

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА ВЕТЕРИНАРНОГО
ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН»**

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

Керівник: Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології,
к.фарм.н, доцент Юлія АЗАРЕНКО

Рецензент: Доцент закладу вищої освіти кафедри технологій
фармацевтичних препаратів, к.фарм.н, доцент Ніна
НІКОЛАЙЧУК

Харків – 2022 рік

АНОТАЦІЯ

Організація виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин

У кваліфікаційній роботі наведений технологічний процес виготовлення виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин, що включає характеристику готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів, характеристики біологічного агенту, технологічні розрахунки. Метою даної кваліфікаційної роботи є організація виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин. Техніко-економічними розрахунками підтверджена лікувальна можливість запропонованих препаратів та використання у ветеринарній медицині.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, 10 розділів, графічних матеріалів та списку використаної літератури з 27 найменувань. Загальний обсяг роботи 76 сторінок, 6 рисунків, 17 таблиць, 3 креслень формату А1.

Ключові слова: стовбурові клітини, мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), секретом.

ANNOTATION

Organization of production of veterinary medicine based on stem cells

In the qualification work, the technological process of the production of a veterinary drug based on stem cells is given, which includes the characteristics of the finished product, raw materials, materials, semi-products, characteristics of the biological agent, technological calculations

The purpose of this qualification work is to organize the production of a veterinary drug based on stem cells. Technical and economic calculations confirmed the therapeutic potential of the proposed drugs and their use in veterinary medicine.

The qualification work consists of an introduction, 10 chapters, graphic materials and a list of used literature from 27 items. The total volume of work is 76 pages, 6 figures, 17 tables, 3 A1 format drawings.

Key words: stem cells, mesenchymal stem cells (MSCs), secretion.

Найменування виробу, об'єкту	Найменування документа	Формат	Кількість листів	Примітка
	<u>Документація загальна</u>			
	Завдання	A4	1	
	Пояснювальна записка	A4	76	
	<u>Конструкторські документи</u>			
Організація виробництво ветеринарного препарата на основі стовбурових клітин	Технологічна схема	A1	1	
Те ж	Апаратурна схема	A1	1	
CO2-інкубатор Binder	Креслення загального вигляду апарату	A1	1	
	<u>Проектна документація для будівництва</u>			
Цех з виробництва ветеринарного препарата На основі стовбурових клітин	План цеху	A1	1	
	<u>Плакати</u>			
Економічна частина	Таблиця	A1	1	

					162.01.04.00 000 ПЗ						
Змн..	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	Організація виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин	Літ.	Арк.	Аркушів			
Розробив	Сидоренко							2 81			
Перевірів	Азаренко					НФаУ Кафедра біотехнології					
Н. контр.	Азаренко Ю.М										
Затвердив	Хохленкова Н.В										

ЗМІСТ

ВСТУП	3
1. МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	6
2. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД	17
3.ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ.....	24
4. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ	28
5 СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА ТА ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	38
6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА	55
7 АВТОМАТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	58
8 ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА ЗГІДНО ВИМОГ GMP	59
9.ПЛАН ЦЕХУ ІЗ КОМПОНУВАННЯМ ОБЛАДНАННЯ.....	63
10. ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА.....	64
ВИСНОВОК.....	73
ЛІТЕРАТУРА	74

					<i>162.01.11.00 000 ПЗ</i>					
<i>Змн..</i>	<i>Арк.</i>	<i>№ докум.</i>	<i>Підпис</i>	<i>Дата</i>	Організація виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин					
<i>Розробив</i>	<i>Сидоренко</i>							<i>Літ.</i>	<i>Арк.</i>	<i>Аркушів</i>
<i>Перевірів</i>	<i>Азаренко</i>								2	81
<i>Н. контр.</i>								<i>НФаУ</i>		
<i>Затвердив</i>	<i>Хохленкова</i>							<i>Кафедра біотехнології</i>		

3.ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

3.1. Характеристика готового продукту

Стерильний розчин для місцевого застосування препарату має відповідати показникам, наведеним в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Загальна оцінка стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин згідно з ДФУ

Показник	Метод контролю	Вимоги ДФУ
1	2	3
Зовнішній вигляд	Візуальний	Прозора нев'язка рідина від рожевого до червоно-помаранчевого кольору
Прозорість	Візуальний	Розчин має витримувати порівняння зі стандартом І, 2.2.1 ДФУ
Ступінь забарвлення	Візуальний	Розчин має витримувати порівняння зі стандартами ВУ ₄ та R ₄ , 2.2.2 ДФУ, метод 1
Видимі механічні включення	Візуальний	Мають бути відсутні, 2.9.20 ДФУ
рН	Потенціо-метричний	7,2–8,0, 2.2.3 ДФУ
Загальний білок	Фотоколориметричний	2,5–3,5 мг/мл, 2.5.33 ДФУ, метод 2 (метод Лоурі)
Однорідність вмісту діючої речовини	Статистичний	Вміст білку має бути в діапазоні від 85 до 115 % від номінального, 2.9.6 ДФУ
Наявність стабілізатору (сахарози)	Хімічний	Розчин набуває синього кольору після додавання розчинів мідного купоросу та натрій гідроксиду, який зберігається після кип'ятіння; після додавання хлоридної кислоти та натрій гідроксиду випадає помаранчевий осад, 01/2009:0204 Eu. Ph.

Тож використання компонентів секретому мезенхімальних стовбурових клітин в офтальмологічних засобах є виправданим. Препарат містить саме такі біологічно активні речовини, що продукується лінією D-SCR05.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

4. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

4.1 Розрахунок матеріального балансу

Таблиця 4.1 – Матеріальний баланс стадій виробництва стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин

Найменування	Вміст осн. реч., %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'єм, л	Кількість, шт
		заг.	осн. реч.	г/моль		
1	2	3	4	5	6	7
Витрачено на стадії 1. Накопичення БАР						
Культура (флакон)						2
DMEM					5,40	
Сироватка/д/культ.					0,60	
Трипсин, 0,25 %					0,31	
Версен					1,24	
Флакони/д/культур						40
Усього					7,55	42
Отримано на стадії 1. Накопичення БАР						
Середовище з БАР					4,18	
Відпрацьоване середовище					1,80	
Відпрацьований диспергійний р-н					1,55	
Відпрацьовані флакони/д/культур						42
Втрати середовища з БАР					0,02	
Усього					7,55	42
Витрачено на стадії 2. Одержання bulk						
Середовище з БАР		4,389			4,18	
Сахароза	99,0	0,360	0,353	342,3	0,23	
Усього		4,749			4,41	

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

широко застосовується в розробці діючих речовин у фармацевтичній галузі, а також в медичних дослідженнях. Серія СВФ приваблива своїми високотехнологічними характеристиками, необхідними для належної лабораторної практики GMP. Ці інкубатори застосовуються в дослідженнях стовбурових клітин і в клітинній терапії.

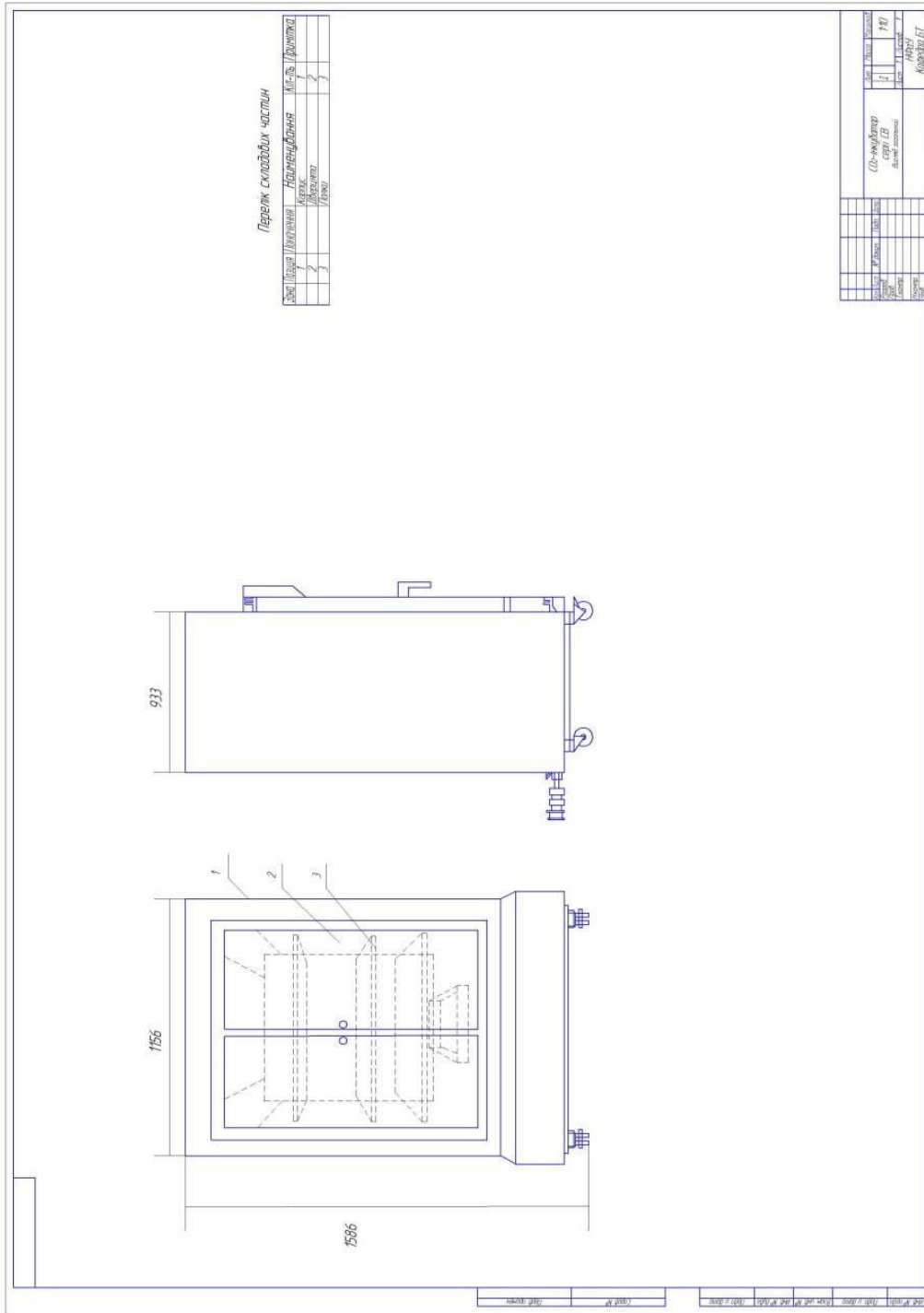


Рис.4.1. – CO₂-інкубатори з функцією стерилізації гарячим повітрям
 Модель С 150 рік виробництва 2019, рік моделі 2015.

Переваги:

- Безпека за рахунок максимального захисту клітинних культур від контамінації;
- Надійність завдяки підтримці постійних оптимальних умов для клітин;
- Зручність завдяки простоті очищення і комфорту у використанні;
- Економічність завдяки бережливій експлуатації без витратних матеріалів.

Важливі особливості:

- Діапазон температури: на 6 °C вище температури навколишнього середовища до +50 °C;
- Діапазон вологості: від 90 до 95% отн. вл.;
- Область регулювання значень концентрації CO₂: 0-20 об. % CO₂;
- Перевірена антиконтамінаційна концепція з функцією стерилізації гарячим повітрям при 180 °C;
- Система зволоження з пристроєм захисту від запотівання;
- Газозмішувальна форсунка CO₂ з ефектом Вентурі;
- Датчик CO₂ з інфрачервоною технологією;
- РК-дисплей для індикації температури і рівня CO₂, а також додаткової інформації і сигналів тривоги;
- Внутрішній журнал реєстрації даних, вимірювальні дані з відкритим форматом зчитуються через USB;
- Щільно пригнана внутрішня дверцята з безпечного скла;
- Безшовна внутрішня камера з нержавіючої сталі;
- Перфоровані вставні полиці з нержавіючої сталі;
- Система діагностики помилок з візуальним і звуковим сигналом тривоги;
- Інтерфейси: Ethernet, USB, безпотенційний контакт аварійного сигналу;

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- Камери можна штабелювати, використовуючи перехідник для штабелювання, серія СВ-s придатна для штабелювання разом з моделями СВ і СВF аналогічного розміру.

Опціональне обладнання:

- Мідні внутрішні кріплення, що складаються з мідних суцільних вставних полиць і покритого міддю піддону для води;
- Перехідник для штабелювання для безпечної і компактної установки;
- Пристрій перемикання газових балонів для підключення двох газових балонів до одного або двох інкубаторів;
- CO₂-шейкер з антикорозійними компонентами в корпусі з нержавіючої сталі;
- Multi Management Software APT-COM-управління, запис і документування параметрів пристрою;
- Послуги-різноманітні сервісні послуги для забезпечення належного функціонування пристрою.

Таблиця 4.2 – Технічні характеристики CO₂-інкубатора

Назва	C150-230V-RUN	CBS 170-230V-D1	CBS170UL-120 V1	CBS170UL-120 VD1
1	2	3	4	5
Виконання	Стандарт	3 Порт доступу 30 mm зліва	Стандарт	з Порт доступу 30 mm зліва
Номер артикулу	9640-0001-RU	9640-0029	9640-0002	9640-0030
Кількість висувних полиць (Стд./ макс.)	-	Кількість висувних полиць (Стд./ макс.)	-	Кількість висувних полиць (Стд./ макс.)
Загальні характеристики				
Serie	C	C	CB-S	CB-S

Продовження табл. 4.2.

1	2	3	4	5
Температурні характеристики				
Варіація температури при 37 °С [± К]	0.3	0.3	0.3	0.3
Час відновлення після відкриття дверей на 30 сек при 37 °С [хв]	6	6	6	6
Діапазон температур на + 6 °С вище температури навколишнього середовища до [°С]	50	50	50	50
Коливання температури при 37 °С [± К]	0.1	0.1	0.1	0.1
Технічні характеристики кліматичних умов				
Діапазон вологості	90...95	90...95	90...95	90...95
Табеллен				
CO ₂ час відновлення після відкриття дверей на 30 сек при 5 об. % CO ₂ [мін]	5	5	5	5
Характеристики концентрації CO₂				
Вимірювання концентрації CO ₂	IR	IR	IR	IR
Область значень концентрації CO ₂ [об. % CO ₂]	0...20	0...20	0...20	0...20

						162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			

Продовження табл. 4.2.

1	2	3	4	5
Характеристики електроживлення				
Номінальна потужність [кВт]	1.3	1.3	1.3	1.3
Номінальна напруга [V]	200...230	200...230	100...120	100...120
Запобіжник пристроїв [А]	10	10	16	16
Мережева частота [Hz]	50/60	50/60	50/60	50/60
Фаза (Номінальна напруга)	1~	1~	1~	1~
Габарити внутрішньої камери				
Висота [мм]	600	600	600	600
Глибина [мм]	505	505	505	505
Ширина [мм]	560	560	560	560
Кількість дверей				
Внутрішні дверцята	1	1	1	1
Надвірні двері	1	1	1	1
Розміри корпусу, без пристосувань і сполучних елементів				
Висота нетто [мм]	870	870	870	870
Глибина нетто [мм]	715	715	715	715
Ширина нетто [мм]	680	680	680	680
Розмір				
Вага нетто пристрою (в порожньому стані) [кг]	96	96	96	96
Максимальна сумарна навантаження [кг]	30	30	30	30

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Продовження табл. 4.2.

1	2	3	4	5
Максимальне навантаження на вставну полицю [кг]	10	10	10	10
Робочий об'єм камери [л]	170	170	170	170
Відстань від стіни збоку [мм]	50	50	50	50
Відстань від стіни ззаду [мм]	100	100	100	100
Табеллен				
Споживання енергії при 37 °С [Втч / год]	45	45	45	45
Характеристики по відношенню до навколишнього середовища				
Рівень звукового тиску [дБ(а)]	41	41	4141	41
Кріплення				
Кількість висувних полиць (Стд./ макс.)	2/6	2/6	2/6	2/6

4.3 Розрахунок витрати води

Розрахунок витрати води для отримання стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин виконується за даними:

кількість води для виробництва однієї серії стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин складає 100 л (вода необхідна для підготовки компонентів первинного пакування (флакони скляні ємністю 2 мл, пробки гумові) та скляних технологічних ємностей),

						162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			

кількість упаковок у серії – 2000 шт., річний об'єм виробництва продукту – 120.000 шт.

Кількість серій на рік:

$$N=A/A_0,$$

де A – річний об'єм виробництва, шт.;

A_0 – кількість флаконів у серії, шт.

$$N=120.000/2.000 = 60 \text{ серій.}$$

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

$$V_i=V_c*N,$$

де V_c – кількість води, яка необхідна для виробництва однієї серії продукту, л.

$$V_i = 100*60 = 6.000 \text{ л} = 6,0 \text{ м}^3$$

Для інших потреб та санітарної підготовки виробництва проводимо розрахунок, виходячи із регламентних норм витрат на одну серію $V_c = 0,25 \text{ м}^3$.

Всього витрати води очищеної на серію складають:

$$V_c = 100+250 = 350 \text{ л.}$$

Витрати води на річний об'єм виробництва:

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

де V_c – витрати води очищеної на серію препарату, л;

N – кількість серій на рік

$$V_{cp} = 350*60 = 21.000 \text{ л} = 21 \text{ м}^3$$

4.4 Розрахунок витрати пари

Під час виробництва стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин пара не використовується ані для підготовки компонентів первинного пакування (використовуються автоклав та сухожарова шафа), ані для технологічних операцій.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

4.5 Розрахунок витрати електроенергії

Загальні витрати електроенергії на освітлення приміщень та роботу допоміжного обладнання згідно технологічного регламенту на одну серію препарату складає 1.500 кВт*год.

Витрати електроенергії на роботу обладнання під час виготовлення стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Витрати електроенергії на роботу обладнання:

№ з/п	Споживач	Потужність споживача, кВт/год.	Час роботи, год.	Енергія, що споживається за цикл, кВт*год.
1.	Ламінарний бокс	0,5	15	7,5
2.	Ультрафіолетова лампа	0,3	12	3,6
3.	СО ₂ -інкубатор	1,5	125	187,5
4.	Автоклав	3,5	6	21,0
5.	Сухожарова шафа	3,5	6	21,0
6.	Дистилятор	10,0	35	350,0
7.	Закатний апарат	0,2	3	0,6
Усього				591,2

Загальні витрати електроенергії на виробництво однієї серії стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин складають:

$$1.500+591,2 = 2.091,2 \text{ кВт*год.}$$

Загальні витрати електроенергії на річний об'єм виробництва:

$$2.091,2*60=125.472 \text{ кВт*год.}$$

						162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			

5 СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА ТА ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

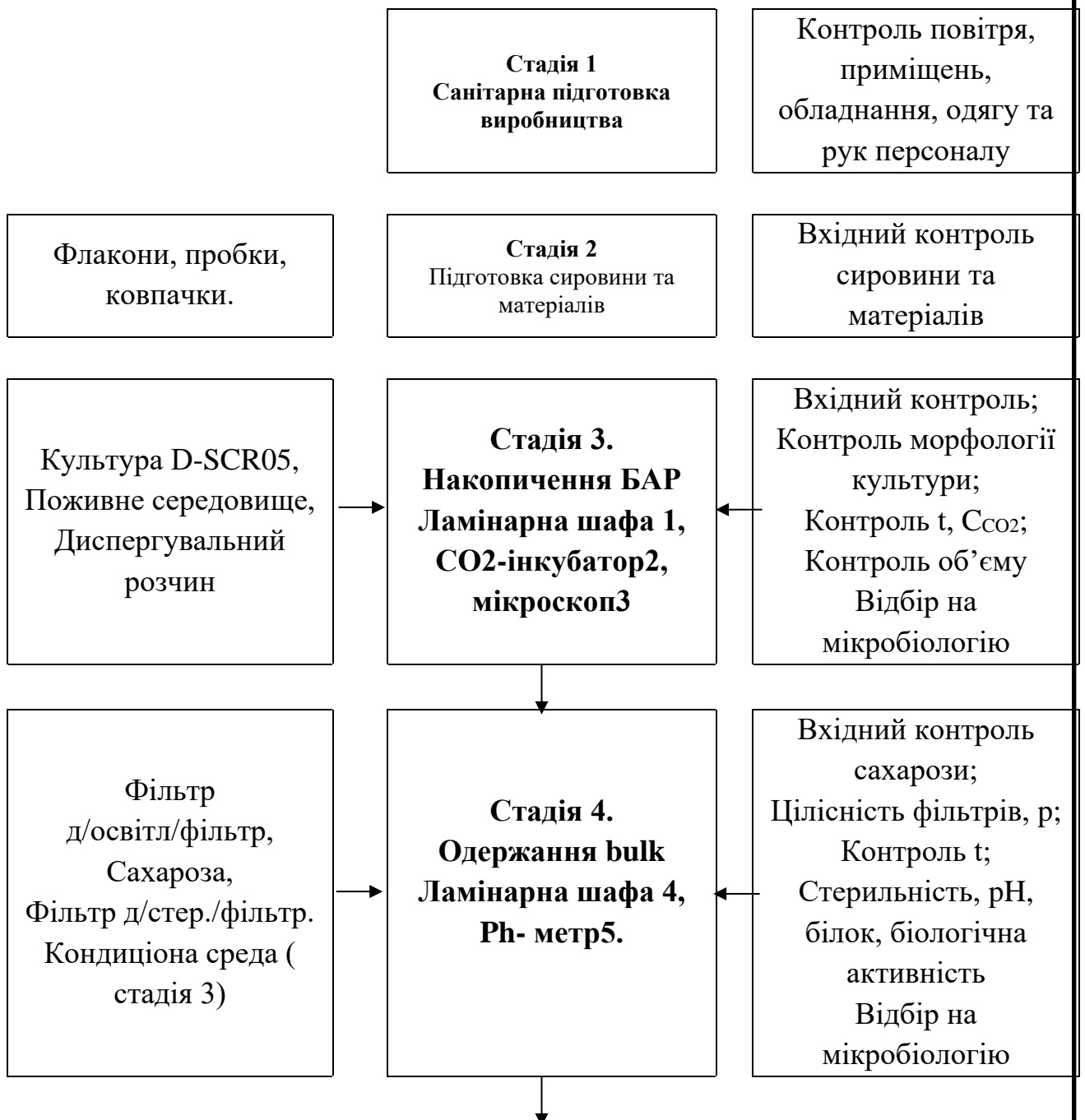
5.1 Технологічна схема виробництва

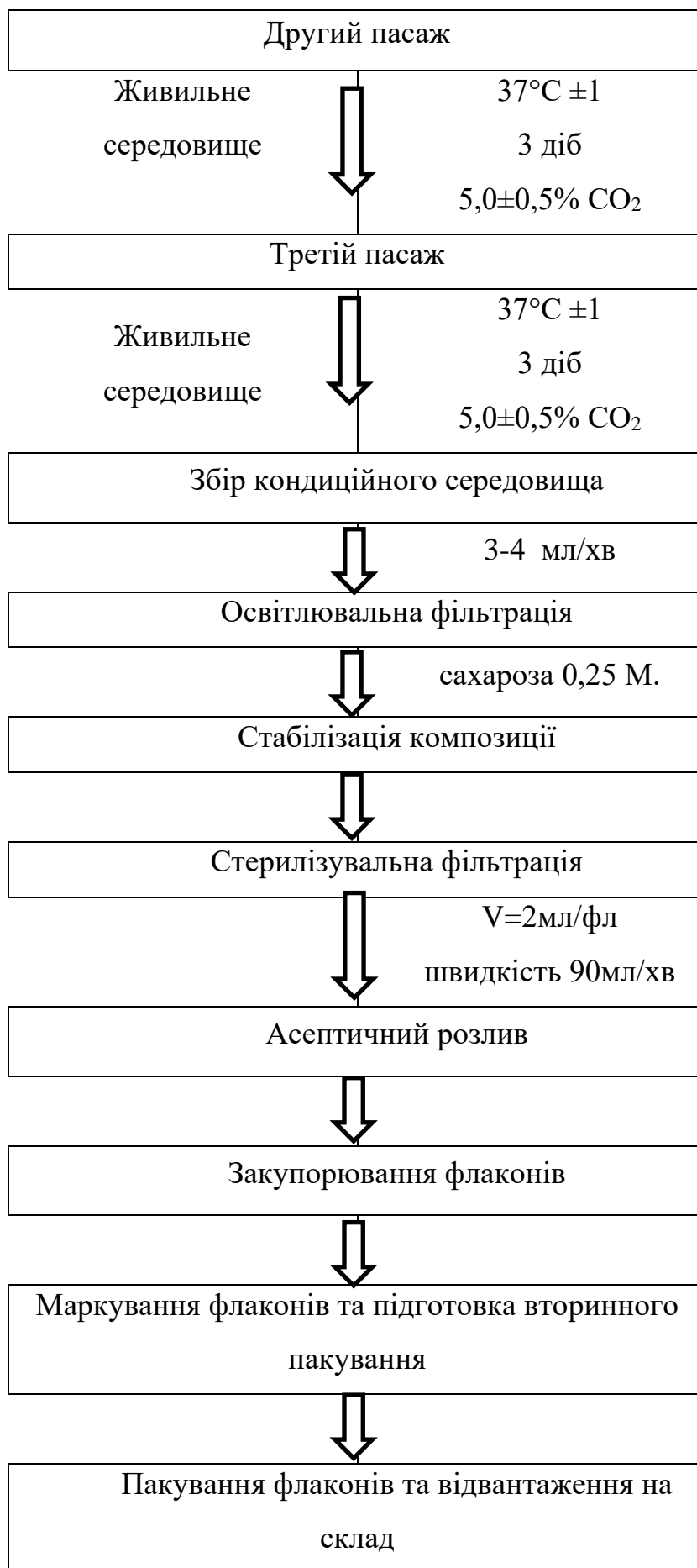
Технологічна схема наведена на рис. 5.1.

*Вихідна сировина,
проміжна продукція
та матеріали*

**Виготовлення
препарату на основі
стовбурових клітин**

← *Контроль у процесі
виробництва*





Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.11.00 000 ПЗ

Арк.

Експлікація

- 1.1. – водопровідна вода
- 1.1. – вода очищена
- 3.1. – вуглекислий газ
- 4.0. – вихідна культура МСК
- 4.1. – культура МСК 1го пасажу
культура МСК 2го пасажу

- 4.3. – культура МСК 3го пасажу
- 4.8. – кондиційне середовище
- 4.9. – фільтрат після грубої фільтрації
- 4.10. – напівпродукт зі стабілізатором після стерилізувальної фільтрації

- 4.11. – Bulk
- 4.12. Готовий продукт нерозфасований
- 4.13. – Флакони
- 4.14. Ковпачки
- 4.15. Готовий продукт розфасований

Позиція	Найменування	Кіль-ть
1	Сухожарова шафа	1
2	Автоклав	1
3	Культуральні флакони	42
4	Ламінарна шафа	1
5	Термостат	1
6	Термостат із ємністю з мішалкою	1
7	СО ₂ -інкубатор	1
8	Технологічна ємність	1
9	Насос перистальтичний	1
10	Фільтр для освітлювальної (грубої) фільтрації	1
11	Технологічна ємність	1
12	Ваги аналітичні	1
13	Ламінарна шафа	1
14	Фільтр стерилізувальний	1
15	Технологічна ємність	1
16	Насос перистальтичний	
17	Первинне пакування	1
18	Закаточна машинка	1
19	Стіл для пакування та маркування	1

Рис. 5.3 – Апаратурна схема виробництва стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин.

5.4 Специфікація обладнання виробництва стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин представлена у таблиці 5.1.

5.5 Опис технологічного процесу

Підготовку виробництва здійснюють у відповідності зі стандартними операційними процедурами, затвердженими на виробництві, з дотриманням вимог, які наведені в стандарті підприємства СТП «Санітарна і технічна підготовка виробництва» та в технологічних інструкціях. Етапи санітарної підготовки охоплюють підготовку за такими напрямками:

- підготовка повітря виробничих приміщень
- приготування дезінфікуючих розчинів
- санітарна підготовка виробничих приміщень
- санітарна підготовка обладнання
- підготовка персоналу і технологічного одягу до роботи
- підготовка елементів первинної упаковки (флакони, пробки, ковпачки).

Послідовність дій з підготовки виробництва, періодичність та результати контролю санітарного стану виробництва фіксують у відповідних журналах.

Процес накопичення біологічно активних речовин залежить від якості культури-продуцента, яка контролюється поставником або у місці депонування, а також від точності виконання операцій по вирощуванню клітин та умов їх культивування ($t = (37 \pm 1) ^\circ\text{C}$, $C_{\text{CO}_2} = (5,5 \pm 0,5) \%$ в атмосфері).

Для збереження біологічних властивостей фармакологічної композиції слід не перегрівати напівпродукти (t не вище $25 ^\circ\text{C}$ під час технологічного процесу, зберігання напівпродуктів у холодильнику або морозильнику, в залежності від часу зберігання), додавання сахарози, як стабілізатора, у кінцевій концентрації $0,25$ моль/л.

Підготовка виробництва до роботи виконується за стандартними для підприємства операційними процедурами, тому приготування дезінфікуючих розчинів, технологічного одягу, технологічних ємностей, матеріалів та

										162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

інструментів, приміщення та обладнання, персоналу, а також води для ін'єкцій та компонентів первинного пакування.

Технологічний процес виробництва стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин складається з наступних стадій:

- 1) накопичення БАР у культурі-продуценту;
- 2) одержання bulk;
- 3) одержання готової лікарської форми;
- 4) пакування, маркування та відвантаження на склад.

Стадія 1. Накопичення БАР

Операція 1.1. Перший пасаж культури

На першій стадії у технологічний процес завантажують 2 культуральних флакони, що містять лінію клітин D-SCR05.

У разі відповідності морфології клітин, відсутності ознак цитотоксичності, грануляції, вакуолізації та конфлюентності моношару згідно до паспорту культури, які перевіряють під мікроскопом (збільшення $\times 100$), зливають відпрацьоване ростове середовище та вносять в культуральні флакони диспергувальний розчин, що містить 1 частину 0,25 % трипсину та 4 частини розчину Версена (ЕДТА + іони кальцію та магнію) з розрахунку 25 мл на 1 флакон (50 мл). Флакони з диспергувальним розчином експонують 5-7 хвилин у термостаті, контролюючи візуально відставання та розходження клітин. Після закінчення експозиції виконують контроль розходження клітин під мікроскопом (збільшення $\times 100$) та відбирають аліквоту для врахування концентрації клітин у суспензії та розрахунку точного коефіцієнту пересіву.

З урахуванням коефіцієнту пересів клітинну суспензію порівну розподіляють між 4ма культуральними флаконами та додають ростове середовище, що містить 90 % DMEM та 10 % сироватки для культур з розрахунку 100 мл на 1 культуральний флакон (400 мл).

										162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

закінчення експозиції виконують контроль розходження клітин та відбирають аліквоту для врахування концентрації клітин у суспензії та розрахунку точного коефіцієнту пересіву.

З урахуванням коефіцієнту пересів клітинну суспензію порівню розподіляють між 14ма культуральними флаконами та додають ростове середовище (90 % DMEM та 10 % сироватки для культур) у кількості 1400 мл.

Одержані 14 культуральних флаконів з клітинами інкубують 72-96 годин за температури (37 ± 1) °С та концентрацією вуглекислого газу $(5,5\pm 0,5)$ %. Інкубацію завершують після досягнення конфлюентності моношару відповідно до паспорту культури. Відбираємо кондиційоване середовище на стерильність. Культуру передають на стадію 1.3.

Операція 1.3. Третій пасаж культури

Одержані на стадії 1.2 14 культуральних флаконів, що містять лінію клітин D-SCR05 досліджують під мікроскопом (збільшення $\times 100$), визначають відповідність їх морфології паспорту культури та відсутність ознак цитотоксичності грануляції, вакуолізації та конфлюентності моношару.

У разі відповідності культури критеріям паспорту культури, зливають відпрацьоване ростове середовище та вносять в культуральні флакони диспергувальний розчин (0,05 % трипсину у розчині Версена) у кількості 350 мл. Флакони з диспергувальним розчином експонують 5-7 хвилин у термостаті, контролюючи візуально відставання та розходження клітин. Після закінчення експозиції виконують контроль розходження клітин та відбирають аліквоту для врахування концентрації клітин у суспензії та розрахунку точного коефіцієнту пересіву.

З урахуванням коефіцієнту пересів клітинну суспензію порівню розподіляють між 42ма культуральними флаконами та додають ростове середовище (90 % DMEM та 10 % сироватки для культур) у кількості 4200 мл.

Одержані 14 культуральних флаконів з клітинами інкубують 72-96 годин за температури (37 ± 1) °С та концентрацією вуглекислого газу $(5,5\pm 0,5)$

							162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				

фільтру, а звідти – трубка до другої стерильної технологічної ємності. Одержаний фільтрат передають на стадію 2.2.

Операція 2.2. Стабілізація композиції

До фільтрату додають стабілізатор (сахарозу) у кінцевій концентрації 0,25 М.

Для точного дозування стабілізатору точно вимірюють об'єм фільтрату та розраховують масу сахарози, що додається, виходячи з концентрації 85,575 г/л. На аналітичних вагах відважують наважку відповідно до проведених розрахунків. Одержану наважку частинами додають до технологічної ємності, постійно перемішуючи її. Стабілізований напівпродукт передають на стадію 2.3.

Операція 2.3. Стерилізувальна фільтрація

Стабілізований напівпродукт зі стадії 2.2 фільтрують у системі аналогічній системі на стадії 2.1. Фільтраційна система складається з перистальтичного насосу, стерилізувального фільтру з фторопласту, стерильної технологічної ємності та з'єднувальних трубок. Одержаний фільтрат передають на стадію 3.

На стадії 2 здійснюють вхідний контроль сахарози та контроль її відважування (К 2.1), контролюють параметри технологічного процесу фільтрації - цілісність фільтру, тиск у системі та температуру в приміщенні (К 2.2, 2.3), а також виконують проміжний контроль якості одержаного напівпродукту відповідно до специфікації (К 2.4).

Стадія 3. Одержання готової лікарської форми

Операція 3.1. Асептичний розлив

Етап асептичного розливу є ключовим в одержанні препарату. Від точності виконання письмових процедур та виробничого моніторингу на цій стадії залежить якість одержуваної продукції.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА

Виробництво лікарських засобів для людини та ветеринарії має відповідати вимогам належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice, GMP). Менеджмент якості відповідно до GMP включає вхідний контроль якості сировини та матеріалів, проміжний контроль напівпродуктів, вихідний контроль готової продукції, а також контроль технологічного процесу відповідно до критичних точок. Критичні точки виробництва стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин наведені у таблиці 6.1.

Окрім процесів контролю якості GMP передбачено також забезпечення якості, що включає розробку та впровадження чітких документованих процедур, управління ризиками, управління змінами та відхиленнями, а також регулярна валідація процесів, аналітичних методик та кваліфікацію обладнання та систем. Такі процедури стосуються й відділу контролю якості.

Аналітичні методики, що використовуються у контролі якості мають бути відвалідовані (якщо оригінальні) або верифіковані (якщо відповідають фармакопеї). Обладнання, що використовуються для виконання методик має бути відкваліфіковане, а прилади – повірені. Клас точності приладів має відповідати вимогам фармакопеї щодо виконуваних процедур аналізу.

Співробітники відділу контролю якості проходять постійне навчання (внутрішнє та зовнішнє) з метою регулярного та планомірного зростання їх компетентності.

Якщо підприємство не має достатньої кількості ресурсів та передає контроль якості на аутсорсінг, то лабораторії, в яких його виконують, мають бути акредитованими, а всі процедури відбору, зберігання, транспортування та передачі проб – чітко прописаними.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Таблиця 6.1 – Перелік контрольних точок (КТ) виробництва стерильного розчину для місцевого застосування препарату на основі стовбурових клітин

Номер стадії та КТ	Об'єкт контролю та показник	Метод контролю	Періодичність відбору проб	Нормативна характеристика
1	2	3	4	5
Стадія 1				
К 1.1	Вхідний контроль сировини	Хімічні, фізичні, мікробіологічні	-//-	Відповідність вимогам НД виробника
К 1.2	Морфологія культури	Візуальний	-//-	Відсутність відхилень, контамінації
К 1.3	Параметри інкубування	Інструментальний	-//-	$t=(37\pm 1)^{\circ}\text{C}$, $\text{C}_{\text{CO}_2}=(5,5\pm 0,5)\%$
К 1.4	Об'єми рідин	Волюметричний	-//-	Відповідно до опису у п. 5.3
Стадія 2				
К 2.1	Вхідний контроль сахарози	Хімічні, фізичні, мікробіологічні, маса	-//-	Відповідність вимогам 01/2009:0204 Eu. Ph; 85,575 г/л
К 2.2	Цілісність, стерилізувальна здатність фільтрів	Фізичний / хімічний	-//-	Цілий, тиск відповідає значенням під час валідації
К 2.3	Контроль t режиму	Фізичний	-//-	Не вище 25 °С
К 2.4	Контроль якості bulk	Хімічний, Іонометричний, мікробіологічний	-//-	Стерильно, рН 7,2–8,0, білок 3,0–3,7, біологічна активність VEGF – не менше 150 пкг/мл, GRO-KC – не менше 150 пкг/мл

7 АВТОМАТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Сучасна автоматизація робить системи виробництва більш гнучкими та економить час при зміні виробничих завдань. Крім того, інтелектуально автоматизовані системи забезпечують ефективні виробничі процеси та відтворювану якість продукції. Від зберігання та транспортування сировини, хімічного та біотехнологічного виробництва діючих речовин та готових препаратів, розробки рецептури до розливу, пакування та палетування.

Специфікація на прилади та засоби автоматизації наведені у табл. 7.1

Таблиця 7.1 – Специфікація на прилади та засоби автоматизації

Позиція	Назва параметру	Місце установки	Середовище	Найменування приладу	Тип приладу	Кількість	Завод-виробник
	t	За місцем	Повітряне	Термоперетворювач опору пластиний	ТСП-50 П	3	ПБЗ м. Луцьк
	С _{CO2}	За місцем	Повітряне	Датчик	Ballu CO2-Z19	1	Китай

					162.01.11.00 000 ПЗ			Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				

8 ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА ЗГІДНО ВИМОГ GMP

Належна виробнича практика (GMP) - це концепція, яка забезпечує послідовне виробництво і контроль продукції відповідно до стандартів якості. Він призначений для мінімізації ризиків для пацієнта, залученого в будь-яке фармацевтичне виробництво.

GMP є ліцензією на діяльність в фармацевтичному виробництві і є основною умовою в усьому світі. Однак правила і інтерпретації відрізняються від країни до країни і часто змінюються. Тому дуже важливо мати під рукою повністю підготовлених фахівців, які допоможуть в реалізації цих правил.

Правила GMP стосуються всіх питань, пов'язаних з веденням обліку, гігієною, кваліфікацією персоналу, чистотою, перевіркою обладнання та обробкою скарг. Ці правила, в свою чергу, захищають споживача від покупки продукту, який є неефективним або потенційно небезпечним для життя. Недотримання виробниками правил GMP може привести до дуже серйозних наслідків, таким як арешт, відгук, штрафи і, в кінцевому рахунку, тюремне ув'язнення.

Основною метою GMP є послідовне виробництво високоякісних лікарських засобів або виробів медичного призначення, що відповідають міжнародним стандартам, необхідним для відповідального управління охороною здоров'я. Процеси, що використовуються у виробництві, ретельно контролюються, і будь-які зміни в цьому процесі повинні бути оцінені. Зміни, що впливають на якість готової продукції, також валідуються в міру необхідності і перевіряються на відповідність і узгодженість технічним вимогам продукції.

Вимоги GMP не є остаточними інструкціями про те, як виробляти конкретні продукти. GMP формує ряд загальних принципів, яких слід дотримуватися в процесі виробництва. Коли компанія налаштовує свою програму якості і виробничий процес, може бути багато способів відповідати

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

вимогам GMP. Саме компанія несе відповідальність за визначення найбільш ефективного і результативного процесу якості. Це забезпечує більшу гнучкість, але також вимагає, щоб виробник інтерпретував вимоги таким чином, який має сенс для кожного окремого бізнесу.

Той, хто бере участь у виробництві лікарських засобів або активних фармацевтичних інгредієнтів, повинен дотримуватися правил GMP, незалежно від того, чи працює ця людина в:

- -виконавче управління
- -Управління якістю
- -виробництво
- -Контроль якості або
- -інженерне мистецтво
- -фармацевтичної компанії або постачальника.
- Кожен співробітник повинен знати, дотримуватися і

застосовувати правила GMP. Навіть невеликі помилки можуть мати катастрофічні наслідки. Такі інциденти можуть призвести до офіційних санкцій, починаючи від призупинення продажів або закриття компанії і закінчуючи кримінальним переслідуванням винних. Велике завдання полягає в тому, щоб бути знайомим з усіма вимогами, правильно їх інтерпретувати і своєчасно виконувати.

Основні принципи GMP

Всі керівні принципи слідують декільком основним принципам:

1) Виробництво і розповсюдження ліків має зводити до мінімуму будь-які ризики для їх якості.

2) Під час виробництва і контролю якості повинні бути зроблені записи, що свідчать про те, що всі необхідні кроки, необхідні певними процедурами та інструкціями, були виконані відповідно до певних вимог і що зазначені атрибути якості продукції були виконані. Відхилення досліджуються і документуються.

										162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата							

3) Виробничі процеси повинні бути чітко визначені, валідацію і контролюватися для забезпечення узгодженості та відповідності специфікаціям. Будь-які зміни в процесі оцінюються з точки зору безпеки пацієнта і якості продукції, а будь-які схвалені зміни, які можуть вплинути на якість препарату, кваліфікуються або підтверджуються в міру необхідності.

4) Конструкція виробничого підприємства, принципи його роботи та умови навколишнього середовища повинні контролюватися для запобігання перехресного забруднення лікарських засобів, а також для запобігання перехресного забруднення маркованих або немаркованих матеріалів або продуктів.

5) Виробничі потужності повинні підтримувати чистоту і гігієну виробничих приміщень, включаючи лабораторії та склади.

6) Інструкції та процедури повинні бути написані ясним і недвозначним мовою (Належна практика документування).

7) Процес повинен залишатися в стані контролю протягом усього життєвого циклу продукту і поліпшень в міру необхідності.

8) Оператори повинні бути навчені здійснювати виробництво і контроль продукції відповідно до документально оформлених і затверджених процедур.

9) Скарги на продукцію, що продається повинні бути розглянуті, причини дефектів якості досліджені, а відповідні заходи прийняті щодо дефектної продукції і для запобігання повторення.

10) Записи про виробництво (включаючи поширення) зберігаються в зрозумілому та доступному форматі, який дозволяє простежити всю історію партії.

11) Система повинна бути доступна для відкриття будь-якої партії з продажу або поставки.

Керівні принципи GMP не є розпорядчими інструкціями про те, як виробляти продукцію. Вони являють собою ряд загальних принципів, які повинні застосовуватися в процесі виробництва. Коли компанія створює свою

						162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			

фармацевтичну систему якості, виробничі процеси і контроль, може бути багато способів виконати вимоги GMP. Саме компанія несе відповідальність за визначення найбільш ефективного і результативного процесу якості.

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

9.ПЛАН ЦЕХУ ІЗ КОМПОНУВАННЯМ ОБЛАДНАННЯ

Перелік приміщень наведено на рис. 9.1 та у таблиці 9.1.

Таблиця 9.1 – Перелік приміщень виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин.

Назва приміщень	Технол огічні блоки	Клас чистоти	Категорія за НАПБ	Клас зон За ПУЕ	Додаткові вимоги
1	2	3	4	5	6
Прохідна	1	НК	-	-	-
Адміністративна частина	1	НК	-	-	-
Приймальня	1	НК	-	-	-
Коридор	1	НК	-	-	-
Кімната персоналу	1	НК	-	-	-
Санвузол	1	НК	-	-	-
Приміщення прийому сировини	1	НК	-	-	-
Приміщення вхідного контролю	1	D	-	-	-
Склад сировини	1	D	-	-	-
Кімната стерилізації	1	D	-	-	-
Автоклавна	1	D	-	-	-
Передбоксник 1	1	D	-	-	-
Блок ламінарний	1	A	A	-	-
Передбоксник 2	1	D	-	-	-
Термостатна	1	D	-	-	-
Передбоксник 3	1	D	-	-	-
Інкбаторна	1	C	-	-	-
Передбоксник 4	1	C	-	-	-
Блок фільтрації	1	C	B	-	-
Блок наповнення	1	B	B	-	-

					162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

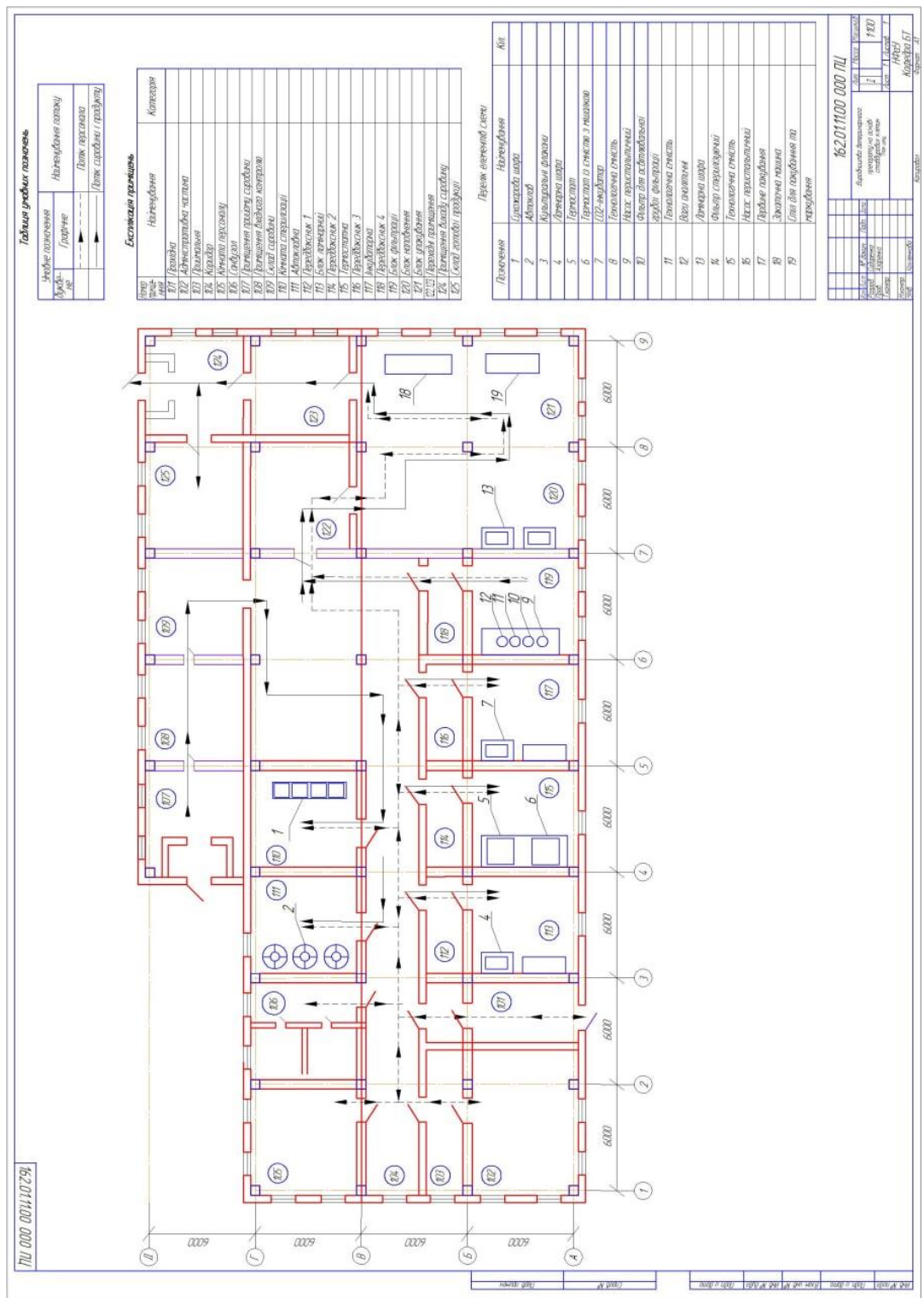


Рис. 9.1 – План цеху виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин.

Таблиця 10.2 – Вартість обладнання

Найменування обладнання	Кількість одиниці обладнання, шт.	Вартість одиниці обладнання грн	Загальна вартість обладнання,грн.
Сухожарова шафа	1	157250	157250
Автоклав	1	139187,5	139187,5
Ламінарна шафа	2	850000	1700000
Термостат	1	63750	63750
СО 2 -інкубатор	1	824777,5	824777,5
Технологічна ємність	2	2500	5000
Насос перистальтичний	2	28000	56000
Фільтр для освітлювальної (грубої) фільтрації	1	37500	37500
Ваги аналітичні	1	81875	81875
Фільтр стеризувальний	1	37500	37500
Закаточна машинка	1	1000000	1000000
Стіл для пакування та маркування	1	8750	8750
Всього			4111590

При розрахунку вартості основного обладнання необхідно враховувати і допоміжне обладнання, яке складає 20% від основного обладнання.

Розрахунки вартості обладнання, вартості будинків і споруд наведені в таблиці 10.3.

Таблиця 10.3 – Підсумкова вартість обладнання

№ з/п	Найменування статті	Вартість обладнання, грн.	Пояснення
1	2	3	4
1	Вартість основного обладнання	4111590	Табл. 11.2
2	Невраховане обладнання	822318	20% від ст.1
	УСЬОГО	4933908	ст.1+ст.2

						162.01.11.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			

Таблиця 10.5 – Розрахунок чисельності і заробітної плати основних і допоміжних робітників

Професія	Кількість робітників	Розрахунок тарифної ставки		Розрахунок фонду оплати праці		
		за годину на 1 роб.	за зміну	Основна заробітна платня	Додаткова заробітна платня	Фонд оплати праці
1	2	3	4	5	6	7
<i>Основні робітники</i>						
Біотехнолог	2	50,00	800,00	167200	100320	267520
Лаборант	2	35,00	560,00	117040	70224	187264
<i>Допоміжні робітники</i>						
Лаборант ВЯ	2	40,00	640,00	133760	80256	214016
Комірник	1	40,00	320,00	66880	40128	107008
Вантажник	2	25,00	400,00	83600	50160	133760
Слюсар-електрик	2	35,00	560,00	117040	70224	187264
Разом	11					1096832

Загальний фонд оплати праці за рік складає 1618496 гривень. Розрахунок фонду заробітної плати зводиться у таблицю 10.5.

Додаткова заробітна плата складає 60% фонду основної заробітної плати.

Собівартість продукції розраховується з урахуванням положень П(с)БО 16 на основі попередніх розрахунків. Розрахунок собівартості наведено у таблицях 10.6 та 10.7.

Таблиця 10.6 – Розрахунок витрат на сировину та матеріали на 2000 шт.

Найменування сировини, основних та допоміжних матеріалів	Од. вим.	Норма витрат	Ціна, грн.	Витрати на калькуляційну одиницю
1	2	3	4	5
<i>Основна сировина</i>				
Культура	фл.	2,0	1250,00	2500,00
DMEM, 450 мл	фл.	12,0	850,00	10200,00
Сироватка/д/культ., 500 мл	фл.	1,2	5100,30	6120,36
Усього				18820,36

1	2	3	4	5
<i>Допоміжні матеріали:</i>				
Трипсин, 0,25 %, 450 мл	фл.	0,69	1250,00	862,50
Розчин Версена, 450 мл	фл.	2,76	750,00	2070,00
Флакони/д/культ., шт./пак	5 пак.	8,4	2500,00	21000,00
Сахароза	кг	0,36	295,00	106,20
Флакони, 2 мл	шт.	2012,0	3,00	6036,00
Пробки гумові	шт.	2012,0	1,50	3018,00
Ковпачки алюмінієві	шт.	2012,0	1,15	2113,80
Етикетки	шт.	2015,0	2,05	4130,75
Пачки	шт.	205,0	4,95	1014,75
Усього				40352,00
Разом				59145,36

Заготівельно-транспортні витрати на сировину та допоміжні матеріали складають 3 % від загальних витрат на сировину та матеріали.

$$59145,36 \times 0,03 = 1774,36 \text{ гривні.}$$

Проектна калькуляція собівартості препарату на основі стовбурових клітин наведена у таблиці 10.7. Калькуляційна одиниця – 2000 шт.

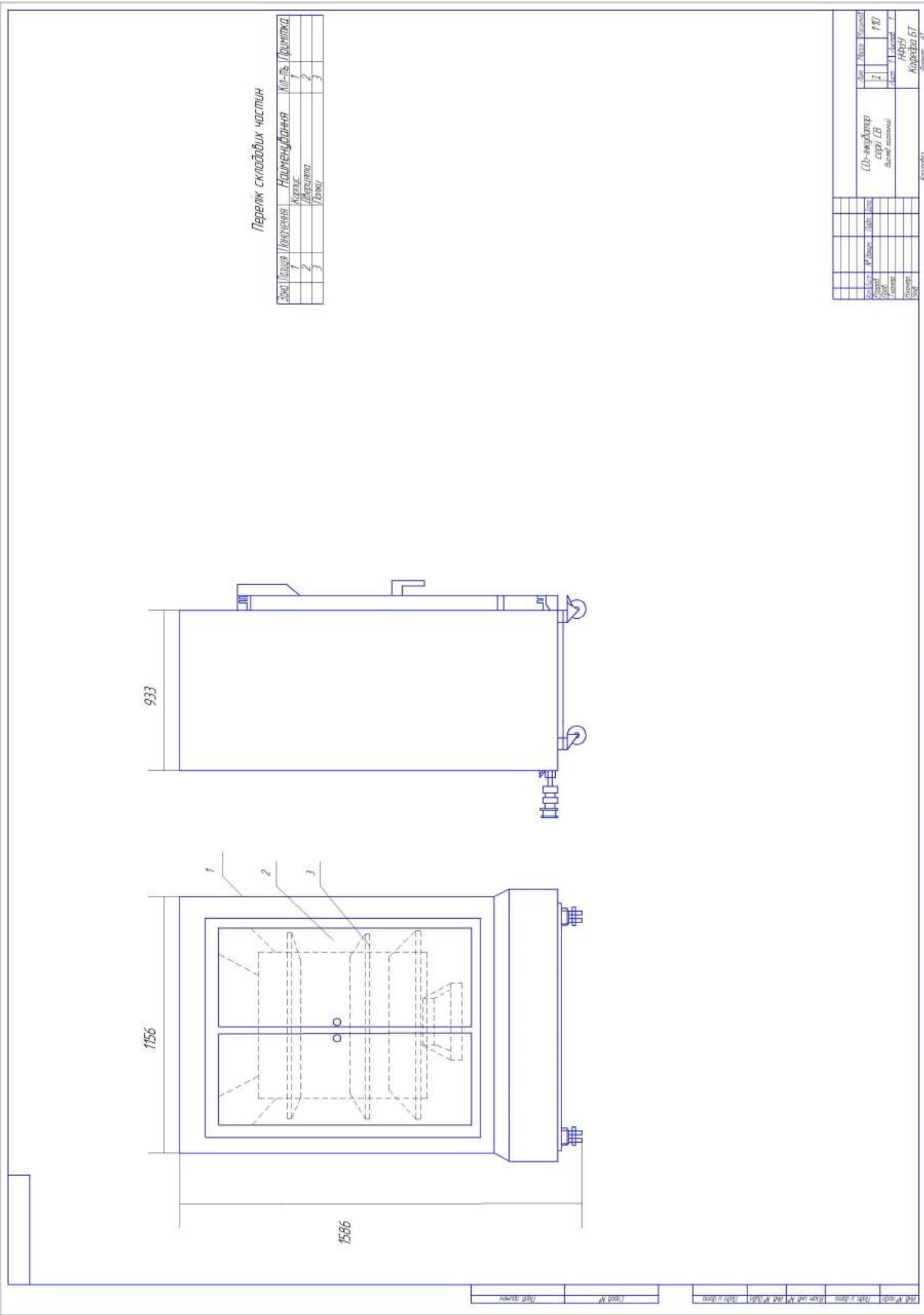
Таблиця 10.7 – Проектна калькуляція собівартості продукції

№	Статті витрат	Сума, грн.
	Сировина та основні матеріали	9410,18
	Допоміжні матеріали	20176,00
	Транспортно-заготівельні витрати	887,18
	Заробітна платня	13487,47
	Основна заробітна платня	8429,67
	Додаткова заробітна платня	5057,80
	Єдиний соціальний внесок	2967,24
	Загальновиробничі витрати	46928,07
	Виробнича собівартість	55125,50
	Адміністративні витрати	9175,00
	Витрати на збут	3500,25
.	Інші операційні витрати	5125,65
.	Повна собівартість	119853,79
	Договірна ціна	205000,00
	Рентабельність (%)	71

8. Jabbehdari, S., Yazdanpanah, G., Kanu, L. N., Anwar, K. N., Shen, X., Rabiee, B., ...& Djalilian, A. R. (2020). Reproducible derivation and expansion of corneal mesenchymal stromal cells for therapeutic applications. *Translational Vision Science & Technology*, 9(3), 26-26.
9. Harrell, C. R., Fellabaum, C., Arsenijevic, A., Markovic, B. S., Djonov, V., & Volarevic, V. (2019). Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and their secretome in the treatment of glaucoma. *Stem cells international*, 2019.
10. Johnson, T. V., DeKorver, N. W., Levasseur, V. A., Osborne, A., Tassoni, A., Lorber, B., ... & Tomarev, S. I. (2014). Identification of retinal ganglion cell neuroprotection conferred by platelet-derived growth factor through analysis of the mesenchymal stem cell secretome. *Brain*, 137(2), 503-519.
11. Samaeekia, R., Rabiee, B., Putra, I., Shen, X., Park, Y. J., Hematti, P., ... & Djalilian, A. R. (2018). Effect of human corneal mesenchymal stromal cell-derived exosomes on corneal epithelial wound healing. *Investigative ophthalmology & visual science*, 59(12), 5194-5200.
12. Наказ МОЗУ 16.02.2009 року № 95 (у редакції наказу МОЗУ від 04.05.2020 року № 1023). «Про затвердження Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика».
13. UDC 612.014.3/616-001.4-002:57.089.67/611.018.013 Regenerative medicine advanced therapy for the non-healing cutaneous wound I. V. Orlovska¹, I. O. Yakovenko¹, A. H. Haidak¹, D. Z. Zmejkoski², N. O. Kozyrovska¹ ¹ Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine 150, Akademika Zabolotnoho Str., Kyiv, Ukraine, 03680 ² Vinca Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade 12-14, Mike Petrovića Str., Belgrade, Serbia.
14. Ahangar P., Mills S.J., Cowin A.J. Mesenchymal stem cell secretome as an emerging cell-free alternative for improving wound repair. *Int J Mol Sci*. 2020. 21(19). P. 7038. doi: 10.3390/ijms21197038.

					<i>162.01.11.00 000 ПЗ</i>	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ДОДАТКИ



Перелік складових частин

№	Позначення	Найменування	Кіл-ть	Примітка
1	Корпус		1	
2	Дверцята		2	
3	Висновок		3	

№	Позначення	Найменування	Кіл-ть	Примітка
1	Корпус		1	
2	Дверцята		2	
3	Висновок		3	

Корпус: Алюміній

Дверцята: Алюміній

Висновок: Алюміній

Корпус: Алюміній

Дверцята: Алюміній

Висновок: Алюміній

Корпус: Алюміній

Дверцята: Алюміній

Висновок: Алюміній

Корпус: Алюміній

Дверцята: Алюміній

Висновок: Алюміній

Корпус: Алюміній

Дверцята: Алюміній

Висновок: Алюміній

Корпус: Алюміній

Дверцята: Алюміній

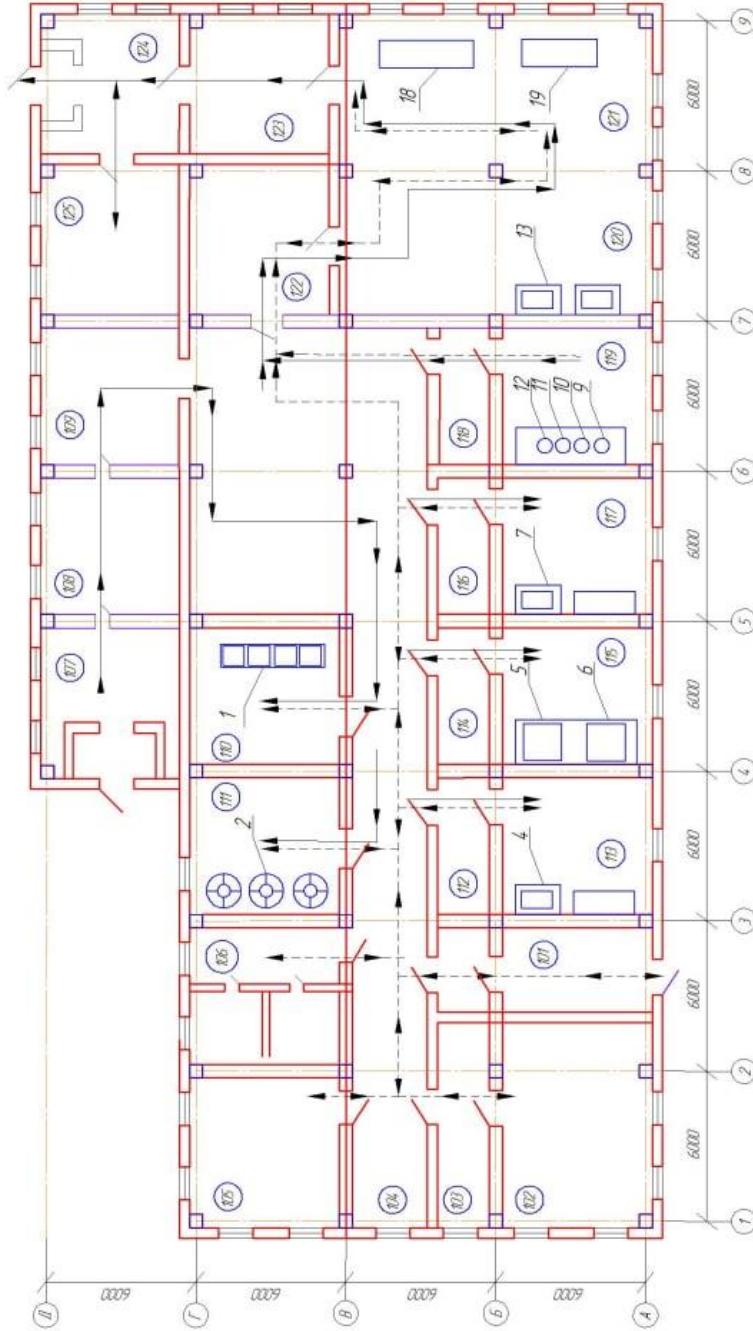
Висновок: Алюміній

Корпус: Алюміній

16.2.01.1100.000 ПЛ

Таблица учета помещений

Численность населения		Назначение помещений
Мужчины	Женщины	
—	—	Помещение для хранения
—	—	Помещение для хранения



№ п/п	Назначение помещений	Классификация
101	Входная	Классификация
102	Административная часть	Классификация
103	Вестибюль	Классификация
104	Коридор	Классификация
105	Мужская туалетная	Классификация
106	Средняя	Классификация
107	Помещение для хранения	Классификация
108	Помещение для хранения	Классификация
109	Склад	Классификация
110	Мужская туалетная	Классификация
111	Алкоголизм	Классификация
112	Алкоголизм 1	Классификация
113	Блок хранения	Классификация
114	Алкоголизм 2	Классификация
115	Алкоголизм	Классификация
116	Алкоголизм 3	Классификация
117	Алкоголизм 4	Классификация
118	Алкоголизм 5	Классификация
119	Блок хранения	Классификация
120	Блок хранения	Классификация
121	Блок хранения	Классификация
122	Алкоголизм	Классификация
123	Алкоголизм	Классификация
124	Помещение для хранения	Классификация
125	Склад	Классификация

Перечень помещений

№ п/п	Назначение помещений	Классификация
1	Склад	Классификация
2	Мужская туалетная	Классификация
3	Коридор	Классификация
4	Вестибюль	Классификация
5	Средняя	Классификация
6	Помещение для хранения	Классификация
7	Алкоголизм	Классификация
8	Алкоголизм	Классификация
9	Блок хранения	Классификация
10	Блок хранения	Классификация
11	Алкоголизм	Классификация
12	Алкоголизм	Классификация
13	Вестибюль	Классификация
14	Коридор	Классификация
15	Помещение для хранения	Классификация
16	Блок хранения	Классификация
17	Блок хранения	Классификация
18	Блок хранения	Классификация
19	Блок хранения	Классификация

16.2.01.1100.000 ПЛ	
Всего помещений	190
Всего помещений	190
Всего помещений	190
Всего помещений	190

Національний фармацевтичний університет

(повне найменування вищого навчального закладу)

Факультет Фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра Біотехнології

Ступінь вищої освіти бакалавр

Спеціальність 162 Біотехнології та біоінженерія

(шифр і назва)

Освітня програма Біотехнологія

(шифр і назва)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

біотехнології

д.фарм.н., проф.

Наталя ХОХЛЕНКОВА

“14” вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТУ
Яни СИДОРЕНКО

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи Організація виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин.

Керівник кваліфікаційної роботи Юлія АЗАРЕНКО, к.фарм.н., доц.

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

затверджена 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 роботи – ветеринарний препарат на основі стовбурових клітин.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) вступ, маркетингові дослідження, аналітичний огляд, характеристика готового продукту, сировини, матеріалі, напівпродуктів, технологічні розрахунки, опис технологічного процесу та схеми виробництва, автоматизація технологічного процесу, контроль якості виробництва, забезпечення якості виробництва відповідно вимог GMP, план цеху з компонуванням обладнання, наукова дослідна робота, економічна частина, висновок, література.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень) технологічна схема, апаратурна схема, креслення загального вигляду апарату, поверховий план поверховий план цеху, таблиця порівняння основних техніко-економічних показників.

6. Консультанти розділів проекту

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Автоматизація технологічного процесу	Олександр МАНСЬКИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	24.10.2022	25.11.2022
Економічна частина	Ольга ГЛАДКОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри управління та забезпечення якості	24.10.2022	25.11.2022

7. Дата видачі завдання 14 вересня 2022 р.

№ 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

(підпис)

Яна Сидоренко
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник кваліфікаційної роботи

(підпис)

Юлія АЗАРЕНКО
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

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

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

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

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Сидоренко Яна Володимирівна	Організація виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин	Organization of the production of a veterinary drug based on stem cells	Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології, к.фарм.н, доцент Азаренко Ю.М.	Доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н, доцент Ніколайчук Н.О.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Декан факультету
фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК
Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти
№108790 від «28» листопада 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Сидоренко Яни Володимирівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія» на тему: «Організація виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин/ Organization of the production of a veterinary drug based on stem cells», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

9%
13%

ВІДГУК

керівника на кваліфікаційну роботу_ступеня вищої освіти бакалавр
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія

Яни Сидоренко

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему: Організація виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин.

Актуальність теми: Стовбурові клітини є недиференційованими клітинами, які ще не мають структури або білків і характерні для певного типу клітин або тканин. Вирізняють різні типи стоволових клітин за походженням: ембріональні, фетальні, постнатальні.

Перші два типи виділяють на етапі розвитку плода, їх використання для терапії може бути обмежене з ряду причин, серед яких етичні, а також високий ризик онкогенності. Останній тип, постнатальний до яких відносяться мезенхімальні стовбурові клітини, що виділяються в постнатальний період тобто після народження організму. Дані клітини активно використовуються для лікування цілого ряду захворювань (офтальмологія, неврологія, кардіологія, ендокринологія) завдяки їх перевагам, таким як імуносумісність, проліферація та мультипотентність.

Величезний терапевтичний потенціал МСК пояснюється трьома основними механізмами дії. Перший – це здатність цих клітин до міграції в осередок пошкодження у вигляді процесу, аналогічного процесу міграції лейкоцитів. Другий – здатність до диференціювання інших типів клітин, які локально приживаються та сприяють відновленню функцій шляхом часткової заміни пошкоджених тканин. Третій – секреція біоактивних факторів, що регулюють як місцеві, так і системні фізіологічні процеси. При цьому сучасні дані показують, що ключовим для ефектів МСК є саме третій механізм.

При цьому використання секретом має ряд переваг у порівнянні використання самих клітин: відтворення терапевтичних ефектів стовбурових клітин; повне виключення ризику онкології та передачі інфекції; низька імуногенність (відсутність відторгнення); висока ефективність профілактики, лікування та реабілітації; підвищення швидкості репаративної регенерації та васкуляризації; відновлення функціональної повноцінності пошкоджених тканин; зручність зберігання та транспортування.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість У кваліфікаційній роботі надано технологічний процес виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин, до складу якого входять секретом мезенхімних стовбурових клітин, із стадій приймання та підготовки сировини, накопичення БАР, одержання bulk, одержання ГЛФ, пакування та маркування.

Оцінка роботи У роботі розглянуто всі необхідні теоретичні питання, проведено маркетингові дослідження, охарактеризовано об'єкт роботи – ветеринарний препарат на основі стовбурових клітин. Також проведені розрахунки основного та допоміжного обладнання, надано опис технологічного процесу, контролю виробництва та заходів забезпечення контролю якості, складено технологічну та апаратурну схеми, план цеху та креслення загального виду апарату.

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 _____

(підпис)

Юлія АЗАРЕНКО

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

" 28 " листопада 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу Яни Сидоренко

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему Організація виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин

Актуальність теми Секретом – це спектр біологічно активних речовин, що секретується стовбурові клітини (у тому числі МСК) у позаклітинному просторі. Нещодавно було показано, що основний механізм дії МСК все ж таки пов'язаний не стільки зі здатністю цих клітин до міграції та диференціювання, стільки з їх паракринними функціями за рахунок продукування секретому.

До складу секретомуа входить широкий спектр біологічно-активних речовин: розчинні білки та пептиди, цитокіни, вільні нуклеїнові кислоти, біоактивні ліпіди та позаклітинні везикулі. Ряд наукових статей свідчить, що застосування секретомуа є перспективним під час лікування захворювань, серед яких офтальмологічні, неврологічні кардіологічні та ендокринологічні патології. Зважаючи на вище викладене, обрана тема роботи є актуальною.

Теоретичний рівень роботи У роботі на достатньо високому теоретичному рівні розглянуто сучасні підходи до організації виробництва препаратів на основі стовбурових клітин, проведено маркетинговий аналіз ринку препаратів даної групи, охарактеризовано біологічні агенти, що використовується у виробництві.

Пропозиції автора по темі дослідження Автором проаналізовано літературні джерела щодо технологій виробництва ветеринарних препаратів на основі стовбурових клітин, складено опис технологічного процесу, біологічна, технологічна та апаратурна схеми виробництва, проведено необхідні розрахунки основного та допоміжного обладнання, запропоновано компанування обладнання для організації виробництва. Доцільність обраного технологічного рішення підтверджено проведеними техніко-економічними розрахунками.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість Пропозиції автора щодо організації виробництва ветеринарних препаратів на основі стовбурових клітин. Це дозволить виробляти готовий продукт високої якості, який задовільнить потреби сучасної ветеринарної медицини.

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 _____

(підпис)

доцент Ніна НІКОЛАЙЧУК _____

(вчене звання, Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«29» листопада 2022 р.

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 5

«30» листопада 2022 року

м. Харків

Засідання кафедри біотехнології

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

Секретар: доцент закладу вищої освіти Юлія АЗАРЕНКО.

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

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Про представлення до захисту до Екзаменаційної комісії випускних кваліфікаційних робіт.

I. СЛУХАЛИ:

Здобувача вищої освіти спеціальності 162 «Біотехнології і біоінженерія» ОП «Біотехнологія» заочної форми 5 курсу 1 групи Яну СИДОРЕНКО з доповіддю на тему «Організація виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин» (керівник доц. Юлія АЗАРЕНКО).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

завідувачка кафедри,
доктор фармацевтичних наук,
професор

_____ Наталя ХОХЛЕНКОВА
(підпис)

Секретар

доцент закладу вищої освіти _____ Юлія АЗАРЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Яна СИДОРЕНКО
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

до захисту кваліфікаційної роботи
за галуззю знань 16 Хімічна та біоінженерія
спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія
(шифр і назва спеціальності)

Освітньою програмою Біотехнологія

на тему: Організація виробництва ветеринарного препарату на основі
стовбурових клітин

(назва теми)

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ (Наталія ЖИВОРА)
(підпис)

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Яна СИДОРЕНКО рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему: «Організація виробництва ветеринарного препарату на основі стовбурових клітин»

Керівник кваліфікаційної роботи _____ (Юлія АЗАРЕНКО)
(підпис)

“28” листопада 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Випускню кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти

Яна СИДОРЕНКО
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри біотехнології
(назва кафедри)

(підпис)

(Наталія ХОХЛЕНКОВА.)
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

“30” листопада 2022 року

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

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