повинно перевищувати 0,5 не повинно перевищувати 0,1
Вміст низькомолекулярних компонентів	Не більше 25%
Стерильність	Препарат має бути стерильним.
Бактеріальні ендотоксини	Менше 8,3 МО/мл
Кількісне визначення	
енкаду	від 0,33 мг до 0,37 мг в 1 мл
натрію хлориду	від 0,57 мг до 0,63 мг в 1 мл

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 °С до 8 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 3 мл в ампулі; 5 ампул у блістері, по 2 блістери у пачці.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на систему травлення та метаболізм.

Код АТХ А16А Х.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лікарський засіб регулює обмін нуклеотидів у тканинах, має імуномодулюючі властивості, сприяє поліпшенню функцій

клітинних мембран, біоенергетики м’язів, зменшенню міодистрофічних процесів, проведенню імпульсу по рухових нервах.

Фармакокінетика. Не описана.

Показання.

Спадкові захворювання сітківки ока – тапеторетинальна дегенерація (абіотрофії сітківки), хвороба Шегрена, дегенеративні захворювання нервово-м’язової системи, спадкові форми міопатій (ранні стадії), вроджений та набутий міопатичний синдром, різні форми невральних аміотрофій, наслідки нейроінфекцій, спінальні аміотрофії.

3.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів

Характеристика сировини для виробництва препарату «Енкад-Біолік», розчин для ін’єкцій 3,5 % в ампулах» наведена у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Характеристика сировини, що використовується при виробництві препарату «Енкад-Біолік», розчин для ін’єкцій 3,5 % в ампулах»

Найменування	**Категорія та номер НТД**	**Показники НТД, обов′язкові для перевірки**	**Примітка**
1	2	3	4
1. Основна сировина			
Вода очищена АТ «Біолік»	СТП 64- , ДФУ 2.0	Опис, питома електропровідність, нітрати, мікробіологічна чистота	Для отримання гідролізату
Вода для ін’єкцій АТ «Біолік»	СТП 64- , ДФУ 2.0	Опис, питома електропровідність, нітрати, мікробіологічна чистота, бактеріальні ендотоксини	Для приготування розчину
Дріжджова РНК (натрію нуклеїнат)	СПЦ-ВК- ,	Вміст: ≥ 90,0%. Втрата при сушінні: ≤ 10,0%. Властивості: порошок від жовтуватого до жовтувато-коричневого кольору, розчинний у воді. Зберігання: 2-8 ºС.	Сировина для отримання гідролізату

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Панкреатична рибонуклеаза	СПЦ-ВК-	Внешний вид порошок белого цвета с кремовым оттенком. Прозрачность прозрачный. Цветность бесцветный. pH 4,5 - 6,5. Сульфаты, % не более 0,05. Соли аммония, %, не более 0,0002. Потери при высушивании, %, не более 7. Пирогенность апирогенный. Токсичность атоксичный. Ферментативная активность, ед/мг, не менее 2000. Условия хранения, °С 0- +10	Сировина для отримання гідролізату
Етанол 96%	СПЦ-ВК- , ДФУ	Опис, прозорість, ідентифікація, розчинність. Відносна густина, вміст етанолу (96%), оптична щільність. Сухий залишок, важкі метали, залізо. Мікробіологічна чистота	Для осадження домішок, субстанції енкаду
L-мигдальна кислота	СПЦ-ВК-	Вміст (HPLC) > 99%. Зовнішній вигляд Білий порошок. Запах та смак Відповідає стандарту. Температура плавлення 131-135 °С. Розчинність 150 г/л (20 °С). Сульфатна зола ≤ 0.10% 0.01%. Втрати при висушуванні <0.20%. Поодинока домішка ≤ 0.10%. Загалом золи ≤ 0.50% . Важкі метали ≤ 10ppm. Pb відсутні. Аеробні (сума) ≤1000 КУО/г. Дріжджі та гриби ≤100 КУО/г. E. coli / Salmonella відсутні. St. aureus Відсутній	Інгибитор сторонніх нуклеаз
Натрію хлорид	СПЦ-ВК- , ДФУ	Опис, розчинність, прозорість та кольоровість розчину, вода, кількісний вміст	Сировина для отримання розчину (створення ізотонічності)

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
2. Матеріали			
Ампули ІП-3В КЗ	СПЦ-ПМ- , ТУ У 00480945-005-96	Опис, технологічні вимоги, розмір, номінальний вміст. Маркування. Упаковка. Мікробіологічна чистота. Гарантійний строк – 24 місяці.	Перинний пакувальний матеріал
Етикеток	СПЦ-ПМ-	Зовнішній вигляд. Розмір шрифту. Якість печаті. Текст. Цілісність упаковки виробника, маркування, комплектація.	Для пакування
Пачок	СПЦ-ПМ-	Зовнішній вигляд. Цілісність упаковки виробника, маркування, комплектація.	Для пакування
Інструкцій	СПЦ-ПМ-	Зовнішній вигляд. Розмір шрифту. Якість печаті. Текст. Цілісність упаковки виробника, маркування, комплектація.	Інформаційний матеріал
3. Проміжні продукти			
Гідролізат дріжджової РНК	Методика постадійного контролю	Зовнішній вигляд, pH, об’єм, механічні включення	Стадія 3
Об’єднаний пермеат	Методика постадійного контролю	Зовнішній вигляд, pH, об’єм, співвідношення поглинань A260/230 та A260/280, вміст НК	Стадія 4
Суміш олігонуклеотидів суха	Методика постадійного контролю	Залишкова волога, вага	Стадія 5
Розчин енкаду фільтрований	Методика постадійного контролю	Зовнішній вигляд, pH, кількісний вміст, механічні включення	Стадія 6
Ампули з розчином енкаду	Методика постадійного контролю	Об’єм, що витягається	Стадія 7
Ампули з розчином енкаду стерилізовані	Методика постадійного контролю	Об’єм, що витягається, герметичність	Стадія 8
Ампули з розчином енкаду	Методика постадійного контролю	Механічні включення та інші види браку, якість етикетування, маркування, упаковки	Стадія 9

4 ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

4.1 Розрахунок матеріального балансу

Розрахунки матеріального балансу виробництва повинні доводити, що маса продуктів, які використані в технологічному процесі дорівнює масі отриманих кінцевих продуктів. Тобто, в матеріальних розрахунках враховують масу всіх компонентів, які надходять у кожен апарат, масу кожного компонента, що йде з апарату, а також масу всіх втрат, які обумовлені залишками в ємностях апаратів, на внутрішній поверхні матеріалопроводів, на фільтрах, втрати з випаровуванням, унесенням з піною тощо.

Загальний матеріальний баланс виробництва серії лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл № 10 наведено в таблиці 4.1., баланс стадій технологічного процесу – в табл. 4.2.

Таблиця 4.1 – Загальний матеріальний баланс виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл № 10.

Найменування	Вміст осн. речовини, %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'єм, л	Кількість, шт
		загальна	Основної речовини	Кг/моль		
1	2	3	4	5	6	7
Витрачено						
А. Сировини:						
Дріжджова РНК	90%, вл.10%	4,3200	3,500			
Панкреатична рибонуклеаза	Вл. 7 %	0,0075	0,007			
Вода очищена		21,5000	21,5		21,5	
Етанол	0,15%	270,7615			3,5	
2М розчин натрію гідроксиду		До pH 5,1				
L-мигдальна кислота	0,15мг/кг	4 мг				
Натрію хлорид	99,0% Вл.0,5%	0,3509	0,3000			
Вода для ін'єкцій		47,8491				
А. Матеріалів:						

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6	7
Ампули 3 мл						15530
Етикеток						15200
Пачок						1520
Інструкцій						1520
Всього:		344,789				33770
Отримано						
А. Готового продукту:						
«Енкад-Біолік», розчин для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл в пачках № 10, в т.ч.						
розчин енкаду		47,3600				
ампули 3 мл						14800
етикетки						14800
пачки						1480
інструкції						1480
В. Відходів:						
Етанол (фільтрат)		289,8200				
Г. Втрат:						
Гідролізат дріжджової РНК (технологічні та на контроль)		0,2890				
Ретант		3,3000				
Технологічні		1,2300				
Осад на фільтрі		0,1500				
Розчин енкаду		1,7760				
Ампули 3 мл						460
Ампули з розчином енкаду		0,864				270
Етикетки						400
Пачки						40
Інструкції						40
Всього:		344,789				33770

Таблиця 4.2 – Матеріальний баланс стадій виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл в пачках № 10.

Найменування	Вміст осн. речовини, %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'єм, л	Кількість, шт
		загальна	Основної речовини	Кг/моль		
1	2	3	4	5	6	7
Витрачено на стадії 3. Отримання панкреатичного гідролізату дріжджової РНК						
А. Сировини:						
Дріжджова РНК	90%, вл.10%	4,3200	3,500			
Панкреатична рибонуклеаза	Вл. 7 %	0,0075	0,007			
Вода очищена		21,5000	21,5		21,5	
Етанол	0,15%	2,7615			3,5	
2М розчин натрію гідроксиду		До pH 5,1				
Всього:		28,5890				
Отримано на стадії 3						
Б. Напівпродуктів:						
Гідролізат дріжджової РНК фільтрований		28,3000				
В. Відходів:						
Г. Втрат:						
Гідролізат дріжджової РНК (технологічні та на контроль)		0,2890				
Всього:		28,5890				
Витрачено на стадії 4. Концентрування гідролізату						
Б. Напівпродуктів:						
Гідролізат дріжджової РНК фільтрований		28,3000				
А. Сировини:						
L-мигдальна кислота	0,15мг/кг	4 мг				
Всього:		28,3000				

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
Отримано на стадії 4						
Б. Напівпродуктів:						
Об'єднаний пермеат		25,0000				
В. Відходів:						
Г. Втрат:						
Ретант		3,3000				
Всього:		28,3000				
Стадія 5. Виділення та сушка енкаду						
Б. Напівпродуктів:						
Об'єднаний пермеат		25,0000				
А. Сировини:						
Етанол (на осадження)	1:10	250,0000				
Етанол (на промивку)		18,0000				
Всього:		293,0000				
Отримано на стадії 5						
Б. Напівпродуктів:						
Суміш олігонуклеотидів суха		1,8000				
В. Відходів:						
Етанол (фільтрат)		289,8200				
Г. Втрат:						
Технологічні		1,2300				
Осад на фільтрі		0,1500				
Всього:		293,0000				
Витрачено на стадії 6. Приготування та фільтрація розчину енкаду						
Б. Напівпродуктів:						
Суміш олігонуклеотидів суха		1,8000				
А. Сировини:						
Натрію хлорид	99,0% Вл.0,5 %	0,3509	0,3000			
Вода для ін'єкцій		47,8491				
Всього:		50,0000				
Отримано на стадії 6						
Б. Напівпродуктів:						
Розчин енкаду фільтрований		49,5000				
В. Відходів:						
Г. Втрат:						

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
Розчин енкаду (технологічні, на контроль, при фільтрації)		0,5000				
Всього:		50,000				
Витрачено на стадії 7. Наповнення ампул розчином і герметизація						
Б. Напівпродуктів:						
Розчин енкаду фільтрований		49,5000				
А. Матеріалів:						
Ампули 3 мл						15530
Всього:		49,5000				15530
Отримано на стадії 7						
Б. Напівпродуктів:						
Ампули з розчином енкаду		48,7360				15230
В. Відходів:						
Г. Втрат:						
Розчин енкаду (технологічні втрати, на контроль)		0,7640				
Ампули 3 мл						300
Всього:		49,5000				15530
Витрачено на стадії 8. Стерилізація ампул з розчином						
Б. Напівпродуктів:						
Ампули з розчином енкаду		48,7360				15230
Всього:		48,7360				15230
Отримано на стадії 8						
Б. Напівпродуктів:						
Ампули з розчином енкаду стерилізовані		48,2240				15070
В. Відходів:						
Г. Втрат:						
Ампули з розчином енкаду, в т.ч.						
розчин енкаду		0,5120				
ампули 3 мл						160
Всього:		48,7360				15230

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7
Витрачено на стадії 9. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту						
Б. Напівпродуктів:						
Ампули з розчином енкаду стерилізовані		48,2240				15070
А. Матеріалів:						
Етикеток						15200
Пачок						1520
Інструкцій						1520
Всього:		48,2240				33310
Отримано на стадії 9						
А. Готового продукту:						
«Енкад-Біолік», розчин для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл в пачках № 10, в т.ч.						
розчин енкаду		47,3600				
ампули 3 мл						14800
етикетки						14800
пачки						1480
інструкції						1480
В. Відходів:						
Г. Втрат:						
Ампули з розчином енкаду		0,864				270
Етикетки						400
Пачки						40
Інструкції						40
Всього:		48,2240				33310

4.2.Розрахунок і вибір основного та допоміжного обладнання

Обладнання цеху виробництва має бути підібрано з урахуванням вимог нормативної документації про організацію лінії виробництва продукту, що забезпечить високопродуктивну роботу цеху.

За даними матеріального балансу серія препарату «Енкад» складає 47,36 л (14800 ампул).

4.2.1 Ваги електронні КП 3 та КП 4.

Зважування сировини (панкреатична рибонуклеаза 7,5 г, дріжджова РНК 4,3 кг, натрію хлорид 350,9 г та кислота мигдальна 4 мг) здійснюють на вагах. Вибір ваг визначається нижньою та верхньою границями зважування. Для зважування наважок використовуються ваги електронні КП 4 марки ЕР 613 (межа зважування: 610 г. Ціна поділки: 0,001 г. Кількість: 1 шт.) та КП 3 марки SW-10 (межа зважування: 10 кг. Ціна поділки: 5 г. Кількість: 2 шт.).

4.2.2.Реактор Р 5.

В реакторі проводять гідроліз дріжджової РНК, об'єм завантаження реактору 28,589 кг (25-26 л). Наявний реактор з робочим об'ємом 50 л, що є достатнім для отримання напівпродукту.

4.2.3. Фільтр касетний Ф 7, нутч-фільтр Ф 12, установка для фільтрації розчину Ф 19.

Фільтр касетний Ф 7 використовують для відокремлення осаду від гідролізату. Об'єм гідролізату 25-26 л, продуктивність фільтру 50 л/год.

Нутч-фільтр Ф 12 використовують для відокремлення осаду енкаду. Об'єм рідини, яку треба пропустити через фільтр – 293 кг (близько 300 л), продуктивність фільтру 800 л/год.

Установку для фільтрації розчину Ф 19 використовують для фільтрації розчину перед наповненням ампул. Об'єм рідини, яку треба пропустити через фільтр – 50 л, продуктивність фільтру 3000 л/год.

Тривалість роботи фільтрів:

27 : 50 = 0,54 год.

300 : 800 = 0,38 год.

50 : 3000 = 0,02 год.

Кількість фільтрів розрахуємо за формулою 4.1:

$$N = \frac{M_{зм}}{T_{еф.р.} \cdot m} \qquad (4.1)$$

де N – кількість апаратів, ліній, од; $M_{зм}$ – кількість сировини, що перероблюється, продукту, що виробляється на операції за зміну, кг; $T_{еф.р.}$ – ефективний час роботи апарату за зміну, год; m – годинна продуктивність апарату, кг/год.

$N_{Ф\ 7}$ = 25,5 / (0,54 * 50) = 0,9 од.

$N_{Ф\ 12}$ = 300 / (0,38 * 800) = 0,99 од.

$N_{Ф\ 19}$ = 50 / (0,02 * 3000) = 0,83 од.

Тобто наявності по 1 одиниці цих фільтрів достатньо для проведення фільтрації на операції.

4.2.4. Машина наповнення та запайки ампул ГФ 22.

На підприємстві наповнення та запайку ампул здійснюють на автоматі моделі AGF4/6 з продуктивністю 6-18 тис. амп/год (середня 12 тис.).

Автомат ГФ 22 обирали в залежності від продуктивності з урахуванням розміру серії та характеристик розчину.

Вихідні дані для розрахунку:

- продукт, що підлягає поміщенню у ампули – водний розчин;
- на стадію наповнення ампул надходить 49,5 л напівпродукту;
- об’єм наповнення ампул - 3 мл.

Визначення часу, необхідного на процес наповнення флаконів:

- кількість доз по 3 мл (0,003 л) в напівпродукті, що надійшов для розливу у ампули: 49,5/0,003 = 16 500 доз.
- тривалість наповнення ампул: 16500 /12000 = 1,38 год.

Таким чином, тривалість наповнення ампул менше 2 годин, що є прийнятним для цього технологічного процесу та відповідає наведеній специфікації.

4.2.8 Етикетувальна машина ГФ 25, автомат для упаковки ампул в односторонню упаковку ГФ 26, автоматична картонажна машина ГФ 27.

Проведемо розрахунок необхідної кількості таких машин для етикетування та упаковки серії протягом однієї зміни за формулою (4.1).

Етикетування ампул з препаратом здійснюють на етикетувальній машині марки ESA 1025 етикетками самоклеючими згідно оригінал-макету, наведеному в НД. Продуктивність машини – 25000 етикеток/год.

$N_{ГФ\ 25}$ = 16500/(5*25000) = 0,13 од.

Таким чином, продуктивність 1 етикетувальної машини достатня для виробництва вказаної серії.

Упаковку ампул у блістери по 5 штук здійснюють на автоматі для упаковки ампул в односторонню упаковку марки 557 РК.А. Продуктивність машини – 9600 уп./год.

Кількість блістерів, яку треба отримати з серії: 16500 : 5 = 3300 шт.

$N_{ГФ\ 26}$ = 3300/(5*25000) = 0,03 од.

Таким чином, продуктивність 1 автомату достатня для виробництва вказаної серії та має потенціал для серій більшого об’єму.

Упаковку блістерів у пачки по 2 блістери здійснюють на автоматичній картонажній машині марки DELTA-100. Продуктивність машини – 80 кор./хв. Переведемо у кор. /год.: 80 * 60 = 4800 кор./год.

Число блістерів, які треба упакувати – 3300.

Число коробок: 3300 : 2 = 1650 шт.

$N_{ГФ\ 27}$ = 1650/(5*4800) = 0,07 од.

Таким чином, продуктивність 1 машини достатня для виробництва вказаної серії та має потенціал для серій більшого об’єму.

4.3. Розрахунок теплового балансу, електроенергії, витрат води, пари, стиснутого повітря, інертного газу

Розрахунок витрати води для отримання препарату «Енкад» в ампулах по 3 мл (АТ «Біолік») розраховується за даними матеріального балансу та нормативами, встановленими на підприємстві:

- кількість води очищеної для виробництва однієї серії 21,5 л;
- кількість води для ін’єкцій для виробництва однієї серії 47,8491 л.

- витрата води очищеної для підготовки ампул в установці для підготовки ампул. За даними технічного паспорту витрата води у апараті складає 2500 л/год. Час роботи машини для підготовки ампул 2,66 год, тобто витрати води очищеної для миття ампул складає:

$$Vc = 2,66 \cdot 2500 = 6650 \text{ л.}$$

Для інших потреб та санітарної підготовки виробництва проводимо розрахунок, виходячи із регламентних норм витрат на одну серію Vc = 2,66 тис л .

4.3.2 Розрахунок витрати стисненого повітря

Стиснене повітря у технологічному процесі виробництва препарату використовується в установках для миття ампул та упаковки. Лінії стисненого повітря немає. Витрату стисненого повітря на виробництво серії не розраховують.

4.3.3 Розрахунок витрат електроенергії.

Загальні витрати електроенергії на освітлення приміщень та роботу реакторів згідно технологічного регламенту на одну серію препарату складає близько 20000 кВт/год для усього обладнання. Витрати електроенергії на роботу деяких найменувань обладнання під час виготовлення препарату «Енкад» представлено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Витрати електроенергії

№ з/п	**Споживач електроенергії**	**Потужність споживача, кВт**	**Час роботи за технологічний цикл, год**	**Енергія, що споживається за цикл кВт**
1	2	3	4	5
1	Установка для ультрафільтрації	4	0,1	0,4
2	Вакуум-сушильна шафа	4,6	3	13,8
	Установка для фільтрації розчину	1,4	0,02	0,03
	Установка для підготовки ампул	4,7	2,66	12,5

3	Машина наповнення та запайки ампул	2,6	1,38	3,6
4	Стерилізатор	6	1,2	7,2
5	Етикетувальна машина	3,1	0,7	2,1
6	Автомат для упаковки	15	0,3	4,5
	Всього:			44,13

Загальні витрати електроенергії на виробництво однієї серії добавки дієтичної складають 20000 + 44,13 = 20044,13 кВт.

4.4. Розрахунок основного апарату

4.3.1. Реактор для осадження енкаду Р 11.

На підприємстві для осадження енкаду використовували 10 скляних бутлів по 20 л, в які додавали по 1,5 кг пермеату та 15 кг етанолу, бутлі витримували в холодильній камері. Це трудомісткий процес, виконувався вручну. Велика кількість ємностей з легколетючою та легкозаймистою рідиною обумовлює ризики з боку безпечності та надмірних технологічних втрат. Процес не може бути достотньо контрольований.

За заміну цього обладнання запропоновано використання реактору типу STS-300, ємністю 300 л. За допомогою такого обладнання можна виключити ручну малопродуктивну працю, зменшити технологічні втрати, отримати більший об’єм напівпродукту з кращою якістю.

Об’єм нового резервуару дозволяє збільшити об’єм серії якнайменше вдвічі, ніж при проведенні осадження в бутлях. Решта обладнання здатна підтримати збільшений розмір серії.

Знизиться енергонавантаження на дільниці, тому що не треба користуватися енергоємною холодильною камерою (холодильне приміщення), вивільняться виробничі площі.

В реакторі Р 11 проводять осадження енкаду. Ємність реактора 300 л.

Як для апаратів періодичної дії:

$$N=M_{зм}/V*K_ц*T_ц \quad (4.5)$$

де N – кількість апаратів, ліній, од; $M_{зм}$ – кількість сировини, що перероблюється, продукту, що виробляється, на операції на зміну, л; V – робоча ємність апарату, л; $K_ц$ – кількість циклів роботи апарату за зміну; $T_ц$ – тривалість циклу (затрати часу на проведення операцій в апараті), год.

$$N =275/300*1*6 = 0,15$$

1 реактора Р 11 достатньо для виробництва вказаної серії.

Визначення розрахункового коефіцієнту:

$$K_{еф.вик.}=(T_{ф.р.}+T_{п.з})/T_{зм.} \quad (4.6)$$

де $K_{еф.вик.}$ – коефіцієнт ефективності використання обладнання; $T_{ф.р.}$ – фактичний час роботи, обладнання, год; $T_{п.з.}$ – час на підготовчо-заготівельні операції обладнання (зборка, вихід на режим роботи, розбирання та мийка, год); $T_{зм}$ – тривалість зміни, год.

$$K_{еф.вик.}= (6+2)/8= 1,0$$

Таким чином кількість обраного обладнання підібрана вірно,що відповідає наведеній специфікації.

Технічна характеристика:

Робочий об'єм, л 300

Швидкість мішалки, об./хв. 50

Тиск у корпусі, МПа від - 1,0 до + 3,0

Температура в корпусі, ^oC від 20 до 132

Потужність, кВт 0,75

Габаритні розміри, мм:

діаметр внутрішній 800

діаметр зовнішній 1210

висота 2535

Маса, кг 150

Виробник: «Стройторгсервіс», Україна.

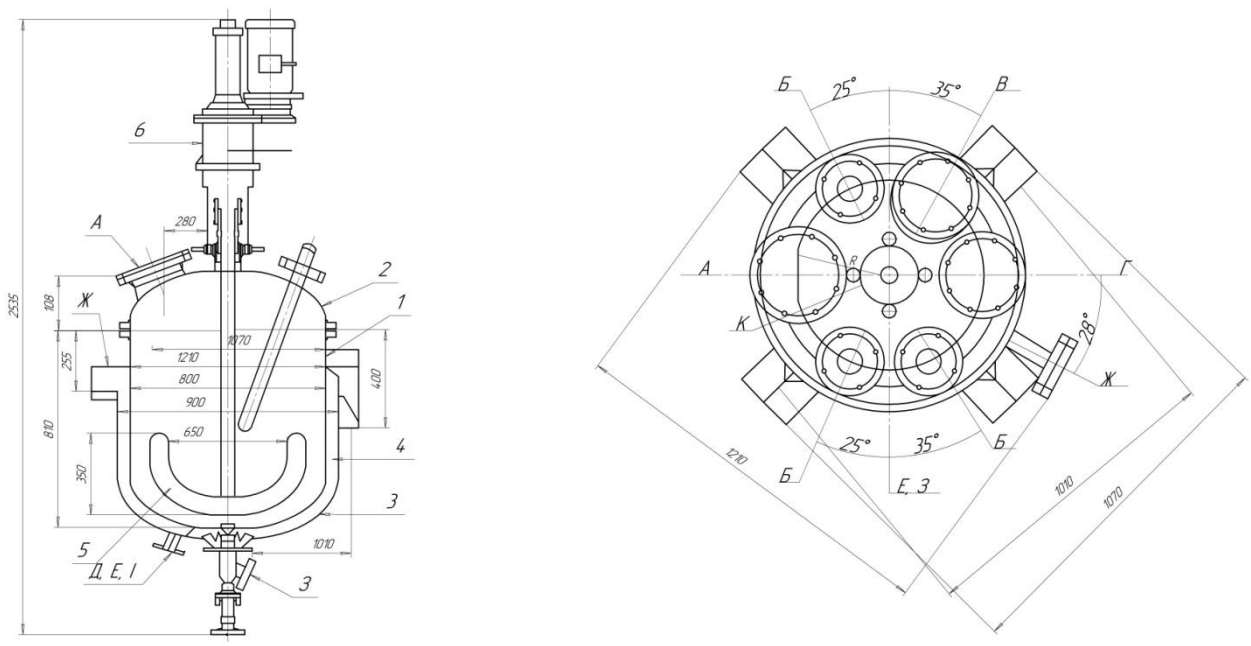


Рисунок 4.1 - Реактор STS-300:

1 – корпус, 2 – кришка, 3 – днище, 4 - подвійна сорочка, 5 – мішалка, 6 - привід мішалки.

Штуцери: а – люк, б - технологічний, для КВП, запобіжних пристроїв, в - гільза термометра, г - вікно оглядове, д - спуск конденсату або вхід води, е - спуск конденсату або розсолу, ж - вхід пари, вихід води або розсолу, з - випуск продукту, і - виведення охолоджуючої рідини.

5 СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА ТА ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

5.1 Технологічна схема виробництва

Блок-схему виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл представлено на рисунку 5.1

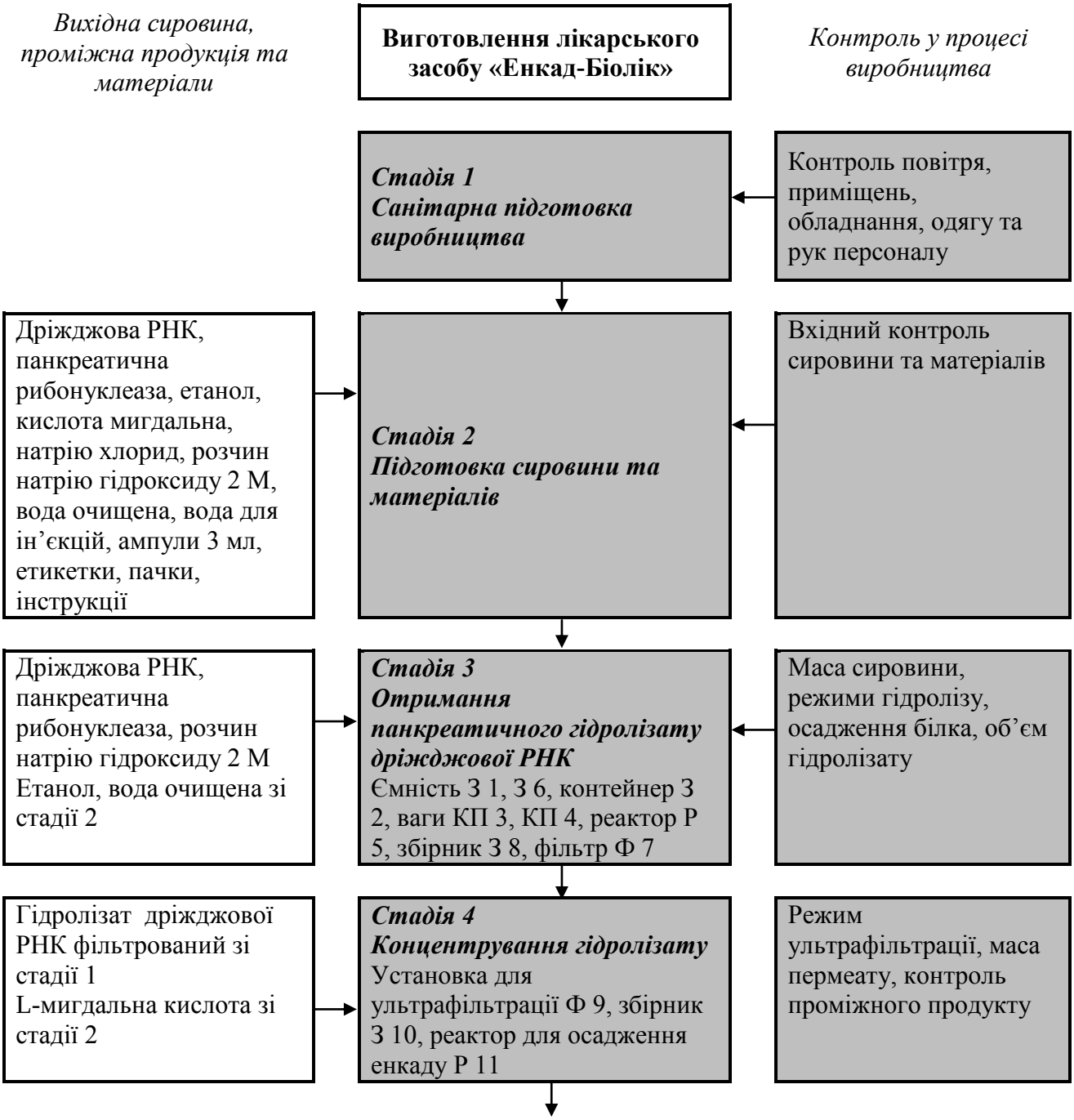
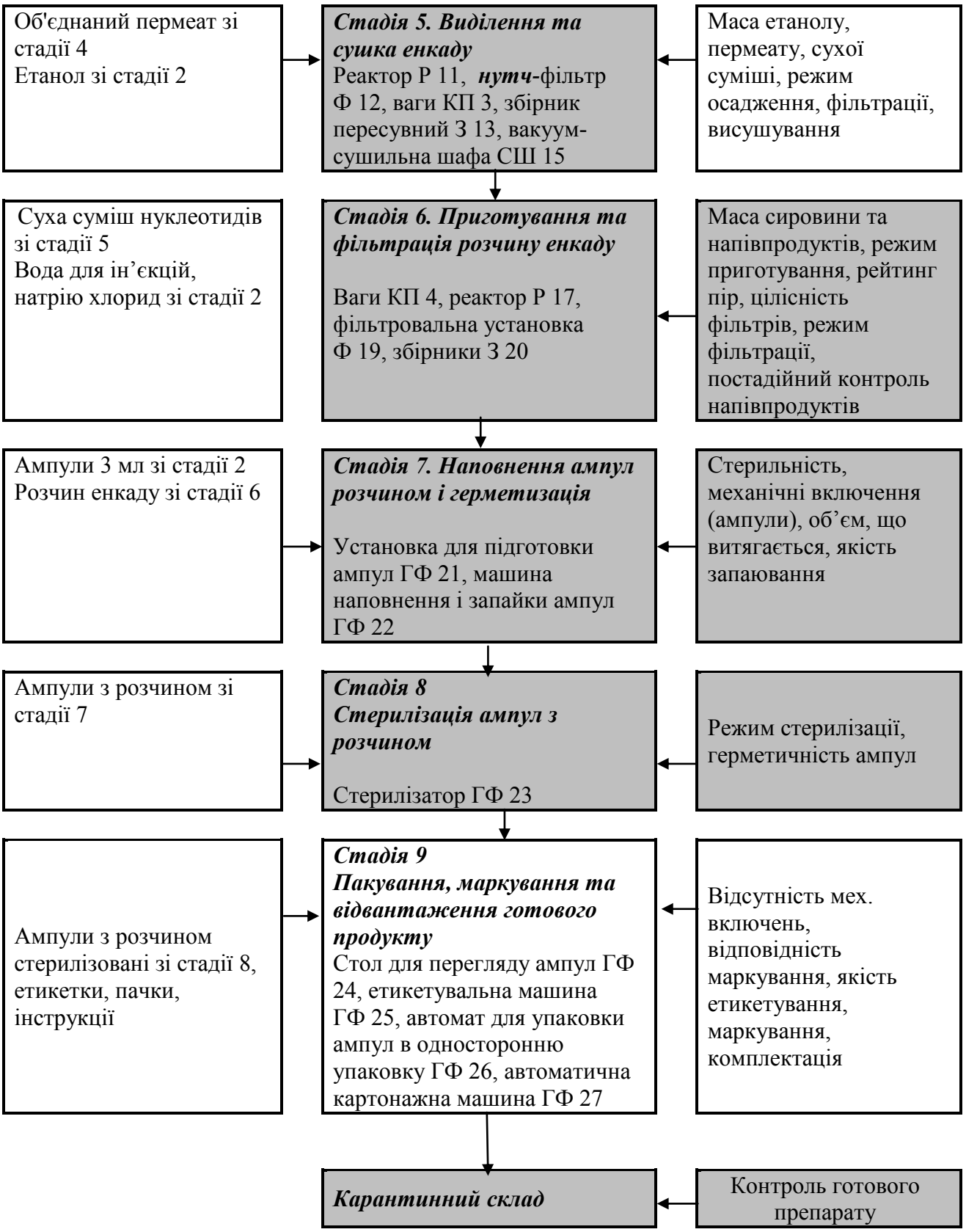


Рисунок 5.2 - Технологічна схема виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл.



Продовження рисунку 5.2 - Технологічна схема виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл

5.2 Апаратурна схема виробництва та специфікація

Апаратурна схема виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін’єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл в пачках № 10 на потужностях АТ «Біолік» представлена на рис. 5.2.

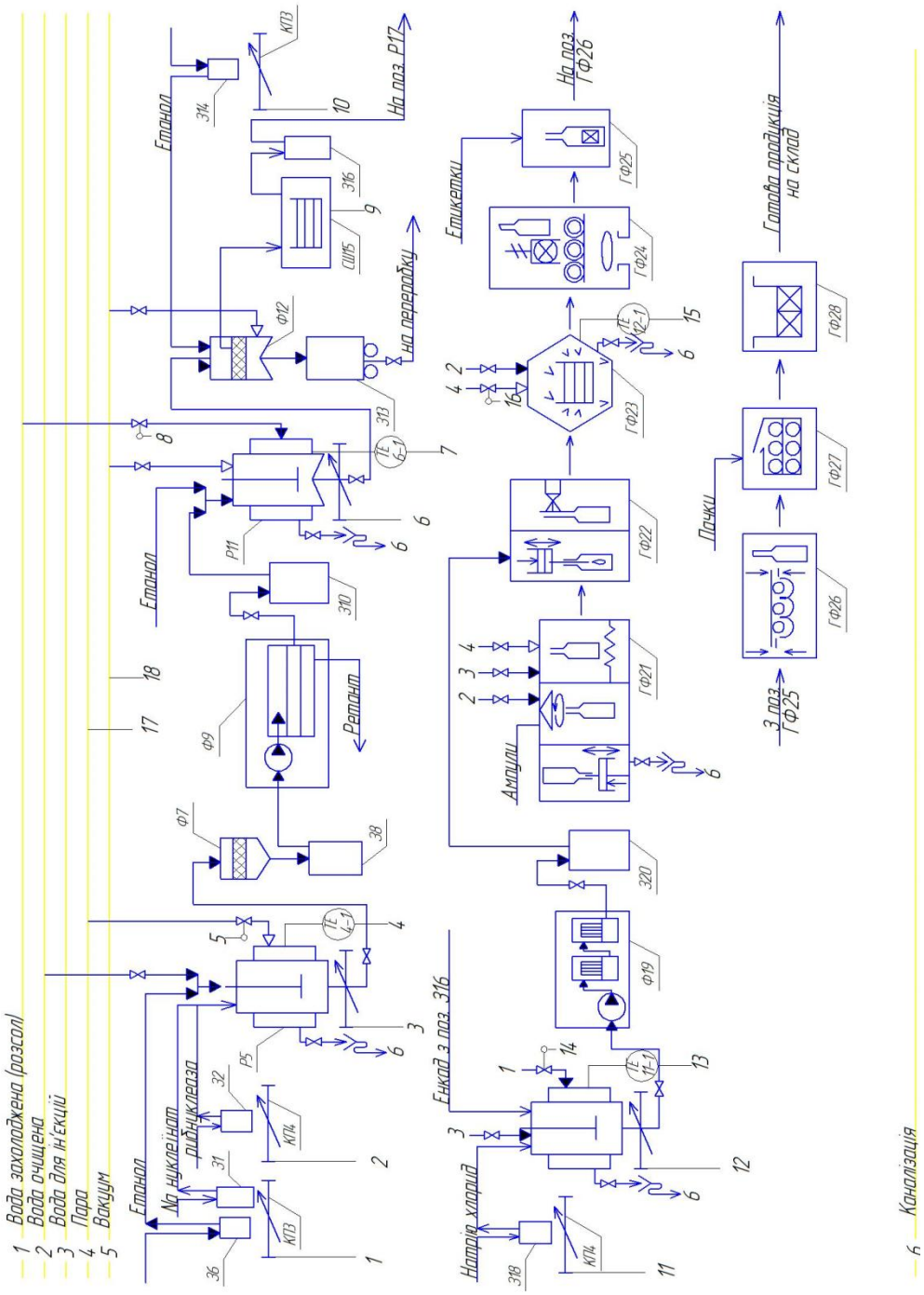


Рисунок 5.2 – Апаратурна схема виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін’єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл в пачках № 10.

5.4 Специфікація обладнання

Специфікація обладнання виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл в пачках № 10 представлена у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Специфікація обладнання дільниці з виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл

Поз.	**Позначення**	**Найменування**	**Кільк.**	**Маса, кг**	**Примітка (матеріал)**
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
З 1, З 6, З 8, З 14, З 16, З 18		Ємкість для зважування. Посуд емальований. ГОСТ 471-81 (2,5,10,20,40 л)	15	1-2	Сталь, емаль
З 2		Контейнер із захисною кришкою. Місткість 20-120 мл. Виробник: фірма «Дельталаб», Іспанія	5	0,002	Ультрачистий поліпропілен
КП 3	SW-10	Електронні ваги з рідкокристалічним дисплеєм. Межі зважування 0,1 -10 кг. Діскретність 5 г. Потужність 0,25 Вт. Розмір платформи, мм 241х192. Габаритні розміри, мм: 260х287х119. Виробник: фірма «CAS Corporation», Південна Корея.	1	2,7	Н/сталь AISI 304
КП 4	марка EP 613	Ваги електронні. Ціна поділки: 0,001 г. Найбільша межа зважування: 610 г. Класс точності: II. Конструкція вагової чаши: кругла з вітрезахисною вітриною. Виробник: «Ohaus», США.	1	0,3	н/сталь імп.316L, скло, пластик
Р 5	Biotechno 50	Біореактор об'ємом 50 л. Виконаний з легованої сталі, оснащений паровою сорочкою, мішалкою, еліптичною кришкою та дном, оглядовим люком,	1	75	н/сталь AISI 304

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
		пробовідбірником, тензометричним ваговимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП). Максимальна температура 143◦С для ємкості та 155 для сорочки. Максимальний тиск 3,0 МПа. Виробник «STS Group», Україна			
Ф 7		Фільтр касетний. Діаметр воронки – 200 мм. Площа фільтруючої поверхні - 1м^2. Фільтруючий матеріал - фільтрувальний папір, бельтинг. Продуктивність - 50 л/год. Нестандартне обладнання. Виробник: ЗАТ «Біолік», м. Харків.	2	1	Корпус н/сталь 12Х18Н9Т
Ф 9	Arionex UF	Установка для ультрафільтрації. Продуктивність, м^3/год, від 2 до 7. НОММ 2-200 тис. Види мембран PVDF, поліефірсуль-фон, PES, поліамід, ацетилцелюлоза, полісульфон. Кількість модулів 2. Робочий тиск МПа 0,05-0,5. Потужність, кВт, 4. Габаритні розміри, мм: 1400х1100х1900. Виробник: ЗАО Arionex, Литва	1	71	н/сталь 316L, пластик ацетилцел юлоза
З 10, З 20		Збірник. Бутель скляний градуйований, місткістю 5,10,20 л. ТУ 10-02-22-88. Виробник: «Завод медичного скла», г. Житомир	20	1-2	скло
Р 11	STS-300	Реактор для осадження енкаду. Вертикальний, двостінний, односекційний. Робочий об'єм 300 л. З еліптичним днищем та відокремленою еліптичною кришкою, з двома сорочками: теплообмінною (парової) і теплоізолюючою, з мішалкою (50 об/хв.), системою тензометрії, оглядовим вікном. Тиск у корпусі, МПа від - 1,0 до + 3,0. Т-ра, в корпусі, від 20 до 132°С.	1	733	сталь AISI 316L

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
		Потужність, кВт, 0,75. Габаритні розміри, мм: діам. внутр. 800, наружний 1210, висота 2535. Виробник: «Стройторгсервіс», Україна			
Ф 12	НСЕ 0,4-1-12-01	Нутч-фільтр. Поверхня фільтрування $м^2$ 0,4±0,05. Внутрішній діаметр номінальний, мм 700. Питома маса, $кг/м^2$, не більше 1250. Продуктивність, $м^3$/год, не менше 0,8. Тиск робочий, МПа, не більше 0,4. Габаритні розміри, мм: 940х930х1215 кг. Виробник: ООО "ГК Еврохиммаш К.О.»	1	150	Сталь, емаль
З 13		Збірник пересувний. Мобільна ємність об'ємом 160 л, оснащена відкидною кришкою, що складається з 2-х симетричних напівкришок з кріпленням на фланці ємності. Зі з’ємною мішалкою 0-1000 об/хв. Оснащена тензометричним ваговимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП). Габаритні розміри, мм: 530х320х240. Виробник: «Промвіт», Україна	2	365	Н/сталь 12Х18Н10Т
СШ 15	СВ-300	Вакуум-сушильна шафа. В комплекті з вакуумним насосом. Тип нагріву електричний. Об'єм, л 220. Граничний вакуум, МПа, 0,002. Мін. температура нагріву, °С кімнатна +5 °С. Макс. темпер. нагрівання, 280°С. Макс. відхилення температури за об'ємом камери, °С 2,0-8,0. Час нагріву до 70°С, хв 50. Потужність, кВт 4,6. Розміри камери, мм: 450х650х750. Габаритні розміри, мм: 690х 980х1120. Постачальник: ТОВ «СпектроЛАБ», Україна	1	78	Н/сталь AISI 304

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
Р 17		Реактор для приготування розчину. Вертикальний. оснащений паровою сорочкою, мішалкою, еліптичною кришкою та дном, оглядовим люком, пробовідбірником, тензометричним ваговимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП). Загальний об’єм апарата 120 л. Робочий об’єм апарата 100 л. Робочий тиск в ємності 0-0,3 МПа. Габаритні розміри: діаметр 750 мм, висота 1150 мм. Виробник: Wise Master, Україна.	1	350	Н/сталь AISI 304
Ф 19	УПФ.Р	Установка для фільтрації розчину. З ручним регулюванням швидкості потоку. Складається з блоку фільтрації 2-ступеневої (1-5 фільтротримачів висотою 750 мм), насосного агрегату, пульта управління, трубопроводів обв'язки і запірної арматури. Продуктивність 3 $м^3$/год. Тиск макс. 1,5 МПа. Потужність 1,4 кВт. Габаритні розміри, мм: 1750х850х1450. Виробник: НВП «Технофільтр», Україна	1	110	Н/сталь AISI 304
ГФ 21	модель RRN 1020 (мийка) модель HQL (стерилі зація)	Установка для підготовки ампул. Універсальна машина для миття ампул, флаконів та пляшок для інфузійних препаратів з сушильно-стерилізаційним тунелем з ламінарним потоком повітря. Температура в зоні завантаження 40 ^oC, нагрівання - 335 ^oC, охолодження - 20 ^oC. Продуктивність для ампул 100 шт/хв. (6000 амп/год). Продуктивність тонеля складає 8000-10000 амп/год. Виробник: фірма «Robbert Bosh», Німеччина	1	2550	н/сталь AISI 304 AISI 316

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
ГФ 22	AGF4/6	Машина наповнення та запайки ампул. Об’єм ампул від 1 до 20 мл. Продуктивність 6-18 тис. амп/год. Витрата газа 0,05 МПа – 0,3 $м^3$/год. Витрата кисню 0,3-0,5 МПа – 1 $м^3$/год. Потужність 2.6 кВт. Габаритні розміри, мм:2700х1710х1380. Постачальник: фірма «ПромВіт», Україна.	1	2200	н/сталь AISI 304
ГФ 23	ГПСД 1700А	Стерилізатор. Автоклав паровий. Робочий тиск 0,22 МПа. Об’єм робочої камери 1700 л. Температура стерилізації 102-132 ^oC. Завантаження і вивантаження ручне. Граничний робочий тиск 0,2 МПа. Потужність 0,6 кВт. Витрата пари за цикл не більш 143 кг. Габаритні розміри: мм, 3000х1410х2075. Виробник: «ЗТО», м Маріуполь.	3	2890	н/сталь 12Х18Н9Т ГОСТ 5632-72
ГФ 24		Стіл для перегляду ампул. Габаритні розміри, мм: 1700х700х700.	5	30	н/сталь 12Х18Н9Т
ГФ 25	ESA 1025	Етикетувальна машина для ампул. Продуктивність 25000 амп./год (1 мл). Потужність 3,1 кВт. Ø об'єкта:9-25 мм, висота 20-140 мм, длина етикетки: 26-85 мм, висота 13-45 мм. Габаритні розміри, мм: 150х220х190. Виробник: фірма «BAUSCH+STRÖBEL», Німеччина.	1	100	збірний
ГФ 26	557 РК.А	Автомат для упаковки ампул в односторонню упаковку. Продуктивність, уп./год 9600(4800). Потужність, кВт 15. Число рядів одночасно формованих упаковок 2(1). Температура нагріву формуючого барабана 50-70. Температура нагріву барабана	1	3000	збірний

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
		термосклеювання 175-250. Регулювання температури автоматичне. Час встановлення робочого режиму автомата, хв. 40. Розрядження у вакуумній системі, МПа не менше 0,08. Габаритні розміри, мм: 3300х1100х1200. Виробник: завод «Трансмедтех», Україна			
ГФ 27	DELTA-100	Автоматична картонажна машина. Продуктивність до 80 кор./хв. Коробка 250-350 г/м^2, мм: (55-180)х(30-85)х(15-55). Інструкція 50-65 г/м^2: в розвернутому вигляді, мм: (80-300)х(70-210), у згорнутому вигляді (1-4 шари), мм (70-210)х(20-40). Параметри компресора: тиск повітря 0,5-0,7 МПа, витрата 120-160 л/хв Потужність двигуна 0,75 кВт. Габаритні розміри, мм 2100х880х1800. Постачальник: фірма «ПромВіт», Україна.	1	1200	н/сталь 12Х18Н9Т
ГФ 28		Стіл для групової упаковки. Габаритні розміри, мм: 3500х1000х800.	3	50	н/сталь 12Х18Н9Т

5.3 Опис технологічного процесу

Виробництво лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін’єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл здійснюється на потужностях біотехнологічного підприємства АТ «Біолік» (м. Харків, Україна).

Технологічний процес виробництва складають такі стадії:

1. Санітарна підготовка виробництва.
2. Підготовка сировини та матеріалів.
3. Отримання панкреатичного гідролізату дріжджової РНК.
4. Концентрування гідролізату.
5. Виділення та сушка енкаду.
6. Приготування та фільтрація розчину енкаду.
7. Наповнення ампул розчином та герметизація.
8. Стерилізація ампул з розчином.
9. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту.

Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва.

Санітарна підготовка включає підготовку приміщення приготування стерильних лікарських засобів (препаратів для ін'єкцій), обладнання, персоналу з метою створення необхідних санітарних умов для приготування ін'єкційних препаратів в ампулах.

Санітарні умови зони фільтрації та ампулювання у приміщенні приготування препаратів для ін'єкцій (у ламінарному боксі) відповідають класу чистоти В, зони приготування розчину, миття ампул - класу чистоти С, зони стерилізації та упаковки – класу чистоти С.

Підготовка приміщення для приготування стерильних лікарських засобів та обладнання

Порядок підготовки до роботи робочих зон приміщення для приготування стерильних лікарських засобів класів чистоти В, С і D регламентують відповідні СРМ (СОП).

Підготовка зон приміщення для приготування стерильних лікарських засобів до роботи включає комплекс заходів, що складається з вологого прибирання, дезінфекції та УФ-опромінення стін, підлог, боксу та інших поверхонь, спрямований на забезпечення відповідного класу чистоти приміщень. Підготовка зон класів чистоти B, C і D поділяється на поточну та генеральну.

Порядок підготовки до роботи технологічного обладнання регламентують відповідні СРМ (СОП).

Підготовка технологічного обладнання включає обробку зовнішніх поверхонь збірників, реакторів та іншого обладнання дезінфікуючими розчинами, стерилізацію внутрішніх поверхонь гострою парою («на місці») та стерилізацію знімних частин обладнання, які контактують з розчином, в стерилізаторах.

Контроль мікробної контамінації приміщень та обладнання проводять вибірково відповідно до СРМ (СОП) із реєстрацією результатів у протоколах (К 1.1).

Підготовка вентиляційного повітря

Допустимі норми забруднення повітря механічними частинками та мікроорганізмами в «оснащеному» та «експлуатованому» стані наведені в таблиці:

Клас чистоти	Максимально допустима кількість частинок в 1 м^3 повітря, при розмірі частинок, що дорівнює або більшому				Рекомендовані межі мікробного забруднення у повітрі, КУО/м^3
	в оснащеному стані		в стані, що експлуатується		в стані, що експлуатується
	0,5 мкм	5 мкм	0,5 мкм	5 мкм	
B	35200	29	352000	2900	10
C	352000	2900	3520000	29000	100
D	3520000	29000	Не нормується		200

Контроль забруднення повітря механічними частинками проводять вибірково відповідно до вимог СРМ (СОП) із реєстрацією результатів у протоколах (К 1.2).

Мікробіологічний контроль мікробної контамінації повітря проводять вибірково відповідно до вимог СРМ (СОП) із реєстрацією результатів у протоколах (К 1.3).

Підготовка персоналу та технологічного одягу

Порядок підготовки персоналу до роботи в зонах приміщення приготування стерильних лікарських засобів класів чистоти С та D, вимоги до персоналу регламентовані СРМ (СОП). Контроль мікробної контамінації технологічного одягу здійснюють відповідно до СРМ (СОП) (К 1.4).

Стадія 2. Підготовка сировини та матеріалів.

У технологічному процесі виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл використовують таку сировину та пакувальні матеріали:

- дріжджова РНК (натрію нуклеїнат)
- панкреатична рибонуклеаза
- етанол
- кислота мигдальна
- натрію хлорид
- розчин натрію гідроксиду 2 М
- вода очищена
- вода для ін'єкцій
- ампули 3 мл
- етикетки
- пачки
- інструкції

Всі види сировина та пакувальних матеріалів перед використанням піддають вхідному контролю якості у відділі контролю якості (ВКЯ) відповідно до вимог СРМ «Вхідний контроль сировини та матеріалів». (К 2.1).

Сировина та пакувальні матеріали підчас контролю та після отримання результатів зберігають в умовах, регламентованих в їх НД.

При отриманні позитивних результатів контролю якості сировини та пакувальних матеріалів ВКЯ видає висновок та дозвіл на використання у виробництві.

Сировину і пакувальні матеріали відвантажують на виробничі дільниці в кількостях, достатніх для забезпечення виробництва серії.

Транспортують сировину (натрію нуклеїнат, панкреатична рибонуклеаза, кислота мигдальна, натрію хлорид) зі складу на спеціальних візках у закритих ємностях. Щоб уникнути мікробної контамінації, сировину звільняють від тари та упаковки в окремому приміщенні. На ідентифікаційних етикетках зазначають назву сировини і дату.

Етанол передають зі складу легкозаймистих речовин у спеціальних пересувних ємностях з дотриманням правил техніки безпеки згідно СРМ (СОП) поводження з етанолом.

Розчин натрію гідроксиду 2 М готують в цеховій лабораторії та встановлюють титр.

Перевіряють наявність води очищеної та води для ін'єкцій, що надходить із дільниці водопідготовки. Контроль проводять відповідно до вимог ДФУ.

Ампули, етикетки, пачки та інструкції проходять візуальний контроль на цілісність та відповідність нанесеного тексту оригінал-макету, потім передають в приміщення підготовки ампул, маркування, етикетування та упаковки.

Стадія 3. Отримання панкреатичного гідролізату дріжджової РНК.

Розрахунок кількості інгредієнтів для завантаження здійснює технолог чи старший майстер. На підставі даних аналітичних листів проводять розрахунок необхідної кількості субстанції в технічній масі за формулою:

$$X_2 = \frac{V \times X_1 \times 100}{a \times (100-b)},$$

где: X_2 - масса навески, г;
V - объем загрузки, мл;
X_1 - концентрация вещества в 100% исчислении, г/100 мл;

a - содержание вещества в субстанции, %;
b - потеря в массе при высушивании, %

Для отримання панкреатичного гідролізату дріжджової РНК у підготований простерилізований реактор Р 5 з дільниці водопідготовки завантажують 21,5 кг води очищеної з температурою близько 40 ^{o}С (К 3.1). Завантажують відважені на вагах КП 3 у ємності З 1 дріжджову РНК (натрію нуклеїнат) в кількості 4,32 кг, і перемішують до повного розчинення протягом 10-15 хв. (К 3.2).

Контролюють pH розчину та при необхідності доводять його рівень до 5,1±0,1 2М розчином гідроксиду натрію. (К 3.3).

Потім завантажують при перемішуванні 7,5 г панкреатичної рибонуклеази, відваженої в контейнері З 2 на вагах КП 4. Вмикають нагрів та перемішують протягом не менше 20 хв. При досягненні температури 65°С починається процес гідролізу, який триває при температурі 65°С протягом 5 год. Отримують загальний об'єм гідролізату 25,8275 кг. (К 3.4).

Гідролізат охолоджують до температури 25-35 °С.

Для осадження білка ферменту і відділення РНК, що не зазнала гідролізу, до гідролізату додають етиловий спирт у кількості 15% за об'ємом. В реактор Р 5 додають розраховану кількість етанолу - 2,7615 кг, відважену на вагах КП 3 у ємності З 6. Перемішують протягом не менше 20 хв. (К 3.5).

Осад, що утворився в гідролізаті, відокремлюють традиційним фільтруванням на фільтрі Ф 7. Фільтрат збирають в збірник З 8, який передають на стадію 4. Концентрування гідролізату.

Стадія 4. Концентрування гідролізату.

При ферментативному гідролізі під дією панкреатичної рибонуклеази ВРХ відбувається гідролітичне розщеплення молекул РНК до моно- та олігонуклеотидів. Відбувається утворення різних за довжиною олігонуклеотидів (до 10-12 основ), а також низькомолекулярних продуктів гідролізу – пуринових і піримідинових нуклеозидмонофосфатів, що утворюють низькомолекулярну фракцію (НМФ) панкреатичного гідролізату.

Через можливу присутність сторонньої ферментативної активності можуть утворюватися низькомолекулярні продукти глибшого гідролізу, які формують низькомолекулярні компоненти (НМК) гідролізату.

Вміст НМК у готовому препараті «Енкад» регламентується нормативною документацією (має бути до 25%). Для зниження вмісту в пермеаті НМК, які є спирторозчинними, та значно впливають на зниження виходу цільового продукту, перед ультрафільтрацією до фільтрату гідролізата в збірнику З 8 додають L-мигдальну кислоту (α-гідрокси-феніл-оцтову кислоту) в кількості 0,15 мг/кг, що призводить до повного пригнічення паразитних рибонуклеаз, а, отже, до стабілізації складу панкреатичного гідролізату, і збільшує вихід продукту в 1,2 рази.

Ця речовина є інгібітором нуклеаз мікроорганізмів, широко відомим та застосовуваним у промисловості при виробництві РНК. Здібністю інгібувати рибонуклеази має досить великий ряд речовин, але перевагою мигдальної кислоти є те, що вона не погіршує якість готового продукту, оскільки сама є лікарським препаратом.

Концентрування гідролізату проводять способом ультрафільтрації.

Установка ультрафільтраційна Arionex UF Ф 9 призначена для затримання твердих частинок, органічних сполук з великою молекулярною масою та бактерій, а також для концентрування розчинів хімічних та органічних речовин з метою усунення з них води.

В її основі трубчасті ультрафільтраційні елементи. Корпуси фільтрів виготовлені з нержавіючої сталі та пластику. Використовуються мембрани на основі ацетилцелюлози. Вони стійкі при тиску до 10 МПа, температурах 0-30 °С, pH 3-8. При 50 °С ацетилцелюлозні мембрани руйнуються.

Фільтри з'єднані у модулі (rack). Установка для ультрафільтрації Ф 9 зібрана із модульних систем.

Концентрування гідролізату здійснюють способом ультрафільтрації через ацетилцелюлозну мембрану з діаметром пір 100 Å (0,01 мкм) при тиску 0,3±0,05 МПа і температурі 30°С. (К 4.1)

Пермеат збирають у збірники З 10. Отримують 18 кг пермеата. До ретанту додають двічі по 3,5 л води і додатково отримують ще 7 кг пермеату. (К 4.2). В пермеаті контролюють: вміст нуклеїнових кислот (не більше 8,20±0,20 г/л), концентрацію моно- та олігорибонуклеотидів (78,3±3,1 г/л), та співвідношення поглинань А260/230 та А260/280, які залежать від вмісту НМК продуктів гідролізу та можливих білкових домішок. А260/230 має бути в межах 2,5 – 4,5, А260/280 має бути в межах 1,5 – 1,74. (К 4.3)

Всі порції пермеату переносять зі збірників З 10 в реактор для осадження енкаду Р 11 та передають на стадію 5.

Стадія 5. Виділення та сушка енкаду.

В об'єднаний пермеат в реакторі для осадження енкаду Р 11 при перемішуванні додають 250 кг етанолу (співвідношення 1:10). Суспензію охолоджують до 0-4 °С, витримують при такій температурі протягом 4 год. (К 5.1, К 5.2)

На підприємстві для осадження енкаду використовували 10 скляних бутлів по 20 л, в які додавали по 1,5 кг пермеату та 15 кг етанолу, бутлі витримували в холодильній камері. Це трудомісткий процес, виконувався вручну. Велика кількість ємностей з легколетючою та легкозаймистою рідиною обумовлює ризики з боку безпечності та надмірних технологічних втрат. Процес не може бути достотньо контрольований.

За заміну цього обладнання запропоновано використання реактору для осадження енкаду Р 11 типу STS-300, який є вертикальною двостінною односекційною посудиною з робочим об'ємом 300 л. Реактор має еліптичне днище та відокремлену еліптичну кришку, дві сорочки: теплообмінну (подається пара або охолоджуюча рідина) і теплоізолюючу, механічну мішалку, систему тензометрії, оглядове вікно та підсвітку, миючу голівку для CIP системи або замочування внутрішньої стінки ємності, датчики вимірювання температури, тиску, pH, повітряний фільтр, донний та пробовідбірний клапани, систему штуцерів та технологічних патрубків. Емність виготовлена з кислотостійкої сталі AISI 316L.

Реактор призначений для використання у виробництві за стандартами GMP. За допомогою такого обладнання можна проводити осадження енкаду в автоматичному режимі, повністю контролювати процес за необхідними параметрами, виключити ручну малопродуктивну працю, зменшити технологічні втрати та ризик відхилень від параметрів процесу, підвищити рівень безпеки праці, отримати більший об'єм напівпродукту з кращою якістю.

Реактор для осадження енкаду Р 11 встановлений на піддон з нержавіючої сталі, який запобігає потраплянню етанолу на підлогу та виникненню пожеженебезпечного стану. Перед завантаженням етанолу реактор продувають інертним газом відповідно до СРМ «Порядок продування технологічного обладнання інертним газом». Вимірювання етанолу проводять за допомогою тензометричного датчику, яким оснащений реактор для осадження енкаду Р 11. Завантажують етанол в реактор за допомогою вакуума.

При виконанні роботи виробничому персоналу необхідно керуватися інструкціями з охорони праці ІП щодо поводження з легкозаймистими рідинами, затвердженими на виробництві.

Осад, який утворився в реакторі для осадження енкаду Р 11, відокремлюють фільтруванням через нутч-фільтр Ф 12 під вакуумом. (К 5.3)

Осад на нутч-фільтрі Ф 12 промивають 18 кг етилового спирту, відваженого на вагах КП 3 в ємності З 14. (К 5.4)

Фільтрати збирають в збірник пересувний З 13 та передають на дільницю переробки із дотриманням Інструкції з техніки безпеки при поводженні зі спиртом етиловим.

Промитий осад з нутч-фільтру Ф 12 переносять в кювети, які поміщають на полиці вакуум-сушильної шафи СШ 15.

Шафа СШ 15 – це камерна сушарка з електричним обігрівом. З рядом пустотілих плит, обігрів яких здійснюється за рахунок циркуляції нагрітого

повітря. Завдяки циркуляції повітряних потоків досягається оптимальна однорідність температури.

Принцип роботи заснований на тому, що просушування зразка в умовах вакууму приходить набагато швидше, ніж на повітрі. На полиці шафи встановлюються кювети з об'єктом, що просушується. Відведення водяної пари відбувається вакуумним насосом, що витягує її через штуцер в конденсатор. Допускається теплова обробка легкозаймистих рідин (ЛЗР) відповідно до EN 1539 (NFPA 86).

Висушують осад з нутч-фільтру Ф 12 при температурі 40 ^{o}C та залишковому тиску 0,002-0,006 МПа до залишкової вологості 5 %. Отримують 1,8 кг сухої суміші олігонуклеотидів. (К 5.5)

Суху суміш збирають в ємність З 16 та передають на стадію 6. Приготування та фільтрація розчину енкаду.

Стадія 6. Приготування та фільтрація розчину енкаду.

У реактор для приготування розчину Р 17 по трубопроводу з дільниці водопідготовки подають воду для ін'єкцій з температурою (35±5) ^{o}C в кількості 45 кг (близько 90 % від об’єму серії). Включають мішалку і в реактор завантажують наважку натрію хлориду, зважену в ємності З 18 на вагах КП 4, розчиняють при перемішуванні 5-10 хв. Потім завантажують в реактор суху суміш нуклеотидів з ємності З 16, перемішують розчин протягом 15-20 хв. (К 6.1)

Розчин охолоджують до температури 20±5 ^{o}C, вимикають мішалку і доводять масу розчину водою для ін'єкцій до необхідної. Отриманий розчин перемішують протягом 5-10 хв. (К 6.2)

Після закінчення процесу приготування розчину відбирають середню пробу для контролю проміжного продукту (К 6.3) згідно з методиками постадійного контролю за показниками:

- зовнішній вигляд розчину (Прозорий розчин жовтого кольору);
- pH розчину (5,0-6,0);
- кількісний вміст в 1 мл: енкаду (від 0,33 мг до 0,37 мг) і натрію

хлориду (від 0,57 мг до 0,63 мг).

Термін зберігання приготованого розчину не більше 6-8 годин в герметично закритому реакторі.

Після проведення контролю проміжного продукту розчин під тиском стисненого повітря (або азоту) передають на фільтровальну установку Ф 19 для попередньої і фінішної фільтрації розчину з ручним регулюванням швидкості потоку. Установка являє собою збірну конструкцію, змонтовану на єдиній рамі і що складається з блоку фільтрації, що включає два фільтротримачі для фільтрувальних елементів з розміром пор 0,8 та 0,2 мкм. Контролюють рейтинг пір фільтрів, їх цілісність, режим фільтрації (тиск 0,08-0,10 МПа). (К 6.4)

Після фільтру розчин поступає в збірники фільтрованого розчину З 20, з яких відбирають пробу для проведення контролю проміжного продукту за показниками: механічні включення (відсутність), прозорість (повинен бути прозорий). (К 6.5)

При отриманні позитивних результатів фільтрований розчин надходить на стадію 7. Наповнення ампул розчином і герметизація.

Стадія 7. Наповнення ампул розчином і герметизація.

Підготовка первинної упаковки (ампули скляні місткістю 3 мл) проводиться відповідно до документів підприємства (стандартних робочих процедур), які регламентують підготовку матеріалів первинної упаковки, і складається з наступних операцій:

• Миття ампул

• Сушка та стерилізація ампул.

Здійснюють підготовку ампул на установці для підготовки ампул ГФ 21.

Контроль матеріалів первинної упаковки здійснюється за показниками: стерильність, механічні включення. (К 7.1)

Підготовлені ампули передають на машину наповнення і запайки ампул ГФ 22.

Фільтрований розчин енкаду подається зі збірників фільтрованого розчину З 20 зі стадії 6. Контролюють наладку автомата на необхідний об’єм наповнення - 3,2 мл. Підготовані ампули наповнюють розчином енкаду 35 мг/мл. Голки наповнення настроюються строго по центру, щоб уникнути змочування капілярів ампул розчином. Ампули наповнюють розчином по 3,2 мл. Після наповнення ампули з розчином переміщуються в зону запаювання і запаюються.

На стадії контролюють проміжний продукт за показниками: об’єм, що витягається (не менше 3,0 мл), якість запаювання (відсутність течі розчину, пригару, запайка сферичної форми, без дефектів). (К 7.2)

Запаяні ампули подаються в бункер вивантаження, де їх збирають в касети і направляють на стерилізацію на стадію 8.

Стадія 8. Стерилізація ампул з розчином.

Ампули з розчином енкаду стерилізують при температурі 121 °С, протягом 30 хв, тиску 0,11 МПа в паровому стерилізаторі ГФ 23 для стерилізації та перевірки ампул на герметичність.

Оператор укладає касети з ампулами на полиці двох пересувних стелажів, встановлених на візках. Завантажені стелажі вручну закочуються в камеру стерилізатора. Обидві двері стерилізатора герметично закриваються за допомогою штурвалів центральних затворів.

Цикл стерилізації починається включенням кнопки "Пуск" і виконується автоматично за заданою програмою. Контролюють робочі параметри стерилізації розчину в ампулах (К 8.1).

Після закінчення стерилізації проводять перевірку ампул на герметичність. В стерилізаційну камеру подають розчин метиленового синього 0,025% і витримують протягом 10 хв. Якщо в стінках ампули є тріщини, розчин метиленового синього проникає всередину, що дозволяє відбракувати негерметичні ампули на стадії перегляду. Далі ампули промиваються гарячою (температура не менше 50ºС) водою для ін'єкцій від

розчину метиленового синього. Розчин у негерметичних ампулах забарвлений. Такі ампули відбраковують.

На цьому етапі контролюють (К 8.2):

- тип контрастної рідини, відсоток барвника в контрастній рідині;
- режим контролю на герметичність (температуру забарвленої рідини, тривалість витримки).
- відсутність ампул кольору забарвленої рідини, з невідповідним номінальному об'ємом.

Простерилізовані та перевірені на герметичність ампули передають на стадію 9. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту.

Стадія 9. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту.

Перед маркуванням та пакуванням проводять контроль 100% ампул з розчином на механічні включення (первинний контроль). Переглядають ампули у світлі електричної лампи потужністю 60 Вт на столі для перегляду ампул ГФ 24. В ампулах з розчином енкаду не повинно бути видимих механічних включень. Відбраковуються ампули з механічними включеннями, неповним дозуванням, негерметично запаяні.

У касету з переглянутими ампулами просмоторщик вкладає ідентифікаційну етикетку, де вказує дату перегляду, фамілію, підпис, номер просмоторщика ампул.

Вторинний контроль здійснює контролер цеха. Він відбирає середню пробу – 5 % від партії до 2000 шт. ампул і 250 штук від другої кількості ампул. При виявленні понад 2 % ампул з механічними включеннями серія повертаються для повторного первинного контролю. Якщо знов виявляють більше 2 % браку, серію бракують. (К 9.1)

Маркування та пакування здійснюються строго по серіях.

Маркування ампул здійснюється на етикетувальна машині для ампул ГФ 25. На ампулу наклеюють етикетки, що самі клеяться. Контроль якості етикетування: відповідність текста етикетки, якість наклеювання (К 9.2)

Пакування маркованих ампул в блістер здійснюють на автоматі для упаковки ампул в односторонню упаковку ГФ 26 для пакування ампул шприцевого наповнення типу ШП в односторонню коміркову контурну упаковку та їх маркування.

Автомат є комплектом механізмів з безперервним формуванням комірок у плівці, барабанним завантаженням їх ампулами, нанесенням номера партії і строку придатності, запечатуванням покривним матеріалом, маркуванням серії та терміну придатності блістера, вирубуванням готових упаковок і намотуванням відходів у рулон. Складається з пульта, барабанного завантажувального пристрою, друкувального пристрою (маркування) і самого автомата. Термопластична поліхлорвінілова плівка, розм'якшена інфрачервоним випромінюванням нагрівача, надходить на тефлоновий барабан, що формує, з бобіни і за допомогою вакууму в ній формуються комірки під ампули. У зону відділення плівки від форматного барабана подається холодне повітря для відокремлення відформованої плівки від барабана та стабілізування форми. Наповнення комірок ампулами здійснюється на столі за допомогою завантажувального пристрою барабанного типу. Встановлений на столі ніж вирівнює погано покладені ампули.

Оператор здійснює візуальний контроль заповнення комірок ампулами та заміну неякісних ампул (К 9.3). Далі плівка з ампулами надходить у механізм термосклеювання. Одночасно з вузла розмотування фольги в механізм термосклеювання подається фольга, покрита з одного боку термосклеюючим харчовим лаком, і склеюється з плівкою. Склеєне полотно огинає ролик-качалку і циклічно подається до механізму маркування, де видавлюються серія і термін придатності ампул на упаковці, потім по столу до штампу вирубки. Готові упаковки по лотку надходять у приймальну тару, а відходи полотна намотуються механізмом намотування в рулон.

Пакування блістерів: по 2 блістери разом з інструкцією для медичного застосування поміщають у пачку з картону на автоматичній картонажній

машині ГФ 27. Машина налаштовується з сенсорного пульта керування, має лічильник готових виробів, датчик відсутності пачок (подає аварійний сигнал та зупиняється) або ампул (машина не пакує пачку). Здійснює автоматичне завантаження блістерів та інструкцій в пачку, тиснення номера партії і строку придатності, видалення бракованих пачок, виявлення та відхилення пачок без інструкції, закриття та заклеювання пачок.

В процесі упаковки контролюють: якість та комплектність упаковки, правильність номера серії і строку придатності (К 9.4).

На столі для групової упаковки ГФ 28 пачки упаковують в групову упаковку - ящики з картону гофрованого. У кожен ящик поміщають пакувальний лист. Ящики обклеюють стрічкою липкою «Скотч» з логотипом. На кожен ящик наклеюють етикетку. Маркування транспортної тари проводиться відповідно до ГОСТ 14192-96.

Групова упаковка та маркування здійснюється на столі для групової упаковки ГФ 28.

В процесі упаковки контролюють якість упакування, відповідність номеру серії та терміну придатності на груповій етикетці Інструкціям з упаковки/Пакувальному протоколу, кількість пачок в ящиках (К 9.5).

Групова і транспортна тара відповідно до ГОСТ 17768-90.

Перед відправкою в приміщення карантинного зберігання контролер ВКЯ відбирає від серії готової продукції середню пробу для проведення повного фізико-хімічного аналізу згідно НД. (К 9.6)

До отримання результатів аналізу на відповідність препарату вимогам Специфікації, він знаходиться в приміщенні карантинного зберігання. Карантинне зберігання продукту здійснюють в захищеному від світла місці при температурі 15-25 ^{o}C.

Після отримання позитивних результатів аналізу на відповідність препарату вимогам Специфікації його направляють на склад.

6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА

Таблиця 6.1 – Перелік контрольних точок виробництва

Номер контрольної точки та назва стадії	Об'єкт контролю, показник, який знаходиться	Метод контролю	Періодичність перевірки та порядок відбору проб	Нормативна характеристика показника ,що знаходиться
1	2	3	4	5
Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва.				
К 1.1	Мікробна контамінація приміщень та обладнання	Мікробіологічний	Перед приготуванням кожної серії	Класи чистоти: КУО/м^3 С – не більше 100 D – не більше 200
К 1.2	мікробіологічна контамінація технологічного одягу	Мікробіологічний	Перед приготуванням кожної серії	Класи чистоти С – не більше 25 D – не більше 50 КУО/м^3/пластина
К 1.3	Максимально-допустиме число часток в 1 м3 повітря в оснащеному і функціонуючому стані	Фізико-хімічний	Перед приготуванням кожної серії	Примітка 1
К 1.4	Мікробіологічна контамінація повітря робочої зони	Мікробіологічний	Перед приготуванням кожної серії	Класи чистоти: КУО/м^3 С – не більш 100 D – не більш 200
Стадія 2. Підготовка сировини та матеріалів.				
К 2.1	Вхідний контроль сировини: - перевірка ідентичності сировинних матеріалів - цілісність упаковки - вхідний контроль сировини	Фізико-хімічний Мікробіологічний	Перед приготуванням кожної серії	Відповідність показникам НД

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Стадія 3. Отримання панкреатичного гідролізату дріжджової РНК.				
К 3.1	Вода очищена: - маса - температура	Фізичний	Перед приготуванням кожної серії	21,5 кг 40 °С
К 3.2	Завантаження дріжджової РНК - маса - трив. перемішування	Фізичний	При приготуванні кожної серії	4,32 кг 10-15 хв
К 3.3	pH	Потенціометричний	При приготуванні кожної серії	5,1±0,1
К 3.4	Режим гідролізу: - маса ферменту - температура - тривалість - маса гідролізату	Фізичний	При приготуванні кожної серії	7,5 г 65 °С 5 год 25,8275 кг
К 3.5	Осадження білка та РНК: - маса етанолу - тривалість	Фізичний	При приготуванні кожної серії	2,7615 кг 20 хв
Стадія 4. Концентрування гідролізату.				
К 4.1	Режим ультрафільтрації: - тиск - температура	Фізичний	При приготуванні кожної серії	0,3±0,05 МПа 30 °С
К 4.2	Кількість пермеату	Фізичний	При приготуванні кожної серії	25 кг
К 4.3	Пермеат: - вміст нуклеїнових кислот - концентрація моно- та олігорибонуклеотидів - співвідношення поглинань	Спектрофотометричний, ВЕРХ	При приготуванні кожної серії	не більше 8,20±0,20 г/л 78,3±3,1 г/л $A^{260/230}$ 2,5–4,5 $A^{260/280}$ 1,5–1,74

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Стадія 5. Виділення та сушка енкаду				
К 5.1	Маса етанолу	Фізичний	Кожну стадію	250 кг
К 5.2	Режим: - температура - тривалість	Фізичний	Кожну стадію	 0-4 °С 4 год
К 5.3	Ваккум	Фізичний	Кожну стадію	0,06-0,08 МПа
К 5.4	Маса етанолу	Фізичний	Кожну стадію	18 кг
К 5.5	Режим сушки: - температура - тиск - вологість - маса сухої суміші	Фізичний	Кожну стадію	 40 °С 0,002-0,006 МПа Не більше 5 % 1,8 кг
Стадія 6. Приготування та фільтрація розчину енкаду.				
К 6.1	Режим приготування: - температура - маса води - маса натрію хлориду - тривалість перемішування - маса суміші нуклеотидів - тривалість перемішування	Фізичний	Кожну стадію	 35±5 °С 45 кг 350,9 г 5-10 хв 1.8 кг 15-20 хв
К 6.2	Режим доведення маси до необхідної: - температура - маса - тривалість перемішування	Фізичний	Кожну стадію	 20±5 °С 50 кг 5-10 хв
К 6.3	Приготований розчин: - зовнішній вигляд - pH - кількісний вміст в 1 мл: енкаду натрію хлориду	Фізичний, фізико-хімічний	Кожну стадію	Прозорий розчин жовтого кольору 5,0-6,0 від 0,33 мг до 0,37 мг від 0,57 мг до 0,63 мг

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
К 6.4	Режим фільтрації: - рейтинг пір - тиск	Фізичний	Кожну стадію	 0,8 та 0,2 мкм 0,08-0,10 МПа
К 6.5	Фільтрований розчин: - механічні включення - прозорість	Фізичний	Кожну стадію	 відсутність прозорий
Стадія 7. Наповнення ампул розчином і герметизація				
К 7.1	Ампули підготовані: - стерильність - механічні включення	Мікробіологічний, фізичний	Кожну стадію	 стериліні відсутність в змивах
К 7.2	Ампули запаяні: - об'єм, що витягається - якість запаювання	Фізичний	Кожну стадію	 не менше 3,0 мл відсутність течі розчину, пригару, запайка сферичної форми, без дефектів
Стадія 8. Стерилізація ампул з розчином				
К 8.1	Режим стерилізації: - температура - тиск - тривалість	Фізичний	Кожну стадію	 121 °С 0,11 МПа 30 хв
К 8.2	Контроль на герметичність: - тип рідини - температура - тривалість - ампули забарвлені	Фізичний	Кожну стадію	 Метил. синій 0,025 % Не менше 50°С 10 хв Відсутність
Стадія 9. Пакування, маркування та відвантаження готового продукту				
К 9.1	Контроль на механічні включення	Фізичний	Кожну стадію	Первинний – відсутність Вторинний – не більше 2 %

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
К 9.2	Якість етикетування	Візуальний	Кожну стадію	відповідність текста, якість наклеювання
К 9.3	Контроль заповнення комірок	Візуальний	Кожну стадію	Заповнені, відсутність неякісних ампул
К 9.4	Якість упаковки в пачки	Візуальний	Кожну стадію	якість та комплектність, правильність номера серії і строку придатності
К 9.5	Якість групової упаковки	Візуальний	Кожну стадію	якість упакування, відповідність номеру серії та терміну придатності на груповій етикетці
К 9.6	Контроль готового продукту	Згідно МКЯ	Кожну серію	Всі показники за МКЯ

Примітка 1.

Клас	Максимально допустима кількість часток в 1 $м^3$ повітря			
	Оснащений стан		Експлуатований стан	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не нормується	не нормується

7 АВТОМАТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Графічне виконання апаратури контролю та регулювання, виконавчих елементів та регулюючих органів представлено на рис. 7.1

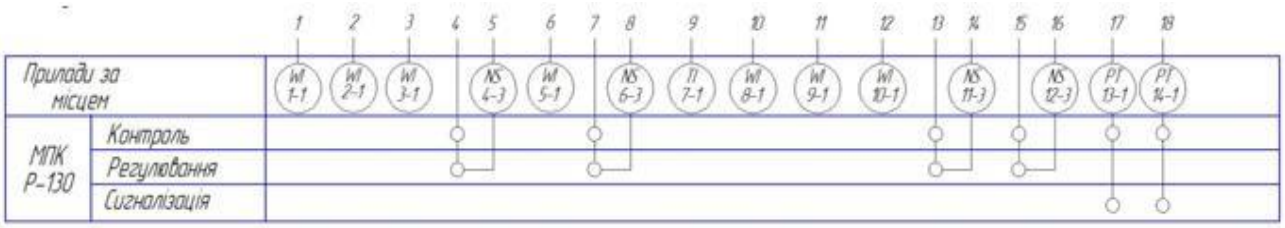


Рисунок 7.1 - Графічне виконання апаратури контролю та регулювання, виконавчих елементів та регулюючих органів.

Специфікація приладів і засобів автоматизації наведена в таблиці 7.1

Таблиця 7.1- Специфікація приладів і засобів автоматизації

Позиція	Назва параметру	Місце установки	Середовище контролю	Найменування та характеристика приладу	Тип приладу	Кількість	Виробник
1	2	3	4	5	6	7	8
1-1 2-1 3-1 5-1 8-1 9-1 10-1	вага	за місцем	сировина	ваги		7	
4-1 6-1 11-1 12-1	температура	за місцем	Гідролізат, етанол, розчин енкаду	термоперетворювач опору платиновий	ТСП-50М	4	ПБЗ «Луцьк»

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4	5	6	7	8
4-3 6-3 11-3 12-3		за місцем		підсилювач потужності	У24	4	МЗТА Москва
4-4 6-4 11-4 12-4		за місцем		механізм електричний однооборотний	МЕОУ)/64-0,25-94	4	МЗТА Москва
13-1 14-1	Тиск Вакуум	за місцем	азот, водень, пара, стерильне повітря	тензометричний перетворювач тиску	сапфір-22ДИВ	2	АТ «СП Манометр» Харків
4-2 6-2 11-2 12-2 13-2 14-2				мікропроцесорний процесор типу Реміконт	Р-130	2	ПБЗ «Полтава»

8 ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ GMP

Відповідність міжнародним стандартам у фармацевтичній галузі – це вимога сучасності. Правила належних практик були розроблені спеціально для стандартизації наукового пошуку, клінічних досліджень біологічно активних речовин, фармацевтичного виробництва, дистрибуції, зберігання лікарських засобів і використовуються лише в цій галузі. Вони є обов'язковими в більшості країн світу і регламентують усі без винятку сторони діяльності підприємств, організацій, які можуть вплинути на якість лікарських засобів. [20, 21]

В процесі розробки нового лікарського засобу проводять дослідження на тваринах і людині. Керівництва з *належної лабораторної практики* (GLP) і *належної клінічної практики* (GCP) встановлюють вимоги щодо проведення цих досліджень. Після цього фармацевтична компанія звертається за дозволом на виробництво і реалізацію препарата, з отриманням якого для лікарського засобу починається наступний етап - виробництво і розподіл (реалізація). У цій області стандарти якості встановлюються керівництвами з *належної виробничої практики* (GMP) і *належної виробничої практики дистрибуції* (GDP).

Для позначення різних «практик» вже відчувається брак скорочень. Так, абревіатуру GPP вживають для позначення *правил належної закупівлі* (Good Procurement Practice), правил *належної фармацевтичної практики* (Good Pharmaceutical Practice), *правил практики публікації* (Good Publication Practice), що може призвести до плутанини. З метою скорочення сукупність різних «практик» позначають абревіатурою GxP, де «x» може замінювати C, D, L, M, P тощо. [20, 21]

Аналіз етапів життєвого циклу фармацевтичної продукції виявляє, що вимоги кожного етапу «петлі якості» відображені у відповідних настановах з належних практик (рис. 8.1):

- належна лабораторна практика (GCP),
- належна клінічна практика (GCP),

- належна регуляторна практика (GRP),
- належна виробнича практика (GMP),
- належна практика зберігання (GSP),
- належна практика дистрибуції (GDP),
- належна фармацевтична практика (GPP)
- належна практика фармаконадзору (GVP)

Рис. 8.1. «Петля якості», відображена у відповідних настановах з належних практик.

Вимоги цих настанов стосуються ланок одного ланцюга, оскільки кожна займає свій сегмент життєвого циклу продукції. Наприклад, продукція, виготовлена відповідно до правил GMP, може зіпсуватися протягом дистрибуції, якщо не будуть дотримані відповідні вимоги, стандарти GDP.

Таким чином, можна говорити про ланцюжок забезпечення якості, який охоплює всі стадії життєвого циклу лікарського засобу, суттю якого є послідовність і безперервність.

Правила взаємозалежні діють і в сфері застосування. Так, правила GMP потребують, щоб нові препарати, що передаються в серійне виробництво, були розроблені і випробувані відповідно до правил GLP і GCP. У свою чергу передбачено, що біохімічні та інші лабораторії, які беруть участь в доклінічних дослідженнях препаратів, повинні відповідати вимогам GLP.

Аналогічні вимоги все більше розповсюджуються і на аналітичні лабораторії, зайняті контролем якості ЛЗ.

Відображаючи різні аспекти єдиної концепції забезпечення якості, ефективності і безпеки ЛЗ, правила GMP, GCP і GLP тісно пов'язані між собою внутрішньою логікою та підходами. Ці три зводи правил засновані на комплексному обліку та недопущенні всіх факторів, здатних негативно вплинути на якість лікарських засобів.

Крім цього, слід зазначити, що всі науково-дослідні роботи повинні бути виконані з урахуванням вимог GLP. Лише в цьому випадку можна організувати серійне виробництво відповідно до правил GMP. [20-22]

На сучасному етапі розвитку біотехнологічного виробництва лікарських, профілактичних і діагностичних засобів висока якість продукції може бути досягнута з урахуванням ряду загальних вимог до організації та контролю виробництва. Такі вимоги повинні передбачати можливі помилки при проведенні технологічних процесів і вести до створення екологічно безпечних підприємств.

Правила GMP обов'язкові для всіх підприємств, що випускають готові лікарські форми (ГЛФ), продукцію медичного призначення, а також субстанції. Найбільш жорсткі вимоги пред'являються до ін'єкційних лікарських препаратів.

GMP слід приймати, як єдину систему вимог до організації виробництва та контролю якості будь-яких лікарських засобів від початку переробки сировини до виробництва готових продуктів, включаючи загальні вимоги до приміщень, обладнання та персоналу; вони також повністю розподіляються на всі біотехнологічні виробництва, зайняті виготовленням лікарських засобів.

Правила GMP - національні, регіональні, міжнародні, - містять наступні основні глави: введення, термінологія, персонал, будівлі та приміщення, обладнання, процес виробництва та екологічна безпека, лабораторний контроль, реєстрація та звітність. [20-23]

Вимоги до персоналу пов'язані з рівнем його кваліфікації, станом здоров'я, особистої гігієни, порядком використання технологічного одягу та

взуття, матеріалами для їх виготовлення (наприклад, безворсова тканина), перепідготовкою та медичними оглядами персоналу.

Вимоги до будівель і приміщень уточнюють їх розташування, планування з метою, наприклад, запобігання смішування різних видів і серій вихідної сировини, напівпродуктів і готових лікарських засобів. Перераховуються спеціальні приміщення для проведення конкретних технологічних операцій і т.д. В ряді національних настанов по GMP вказується, зокрема, на технологічні операції, пов'язані з виробництвом, обробкою і упаковкою антибіотиків пеніцилінів і цефалоспоринов, які рекомендується проводити в приміщеннях, ізольованих від тих, де виробляються інші лікарські засоби. Це пояснюється тим, що беталактами можуть проявляти алергенну дію в крайніх незначних кількостях, що потрапляють в інші лікарські засоби, для того, щоб у сенсибілізованих хворих виникли серйозні ускладнення.

Основна увага приділяється GMP облицювальним матеріалам, сантехніці та питання підтримки чистоти в приміщеннях.

Під особистий контроль потрапляють приміщення, де виробляються стерильні лікарські засоби - у відношенні їх ізольованості, особливостей планування, вентиляції, підтримання постійної різниці тиску між окремими приміщеннями в 3-5 мм вод.ст., причому, у приміщеннях більш високих класів чистоти тиск має бути вищий. Нестерильні лікарські засоби не повинні вироблятися в тих приміщеннях, де виготовляється стерильна продукція.

Багаточисельні вимоги GMP до конструкцій, розмірів і розташування обладнання, особливо використовуваного при виробництві стерильних лікарських засобів. Наприклад, при виробництві ін'єкційних препаратів слід позбутися фільтрів, що відокремлюють волокна. Якщо вони вимушено застосовуються (азбест і т.п.), то після них слід використовувати додаткові мембранні фільтри з розміром пор не більше 0,45 мкм. [20-23]

У всіх GMP містяться докладні вказівки, що мають на меті оптимальне проведення всіх етапів процесу виробництва. Правила стосуються: 1) відбору проб, контролю якості сировини; 2) здійснення контролю безпосередньо за

процесами виробництва, обробки, упаковки. Даются правила для переробки бракованих серій.

Набір вимог щодо реєстрації та звітності, що міститься в GMP, дозволяє прослідкувати за ходом виконання виробничого процесу і точно встановити в разі необхідності всю послідовність дій персоналу, що приводить до відхилення якості продукту від необхідного параметра. [22]

Само собою зрозуміло, що правила GMP передбачають сувору регламентацію тих викидів, які можуть утворитися від фармацевтичних і біотехнологічних підприємств в навколишнє середовище.

9 ПОВЕРХНЕВИЙ ПЛАН ЦЕХУ З КОМПОНУВАННЯМ ОБЛАДНАННЯ

План цеху для виготовлення лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчину для ін'єкцій в ампулах по 3 мл на потужностях біотехнологічного підприємства АТ «Біолік» (м. Харків, Україна) представлено на рис. 9.1

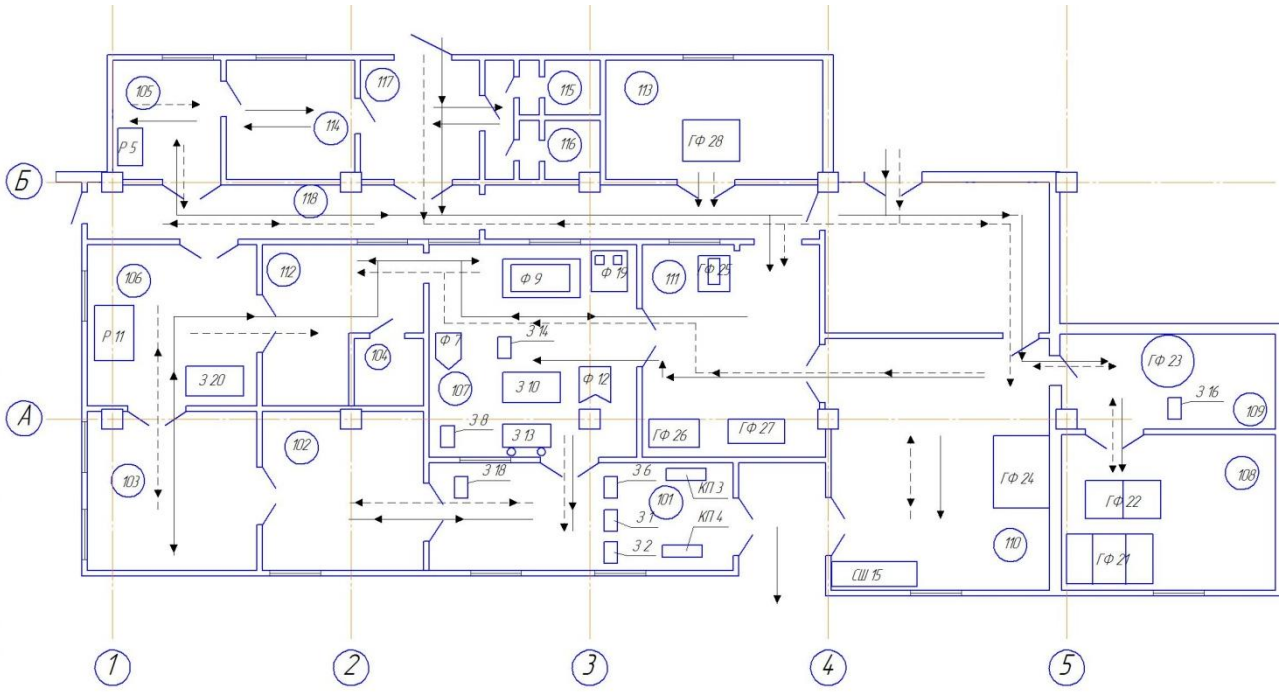


Рисунок 9.1 - План цеху

Таблиця 9.2 – Характеристика виробничих приміщень

Назва приміщення	Технологічні блоки	Клас чистоти	Категорія за НАПБ	Клас зон за ПУЕ	Додаткові вимоги
1	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*
Склад ЛЗР (спирт)	101	-	Д	П-IIа	
Склад сировини	102	-	Д	П-IIа	
Склад матеріалів	103	-	Д	П-IIа	
Приміщення підготовки	104	D	Д	П-IIа	

персоналу					
Приміщення гідролізу	105	-	Д	П-IIа	
Приміщення осадження	106	-	Д	П-IIа	
Приміщення приготування та фільтрації розчину	107	C	Д	П-IIа	
Приміщення наповнення та герметизації ампул	108	C	Д	П-IIа	
Стерилізаторна	109	D	Д	П-IIа	
Приміщення підготовки ампул	110	-	Д	П-IIа	
Приміщення пакування та маркування	111	-	Д	П-IIа	
Дільниця водопідготовки	112	D	-	-	
Карантинний склад	113	-	-	-	
Санпропускник	114	-	-	-	
Жіночій санвузел	115	-	-	-	
Чоловічий санвузел	116	-	-	-	
Шлюз	117	-			
Коридор	118	-			

10 ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

Оцінка економічного ефекту від переоснащення цеху для виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчин для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл, що виробляє АТ «Біолік», м. Харків.

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	$Ф_к$	365	8760
Неробочий час: а) вихідні дні б) святкові дні	 $Ф_{вих}$ $Ф_{свят}$	 104 12	 2496 288
Номінальний	$Ф_н$	249	5976
Зупинки: а) на ремонт б) з технологічних причин	 $Ф_{рем}$ $Ф_{тех}$	 8 12	 192 288
Ефективний час роботи обладнання	$Ф_е$	229	5496

Виробнича потужність цеху:

$$M = 1 \times 8000 \times 5496 = 43968000 \text{ амп. /рік.}$$

Оскільки у цеху випускається декілька видів лікарських засобів у балонах визначимо питому вагу випуску «Енкад-Біолік» - розчин для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл в загальному обсязі випуску лікарських засобів, що виробляються цехом:

$$\alpha = \frac{43968000}{549600000} \times 100 = 8\%$$

За даними розрахунку, потужність цеху достатня для запланованого обсягу виробництва «Енкад-Біолік», розчин для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл.

Вартість будівель та споруд приймається на рівні первинної вартості.

Вартість обладнання розрахуємо 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
Ваги електронні 0,1 -10 кг	1	7 000	7 000
Ваги електронні 610 г	1	4 000	4 000
Біореактор 50 л	1	120 000	120 000
Фільтр касетний	2	12 000	24 000
Установка для ультрафільтрації	1	76 000	76 000
Реактор для осадження енкаду	1	435 600	435 600
Нутч-фільтр	1	46 350	46 350
Збірник пересувний 160 л	2	125 000	250 000
Вакуум-сушильна шафа	1	150 000	150 000
Реактор 120 л	1	56 000	56 000
Установка для фільтрації	1	105 000	105 000
Установка для підготовки ампул	1	235 000	235 000
Машина наповнення та запайки	1	550 000	550 000
Стерилізатор	3	720 000	2 160 000
Етикетувальна машина	1	230 000	230 000
Автомат для упаковки ампул	1	320 000	320 000
Автоматична картонажна машина	1	175 000	175 000
Всього			4943950

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	4943950	Табл. 2
1.1	в т.ч. реактор для осадження енкаду	435 600	Табл.2
2	Невраховане обладнання	988790	20 % від стр. 1
2.1	в т.ч. реактор для осадження енкаду	87000	20 % від стр. 1.1
3	Всього	5932740	стр.1 + стр. 2
3.1.	в т.ч. реактор для осадження енкаду	522600	стр.1.1+стр. 2.1
4	Будинки та споруди	1200000	
5	Всього	7132740	стр. 3 + стр. 4

Отже, вартість основних засобів після переоснащення цеху складає 7132740 грн., в т.ч. вартість нового обладнання – 522600 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	2	3	4	5
1	Будівлі і споруди	1200000	1200000	0
2	Обладнання	5410140	5932740	+ 522600
4	Всього	6610140	7132740	+522600

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	$Ф_{вих}$	104	832
Кількість святкових днів	$Ф_{празд}$	12	96
Кількість неробочих днів	$Ф_{н.р.}$	116	928
Номінальний фонд робочого часу	$Ф_{н}$	249	1992
Невиходи, які плануються	$Ф_{нев}$	35	280
Тарифні відпустки	$Ф_{отп}$	24	192
Хвороби	$Ф_{бол}$	7,5	60
Декретні відпустки	$Ф_{отп}$	2	16
Інші невиходи із дозволу адміністрації	$Ф_{др}$	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	$Ф_{е}$	212	1705

Розрахунок фонду оплати праці робітників цеху.

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	Кіль-кість робіт-ників	Розрахунок тарифної ставки, грн.		Розрахунок фонду оплати праці, грн		
		за год.	за зміну	основна заробітна плата	додаткова заробітна плата	фонд оплати праці
1	2	3	4	5	6	7
1 Основні робітники:						
Оператор гідролізу	3	46,50	1116	237847,5	142708.5	380556

Продовження таблиці 10.6

1	2	3	4	5	6	7
Оператор ультрафільтрації	4	46,50	1488	317130	190278	507408
Апаратник осадження	3	46,50	1116	237847,5	142708.5	380556
Апаратник приготування розчину	3	46,50	1116	237847,5	142708.5	380556
Оператор підготовки первинного пакування	4	46,50	1488	317130	190278	507408
Оператор наповнення	4	46,50	1488	317130	190278	507408
Стерилізаторщик	6	46,50	2232	475695	285417	761112
Оператор упаковки	4	46,50	1488	317130	190278	507408
Разом	31					3932412
2 Допоміжні робітники:						
Підсобний робітник	3	28,00	672	143220	85932	229152
Прибиральник виробничих приміщень	3	26,00	624	132990	79794	212784
Слюсар-ремонтник	3	28,00	672	143220	85932	229152
Разом	9					671088
Всього робітників	40					4603500

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
Сировина та основні матеріали				
Натрію нуклеїнат (дріжджова РНК)	кг	2,919	55000,00	160545,0
Панкреатична рибонуклеаза	кг	0,005	15300,00	76,50
Вода очищена	кг	14,527	5,75	83,53
Етанол	кг	182,946	26,00	4756,60
L-мигдальна кислота	кг	0,0000027	2560	0,01
Натрію хлорид	кг	0,237	90,00	21,33
Вода для ін’єкцій	кг	32,330	7,00	226,24
Всього				165709,21
Допоміжні матеріали				
Ампули 3 мл	шт.	10049	0,06	602,94
Етикеток	шт.	10027	0,12	1203,24
Пачок	шт.	1027	0,20	205,40
Інструкцій	шт.	1027	0,25	256,75
Всього				2268,33

Таблиця 10.8 - Проектна калькуляція собівартості лікарського засобу. Найменування виробу – «Енкад-Біолік», розчин для ін’єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл. Калькуляційна одиниця – 1000 упаковок

№ п/п	Статті витрат	Сума, грн
1	2	3
1	Сировина та основні матеріали	165709,21
2	Допоміжні матеріали	2268,33
3	Транспортно-заготівельні витрати	8398,88
4	Електроенергія на технологічні потреби	2420,00
	Всього	178796,39

Продовження таблиці 10.8

1	2	3
4 4.1 4.2	Заробітна плата Основна заробітна плата Додаткова заробітна плата	 42223,77 25334,26
5	Єдиний соціальний внесок	14862,70
6	Загальновиробничі витрати	176944,03
	в т. ч. технологічні втрати	955,00
7	Виробнича собівартість	438160,22
8	Адміністративні витрати	82334,85
9	Витрати на збут	8444,60
10	Інші операційні витрати	19005,33
11	Повна собівартість	547945,00
12	Договірна ціна	800000
13	Рентабельність ,%	46

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

Таблиця 10.9 - Аналіз зміни собівартості лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчин для ін’єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл.

Статті витрат	За даними підприємства	За даними проекту	Зміна
1	2	3	4
Сировина і матеріали	165709,21	165709,21	-
Допоміжні матеріали	2268,33	2268,33	-
Транспортно-заготівельні витрати	8398,88	8398,88	-
Електроенергія на технологічні потреби	3257,60	2420,00	- 837,6
Основна і додаткова заробітна плата	67557,73	67557,73	-

Продовження таблиці 10.9

1	2	3	4
Єдиний соціальний внесок	14862,70	14862,70	-
Загальновиробничі витрати	177426,03	176944,03	-482,00
в т. ч. технологічні втрати	1437,00	955,00	-482,00
Виробнича собівартість	439479,82	438160,22	-1319,6
Адміністративні витрати	82334,85	82334,85	-
Витрати на збут	8444,60	8444,60	-
Інші	19005,33	19005,33	-
Повна собівартість	549264,6	547945,00	-1319,6

З наведених даних видно, що у результаті переоснащення обладнання в цеху виробнича собівартість знизиться на 1319,60 грн., відповідно, повна собівартість також на 549264,6 грн. за 1000 упаковок лікарського засобу.

Прибуток до реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(800000-549264,6)\times 37,0=9277209,8 \text{ грн}$$

Прибуток після реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(800000-547945,00)\times 37,0 == 9326035 \text{ грн.}$$

Приріст прибутку

$$9326035-9277209,8= 48825,2 \text{ грн}$$

Продуктивність праці дорівнює:

$$В_п = 800000\times 37,0 / 40 = 740000 \text{ грн./чол.}$$

Строк окупності дорівнює:

$$T = (522600\times 0,08) / 48825,2 = 0,9 \text{ року.}$$

Чистий приведений дохід:

$$NPV=48825,2 - 522600\times 0,08= 7017 \text{ грн.}$$

Основні техніко-економічних показники проектованого об’єкту наведені в табл. 10.10.

Техніко-економічні розрахунки переоснащення цеху з виробництва лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчин для ін’єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл свідчать про те, що:

– чистий приведений дохід за проектом складе 7017,00 грн.

– техніко-економічні заходи окупаються за 0,9 року;

– продуктивність праці не зміниться, оскільки виручка від реалізації та кількість зайнятих на виробництві працівників залишаються незмінними;

– рентабельність продукції складе 46% у порівнянні із 45% до реалізації проекту.

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

№ п/п	Показники	Од. вим.	Діюче виробництво	Проектоване виробництво
1	2	3	4	5
1	Річний випуск	упаковки	37,0	37.0
2	Капітальні витрати, пов`язані з впровадженням техніко-економічних заходів з урахуванням частки лікарського засбу	грн.	-	41808
6	Кількість працюючих:	чол.	40	40
7	- основні робітники	чол.	31	31
8	- допоміжні робітники	чол.	9	9
9	Продуктивність праці	грн./чол.	740000	740000
10	Повна собівартість препарату	грн./тис. уп	549264,6	547945,00
11	Ціна відпускна	грн./тис. уп.	800000,0	800000,0
12	Прибуток	грн./тис. уп.	9277209,8	9326035
13	Рентабельність препарату	%	45	46
14	Чистий приведений ефект	грн.	-	7017
15	Строк окупності проектованих заходів	рік	-	0,9

Згідно цих даних виробництво лікарського засобу «Енкад-Біолік», розчин для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл є економічно вигідним.

ВИСНОВОК

1. Проведено огляд ринку препаратів на основі сполук нуклеїнової природи та їх фармакологічні ефекти.
2. Проаналізовано способи отримання гідролізатів дріжджової РНК та особливості ферментативного гідролізу. Визначено перспективність використання нуклеаз.
3. Розглянуто технологічний процес отримання панкреатичного гідролізату РНК, технологічні прийоми очистки та концентрування продуктів гідролізу РНК.
4. Складено опис технологічного процесу виробництва лікарського засобу «Енкад, розчин для ін'єкцій 3,5%» в ампулах по 3 мл.
5. Проаналізовано характеристики сировини, матеріалів, а також обладнання, яке використовують на технологічний стадіях.
6. Розроблені технологічна та апаратурна схеми, наведено план цеха виробництва лікарського засобу «Енкад» в ампулах.
7. Запропоноване удосконалення виробництва за рахунок переоснащення операції етанольного осадження шляхом введення до апаратурної схеми сучасного реактору типу STS-300, що дозволить виключити ручну працю, зменшити технологічні втрати, отримати більший об'єм напівпродукту з кращою якістю.
8. Проведені розрахунки економічна потужності виробництва, рентабельності до та після переоснащення. Техніко-економічні розрахунки свідчать про доцільність удосконалення виробництва та показали, що чистий приведений дохід за проектом складе 7017,00 грн., техніко-економічні заходи окупляться за 0,9 року; рентабельність продукції складе 46 % у порівнянні із 45% до реалізації проекту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дріжджі. Застосування у медицині. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D1%80%D1%96%D0%B6%D0%B4%D0%B6%D1%96#%D0%97%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%81%D1%83%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D1%8F_%D1%83_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%96
2. R. Hirashima, H. Michimae, H. Takemoto, [et al.]. Induction of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 during the perinatal period can cause neurodevelopmental toxicity. Mol. Pharmacol. 2016. No.90. P.265-274.
3. Краснопольский Ю. М. Фармацевтическая биотехнология: Основы лабораторных исследований : практикум / Ю. М. Краснопольский, Л. В. Северина. Харьков : НТУ «ХПИ», 2017. - 208 с.
4. M.E. Gordeeva, A.A. Lapin, and A.Yu. Karuseva. The comparative analysis of chemical and biological indicators thresh fishes of different sites of the Volga spur of the Kuibyshev vodokhraniliashch in the conditions of anthropogenous influence. Butlerov Communications. 2015. Vol.41. No.3. P.124-131.
5. про нуклеинат животніе
6. Мирошник Д.М. Застосування препарату енкад в лікуванні офтальмологічних проявів хвороби Шегрена / Дата публікації: 14.05.2021. Режим доступу: https://biolik.com.ua/%d0%b7%d0%b0%d1%81%d1%82%d0%be%d1%81%d1%83%d0%b2%d0%b0%d0%bd%d0%bd%d1%8f-%d0%bf%d1%80%d0%b5%d0%bf%d0%b0%d1%80%d0%b0%d1%82%d1%83-%d0%b5%d0%bd%d0%ba%d0%b0%d0%b4-%d0%b2-%d0%bb%d1%96%d0%ba%d1%83%d0%b2/
7. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2016. – 2448 с.
8. Рынок пекарных дрожжей в Украине. Режим доступу: https://www.integraferm.com/post/2018/07/31/%D1%80%D1%8B%D0%BD%D0%BE%D0%BA-%D0%BF%D0%B5%D0%BA%D0%B0%

D1%80%D0%BD%D1%8B%D1%85-%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%B6%D0%B6%D0%B5%D0%B9-%D0%B2-%D1%83%D0%BA%D1%80%D0%B0%D0%B8%D0%BD%D0%B5

9. Земсков В.М., Лидак М.Ю., Земсков А.М., Микстайс У.Я. Низкомолекулярная РНК: получение, гидролиз и применение в медицине. Рига: Зинатне, 1985. 191 с.
10. M.R. McDonald, Ribonucleases, in Methods Enzymol. 1955. Vol.2. P.427-436.
11. Marina M. Baurina Way of manufacturing complex drug of nucleotides: production, properties, application/ Marina M. Baurina, Marina E. Shabanova,Lubov M. Yakubovich, Alla A. Krasnoshtanova, Viktor I. Panfilov // Butlerov Communications. 2017. Vol.50. No.5. P.100-108.
12. Мигдалева кислота. https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%B3%D0%B4%D0%B0%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0
13. Griebel, Thasso, et al. Modelling and simulating generic RNA-Seq experiments with the flux simulator. Nucleic acids research, 2012, 40.20: 10073-10083.
14. Lowenthal, Mark S., Eva Quittman, and Karen W. Phinney. Absolute quantification of RNA or DNA using acid hydrolysis and mass spectrometry. Analytical chemistry 91.22 (2019): 14569-14576.
15. Пирог Т.П., Ігнатова О.А. Загальна біотехнологія. – Київ: НУХТ, 2009. – 336 с.
16. Капрельянц Л.В. Теоретичні основи біотехнології. – Харків, 2020. – 291 с.
17. Zavastin D., Cretescu I. Bezdadea M. et al. Preparation, characterization and applicability of cellulose acetate–polyurethane blend membrane in separation techniques // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2010. V. 370. № 1–3. P. 120–128.
18. Membrane fouling in osmotically driven membrane processes: A review Author links open overlay panelQianhongSheaRongWangabAnthony

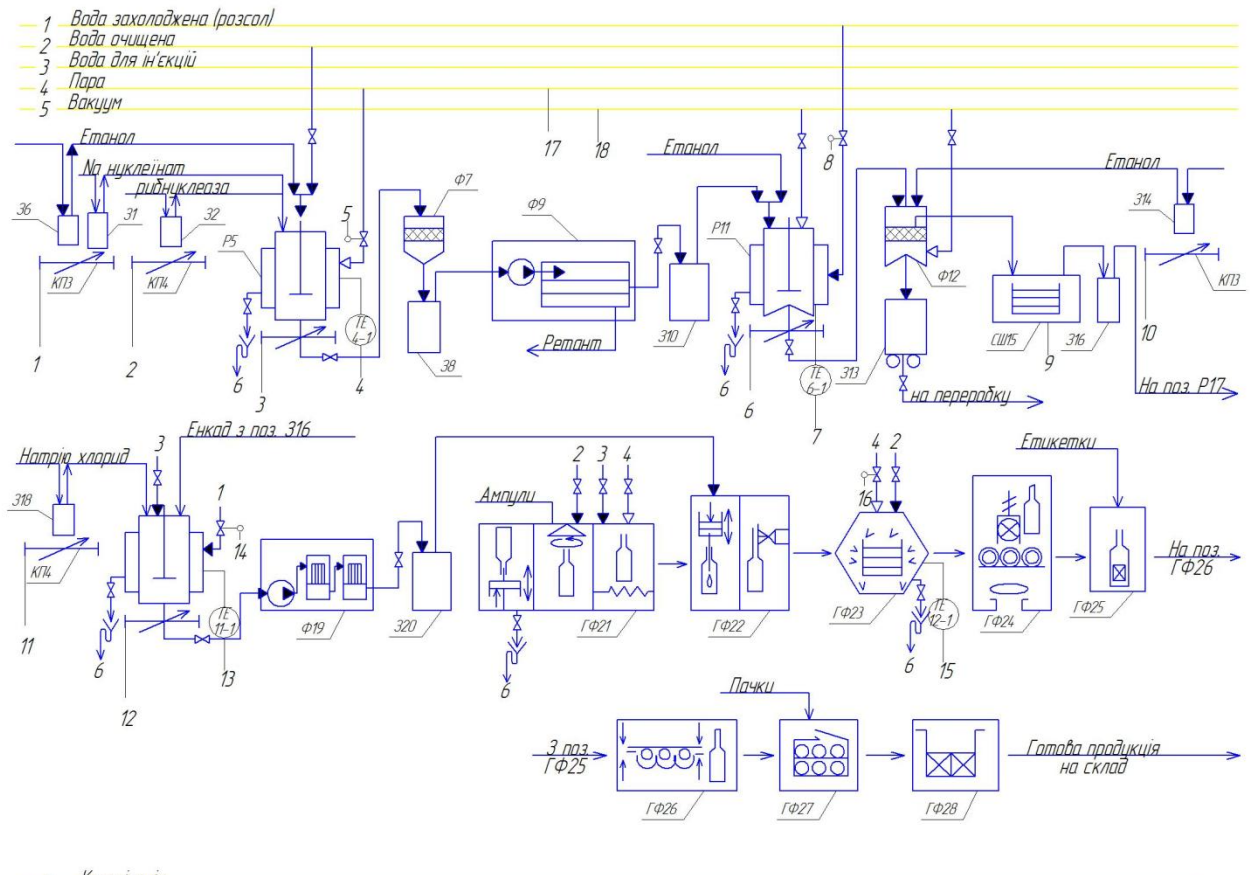
G.FaneabChuyang Y.TangJournal of Membrane Science Volume 499, 1 February 2016, Pages 201-233.

19. Wang, J.; Li, S.-L.; Guan, Y.; Zhu, C.; Gong, G.; Hu, Y., Novel RO membranes fabricated by grafting sulfonamide group: Improving water permeability, fouling resistance and chlorine resistant performance. Journal of Membrane Science 2022, 641, 119919.
20. Належні практики у фармації : навч.-метод. посібник для студентів V курсу (Модуль 1, X семестр) фармац. факультетів спеціальності «Фармація» / Л. Г. Черковська, М. О. Авраменко, О. В. Кривошей [та ін.]. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. – 71 с.
21. Належні практики у фармації: практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / Н.І. Гудзь, С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, К.І. Сметаніна; за ред.. Т. Г. Калинюка.- Вінниця: Нова книга, 2013.- 368 с.
22. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. Належна виробнича практика. - Київ: Міністерство охорони здоров’я України, 2020. – 356 с.
23. Належні практики у фармації: практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / Н.І. Гудзь, С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, К.І. Сметаніна; за ред. Т. Г. Калинюка.- Вінниця: Нова книга, 2013.- 368 с.
24. Жукотский Э.К. Теплофизические характеристики водных растворов гидролизованных нуклеиновіх кислот / Э.К. Жукотский, А.В. Декуша, С.А. Иванов // Наукові праці ОНАХТ. – 2014. – Вип. 46, Том. 2. – С. 145–147.
25. Юлевич О. І., Ковтун С. І., Гиль М. І. Біотехнологія: навч. посіб. за ред. М.І.Гиля. Миколаїв: МДАУ, 2012. 476 с.
26. Краснопольский Ю.М., Клещев Н.Ф. Фармацевтическая биотехнология. Производство биологически активных веществ. - Харьков: НТУ «ХПИ», 2012.- 154 с.
27. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-е вид. – Харків :

Державне підприємство “ Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів ”, 2015. – Т.1. – 1128 с.

28. Моделювання процесів мембранного розділення: навчальний посібник [Електронний ресурс]: навч. посіб.; уклад.: С.В. Гулієнко. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2017. – 166 с.
29. Sinha M. K., Purkait M. K. Preparation of fouling resistant PSF flat sheet UF membranes using amphiphilic polyurethane macromolecules // Desalination. – 2015. – Vol. 355. – p. 155-168.
30. Park S. Y., Choi S. H., Chung J. W., Kwak S.-Y. Anti-scaling ultrafiltration/microfiltration (UF/MF) polyvinildenefluoride (PVDF) membranes with positive surface charges for Ca2+/silica-rich wastewater treatment // Journal of Membrane Science. – 2015. – Vol. 480. – p. 122-128.

ДОДАТКИ



Таблиця условных обазначений		
Умовні позначення		Найменування середовища
Літерне	Графічне	
	01	Вода захолоджена (розсол)
	02	Вода очищена
	03	Вода для ін'єкцій
	04	Пара
	05	Вакуум
	06	Каналізація
		Вентиль запірний

Технічна характеристика

Річний випуск – 370 тис. амп. або 37 тис. уп.
Форма випуску – «Енкад-Біолік», розчин для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл, по 10 ампул в пачці

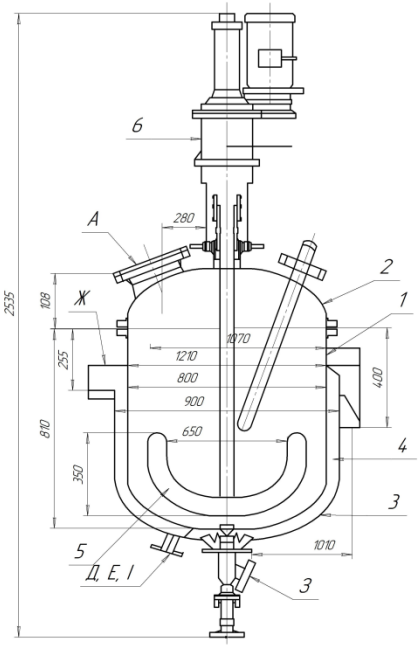
Перелік елементів схеми

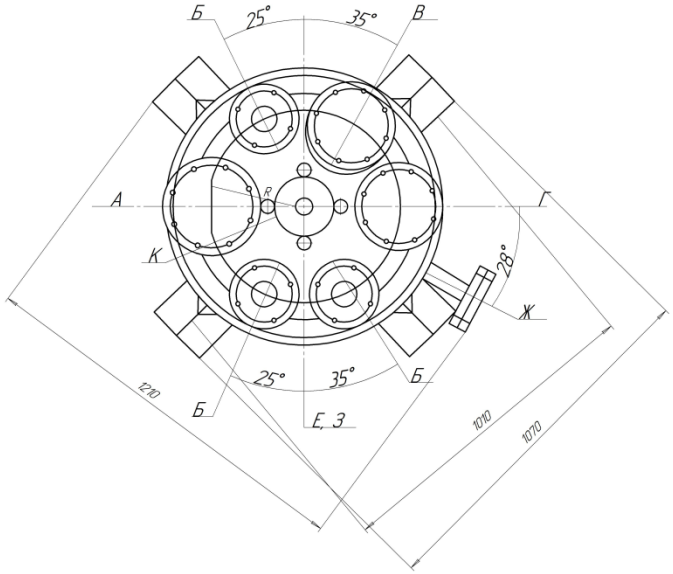
Зона	Поз.	Позначення	Найменування	Кіл.	Примітка
		З 1, З 6, З 8, З 14, З 16, З 18	Ємкість для зважування	15	
		З 2	Контейнер із захисною кришкою	5	
		КП 3	Ваги електронні	1	
		КП 4	Ваги електронні	1	
		Р 5	Біореактор	1	
		Ф 7	Фільтр касетний	2	
		Ф 9	Установка для ультрафільтрації	1	
		З 10, З 20	Збірник	20	
		Р 11	Реактор для осадження енкаду	1	
		Ф 12	Нутч-фільтр	1	
		З 13	Збірник пересувний	2	
		СШ 15	Вакуум-сушильна шафа	2	
		Р 17	Реактор для приготування розчину	1	
		Ф 19	Установка для фільтрації розчину	1	
		ГФ 21	Установка для підготовки ампул	1	
		ГФ 22	Машина наповнення та заплавки ампул	1	
		ГФ 23	Стерилізатор	3	
		ГФ 24	Стіл для перегляду ампул	5	
		ГФ 25	Етикетувальна машина для ампул	1	
		ГФ 26	Автомат для упаковки ампул в односторонню упаковку	1	
		ГФ 27	Автоматична картонажна машина	1	
		ГФ 28	Стіл для групової упаковки	3	

Прилади за місцем		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
		WI 1-1	WI 2-1	WI 3-1	NS 4-3	WI 5-1		NS 6-3	TI 7-1	WI 8-1	WI 9-1	WI 10-1		NS 11-3		NS 12-3		PT 13-1	PT 14-1
МПК Р-130	Контроль				○			○						○		○			○
	Регулювання				○			○						○		○			○
	Сигналізація																	○	○

Изм.	Лист	№ докум.	Подп.	Дата		Лит.	Масса	Масштаб
Разраб.								1:1
Пров.						Лист	Листов	
Т.контр.								
Н.контр.								
Утв.								

Копировал Формат А1





Перелік складових частин

Зона	Позиція	Позначення	Найменування	Кіл-ть	Примітка
	1		Корпус	1	
	2		Кришка	1	
	3		Днище	1	
	4		Подвійна сорочка	1	
	5		Мішалка	1	
	6		Привід мішалки	1	
			Штуцери:	1	
	А		Люк	1	
	Б		Технологічний, для КВП, заподжних пристроїв	3	
	В		Гільза термометра	1	
	Г		Вікно оглядове	1	
	Д		Спуск конденсату або вхід води		
	Е		Спуск конденсату або розсолу		
	Ж		Вхід пари, вихід води або розсолу		
	З		Випуск продукту		
	І		Відведення охолоджуючої рідини		

Характеристика приводу

Робочий об'єм, л	300
Швидкість мішалки, об./хв.	50
Тиск у корпусі, МПа	-1,0 до + 3,0
Температура в корпусі, °С	від 20 до 132
Потужність, кВт	0,75
Габаритні розміри, мм	800х1210х2535
Габаритні розміри, мм	3450х8000х10500
Маса	150 кг.
Виробник	«Стройторгсервіс», Україна

Изм.	Лист	№ докум.	Подп.	Дата	Реактор STS-300	Лит.	Масса	Масштаб
Разраб.						Д		1:10
Пров.								
Т.контр.						Лист 1	Листов 1	
Н.контр.								
Утв.								

Копировал Формат А1

Перв. примен. | Справ. № | Подп. и дата | Инв. № дубл. | Взам. инв. № | Подп. и дата | Инв. № подл.

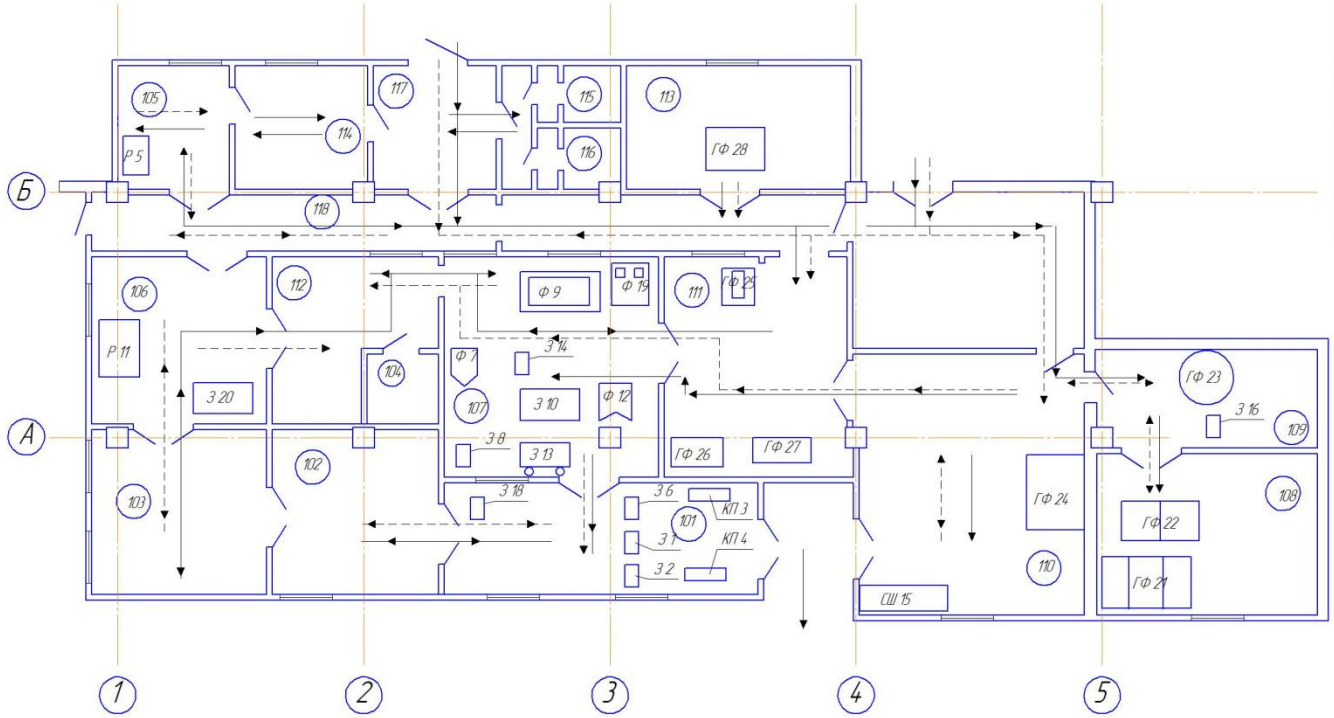


Таблица условных обозначений

Условное обозначение		Наименование потока
буквенное	Графическое	
		Поток персонала
		Материальный поток

Експликація приміщення

Номер помещения	Наименование	Категория
101	Склад ЛЗР (спирт)	Д
102	Склад сировини	Д
103	Склад матеріалів	Д
104	Приміщення підготовки персоналу	Д
105	Приміщення гідролізу	Д
106	Приміщення осадження	Д
107	Приміщення приготування та фільтрації розчину	Д
108	Приміщення наповнення та герметизації ампул	Д
109	Стерилізаторна	Д
110	Приміщення підготовки ампул	Д
111	Приміщення пакування та маркування	Д
112	Дільниця водопідготовки	Д
113	Карантинний склад	Д
114	Санпропускник	
115	Жіночий санвузел	
116	Чоловічий санвузел	
117	Шлюз	
118	Коридор	

Перелік елементів схеми

Зона	Поз.	Позначення	Найменування	Кіл.	Примітка
		З 1, З 6, З 8, З 14, З 16, З 18	Ємкість для зважування	15	
		З 2	Контейнер із захисною кришкою	5	
		КП 3	Ваги електронні	1	
		КП 4	Ваги електронні	1	
		Р 5	Біореактор	1	
		Ф 7	Фільтр касетний	2	
		Ф 9	Установка для ультрафільтрації	1	
		З 10, З 20	Збірник	20	
		Р 11	Реактор для осадження енкаду	1	
		Ф 12	Нутч-фільтр	1	
		З 13	Збірник пересувний	2	
		СШ 15	Вакуум-сушильна шафа	2	
		Р 17	Реактор для приготування розчину	1	
		Ф 19	Установка для фільтрації розчину	1	
		ГФ 21	Установка для підготовки ампул	1	
		ГФ 22	Машина наповнення та запайки ампул	1	
		ГФ 23	Стерилізатор	3	
		ГФ 24	Стіл для перегляду ампул	5	
		ГФ 25	Етикетувальна машина для ампул	1	
		ГФ 26	Автомат для упаковки ампул в односторонню упаковку	1	
		ГФ 27	Автоматична картонажна машина	1	
		ГФ 28	Стіл для групової упаковки	3	

Изм.	Лист	№ докум.	Подп.	Дата	План цеха	Лит.	Масса	Масштаб 1:1
Разраб.						Лист	Листов	
Пров.								
Т.контр.								
Н.контр.								
Утв.								

Перв. примен. | Справ. № | Подп. и дата | Инв. № дубл. | Взам. инв. № | Подп. и дата | Инв. № подл.

Копировал | Формат А1

Ф А2.2.1-32-366

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
Наталії ВЕРЕЩАК
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

1.Тема кваліфікаційної роботи Технічне переоснащення виробництва розчину для ін'єкцій «Енкад-Біолік»

керівник кваліфікаційної роботи Наталія ДВІНСЬКИХ, к.фарм. н., с.н.с.
(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 грудня 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи об'єкт проектування – «Енкад-Біолік», розчин для ін'єкцій 3,5 % в ампулах по 3 мл, основний апарат – реактор для осадження STS-30, річний випуск 370 тис. амп. або 37 тис. уп.

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 відповідно до вимог GMP, план цеху з компонуванням обладнання, 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 р.

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 _____ Наталія ВЕРЕЩАК
(підпис) (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Наталія ДВІНСЬКИХ
(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 – **16 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
Верещак Наталія Вікторівна	Технічне переоснащення виробництва розчину для ін'єкцій "Енкад-Біолік"	Technical re-equipment of the production of solution for injections "Encad-Biolik"	Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології, с.н.с., доцент Двінських Н.В.	Доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н, доцент Сайко І.В.

Ректор Алла КОТВІЦЬКА

Декан факультету
фармацевтичних технологій та менеджменту Наталія ЖИВОРА

Ф А2.8-03-110

ВИСНОВОК
Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі здобувача вищої освіти
№108632 від «22» листопада 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Верещак Наталії Вікторівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» на тему: «Технічне переоснащення виробництва розчину для ін'єкцій "Енкад-Біолік"/ Technical re-equipment of the production of solution for injections "Encad-Biolik"», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (компіляції).

Голова комісії,
професор **Інна ВЛАДИМИРОВА**

4%
16%

Ф А2.2.1-32-353

ВІДГУК

керівника на кваліфікаційну роботу бакалаврського ступеня вищої освіти спеціальності _162 Біотехнології та біоінженерія

Наталії ВЕРЕЩАК
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему: **Технічне переоснащення виробництва розчину для ін'єкцій «Енкад-Біолік»**

Актуальність теми. Препарати на основі сполук нуклеїнової природи знаходять широке застосування як лікарські засоби. Сучасні проблеми із забезпеченням населення лікарськими препаратами вітчизняного виробництва на основі гідролізатів РНК, зокрема «Енкаду», вимагають уваги та проведення робіт з удосконалення технологій шляхом використання дешевої і доступної сировини, використання оптимальних додаткових речовин для контролю гідролітичних процесів та підвищення технічного рівня обладнання підприємств, які забезпечать необхідні обсяги виробництва. Отже, тема роботи – технічне переоснащання виробництва препарату «Енкад» є актуальною._

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість Автором запропоновано використання на операції ультрафільтрації гідролізату дріжджової РНК інгібітору рибонуклеаз для запобіганню небажаного продовження гідролізу до низькомолекулярних компонентів - мигдальної кислоти. Цей інгібітор не надає токсичного впливу, тому що сам є лікарською субстанцією, та забезпечує збільшення виходу і підвищення стабільності готового продукту. Запропоновано також використання для етанольного осадження напівпродукту реактору, що дозволить проводити операцію в автоматичному режимі, повністю контролювати процес у відповідності з вимогами GMP, виключити ручну малопродуктивну працю, зменшити технологічні втрати та ризик відхилень від параметрів процесу, підвищити рівень безпеки праці, отримати більший об'єм напівпродукту з кращою якістю.

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: апаратурної схеми, плану цеху, загальний вигляд реактору.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту Робота містить всі необхідні розділи, розрахунки та графічний матеріал, виконана якісно, відповідно до 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».

Науковий керівник _____ _____Наталія ДВІНСЬКИХ_____
(підпис) (Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«_28__» _листопада_2022 р.

Ф А2.2.1-32-356

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу Наталії ВЕРЕЩАК
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)
на тему **Технічне переоснащення виробництва розчину для ін'єкцій «Енкад-Біолік»**

Актуальність теми Різнопланові властивості сполук нуклеїнової природи обумовлюють широкий спектр фармакологічної активності препаратів на їх основі. Вони надають при різних шляхах введення настільки ж різноманітні фармакотерапевтичні ефекти при різних захворюваннях людини. Субстанцію панкреатичного гідролізату РНК (енкад) раніше отримували з дріжджів роду Torula. Лікарська форма препарату на основі цієї субстанції (АТ «Біолік»), поставляється на фармацевтичний ринок країни в обмежених кількостях, що не повністю задовольняють потреби споживачів. Тому проведення модернізації виробництва субстанції енкад та лікарського засобу на його основі у вигляді розчину для ін'єкцій є актуальною.

Теоретичний рівень роботи У роботі на достатньо високому теоретичному рівні проведено аналіз ринку препаратів на основі сполук нуклеїнової природи та їх фармакологічні ефекти, способи отримання гідролізатів дріжджової РНК та особливості ферментативного гідролізу, проаналізовано технології та обладнання, що використовуються у виробництві, сировина та допоміжні матеріали, нормативну базу згідно якої сьогодні відбувається виробництво.

Пропозиції автора з теми дослідження У роботі запропоновано додавання інгібітору нуклеаз (мигдальної кислоти) для зменшення кількості низькомолекулярних компонентів у гідролізаті РНК, також запропоновано на стадії осадження енкаду етанолом заміну існуючого обладнання на реактор сучасної конструкції та який має об'єм для збільшення розміру серії.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість Пропозиції автора щодо технічного переоснащення стадії осадження енкаду дозволить виключити ручну працю, зменшити технологічні втрати, отримати більший об'єм напівпродукту з кращою якістю. Додавання інгібітору нуклеаз забезпечить збільшення виходу і підвищення стабільності готового продукту. Техніко-економічні розрахунки свідчать про доцільність запропонованого удосконалення виробництва

Недоліки роботи Деякі розділи мають надлишок теоретичної інформації, наявність кількох пунктуаційних помилок

Загальний висновок і оцінка роботи Робота містить всі необхідні розділи, розрахунки та графічний матеріал, виконана якісно, відповідно до вимог до кваліфікаційних робіт бакалавра та може бути представлена до захисту на засіданні Екзаменаційної комісії.

Рецензент _____ доц. Ірина САЙКО
(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 фарм. 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 СТРІЛЕЦЬ, 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.

І. СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології і біоінженерія» ОП «Біотехнологія» заочной форми 5 курсу 1 групи Наталію ВЕРЕЩАК з доповіддю на тему «Технічне переоснащення виробництва розчину для ін'єкцій «Енкад-Біолік» (керівник доцент закладу вищої освіти Наталія ДВІНСЬКИХ).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова
завідувачка кафедри ,
доктор фармацевтичних наук,
професор _____ Наталя ХОХЛЕНКОВА
(підпис)

Секретар
доцент закладу вищої освіти _____ Юлія АЗАРЕНКО
(підпис)

Ф А2.2.1-32-042

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти _____Наталія ВЕРЕЩАК_____
(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 для ін'єкцій «Енкад-Біолік»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____Наталя ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Наталія ВЕРЕЩАК рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему: «Технічне переоснащення виробництва розчину для ін'єкцій «Енкад-Біолік»

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Наталія ДВІНСЬКИХ

« 28 » листопада 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачкафедри біотехнології _____ Наталя ХОХЛЕНКОВА

« 30 » листопада 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«07» грудня 2022 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії

_____ / Ігор ТРУТАЄВ /