

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА РОЗЧИНУ КОМПЛЕКСУ
ВІТАМІНІВ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ»**

Виконав : здобувач вищої освіти 4 курсу, групи БТб19(3,10з)
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія

Інна КАРАВАНСЬКА

Керівник: Завідувач кафедри біотехнології, д. фарм. н.,
професор Наталя ХОХЛЕНКОВА

Рецензент: Завідувач кафедри технологій фармацевтичних
препаратів, д.фарм. н. професор Олександр КУХТЕНКО

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, 10 розділів, графічних матеріалів та списку використаної літератури. Загальний обсяг роботи 83 сторінки, 7 рисунків, 16 таблиць, 4 креслення формату А1.

У кваліфікаційній роботі наведений технологічний процес виготовлення ампул для ін'єкцій Вітацертін, що включає стадії зважування, приготування розчину, мийку та стерилізацію ампул, запаювання ампул, контроль на механічні включення, пакування та маркування.

Метою даної кваліфікаційної роботи є організація виробництва Вітацертину розчину для ін'єкцій, з покращенням вже існуючих технологій, що використовуються у традиційних технологічних схемах.

Техніко-економічними розрахунками підтверджена можливість запропонованої технології із технологічними покращеннями.

ANNOTATION

The qualification work consists of an introduction, 10 chapters, graphic materials and a list of used literature. The total volume of work is 83 pages, 7 figures, 16 tables, 4 A1 format drawings.

In the qualification work, the technological process of manufacturing ampoules for Vitacertin injections is given, which includes the stages of weighing, preparation of solution, washing and sterilization of ampoules, sealing of ampoules, control of mechanical inclusions, packaging and labeling.

The purpose of this qualification work is to organize the production of Vitacertin solution for injections, with the improvement of already existing technologies used in traditional technological schemes.

Technical and economic calculations confirmed the possibility of the proposed technology with technological improvements.

<i>Найменування виробу, об'єкту</i>	<i>Найменування документу</i>	<i>Формат</i>	<i>Кількість листів</i>	<i>Примітка</i>
	<u>Документація загальна</u>			
	<i>Завдання</i>	<i>A4</i>	<i>1</i>	
	<i>Пояснювальна записка</i>	<i>A4</i>	<i>83</i>	
	<u>Конструкторські документи</u>			
<i>Виробництво розчину для ін'єкцій «Вітацертін»</i>	<i>Технологічна схема</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
<i>Те ж</i>	<i>Апаратурна схема</i>	<i>A1</i>	<i>2</i>	
<i>Реактор для приготування з Магнітною мішалкою</i>	<i>Креслення загального вигляду апарату</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
	<u>Проектна документація для будівництва</u>			
<i>Цех з виробництва розчинів для ін'єкцій</i>	<i>План цеху</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	
	<u>Плакати</u>			
<i>Економічна частина</i>	<i>Таблиця</i>	<i>A1</i>	<i>1</i>	

					162.01.01.00 000 ВР					
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата	Виробництво розчину для ін'єкцій «Вітацертин»			Лист	Арк	Аркушів
Розроб.		Караванська І.Є								
Перев.		Хохленкова Н.В.							1	1
Н. контр.					Відомість роботи			НФаУ кафедра БТ		
Утв.		Хохленкова Н.В.								

ЗМІСТ

Вступ.....	3
1 Маркетингові дослідження.....	5
2 Аналітичний огляд.....	8
3 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	25
4 Технологічні розрахунки.....	30
5 Схеми виробництва та опис технологічного процесу.....	40
6 Контроль якості виробництва	53
7 Автоматизація технологічного процесу	64
8 Забезпечення якості виробництва згідно вимог GMP.....	66
9 План цеху із компонуванням обладнання.....	69
10 Економічна частина.....	72
Висновок.....	80
Література.....	81

					162.01.02.00 000 ПЗ			
Змн..	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата	Технічне розчину для ін'єкцій «Вітацертін» Пояснювальна записка	Лім.	Арк.	Аркушів
Розробив		Караванська І.Є						
Перевірів		Хохленкова Н.В.					2	83
						НФаУ Кафедра біотехнології		
Н. контр.								
Затвердив		Хохленкова Н.В.						

ВСТУП

Фармацевтична промисловість являє собою галузь з розробки, виробництва та просування на ринок лікарських препаратів, що ліцензуються, медикаментів, переважно призначених для профілактики та лікування хвороб.

Сучасна наука надає великі можливості у пошуку нових ліків. Сьогодні населення розвинених країн живе в середньому на 30 років довше, ніж сто років тому. Гігантське скорочення смертності та суттєвий прогрес як життя значною мірою є заслугами фармацевтичної промисловості.

Всі нові медичні препарати, що з'являються на ринку, - результат тривалого, дорогого та ризикованого процесу спадкоємств та розробок, які проводять фармацевтичні компанії.

В Україні з 1991 року було запроваджено GMP. Стандарт GMP (Good Manufacturing Practic), (Належна виробнича практика) – система норм, правил та вказівок щодо виробництва лікарських засобів, виробів діагностичного призначення, продуктів харчування, харчових добавок та активних інгредієнтів. На відміну від процедури контролю якості шляхом дослідження вибіркового зразків таких продуктів, що забезпечує придатність до використання лише самих цих зразків, стандарт GMP відображає цілісний підхід та регулює власне параметри виробництва та лабораторної перевірки.

За останні 15-20 років з'явилося безліч ліків відкриті виключно завдяки блискучим здібностям та професіоналізму окремих винахідників; відкриття інших ліків має просто щасливої випадковості. Але більшість ліків є результатом тривалих систематичних досліджень, що проводяться фахівцями університетів та промислових лабораторій.

У таких дослідженнях беруть участь хіміки, біохіміки, бактеріологи, фізіологи, фармакологи, токсикологи та практикуючі лікарі.

Саме завдяки їхнім спільним зусиллям вдалося досягти визначних успіхів у розробці нових антибіотиків, стероїдних гормонів, діуретинів,

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						3
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

вітамінів та мінеральних речовин, проти спазматичних засобів та антигістамінних препаратів, транквілізаторів, антидепресантів, серцево-судинних препаратів тощо. Користуючись стандартним набором тестів, дослідники проводять скринінг (попереднє обстеження) сотень подібних один до одного речовин. Невідповідні речовини відразу відкидаються, а потенційні ліки перевіряються на тваринах, щоб докладніше вивчити їх характеристики. І лише після того, як якась речовина добре зарекомендувала себе в дослідях на тваринах, проводяться клінічні випробування на людях. Весь період досліджень та оцінки нових ліків може зайняти від одного року до п'яти років.

У 2015 році на території України працювало 620 фармацевтичних виробників. Основними центрами з виробництва ліків є Харків, Київ та Одеса. В Україні сьогодні зареєстровано понад 14 тис. найменувань лікарських засобів, із них 11,6 тис. – готові ліки.

Частка вітчизняних фармацевтичних компаній на українському ринку становить 27%. Підтримка державою вітчизняних фармацевтичних компаній, здатних випускати нові лікарські засоби, дуже обмежена, а самі фармацевтичні компанії не мають відповідної матеріально-технічної бази для їх створення та професійної підготовки кадрів.

Усі життєві процеси протікають у організмі з участю вітамінів. Вітаміни входять до складу більше 100 ферментів, що запускають величезну кількість реакцій, сприяють підтримці захисних сил організму, підвищують його стійкість до дії різних факторів навколишнього середовища, допомагають пристосуватися до екологічної обстановки, що все погіршується. Вітаміни грають найважливішу роль підтримці імунітету, тобто вони роблять наш організм стійкішим до хвороб.

Тому в ході цієї роботи мені хотілось би показати організацію виробництва комплексу вітамінів «Вітацертін, розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		4

1 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На українському фармацевтичному ринку є асортимент моно препаратів, що містять 15 основних вітамінів і 18 аналогів вітамінно-подібних речовин. Усього без урахування лікарських форм 222 найменування, серед яких 67,1% припадає на вітаміни а решта 32,9% - аналоги.

В даний час ринок вітамінів є одним із найпривабливішим. Зростаюча потреба у прийомі вітамінів населенням та активна позиція виробників забезпечує стабільне зростання продажів вітамінних препаратів, як з допомогою традиційних представників (лікарських засобів), і з допомогою широкого спектра БАД, які стосуються групи вітамінів.

Вітаміни – це низькомолекулярні органічні сполуки, дуже невеликі кількості яких необхідні реалізації різних метаболічних процесів в організмі. Більшість вітамінів належать до незамінних, тому що синтезуються в організмі людини. У природному стані їх можна знайти у дуже невеликих кількостях у всіх продуктах харчування органічного походження.

Недостатнє надходження в організмі вітамінів з їжею – це загальносвітова проблема, і не сезонна, як помилково прийнято вважати. У силу ряду причин сучасна людина не може отримувати їх у потрібній кількості з їжею. Неповноцінне харчування, гіподинамія призводить до порушень обміну речовин в організмі та підвищують ризик розвитку тяжких захворювань.

Нестача вітамінів позначається на стані окремих органів та тканин, а також на найважливіших функціях (зростання, інтелектуальні та фізичні можливості, імунітет). Тривалий недолік вітамінів веде до зниження працездатності, потім погіршення здоров'я, а в важких випадках призводить до смерті. В останні роки на фармацевтичному ринку України з'явилося безліч вітамінних препаратів, що відрізняються за складом та лікарськими формами.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		5

Вітамінні препарати – лікарські засоби, що використовуються при вітамінній недостатності та для лікування хвороб, що мають симптоми, подібні до симптомів гіпо- та авітамінозів.

Вітаміни необхідні організму для нормального обміну речовин та перебігу хімічних реакцій. Деякі вітаміни входять до складу ензимів – хімічних речовин, що змінюють швидкість хімічних реакцій, інші є елементами гормонів, що регулюють зростання та нормальне функціонування організму. Деякі вітаміни виконують відразу кілька функцій, також є антиоксиданти, які допомагають нашому організму впоратися з вільними радикалами. Активність багатьох вітамінів залежить від наявності певних мінералів.

Вітамінні препарати – лікарські засоби, що використовуються при вітамінній недостатності та для лікування хвороб, що мають симптоми, подібні до симптомів гіпо- та авітамінозів. Перший вітамін (В1) був виділений біохіміком польського походження. У 1912 цей вчений виділив з рисових висівок речовини, що виліковує від поліневриту (бері-бері), і назвав його вітамінов, підкресливши тим самим його можливість для нормальної життєдіяльності. Незважаючи на те, що не всі вітаміни є амінами,

ця назва закріпилася за групою цих речовин. Той самий дослідник запровадив термін «авітаміноз».

Хронічний дефіцит вітамінів та мінеральних речовин становить серйозну небезпеку як для нинішнього, так і для майбутнього покоління, вимагає обов'язкової корекції. Це досягається не періодичними курсами, а постійним надходженням цих речовин до організму за рахунок збагачених продуктів та полівітамінних препаратів з мінеральними компонентами. Зазначимо, що при різних захворюваннях, стресах, інтоксикаціях потреба організму у вітамінах та мінеральних речовин суттєво зростає.

По-перше вітаміни підтримують безперебійну роботу постійно протікаючому обміну речовин в організмі.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		6

По-друге вітаміни та деякі мікроелементи виконують захисну функцію, знешкоджуючи отруйні речовини, що потрапляють в організм із навколишнього середовища, так звані вільні радикали та канцерогени. Вони є головною причиною передчасного старіння, раку, серцево-судинних захворювань. Особливу небезпеку становить ушкодження нуклеїнових кислот, що призводить до порушення синтезу білка, окислення білків та ферментів, ліпідів. Пошкоджуються оболонки та мембрани клітин, пригнічується поділ клітин, накопичуються білки зношування – ліпофусцини. У похилому віці виникають вторинні імунодефіцити.

По-третє для того, щоб в організмі протікали важливі хімічні реакції, потрібна присутність каталізаторів – ферментів і коферментів, до складу більшості яких входять мікроелементи.

На сьогоднішній день ринок переповнений вітамінними препаратами, вони мають різні складові елементи та форми, досить складно визначити, які саме препарати варто купувати. При аналізі обсягів продажу вітамінів вітчизняних та зарубіжних виробників було зазначено, що серед вітамінів вітчизняного виробництва великим попитом користуються моно вітамінні препарати (65%). З вітамінів зарубіжного виробництва споживачі вважають за краще купувати полівітаміни з мультимінералами (68%) та полівітамінні комплекси (25%). Рідше купують полівітаміни з добавками біологічно активних речовин, наприклад з лікарської рослинної сировини.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		7

2 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

Вітаміни – це група низькомолекулярних органічних сполук щодо простої будови та різноманітної хімічної природи, об'єднана за ознакою абсолютної необхідності даних речовин для гетеротрофного (нездатного до їх синтезу, але в них потребує) організму в якості складової частини їжі. Вітаміни, на відміну від амінокислот, білків чи ліпідів, складно назвати навіть класом органічних речовин, т.к. у сполук цієї групи практично неможливо знайти загальні хімічні властивості. Вітаміни містяться в їжі (або навколишньому середовищі) в дуже малих кількостях, і тому відносяться до мікронутрієнтів.

Вітаміни – це такі органічні речовини, які по-перше, не є джерелами енергії або будівельного матеріалу, по-друге проте необхідні для нормальної роботи організму, і по-третє в організмі не синтезуються зовсім або синтезуються недостатньо. А необхідні вони тому, що входять до складу ферментів чи коферментів (молекул-помічників).

2.1 Вітамін B12

Вітамінами B12 називають групу кобальтосодержащих біологічно активних речовин, званих кобалоїдами, що відносяться до так званих кориноїдів, давніх природних біокаталізаторів. До них відносяться власне ціанокобаламін, гідроксикобаламін та дві коферментні форми вітаміну B12: метилкобаламін та аденозилкобаламін. У вузькому сенсі вітаміном B12 називають ціанокобаламін, не упускаючи з уваги те, що він не синонім з B12, і кілька інших сполук також мають B12-вітамінну активність. Ціанокобаламін – лише один із них. Отже, ціанокобаламін завжди вітамін B12, але не завжди вітамін B12 є ціанокобаламіном.

B12 – це комплекс з декількох речовин, що надають подібну біологічну дію. Основним серед них є ціанокобаламін – тверді кристали темно-червоного кольору. Таке забарвлення обумовлено вмістом у кожній великій молекулі ціанокобаламіну атома кобальту. Саме цей атом створює всю

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						8
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

унікальність вітаміну B12. Жоден інший вітамін у живій природі не містить атомів металів. Крім того, тільки в молекулі даного вітаміну є особливий хімічний зв'язок між атомами кобальту та вуглецю, що не зустрічається більше ніде у живій природі. Молекула ціанокобаламіну – найбільша і громіздка серед молекул усіх вітамінів. У кожній молекулі вітаміну B12 є ділянка, в якій можуть бути різні атоми. Залежно від типу цих атомів розрізняють різні види вітаміну B12 – вже відомий нам ціанокобаламін, а також гідроксикобаламін, метилкобаламін та аденозинкобаламін. Надалі всіх їх ми називатимемо збірними іменами «вітамін B12».

Яскравою особливістю метаболізму класичних пропіоновокислих бактерій є високий рівень утворення кориноїдів, сполук групи вітаміну B12 (корін є батьківською структурою кориноїдів та ряду коферментів).

Кориноїди являють собою групу етильованих та відновлених тетрапірольних сполук, що містять у центрі корі нового кільця атом кобальту, який утворює унікальний ковалентний зв'язок з вуглецем β -ліганду, суттєвий для хімічних та біохімічних реакцій.

У природі всі кориноїди синтезуються лише прокаріотичними мікроорганізмами – представниками обох доменів філогенезу: Bacteria і Archaea. Отже, всі організми, що потребують кориноїдів, включаючи людину, залежать від синтезуючих їх мікроорганізмів. Усю групу кориноїдних сполук часто називають вітаміном B12. Разом з тим існує поняття «справжній вітамін B12», що відноситься до кобаломіну.

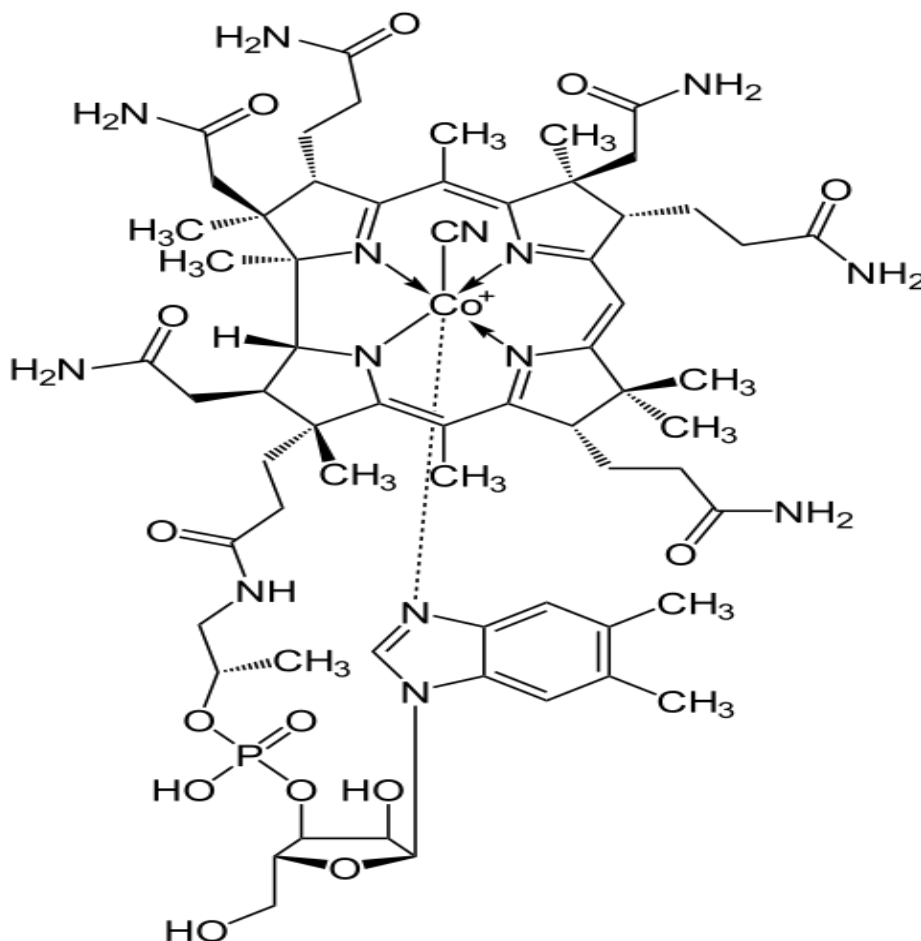
Останній характеризується наявністю «нижнього» α -ліганду атома кобальту з нуклеотидом, специфічною основою якого є 5,6-диметилбензімідазол (5,6-ДМБ). Саме цей кориноїд (кобаломін) функціонує в організмі людини у двох коферментних формах (як аденозин або метилкобаламін, β -ліганди), що визначає медичний аспект вивчення біохімії кобаломіну. Ціанокобаламін, що містить CN-групу як «верхній» β -ліганд атома кобальту, - комерційна форма вітаміну B12. Класичні ПКБ синтезують дійсний вітамін B12 (кобаломін) у великій кількості (500-1500мкг/г).

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						9
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

В організмі людини є лише два ферменти з коферментами B12:

1. Метилмалоніл-КоА-мутаза, фермент, що використовує як кофактор аденозилкобаламін, каталізує перестановку атомів у вуглецевому скелеті. В результаті реакції з L – метилмалоніл-КоА виходить сукциніл-КоА. Ця реакція є важливою ланкою ланцюга реакцій катаболізму білків і жирів.
2. 5-метилтетрагідрофолат-гомоцистеїн-метилтрансфераза, фермент із групи метилтрансфераз, що використовується як кофактор метилкобаламін, каталізує перетворення амінокислоти гомоцистеїну в амінокислоту метіонін.

Хімічна формула: $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$



Синтез вітаміну B12

Вітамін B12 є незвичайним у відношенні свого походження. Практично всі вітаміни можуть бути витягнуті з різноманітних рослин або конкретних

тварин, але жодна рослина чи тварина не здатні виробляти вітамін B12. Виключним джерелом цього вітаміну, за сучасними даними, є крошечні мікроорганізми: бактерії, дріжджі, плісня і водорослі. Однак незважаючи на те, що виробляють B12 лише деякі мікроорганізми, мені потрібен вітамін всьому мікробному співтовариству завдяки його унікальним властивостям.

Пропіоновокислі бактерії синтезують велику кількість вітаміну B12, який регулює основні обмінні процеси в організмі, сприяє підвищенню імунного статусу організму, покращує загальне самопочуття за рахунок активації білкового, вуглеводного та жирового обміну, підвищує стійкість до інфекційних захворювань, покращує якість крові, бере участь у синтезі різних амінокислот, нуклеїнових кислот. Однак синтез вітаміну B12 власної кишкової флори людини незначний. При нестачі вітаміну B12 виникають жодяодно-кишечні захворювання, дисбактеріоз, анемія. Тому важлива роль у профілактиці та лікуванні цих хвороб можуть відігравати пробіотичні, що містять пропіоновокислі бактерії – продуценти вітаміну B12.

З усіх вітамінів, методом мікробіологічного синтезу виробляють в основному вітамін B12 і його коферментну форму. Продуцентами в цьому процесі служать пропіоновокислі бактерії. Для отримання кормових концентратів, що містять вітамін B12, на відходах бродильної промисловості застосовують комплекс метанообразуючих бактерій.

У природі вітамін B12 і родові кориноїдні сполуки знаходяться в клітинах мікроорганізмів, в тканинах тварин і деяких вищих рослинах. Однак походження вітаміну B12 у вищих рослинах остаточно не встановлено. Такі низькі еукаріоти, як дріжджі і міцелярні гриби, кориноїди по-видимому, не утворюють. Організм тварин не здатний до самостійного синтезу вітамінів. Серед прокаріот широко поширена здатність до біосинтезу кориноїдів. Активно продукують вітамін B12 представники роду *Propionibacterium*. Природні штами пропіоновокислих бактерій утворюють 1,0-8,5 мг/л кориноїдів, але отриманий мутант *P. Shermanii* M. -82, за допомогою якого отримують до 58 мг/л вітаміну. У сімействі *Propionibacteriaceae* є й інші

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		11

представники, здатні до високого накопичення вітамінів B12 у клітинах. Це перш за все, *Eubacterium limosum*. Як продуценти вітамінів практично інтерес мають багато представників актиноміцетів і рідних мікроорганізмів. Істинний вітамін B12 у значних кількостях синтезує *Nocardia rugosa*. Шляхом мутацій і відбору отримано штамм *N. rugosa*, що накопичує до 18 мг/л вітаміну B12. Активні продуценти вітаміну виявлені серед представників роду *Micromonospora* *M. purpureae*, *M. Echinospora*, *M. Halophitica*, *M. Fusca*, *M. Chalceae*.

Високою кобаламинсінтезуючою активністю володіють метаногенні бактерії, наприклад *Methanosarcina barkeri*, *M. Vacuolata* і окремі штами галофільного виду *Methanococcus halophilus*. Останній організм синтезує понад 16 мг кориноїдів на грам біомаси. Стіль високого вмісту кориноїдів не відмічена ні в одному, ні в другому з досліджених мікроорганізмів. Причина високого вмісту кориноїдів у метаногенних бактеріях не встановлена. Кориноїди строго синтезують анаеробні бактерії з роду клостридій. У *Clostridium tetanomorphum* і *Cl. Аденозилкобаламін Sticklandii* входить до складу ферментних систем, каталізуючи специфічні реакції ізомеризації таких амінокислот, як глутамінова, лізин і орнітин. У значущих кількостях утворюють вітамін B12 ацетогенні клостридії *Cl. Thermoaceticum*, *Cl. Formicoaceticum* і *Acetobacter woodi*, синтезуючі ацетат із CO₂. Відомі активні продуценти вітаміну B12 у псевдомонаді, серед яких краще інших вивчених штам *Pseudomonas denitrificans* MB-2436 – мутант, що дає оптимізовану середу до 59 мг/л кориноїдів. Кориноїди синтезують *Rhodopseudomonas*, фототрофні пурпурні бактерії *Rhodobacter sphaericus*, *Rh. Capsulatus*, *Rhodospirillum rubrum*, *Chromatium vinosum* і ряд інших видів. Наряду з вітаміном B12 вони утворюють баскобальтові кориноїди, роль яких для продуцентів не встановлено. Значні кількості вітаміну B12 утворюють ціанобактерії *Anabaena cylindrica*, одноклітинні зелені водорослі *Chlorella pyrenoidosa* і червоні водорослі *Rhodospirillum rubrum*. Продуценти вітаміну B12 культивують у середовищах, приготовлених на основі харчового сиру:

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						12
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

соєвої муки, рибної муки, м'ясного та кукурудзяного екстрактів. В останні роки виявлені мікроорганізми, що утворюють високу якість кориноїдів при утилізації непіщового сиру.

Промисловість випускає різні форми лікувальних препаратів кобаламіну: ампули зі стерильним розчином CN – B12, приготовленого на 0,9% розчині NaCl, таблетки CN – V12 і в суміші з фолієвою кислотою, таблетки що містять CN-B12 і мукопротеїд. Лікувальні препарати в ампулах: камполон, антианемін і гепавіт містять водний екстракт печені крупного рогатого скота. Перспективні дослідження по мутогенезу пропівовоокислих бактерій як один із способів підвищення продуктивності штама, а також перевірки та впровадження у виробничі умови інших виробників, що ростуть на дешевому нехарчовому сири.

Промислове отримання вітаміну B12 за допомогою пропіоновокислих бактерій дозволяє повністю задовольнити потреби медицини. Для збагачення кисломолочних продуктів вітаміном B12 використовують пропіонокислотні бактерії як у чистому вигляді, так і у вигляді концентрату, приготовленого на молочній сироватці. Для нужд тваринництва вітамін B12 отримують, використовуючи змішану культуру, що містить термофільні метаноутворюючі бактерії.

Встановлено утворення кориноїдів у змішаній, а й у чистій культурі метанообразующих бактерій *Methanosarcina barkeri*, *Methanobacterium formicum* при зростанні у присутності H_2 і CO_2 . Вміст кориноїдів у метаноутворюючих бактерій становить 1,0-6,5 мг/г сухої біомаси. За допомогою змішаної культури метаноутворюючих бактерій розроблено метод отримання кормового препарату вітаміну B12-КМБ12. Субстратом для метанового бродіння служить ацетоно-бутилова та спиртова барда. Ацетоно-бутилову барду отримують в результаті видалення розчинників з культуральної рідини *Clostridium acetobutylicum*, що зброджує паточно-борошняні затори. Для метанового бродіння використовують декантат барди, що містить 2,0-2,5% сухих речовин. До декантованої барди додають 4г/м³

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		13

CoC₁₂ та 0,5% метанолу як стимуляторів синтезу кобаламінів. Як біостимулятори вносять також карбамід і діамонійфосфат, 5,6-ДМБ не вносять, оскільки CN=B12 і фактор 3, що володіють біологічною активністю, становлять до 80% від суми всіх кориноїдів.

Вихідна барда має температуру близько 100 С і практично стерильна. Перед надходженням ферментери барду охолоджується до 55-57 С. Як вихідну культуру використовують змішану культуру метанообразуючих бактерій, здійснюють термофільне метанове бродіння стічних вод. Отримання концентрату вітаміну B12 включає наступні технологічні стадії: безперервне зброджування барди комплексом бактерій, згущення метанової бражки і сушіння маси, що згущує на розпилювальній сушарці. Бродіння проводять у залізобетонних ферментерах безперервним способом протягом року.

Важлива умова нормального процесу бродіння – контроль рівня жирних кислот та амонійного азоту. Вітамін B12 нестійкий при тепловій обробці, особливо у лужному середовищі. Тому перед випарюванням до метанової бражки додають HCl до оптимального значення рН 5,0-5,3 та сульфат (оптимальний вміст 0,07-0,1%). Перед надходженням на установку випарювання метанова бражка дегазується шляхом нагрівання до 90-95 С при атмосферному тиску. Бражку згущують до 20% сухих речовин у чотирикорпусних випарних апаратах. Згущена метанова бражка висушується на розпилювальній сушарці.

Сухий концентрат КМБ-12, крім вітаміну B12 (100мг/кг препарату), містить низку інших ростстимулюючих речовин. Особливо хороші результати у тваринстві отримують при поєднанні вітаміну B12 з малими дозами антибіотиків, зокрема з біоміцином.

2.2 Технологія отримання вітаміна B12

Вітамін B12 одержують шляхом мікробіологічного синтезу з *Propionobacterium*, а також *Pseudomonas* та змішаних структурних бактерій.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		14

Основний метод включає використання *Propionobacterium*. Процес ведуть у реакторі об'ємом 1 м³ за коефіцієнта заповнення 0,65-0,7.

Технологія отримання В12 включає дві стадії:

- 1) Перемішування в реакторі протягом 80-88 год в анаеробних умовах до повної утилізації цукру, після чого отриману масу центрифугують;
- 2) Процес обробки суспензії у другому апараті, вже за доступу повітря; витрата повітря становить 2 м³/год. Для живильного середовища використовують глюкозу, до 10% солей заліза, марганцю, магнію та кобальту (концентрація солі коливається від 10 до 100 мг/л), сульфат амонію.

Вихід кристалічного вітаміну В12 становить 40 мг/л.

Розроблено також технологію отримання В12 з термічних бацил протягом 18 годин при температурі 65-75 С у нейтральних умовах. Вихід вітаміну становить 2-6 мг/л.

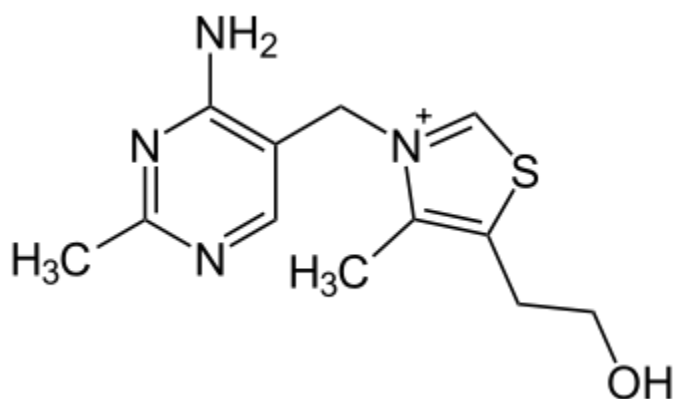
2.3 Вітамін В1

Вітамін В1 був відкритий у 1926 році. Він є безбарвними кристалами із запахом дріжджів, добре розчинні у воді, погано розчинні в органічних розчинниках і зовсім нерозчинні у спирті. У лужному середовищі в ультрафіолетовій ділянці спектру вітамін В1 виявляє флуоресцентні властивості. Ця властивість є основою методу визначення тіаміну у біологічних об'єктах.

Вітамін В1 термостабільний – він витримує нагрівання до 140 С у кислому середовищі, але в лужному та нейтральному середовищах стійкість до високих температур знижується.

У природі вітамін В1 синтезується рослинами та багатьма мікроорганізмами. Тварини та людина не можуть синтезувати тіамін і отримують його разом із їжею. Тіаміну потребують всі тварини за винятком жуйних, так як бактерії в їхньому кишечнику синтезують достатньо його кількість.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		15



Хімічна формула вітаміну B1 – $C_{12}H_{17}N_4OS$

Всмоктуючи з кишечника, тіамін у присутності магнію перетворюється на свою активну форму тіамінпірофосфат. Іншими похідними тіаміну є: тіамінтріфосфат, аденозінтіаміндифосфат, аденозінтіамінтріфосфат.

Дія вітаміну B1 в організмі

В організмі тіамін перетворюється на активну форму тоді, коли є магній. Разом з продуктами, що містять тіамін, включайте у своє харчування та продукти, багаті на магній: вівсяні та пшеничні висівки, горіхи та морські водорості, какао, курагу, кунжут, соєві боби, шпинат та креветки.

Головна причина низького рівня тіаміну – це високе вживання алкоголю. Чай і кава у великих кількостях також виводять тіамін з організму, тому краще пити менше цих напоїв, а вітамінні препарати, якщо вам їх призначили, запивати чистою водою. Деякі продукти, зокрема сира риба, дуже швидко розщеплюють тіамін.

2.4 Вітамін B6

Вітаміном B6 називають близькі за складом та властивостями речовин – піридоксин, піридоксаль та піридоксамін. Для прояву вітамінних властивостей необхідно, щоб ці речовини перетворилися на фосфорильовану форму. Таке перетворення відбувається в організмі, після чого піридоксин, піридоксаль і піридоксамін набувають вітамінних властивостей.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		16

Вітамін В6 – це збірна назва похідних 3-гідрокси-2-метилпіридинів, що мають біологічну активність піридоксину. Піридоксин – одна із форм цього вітаміну.

Хімічна формула піридоксину – $C_8H_{11}NO_3$



В результаті роботи ряду дослідників у різних країнах у 1936 році був виділений з дріжджів, а потім із рисових висівок вітамін В6 і названий піридоксином. Будова вітаміну В6 була встановлена пізніше і потім підтверджена його синтезом. Піридоксин є 2-метил-3-гідрокси-4,5-піридином.

Піридоксин – біла кристалічна речовина, добре розчинна у воді та спирті, стійка до кислот і лугів. При окисленні 0,1% водного розчину піридоксину рівним об'ємом 0,1% $KMnO_4$ при 25 С протягом 30 хвилин, виходить продукт неповного окислення піридоксину – піридоксаль, що є альдегідом піридоксину. Піридоксамін можна отримати при нагріванні піридоксину з аміаком або реакцією пере амінування піридоксалу з амінокислотою. Так, піридоксаль реагує при нагріванні з глютаміновою кислотою, утворюючи піридоксамін та α -кетоглутарову кислоту. Піридоксин, піридоксаль та піридоксамін стійкі до нагрівання до 100-121 С у кислих та лужних розчинах, швидко руйнуються під впливом сонячного та розсіяного денного світла.

Вітамін В6 (піридоксин) використовується насамперед як стимулятор в обміні речовин. Він є коферментом білків, які беруть участь у переробці амінокислот та регулюють засвоєння білка. Піридоксин бере участь у

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		17

виробництві кров'яних тілець та їх барвистого пігменту – гемоглобіну та бере участь у рівномірному постачанні клітин глюкозою.

Без вітаміну В6 неможливий як нормальний білковий обмін, так і обмін жирів і вуглеводів. Рівномірне постачання глюкозою нервових клітин вимагає багато піридоксину, що є в організмі, використовується для виділення вуглеводів у кров.

Вітамін В6 перешкоджає різким порушенням білкового, вуглеводного та жирового обміну, які зазвичай мають місце при фосфорній інтоксикації. Застосування вітаміну В6 сприяє збереженню глікогену в печінці та м'язах, збереженню нуклеїнових кислот, меншому накопиченню жиру та холестерину, підтримці нормального вмісту рідини в органах. Вітамін В6 також стимулює жовчовіддільну функцію печінки.

Застосування вітаміну В6 у комплексній терапії рахіту справило позитивну дію на відновлення фосфорно-кальцієвого обміну, на відновлення порушених обмінних процесів у печінці (білкового, амінокислотного, глікорегулюючої та антитоксичної функцій), на функціональний стан центральної нервової системи, на динаміку наростання ваги.

В організмі вітаміну В6 завжди має бути багато, тому що він необхідний усім клітинам і тканинам, тому потрібно заповнювати його запаси постійно – найкраще за допомогою продуктів харчування, але можна приймати й спеціальні біологічно активні добавки.

2.5 Розчини для ін'єкцій як лікарська форма

До лікарських засобів для ін'єкційного застосування відносяться стерильні розчини (водні або неводні), емульсії, суспензії та сухі тверді речовини (порошки, пористі маси, таблетки), які розчиняють у стерильному розчиннику безпосередньо перед введенням. При обсязі більше 100 мл розчини називаються інфузійними.

Готують ін'єкційні розчини в асептичних умовах. Створення стерильних чи чистих приміщень потребує скоординованої взаємодії архітекторів, будівельників та технологів. Асептика – це комплекс заходів,

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		18

що дозволяє звести до мінімуму можливість попадання будь-яких видів мікроорганізмів у лікарські препарати всіх етапах технологічного процесу. Крім цього, у приміщеннях для виробництва стерильних лікарських засобів має бути забезпечений високий ступінь чистоти довкілля.

Для виробництва стерильної продукції можна використовувати обладнання, яке можна стерилізувати паром, сухим жаром або іншими способами. Для запобігання росту та розмноження мікробів воду для ін'єкцій піддають постійної циркуляції при температурі 70-80С або трохи більше 4 С.

Для дезінфекції застосовують кілька типів дезінфікуючих засобів. Протирають поверхні цими розчинами або розпорошують їх за допомогою установки з турбулюючими аерозольними насадками, при регулярному мікробіологічному контролі з метою виявлення стійких до застосовуваних дезінфікуючих засобів штамів мікробів. Дезінфікуючі та миючі засоби, що використовуються в зонах А та В, повинні бути стерильними перед застосуванням.

Технологія ін'єкційних препаратів є складним багатостадійним виробництвом, що включає як основні, так і допоміжні процеси.

Виготовлення розчинів для ін'єкцій проводять у спеціальних приміщеннях першого чи другого класу чистоти із дотриманням усіх правил асептики. Приготування водних або нев'язких розчинів для ін'єкцій проводять масооб'ємним методом, з використання реакторів, що герметично закриваються, забезпечених сорочкою і перемішуючим пристроєм. У тих випадках, коли густина розчинника значно відрізняється від густини води, використовують ваговий метод, при якому і лікарську речовину і розчинник беруть по масі. Розчинення повільно або важко розчинених лікарських речовин ведуть при нагріванні і перемішуванні.

Стадія виготовлення розчину включає наступні операції: розчинення, азотування, стабілізація, введення консервантів, фільтрування.

Нормативно-технічна документація висуває високі вимоги до чистоти ін'єкційних розчинів, що досягається їх фільтруванням.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		19

Найважливішою частиною будь-якого фільтра є фільтрувальна перегородка, яка повинна затримувати тверді частинки і легко відокремлюватися від них, мати достатньо механічну міцність, низький гідравлічний опір і хімічну стійкість. Вона має змінювати фізико-хімічні властивості фільтрату. Забезпечувати можливість регенерації, бути доступною та дешевою.

Фільтруючі матеріали повинні максимально захищати розчин від контакту з повітрям; затримувати дуже дрібні частинки та мікроорганізми; мати високу механічну міцність, щоб перешкоджати відділенню волокон і механічних включень; протидіяти гідравлічним ударам та не змінювати функціональні характеристики; не змінювати фізико-хімічний склад та властивості фільтру; не взаємодіяти з лікарськими, допоміжними речовинами та розчинниками; витримувати теплову стерилізацію.

Вибір фільтруючих перегородок обумовлюється фізико-хімічними властивостями розчину, що фільтрується (розчиняюча здатність рідкої фази, леткість, в'язкість, рН середовища та ін.), концентрацією і дисперсністю твердої фази, вимогами до якості фільтрату, масштабами виробництва і т.д.

При виробництві розчинів для ін'єкцій частіше використовують тонке фільтрування як основне або попереднє мікрофільтрування.

Фільтруючі перегородки, що використовуються для цієї мети, можуть затримувати частинки як на поверхні, так і в глибині матеріалу, що фільтрує. Залежно від механізму затримання частинок розрізняють глибинні фільтри і поверхневі або мембранні.

Глибинне фільтрування. При глибинному фільтруванні частинки затримуються на поверхні, і головним чином, товщі капілярно-пористого фільтра. Уловлювання частинок відбувається за рахунок механічного гальмування та утримання у місці перетину волокон фільтруючої перегородки; в результаті адсорбції на матеріалі, що фільтрує, або на ділянці капіляра, що має вигин або неправильну форму; за рахунок електрокінетичної взаємодії. Ефективність фільтра залежить від діаметра, товщини

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						20
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

волокна та щільності структури фільтра. Цей спосіб фільтрації доцільно застосовують для мало концентрованих суспензій.

Глибинні фільтри виробляються з волокнистого та зернистого матеріалу, тканих, спресованих, спечених або іншим чином з'єднаних, що утворюють пористу структуру.

Мембранне фільтрування. Поверхнєве фільтрування відбувається з утворенням осаду поверхні перегородки. Осад утворює додатковий шар, що фільтрує, і поступово збільшує загальний гідравлічний опір просуванню рідини. Роль перегородки, у разі, полягає у механічному затриманні частинок. До цієї групи належать мембранні фільтри.

При мембранному або ситовому фільтруванні всі частинки, що мають розмір більше, ніж розмір пір фільтра, затримуються на поверхні. Мембранні фільтри виготовлені із полімерних матеріалів. Фторопластові мембрани стійкі у розведених та концентрованих розчинах кислот, лугів, спиртів, ефірів, хлороформу та олій. Нейлонові та поліамідні – у сильних лугах та хлороформі. Поліамідні обмежено сумісні зі спиртами. Заводи-виробники вказують рідини, що не підлягають фільтруванню, та граничні значення рН, які витримують цей матеріал.

Для ситового фільтрування використовують мембрани сітківки типу, звані ядерними або капілярно-пористими. Такі мембрани виробляють із міцних полімерних матеріалів, які бомбардують в ядерному реакторі. Товщина таких перегородок, що фільтрують становить 5-10 мкм.

2.6 Методи стерилізації

У технології лікарських форм промислового виробництва нині використовують 3 групи методів стерилізації:

- Механічні
- Фізичні
- Хімічні

Механічні методи стерилізації

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		21

Стерилізуюча фільтрація. Мікробні клітини та суперечки можна розглядати як нерозчинні утворення з дуже малим розміром частинок. Подібні до інших включень, вони можуть бути відокремлені від рідини механічним шляхом – фільтруванням крізь дрібнопористі фільтри.

За механізмом дії фільтруючі перегородки, що використовуються для стерильної фільтрації, поділяють на глибинні та поверхневі з розміром пір не більше 0,3 мкм.

Глибинні фільтри характеризуються складним механізмом затримання мікроорганізмів. Через велику товщину таких фільтрів утримуються і частинки меншого розміру, ніж розмір пір фільтруючої перегородки.

Мембранні фільтри є тонкими пластинами з полімерних матеріалів, що характеризуються ситовим механізмом затримання мікроорганізмів і постійним розміром пір. Щоб уникнути швидкого засмічення фільтра мембрани використовують у поєднанні з пре фільтрами, що мають більші пори. При стерилізації великих обсягів розчинів оптимальним є застосування обох типів фільтрів.

Використання глибинних та мембранних фільтрів забезпечує необхідну чистоту, стерильність та апірогенність розчинів для ін'єкцій.

Стерилізуюча фільтрація має переваги, порівняно з методами термічної стерилізації. Для багатьох розчинів термолабільних речовин є єдино доступним методом стерилізації. Метод дуже перспективний у виробництві очних крапель.

Хімічні методи стерилізації

Ці методи засновані на високій специфічній чутливості мікроорганізмів до різних хімічних речовин, що обумовлюється фізико-хімічною структурою їхньої клітинної оболонки та протоплазми. Механізм антимікробного впливу багатьох таких речовин ще мало вивчений. Вважають, деякі речовини викликають коагуляцію протоплазми клітини, інші – діють як окиснювачі, ряд речовин впливає осмотичні властивості клітини, багато хімічні чинники викликають загибель мікробіологічної клітини завдяки руйнації ферментної

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		22

системи. Основою будь-якого варіанта хімічної стерилізації є взаємодія бактерицидної речовини з компонентами мікробної клітини чи суперечки.

Хімічна стерилізація поділяється на стерилізацію розчинами та стерилізацію газами.

Стерилізація розчинами ін'єкційної продукції, що серійно випускається, в заводських умовах не використовують, оскільки введення в розчин сторонньої біологічної активної речовини небажано через можливу хімічну взаємодію стерилізуючого агента з діючими компонентами, а також через можливі побічні дії цього агента на організм людини. Ще одне важливе обмеження даного методу пов'язане з тим, що практично будь-яка бактерицидна речовина має певну селективність і її ефективність проявляється при високих концентраціях або часто у певних інтервалах рН, неприпустимих для живих організмів. Цей вид стерилізації використовують для знезараження різної апаратури, трубопроводів та іншого обладнання, що застосовується у виробництві стерильної продукції.

Газова стерилізація. Своєрідною хімічною стерилізацією є метод стерилізації газами. Перевагою методу є можливість стерилізації об'єктів у пластмасовій упаковці, що проникає для газів.

Фізичні методи стерилізації

Теплова (термічна) стерилізація. В даний час монопольне становище серед можливих методів стерилізації у фармацевтичному виробництві займає теплова стерилізація.

Залежно від температурного режиму теплова стерилізація поділяється на:

- Парою під тиском
- Текучим паром
- Тиндалізацію
- Повітряну

Стерилізація парою під тиском. Автоклавування – це стерилізація

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		23

розчинів, стійких до нагрівання, парою під тиском 1,1 атм за температури 119-121°C. У цих умовах гинуть як вегетативні, а й спорові мікроорганізми з допомогою коагуляції білка клітини.

Цей традиційний спосіб стерилізації має сьогодні перевагу перед іншими з трьох причин. По-перше, він дає можливість стерилізації препаратів у кінцевій герметичній упаковці, що виключає небезпеку вторинної контамінації. По-друге, завдяки тривалій практиці використання, він забезпечений досить надійною апаратурою. І, по-третє, на сьогоднішній день він найбільш економічний.

Стерилізація текучою парою. Розчини речовин, термічно малостійкі, іноді стерилізують при 100°C парою (без домішки повітря і надлишкового тиску). Насичена пара вбиває лише вегетативні форми мікроорганізмів і за наявності в об'єкті спорових форм цей метод неефективний.

Тиндалізація (дрібна стерилізація). Для термолабільних речовин, а також для розчинів у шприц-ампулах стерилізацію іноді проводять методом тиндалізації. Суть методу полягає у триразовому нагріванні розчинів до 40-60°C перервами на добу, протягом яких об'єкти термостатують при температурі $37 \pm 1^\circ\text{C}$ для проростання спорових форм у вегетативні.

Стерилізація сухим жаром (повітряна стерилізація). Стерилізація сухим жаром, що проводиться в аеростерилах або інших апаратах цього типу, також є високоефективною. При цьому гинуть усі форми мікроорганізмів за рахунок пірогенетичного розкладання білкових речовин. Однак, висока температура нагріву (160-200°C), тривалий час дії (1-2 години) і сухе гаряче повітря надає шкідливу дію на об'єкти, що стерилізуються і, отже, обмежують можливості даного способу.

Ін'єкційні розчини не піддають стерилізації сухим жаром, тому що через погану теплопровідність повітря не забезпечує швидке нагрівання розчинів до температури стерилізації, а тривале прогрівання – призводить до розкладання більшості лікарських речовин.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		24

3 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

3.1 Характеристика готового продукту

Найменування: Вітацетрін, розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах

Реєстрація: UA/16965/01/01 от 08.10.2018 приказ №1246 от 18.07.2022

Основне призначення препарату: лікарський препарат.

Фармакотерапевтична група: Препарати вітаміну В₁ у комбінації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. Нейротропні вітаміни групи В чинять сприятливу дію на запальні та дегенеративні захворювання нервів і рухового апарату. Їх застосовують для усунення дефіцитних станів, а у великих дозах вони виявляють аналгетичні властивості, сприяють покращенню кровообігу, нормалізують роботу нервової системи і процес кровотворення.

Вітамін В1 є дуже важливою активною речовиною. В організмі вітамін В1 фосфорилується з утворенням біологічно активних тіаміндифосфату (кокарбоксилаза) і тіамінтрифосфату (ТТР).

Тіаміндифосфат як коензим бере участь у важливих функціях вуглеводного обміну, які мають вирішальне значення в обмінних процесах нервової тканини, впливають на проведення нервового імпульсу в синапсах. При недостатності вітаміну В1 у тканинах відбувається накопичення метаболітів, насамперед молочної і піровиноградної кислоти, що призводить до різних патологічних станів і розладів діяльності нервової системи.

Вітамін В6 у своїй фосфорильованій формі (піридоксаль-5'-фосфат, P₅ALP) є коензимом ряду ферментів, які взаємодіють у загальному неокисному метаболізмі амінокислот. Через декарбоксилювання вони залучаються до утворення фізіологічно активних амінів (адреналіну, гістаміну, серотоніну, допаміну, тираміну), через трансамінування – до анаболічних і катаболічних процесів обміну (наприклад, глутамат-оксалоацетаттрансаміназа, глутаматпіруваттрансаміназа, γ-аміномасляна

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		25

кислота, α -кетоглутараттрансаміназа), а також до різних процесів розщеплення і синтезу амінокислот. Вітамін В6 діє на 4 різних ділянках метаболізму триптофану. У межах синтезу гемоглобіну вітамін В6 каталізує утворення α -аміно- β -кетoadинінової кислоти.

Вітамін В12 необхідний для процесів клітинного метаболізму. Він впливає на функцію кровотворення (зовнішній протианемічний фактор), бере участь в утворенні холіну, метіоніну, креатиніну, нуклеїнових кислот, чинить знеболювальну дію.

Фізико-хімічні властивості:

Опис: прозора рідина червоного кольору. За зовнішнім виглядом має відповідати вимогам ДФУ, ст. «Лікарські засоби для парентерального застосування».

Ідентифікація: Тіаміну гідрохлорид: на хроматографі випробуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні, час утримання піку тіаміну гідрохлориду має співпадати з часом утримання піку тіаміну гідрохлориду на хроматографі розчину порівняння 2.

Піридоксину гідрохлорид: на хроматографі випробуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні, час утримання піку піридоксину гідрохлориду має співпадати з часом утримання піку піридоксину гідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння 2.

Лідокаїну гідрохлорид: на хроматографі випробуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні, час утримання піку лідокаїну гідрохлорид має співпадати з часом утримання піку лідокаїну гідрохлорид на хроматограмі розчину порівняння 2.

Спирт бензиловий: на хроматографі випробуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні, час утримання піку спирту бензинового має співпадати з часом утримання піку спирту бензинового на хроматограмі розчину порівняння 2.

Ціанокобаламін: на хроматографі випробуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні, час утримання піку ціанокобаламіну має

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		26

співпадати з часом утримання піку ціанокобаламіну на хроматограмі розчину порівняння 2.

Прозорість: має бути прозорим.

Поглинання: максимум поглинання в інтервалі від 547 нм до 559 нм.

pH: від 4,4 до 4,8

Об'єм що витягається: не менше 2,0 мл.

Стерильність: має бути стерильним.

Бактеріальні ендотоксини: менше 175 МО/мл.

Механічні включення: (невидимі частки) для часток ≥ 10 мкм – не більше 6000 в ампулі; для часток ≥ 25 мкм – не більше 600 в ампулі.

Механічні включення: (видимі частки) має бути практично вільним від часток.

Кількісне визначення: Тіаміну гідро хлорид: від 114 мг/2мл до 126 мг/2мл препарату.

Піридоксину гідрохлорид: від 95 мг/2мл до 105 мг/2мл препарату.

Лідокаїну гідрохлорид: від 19мг/2мл до 21мг/2мл препарату

Спирт бензиловий: від 38мг/2мл до 42 мг/2мл препарату

Ціанокобаламін: від 1,14 мг/2мл до 1,26 мг/2мл препарату.

Комплектність пачки: кількість ампул – 5шт; кількість блістерів – 1 шт; кількість інструкцій у пачці – 1 шт.

Зберігання: зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 до 11 С.

Термін зберігання: 2 роки.

3.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів

Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів наведено у таблиці 3.1.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		27

Таблиця 3.1-Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів

Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина			
Тіаміна гідрохлорид	МКК ЛС к РУ №UA/17916/01/01	Опис, розчинність, ідентифікація, прозорість, мікробіологічна чистота, кількісне визначення	Діюча сировина
Піридоксину гідрохлорид	МКК ЛС к РУ №UA/18220/01/01	Опис, розчинність, ідентифікація, прозорість розчину, рН, втрата в масі при висушуванні, кількісне визначення, мікробіологічна чистота	Діюча сировина
Вітамін В12 кристалічний (ціанокобаламін)	МКК ЛС к РУ №UA/15783/01/01	Опис, розчинність, ідентифікація, колір, втрата в масі при висушуванні	Діюча сировина
2. Допоміжна сировина			
Лідокаїну гідрохлорид	СПФ Л-8/В	Опис, розчинність, ідентифікація, кількісне визначення	Допоміжна сировина
Спирт бензиловий	СПФ Б-11/С	Опис, ідентифікація, кількісне визначення	Допоміжна сировина
Натрію поліфосфат	СПФ Н-15/В	Опис, розчинність, ідентифікація, прозорість, кольоровість, хлориди, важкі метали, залізо	Допоміжна сировина
Натрія гідроксид	СПФ Н-8/В	Опис, розчинність, ідентифікація, прозорість, карбонати, хлориди, сульфати, залізо, важкі метали, кількісне визначення	Допоміжна сировина
Калію фериціанід	СПФ К-9/Н	Опис, ідентифікація, кількісне визначення	Допоміжна сировина

Вода для ін'єкцій	СПЦ-СР-37	Прозорість, кольоровість, мікробіологічна чистота, стерильність	Для розчинення
3.Матеріали			
Ампули ІП-2С-КІ	СПФ УМ-16	Зовнішній вигляд, розміри ампул, гідролітична стійкість внутрішньої поверхності ампул, стійкість ампул на горизонтальній поверхності, термічна стійкість, хімічна стійкість	Для наповнення розчином
Етикетка	СПФ УМ-23	Зовнішній вигляд, відмарювання барвистого шару, липкість, визначення зовнішнього виду рулону	Використовується на стадії «Упаковка, маркування»
Пачка	СПФ УМ-35	Зовнішній вигляд, габаритні розміри пачки, габаритні розміри, товщина картону мм	Використовується на стадії «Упаковка, маркування»
Інструкція	СПФ УМ-6	Зовнішній вигляд, розміри мм, розміри шрифту, маса паперу	Використовується на стадії «Упаковка, маркування»
4.Проміжні продукти			
Вітацертін розчин для ін'єкцій приготовлений	Методика постадійного контролю	Ідентифікація, рН, опис, кількісне визначення, мікробіологічна чистота	На стадію 4 «Фільтрація розчину»
Вітацертін розчин для ін'єкцій фільтрований	Методика постадійного контролю	Ідентифікація, рН, опис, кількісне визначення, мікробіологічна чистота	На стадію 5 «Наповнення та запайка ампул»
Вітацертін розчин для ін'єкцій по 2 млл в ампулах	Методика постадійного контролю	рН, ступінь забарвлення, кількісне визначення, прозорість, бактеріальні ендотоксини, стерильність, механічні включення	На стадію 7 «Контроль ампул на механічні включення»

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.

Загальний матеріальний баланс виробництва серії лікарського засобу Вітацертіну розчину для ін'єкцій в ампулах по 2 мл № 5 наведено в таблиці 4.1., баланс стадій технологічного процесу – в табл. 4.2.

Таблиця 4.1 – Матеріальний баланс стадій виробництва лікарського засобу Вітацертіну, розчину для ін'єкцій в ампулах по 2 мл № 5.

Найменування	Вміст осн. речов ини, %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'є м, л	Кількіст ь, шт
		загальн а	Основно ї речовин и	Кг/мол ь		
1	2	3	4	5	6	7
Витрачено на стадії 2 Мийка і стерилізація ампул						
<i>Б. Матеріалів:</i>						
Ампули 2 мл						53900
Всього:						53900
Отримано на стадії 2						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Ампули 2 мл підготовані						53307
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Ампули 2 мл						593
Всього:						53900
Витрачено на стадії 3 та 4 Приготування розчину, фільтрація розчину						

<i>А. Сировини:</i>						
Тіаміну гідрохлорид	98,5	6,966	6,862			
Піридоксину гідрохлорид	97,5	5,805	5,660			
Вітамін В12	98,0	0,6966	0,6827			
Лідокаїну гідрохлорид	96,0	1,161	1,115			
Спирт бензиловий	98,0	2,322	2,276			
Натрію поліфосфат	90,0	1,161	1,045			
Натрію гідроксид	95,0	0,697	0,662			
Калію фериціанід	94,5	0,1161	0,1097			
Вода для ін'єкцій		102,08	121,0			
Всього		121,0	121,0			
Отримано на стадії 3,4						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Розчин вітацертіну, в т.ч.			120,698			
Тіаміну гідрохлорид			6,845			
Піридоксину гідрохлорид			5,646			
Вітамін В12			0,6809			
Лідокаїну гідрохлорид			1,112			
Спирт бензиловий			2,270			
Натрію поліфосфат			1,042			
Натрію гідроксид			0,660			
Калію фериціанід			0,1094			
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Розчин вітацертіну, в т.ч.			0,302			
Тіаміну гідрохлорид			0,017			
Піридоксину гідрохлорид			0,014			
Вітамін В12			0,0018			
Лідокаїну гідрохлорид			0,003			
Спирт бензиловий			0,006			
Натрію поліфосфат			0,003			
Натрію гідроксид			0,002			
Калію фериціанід			0,0003			
Всього:			121,0			
Витрачено на стадії 5 Наповнення та запаювання ампул						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Розчин Вітацертіну в т.ч.			120,698			

Тіаміну гідрохлорид			6,845			
Піридоксину гідрохлорид			5,646			
Вітамін В12			0,6809			
Лідокаїну гідрохлорид			1,112			
Спирт бензиловий			2,270			
Натрію поліфосфат			1,042			
Натрію гідроксид			0,660			
Калію фериціанід			0,1094			
Ампули 2 мл підготовані						53307
Всього:			120,698			53307
Отримано на стадії 5						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Ампули з розчином вітацергін в т.ч.			119,732			52880
Тіаміну гідрохлорид			6,790			
Піридоксину гідрохлорид			5,601			
Вітамін В12			0,6755			
Лідокаїну гідрохлорид			1,103			
Спирт бензиловий			2,252			
Натрію поліфосфат			1,034			
Натрію гідроксид			0,655			
Калію фериціанід			0,1085			
Ампули 2 мл						52880
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Розчину вітацергін у т.ч.			0,966			
Тіаміну гідрохлорид			0,055			
Піридоксину гідрохлорид			0,045			
Вітамін В12			0,0054			
Лідокаїну гідрохлорид			0,009			
Спирт бензиловий			0,018			
Натрію поліфосфат			0,008			
Натрію гідроксид			0,005			
Калію фериціанід			0,0009			
Ампули 2 мл						427
Всього:			120,698			53307

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		32

Витрачено на стадії 6 Перевірка ампул на герметичність

<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Ампули з розчином вітацертіну в т.ч			119,732			52880
Тіаміну гідрохлорид			6,790			
Піридоксину гідрохлорид			5,601			
Вітамін В12			0,6755			
Лідокаїну гідрохлорид			1,103			
Спирт бензиловий			2,252			
Натрію поліфосфат			1,034			
Натрію гідроксид			0,655			
Калію фериціанід			0,1085			
- ампули 2 мл						52880
Всього:			119,732			52880
Отримано на стадії 6						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Ампули з розчином вітацертін в т.ч.			118,367			52278
Тіаміну гідрохлорид			6,713			
Піридоксину гідрохлорид			5,537			
Вітамін В12			0,6678			
Лідокаїну гідрохлорид			1,090			
Спирт бензиловий			2,226			
Натрію поліфосфат			1,022			
Натрію гідроксид			0,648			
Калію фериціанід			0,1073			
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Ампули з розчином вітацертіну в т.ч.			1,365			602
Тіаміну гідрохлорид			0,180			
Піридоксину гідрохлорид			0,005			
Вітамін В12			0,005			
Лідокаїну гідрохлорид			0,013			
Спирт бензиловий			0,026			
Натрію поліфосфат			0,012			
Натрію гідроксид			0,007			
Калію фериціанід			0,0012			
Всього:			119,732			52880

Витрачено на стадії 7 Контроль ампул на механічні включення						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Ампули з розчином вітацертіну в т.ч.			118,367			52278
Тіаміну гідрохлорид			6,713			
Піридоксину гідрохлорид			5,537			
Вітамін В12			0,6678			
Лідокаїну гідрохлорид			1,090			
Спирт бензиловий			2,226			
Натрію поліфосфат			1,022			
Натрію гідроксид			0,648			
Калію фериціанід			0,1073			
Отримано на стадії 7						
<i>Б.Напівпродуктів:</i>						
Ампули з розчином вітацертіну в т.ч.			117,953			52095
Тіаміну гідрохлорид			6,690			
Піридоксину гідрохлорид			5,518			
Вітамін В12			0,6655			
Лідокаїну гідрохлорид			1,086			
Спирт бензиловий			2,218			
Натрію поліфосфат			1,018			
Натрію гідроксид			0,646			
Калію фериціанід			0,1069			
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Ампули з розчином вітацертіну в т.ч.			0,414			183
Тіаміну гідрохлорид			0,023			
Піридоксину гідрохлорид			0,019			
Вітамін В12			0,0023			
Лідокаїну гідрохлорид			0,004			
Спирт бензиловий			0,008			
Натрію поліфосфат			0,004			
Натрію гідроксид			0,002			
Калію фериціанід			0,0004			
Всього:			118,367			52278
Витрачено на стадії 8. Маркування ампул з розчином						

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		34

<i>Б:Напівпродуктів</i>						
Ампули з розчином Вітацертіну в т.ч.			117,953			52095
Тіаміну гідрохлорид			6,690			
Піридоксину гідрохлорид			5,518			
Вітамін В12			0,6655			
Лідокаїну гідрохлорид			1,086			
Спирт бензиловий			2,218			
Натрію поліфосфат			1,018			
Натрію гідроксид			0,646			
Калію фериціанід			0,1069			
<i>Б. Матеріалів:</i>						
Етикетки						54000
Всього:			117,953			

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

Розрахунок витрати води для отримання препарату Вітацертін в ампулах по 2 мл розраховується за даними матеріального балансу та нормативами, встановленими на підприємстві:

- кількість води для ін'єкцій для виробництва однієї серії 116,1 л.

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

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

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

4.2.2 Розрахунок витрати стисненого повітря

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		35

Лінії стисненого повітря немає. Витрату стисненого повітря на виробництво серії не розраховують.

4.2.3 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 Вітацертін представлено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Витрати електроенергії

№ з/п	Споживач електроенергії	Потужність споживача, кВт	Час роботи за технологічним циклом, год	Енергія, що споживається за цикл кВт
1	2	3	4	5
1	Ваги	3	0,5	1,5
2	Реактор	10	1,5	15
3	Збірник	4	0,5	2
4	Фільтри	3	0,5	1,5
5	Машина мийки та стерилізації ампул	3,5	3,6	12,6
6	Машина наповнення та запайки ампул	6	3,6	21,6
7	Стерилізатор	2,1	0,7	1,47
8	Автоматична інспекційна машина	6	2,5	15
9	Машина етикетування	5	3,6	18
	Всього			88,67

Загальні витрати електроенергії на виробництво однієї серії добавки дієтичної складають $20000 + 88,67 = 20088,67$ кВт.

4.4. Розрахунок основного апарату

На стадії 3 «Приготування розчину» основним апаратом є реактор з магнітною мішалкою.

Метою технологічного розрахунку є визначення повного обсягу реактора.

Вихідні дані:

Корисний об'єм – 400 л

Повний обсяг реактора розраховують за такою формулою:

$$V_{\text{пол.}} = \frac{V_{\text{пол.е.}}}{\phi}, \text{ де}$$

$V_{\text{пол.е.}}$ – корисний об'єм реактора;

ϕ – коефіцієнт заповнення реактора, λ – коефіцієнт заповнення для нев'язких середовищ, що не піняться, застосовують в межах 0,7-0,8

Визначають повний обсяг реактоа:

$$V_{\text{полн.1}} = \frac{400,0}{0,7} = 571,429 \text{ л;}$$

$$V_{\text{полн.2}} = \frac{400,0}{0,8} = 500,0 \text{ л;}$$

Приймається до встановлення реактор приготування розчину з панеллю керування.

Оснащений магнітною мішалкою MEDIUMSHEARMIX ER-USMT60 з похилими лопостями виробництва NOVASEPTIC, з лічильником оборотів типу R490P.

Тип корпусу: вертикальний, циліндричний з кришкою та дном, з термоізовованою паровою сорочкою.

Корпус: робочий тиск 3 кгс/см^2 (0,3Мпа), максимальний 4 кгс/см^2 , гідро тест $5,2 \text{ кгс/см}^2$, робоча температура 135°C , максимальна 150°C .

Сорочка парова: : робочий тиск 3 кгс/см^2 (0,3Мпа), максимальний 4 кгс/см^2 , гідро тест $5,2 \text{ кгс/см}^2$, робоча температура 135°C , максимальна 150°C .

Об'єм: 650 л.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						37
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Оснащений контрольною панеллю з індикацією: вкл./викл, обертів/мин, температура, таймер, вкл./викл мішалки, відкриті клапана, звуковий сигналізатор.

Оснащений розпилювальною головою SB-01SprayBallGERMANYLECHLER л/міндо 2.0 barg; Кут розпилення: 3600, діаметр: 40мм; діаметр отворів: 1,5мм.

З'єднання: PipeBore: 20мм. Виробник: LECHLER, Німечинна.

Виробник: INTERTECH EQUIPTECHNOLOG IES PVT.LTD., Індія.

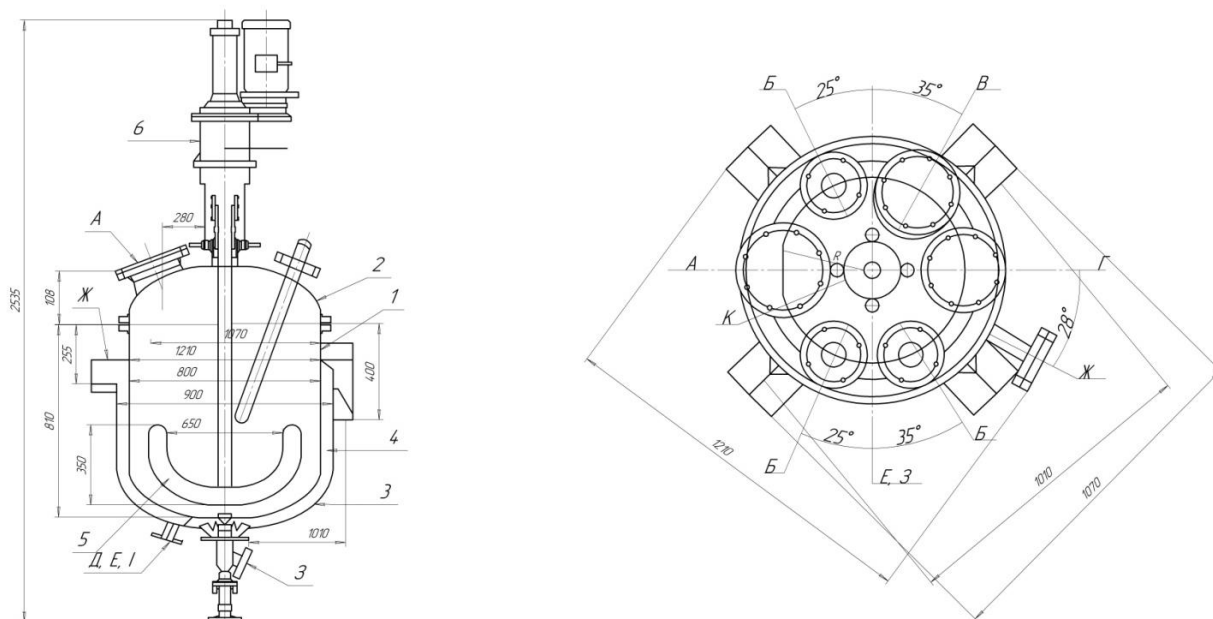


Рисунок 4.1 - Реактор

Основні конструктивні елементи реактора:

- 1- Корпус;
- 2- Кришка;
- 3- Мішалка;
- 4- Привід мішалки;
- А – завантажувальний люк;
- В – вхід пари;
- Г – фільтр повітря;
- Д – манометр;
- Е – вакуум;

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		38

Ж – вхід води для миття;

З – вхід пари в сорочку;

І- вихід конденсату;

К – відбір проб;

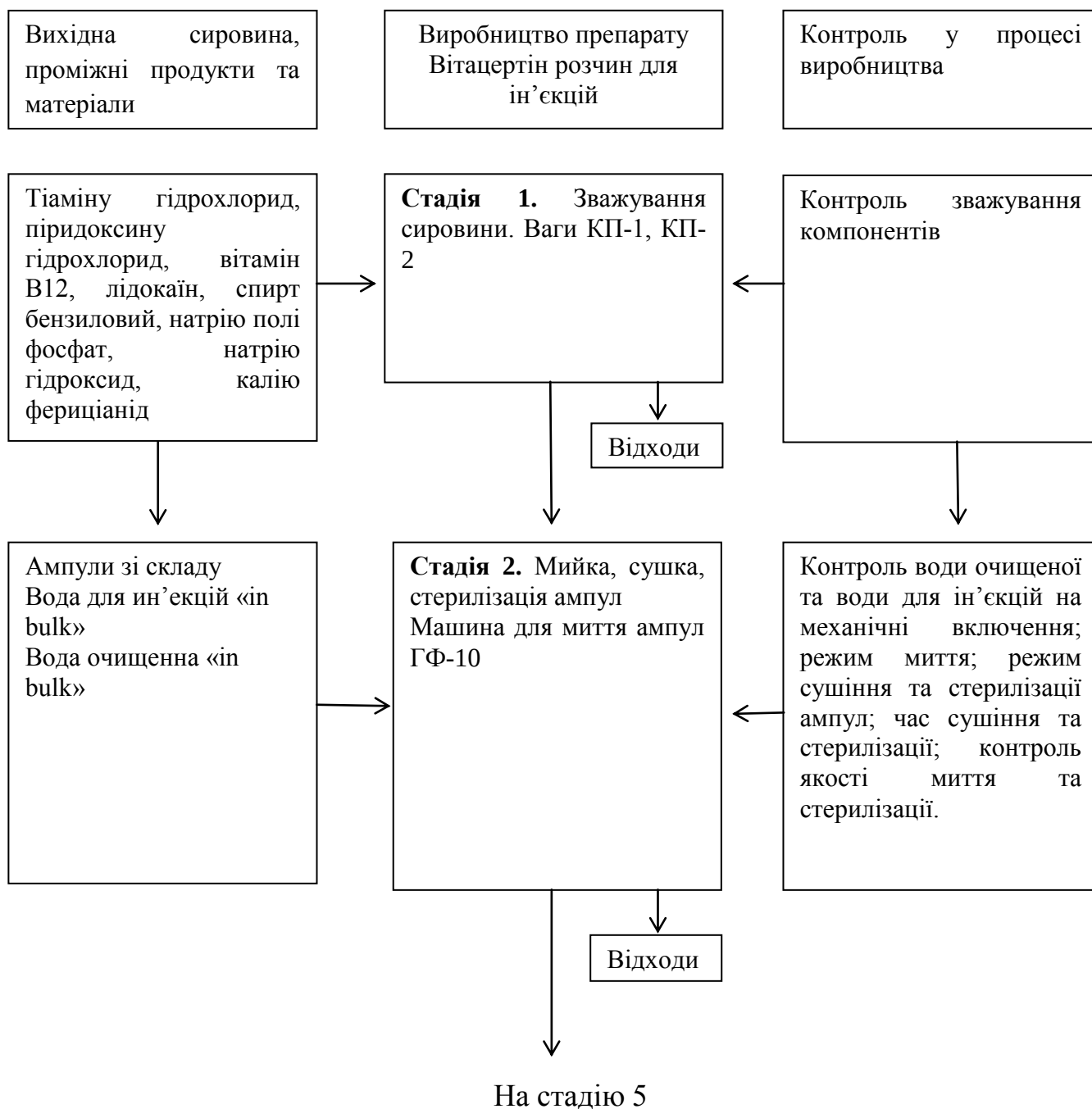
Л – барботер.

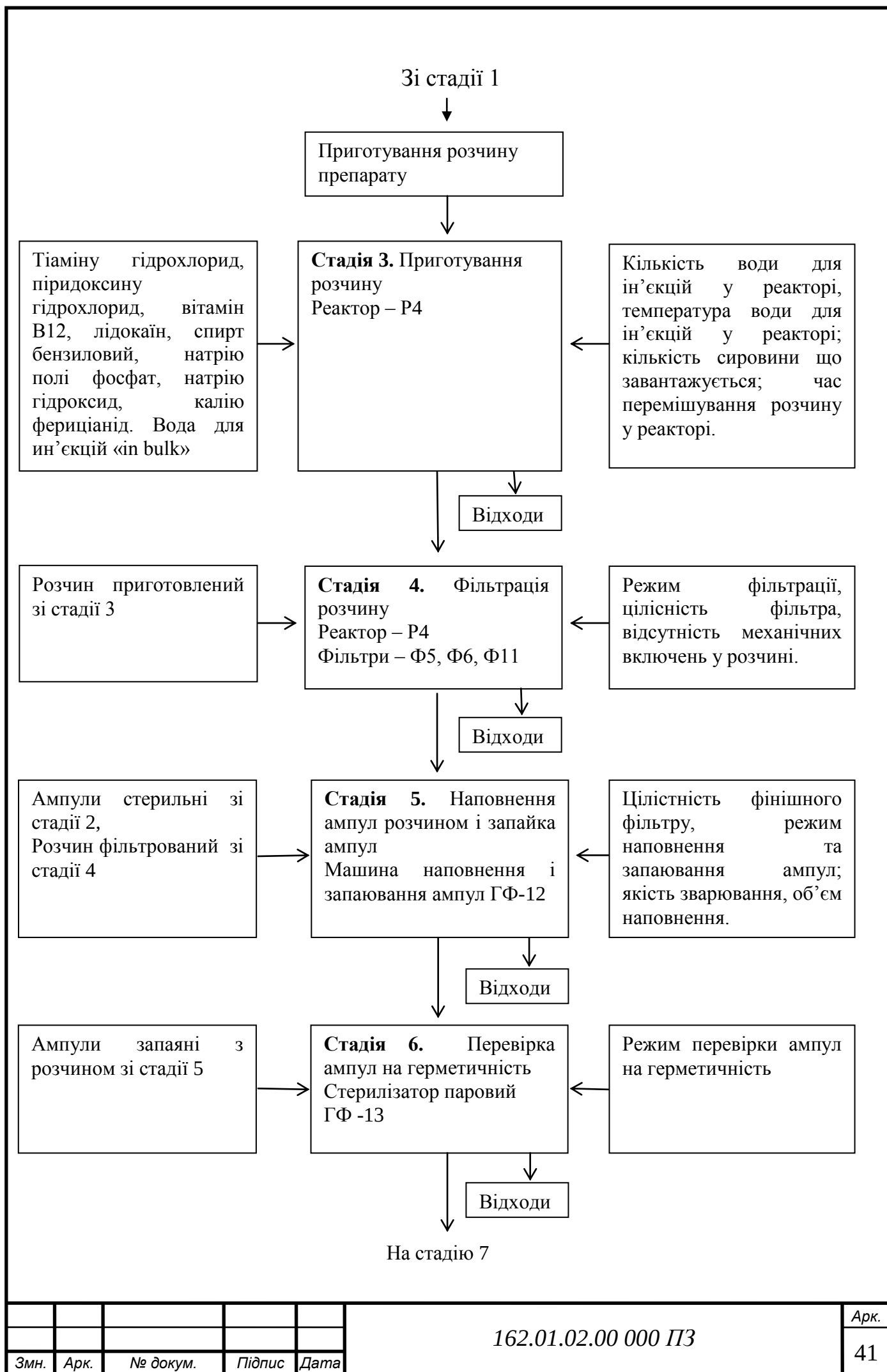
					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						39
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

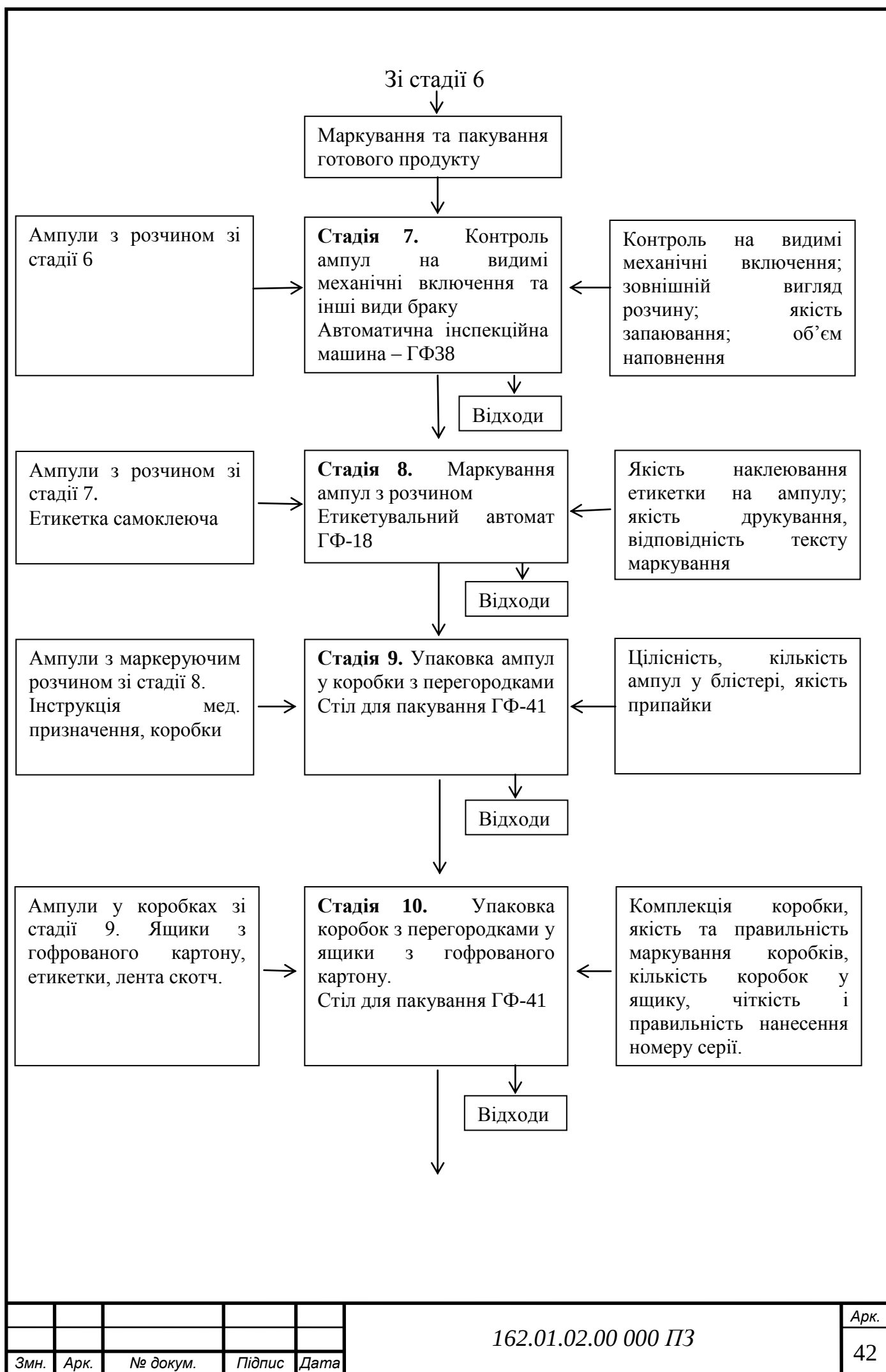
5 СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА ТА ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

5.1 Технологічна схема виробництва

Блок-схему виробництва лікарського засобу Вітацертін, розчину для ін'єкцій в ампулах по 2 мл представлено на рисунку 5.1







Зі стадії 10



Карантинний склад



Контроль готової
продукції відповідно до
вимог, умови зберігання

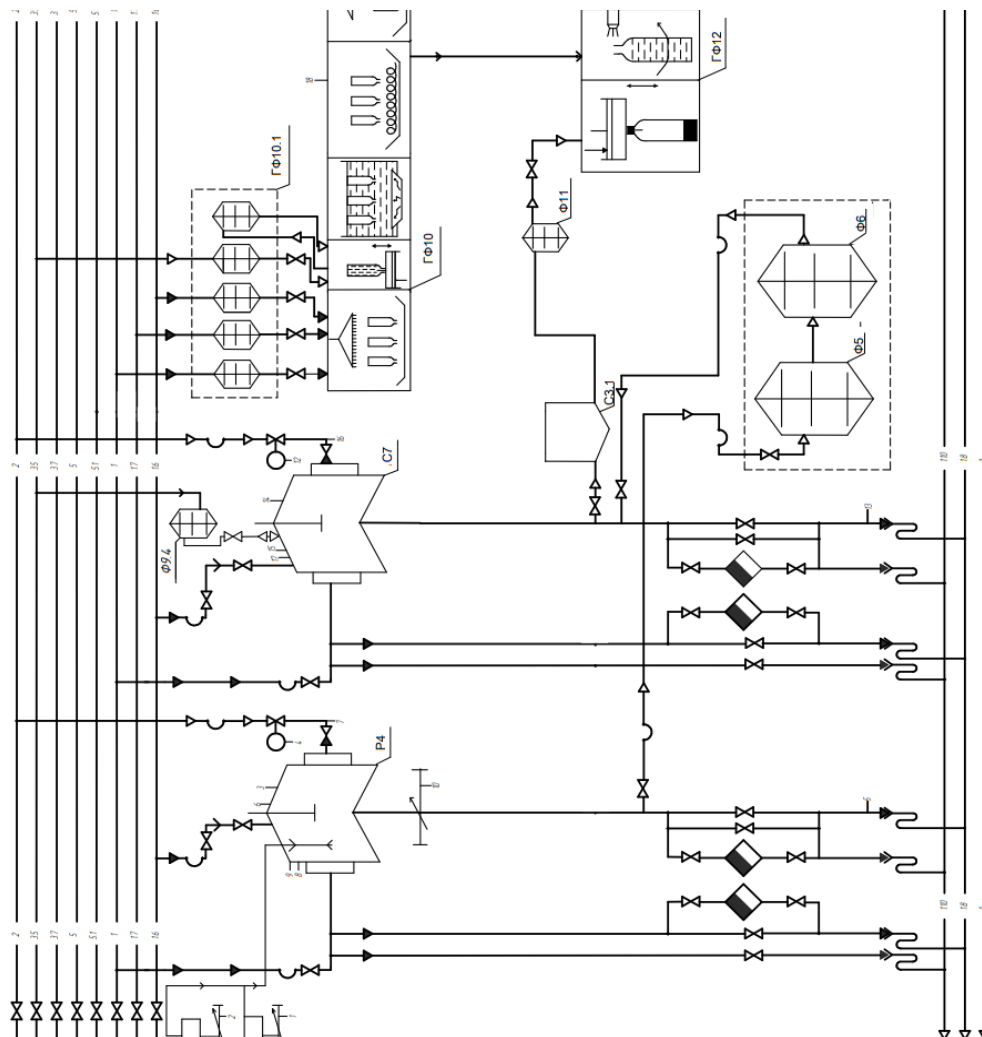


Склад готової продукції

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						43
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

5.2 Апаратурна схема виробництва та специфікація

Апаратурна схема виробництва лікарського засобу Вітацетіну, розчину для ін'єкцій в ампулах по 2 мл в пачках № 5 представлена на рис. 5.2.



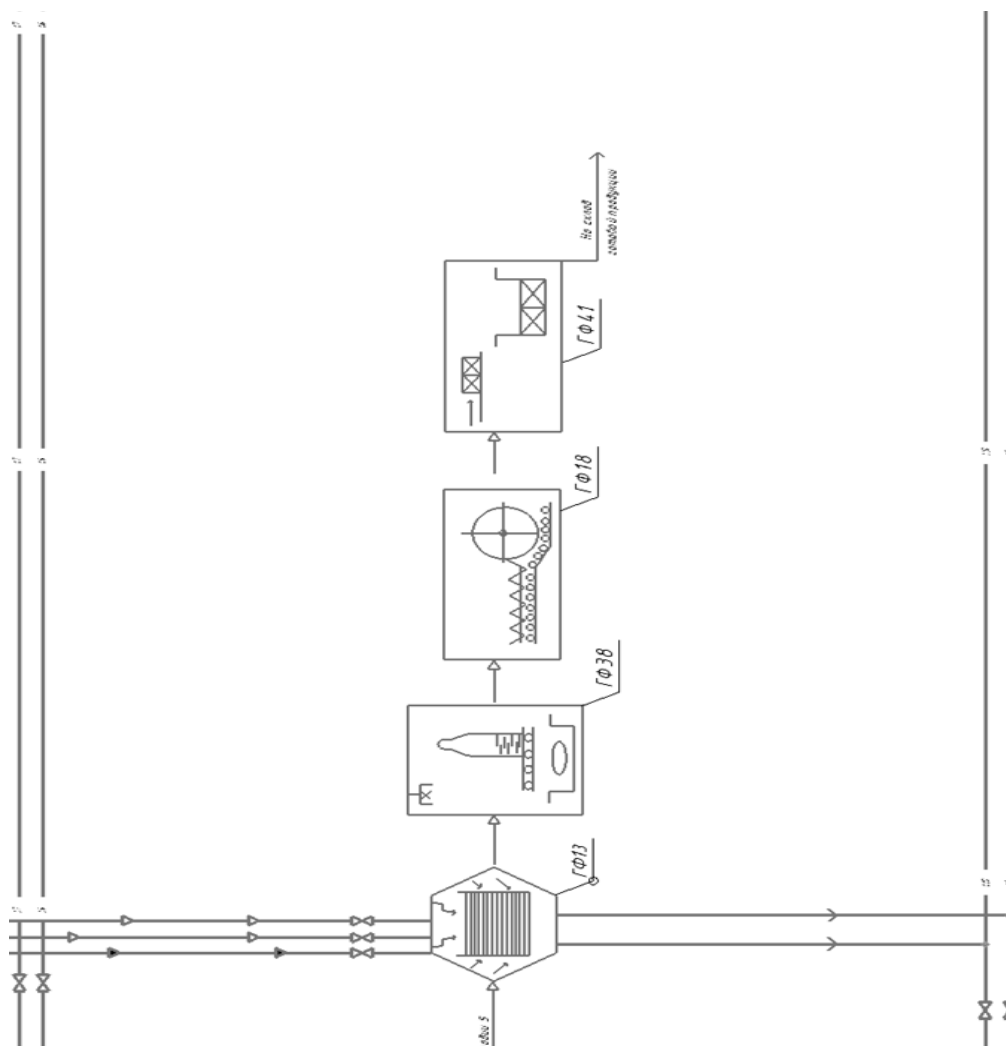


Рисунок 5.2 – Апаратурна схема виробництва лікарського засобу Вітацетіну, розчину для ін'єкцій в ампулах по 2 мл в пачках № 5.

5.4 Специфікація обладнання

Специфікація обладнання виробництва лікарського засобу Вітацертіну, розчину для ін'єкцій в ампулах по 2 мл в пачках № 5 представлена у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Специфікація обладнання дільниці з виробництва лікарського засобу Вітацертіну, розчину для ін'єкцій в ампулах по 2 мл

Позиція	Найменування	Технічні характеристики	Кількість
1	2	3	4
КП-1	Ваги прецизійні XP 6002 SDR	Діапазон чутливості: 0,2 г – 1200г/6100г. Ціна поділки дійсна d = 0,01г/0,1г. Клас точності – високий. Протоколювання вимірювань за допомогою принтер ВТ-Р-24 Завод-виробник: Mettler-ToledoAG Laboratory& Weighing Technologies (Швейцарія)	1
КП-2	Ваги прецизійні XP 32000L	Діапазон чутливості: 20г – 32100 г. Ціна поділки дійсна d = 1 г. Клас точності – високий. Протоколювання вимірювань за допомогою принтер ВТ-Р-24 Завод-виробник: Mettler-Toledo AG Laboratory& Weighing Technologies (Швейцарія)	1
Р-4 Ф-5, Ф-6, Ф-11	Реактор KATES Mod. 3M045 Технологічна лінія передачі розчину. Фільтр-катриджі	Корисний об'єм: 400 л. Оснащений рубашкою охолодження, лопатною магнітною мішалкою, пробовідбірником. Завод-виробник: KATES (Польща)	1
С-7	Збірник REMOIN	Корисний об'єм: 450 л. Завод-виробник: REMOINS.S.L., (Італія)	1
ГФ 10	Машина для миття ампул ROTARW 240 Тунель депірогізаційний ROTANLT 45R	Продуктивність: ампули 1мл, 2мл–10000амп/год -ампули 5 мл – 8000 амп/год. Завод-виробник: ROTA – VERPACKUNGSTECHNIK GmbH & Co. KG (Germany)	1
ГФ 12	Машина наповнення і запаювання ампул ROTA R940PA-K	Продуктивність: ампули 1мл, 2мл–10000амп/год -ампули 5 мл – 8000 амп/год. Швидкість ламинарного потоку повітря – 0,36-0,54 м/с. Завод-виробник: ROTA – VERPACKUNGSTECHNIK GmbH & Co. KG (Germany)	1

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						46
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Продовження таблиці 5.1

С-9	Касети	Габаритні розміри: 150x400x80 мм	500
С-16	Касети	Габаритні розміри: 315x400x80 мм Завод-виробник ПП Фарммаш. (Україна)	500
ГФ-14	Ванна для миття ампул	Габаритні розміри : 1240x650x200 мм. Завод –виробник ПП Фарммаш (Україна)	1
С-17	Збірник для склобою	Габаритні розміри: 400×200×400 мм.	1
ГФ-21	Передавальний шлюз	Кількість касет в камері: 42 шт. Споживана потужність 9 кВт Габаритні розміри: 1950x1100x2275 мм. Завод-виробник ПП Фарммаш (Україна)	1
б/п	Стерилізатор(паровий) UNISTERI 336-2 ED	Стерилізатор прохідного виконання. Об'єм камери – 55 л. Завод-виробник: BMT a.s. (Чехія)	1
С-3.1	Ємність	Об'єм: від 0,1 л до 30 л. Виробник: Згідно Списку постачальників та виробників	1
ГФ-15	Столи для перегляду ампул, у комплекті з лампою.	У комплекті з лампою. Завод-виробник ПП Фарммаш (Україна)	15
ГФ-38	Автоматична інспекційна машина EXASTAEASY-LKD	Максимальна швидкість до 24000 шт. амп/в год. До складу машини включені: -станція інспекції, що складається з чотирьох CCD цифрових камер з блоком обробки даних для інспекції верхній частині ампули: геометрії, наявності дефектів, форми і дефектів горлечка, кольору і OPC; -трьох CCD цифрові камери для виявлення часток і визначення рівня наповнення, а також косметичної інспекції; -станції виявлення не герметичних ампул, що складається з чотирьох блоків виявлення, генеруючих струм високої частоти. Габаритні розміри: 5107x2135x1950 мм Завод-виробник: Optrel SPAMI Ltd. SRL Unipersonale. (Італія)	1
ГФ-8	Стіл для перевантаження ампул	Габаритні розміри: 405x595x1140 мм	1
б/п	pH-метри Seven Compact pH/lonmeter S220	Діапазон вимірювання pH: -2,000-20,000 Дискретносте вимірювання pH: -0,1/0,01/0,001 Завод-виробник: Mettler-ToledoAG. (Швейцарія)	1
б/п	Система безперервного моніторингу	Лічильник аерозольних часток Me tOne 6015 Продуктивність: 28,3 л/хв.. Завод-виробник: en Vigillite (USA)	1

Продовження таблиці 5.1

б/п	Прилади для контролю цілісності фільтрів Palltronic FlowstarFFS02/FS048B	Методи перевірки: дифузійний потік, точка бульбашки, проникнення води Протоколювання вимірювань за допомогою принтера Завод-виробник: Pall GmbH (Німеччина)	1
ГФ-18	Етикетувальний автомат CVC 350 A	Швидкість подачі етикеток – 32м/хв. Діаметр ампули – 10-25 мм. Долина ампули – 40-100 мм. Принтер гарячої печаті: -швидкість печаті – 300 топчаків/хв.; -температура гарячого друку ленти–155 С- 170С Габаритні розміри: 1690x787x1190 – 1467 мм. Завод-виробник: CVCTechnologiesINC (USA)	1
ГФ-23	Автоматична блістерна машина	Продуктивність: 2мл,5мл (№1)-48-180блест/мин 2мл, 5мл (№5) -32-120 блест/мин Кількість блістерів по ширині блістерної стрічки: 2мл, 5мл (№1) – 3шт. 2мл, 5мл (№5) – 2шт Габаритні розміри: 4107x2279x2179 Завод-виробник: CAMPACK S p.z.o.o. (Італія)	1
ГФ-36	Машина вертикально картонуюча	Автоматично- розкриття пачки, укладка інструкції з медичного застосування, закриття пачки. Вручну – укладка блістерів з ампулами в розкриту пачку. Продуктивність – до 70 циклів/хв. Габаритні розміри: 3300x1600x1695 мм Завод-виробник: CAMPACK Poland Sp. Zo.o (Польща)	1
ГФ-20	Фальцапарат для складання інструкцій	Продуктивність: 12000 інструкцій на годину. Завод – виробник ПП Фарммаш (Україна)	1
ГФ-41	Стіл для упаковки	Габаритні розміри: 2000x1200x850 мм Завод-виробник ПП Фарммаш (Україна)	1

5.3 Опис технологічного процесу

Перед початком процесу виробництва та пакування проводять санітарну підготовку (очищення, миття та дезобробку) виробничих приміщень та обладнання.

Всі вступники у виробництво: сировина, матеріали, допоміжні матеріали для забезпечення виробництва підлягають обов'язковому вхідному контролю.

Стадія 1. Зважування компонентів

Здійснюється у класі чистоти D.

Звернення у виробництві сировини та матеріалів здійснюється з урахуванням пожежонебезпечних, токсичних властивостей та санітарно-гігієнічних нормативів.

Зважують на терезах КП1 та КП2 у таровані, марковані ємності. І передають на стадію 3 «Приготування розчину».

Стадія 2. Мийка, сушка та стерилізація ампул

Миття, сушіння та стерилізацію ампул проводять у приміщеннях D класу «чистоти». Ампули які надійшли на ділянку укладають у металеві касети і передають у приміщення миття, сушіння та стерилізації ампул (ГФ10).

Режим миття:

- Температура рециркулюючої води не менше 45 С;
- Температура води для ін'єкцій не менше 70 С;
- Тиск стисненого повітря 3,0-4,0 бар;

Миті ампули надходять по тунелю для стерилізації та депірогенізації проміжних ампул.

Режим сушіння, стерилізації та депірогенізації ампул:

- Температура у зоні нагріву 290-310 С;
- Швидкість руху стрічки не більше 100мм/хв.

Ампули по конвеєру надходять з ГФ10 на ГФ12 на стадію 5 «Наповнення ампул розчином та запаювання ампул».

Моніторинг умов зберігання: ампули стерилізовані зберігати не більше 24-х годин у приміщенні наповнення та запаювання ампул із розчином під ламінарним потоком повітря.

Стадія 3. Приготування розчину

Приготування розчину здійснюється у приміщенні класу чистоти С. Приготування розчину проводять у реакторі (Р4). Завантажують у реактор воду для ін'єкцій, включають мішалку. Температура води у реакторі 50-60 С.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		49

У реактор з включеною мішалкою завантажують: бензиловий спирт і перемішують до повного розчинення. Вимикають мішалку завантажують навішення натрію поліфосфату, включають мішалку і перемішують розчин. Вимикають мішалку і завантажують навішення лідокаїну гідрохлориду, тіаміну гідрохлориду, піродиксину гідрохлориду, вмикають мішалку і перемішують розчин до повного розчинення компонентів. Вимикають мішалку завантажують навішення натрію гідроксиду, вмикають мішалку і перемішують до повного розчинення компонентів. Вимикають мішалку, потім у реактор завантажують навішення калію фериціаніду та вітаміну В12 кристалічного, вмикають мішалку і перемішують. Розчин доводять водою для ін'єкцій до заданої маси і ще додатково перемішують.

Відбирають пробу розчину для передачі в ОКК на аналіз за показниками:

- рН від 4,55 до 4,8;
- опис – прозора рідина;
- ідентифікація;
- мікробіологічна чистота: не більше 10 КОЕ/100 мл.

Після закінчення приготування розчин передають на стадію 4 «Фільтрація розчину».

Моніторинг умов зберігання: розчин приготовлений зберігати не більше 6 годин у герметично закритому реакторі Р4 у приміщенні для приготування розчину.

Стадія 4. Фільтрація розчину

Фільтрування розчину здійснюється у приміщенні класу чистоти С.

Фільтрацію розчину проводять на установці для фільтрації розчинів і реактора через послідовно з'єднані фільтри Ф5 та Ф6 у збірник С7.

Відбирають пробу розчину щодо контролю на механічні включення – механічні включення повинні бути відсутніми. За наявності механічних включень у фільтрованому розчині розчин повертають на повторну фільтрацію. У разі потреби замінюють фільтр.

Відбирають пробу розчину для контролю на прозорість: препарат має бути прозорим. Після закінчення фільтрації розчину підтверджують цілісність фільтра, роздруківку з приладу перевірки фільтра на цілісність вклеюють у протокол. Розчин передають на стадію 5 «Наповнення та запаювання ампул».

Стадія 5. Наповнення та запаювання ампул

Наповнення ампул з розчином і запаювання ампул здійснюється в приміщеннях класу чистоти В с зоною А.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		50

Наповнювач ампул відбирає стерилізовані ампули на виході із стерилізаційного тунелю і передає контролеру для контролю за механічними включеннями – механічні включення повинні буди відсутніми.

Режим запайки ампул :

- Тиск кисню 0,4-0,45 МПа
- Тиск природного газу 0,035-0,04 МПа

Наповнюють ампули з розчином і запаюють на машині ГФ12. Наповнювачу ампул на початку роботи і періодично відбирати і передавати ампули з розчином контролеру цеху для контролю обсягу, що витягується з ампул. Об'єм повинен бути не менше 2,0 мл.

Наповнювачу ампул на початку роботи та періодично контролювати висоту запаяних ампул. Висота запаяних ампул повинна бути в межах 58-59 мм.

Перед початком роботи і періодично проводити контроль ампул з розчином на видимі механічні включення та інші види браку, що виникли при наповненні. Параметри: відсутність видимих механічних включень та інших видів браку. Зварювання сферичної форми без опуклостей, западин, тріщин, капіляри не зміщені. Не повинно бути течі розчину, пригару, каламуті, суспензії, опалесценції. Відповідність зовнішнього вигляду розчину до вимог ТНД.

Розчин передають на стадію 6 «Перевірка ампул на герметичність»

Стадія 6. Перевірка ампул на герметичність

Перевірку ампул на герметичність проводять у прохідному стерилізаторі з використанням програми «Краш-тест».

Візок з касетами поміщають у стерилізатор, після закінчення програми візок з ампулами вивантажують, перевіряють графік на відсутність збоїв у програмі і передають на стадію 7 «Контроль ампул на механічні включення»

Стадія 7. Контроль ампул на механічні включення

Контроль ампул на механічні включення здійснюють у приміщенні з контрольованими параметрами (температура, тиск, повітря).

Первинний контроль кожної ампули в серії на видимі механічні включення та обсяг наповнення проводять на інспекційній машині (ГФ38).

Контролер відбирає середню пробу та проводять вторинний контроль ампул із розчином. Контрольний майстер ОКК відбирає середню пробу та проводять третинний контроль ампул із розчином.

Контрольний майстер ОКК відбирає ампули із розчином для передачі в ОКК на визначення невидимих механічних включень.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		51

Розчин в ампулах передають на стадію 8 «Маркування ампул із розчином»

Стадія 8. Маркування ампул із розчином

Стадія маркування ампул із розчином здійснюється у приміщенні з контрольованими параметрами.

Проводять маркування ампул на машині етикетування (ГФ 18). Встановлюють рулон з етикетками, що самоклеїться на етикетувальній машині.

Марковані ампули передають на стадію 9 «Упаковка ампул у коробки з перегородками».

Стадія 9. Упаковка ампул у коробки з перегородками

Пакують ампули з розчином у коробки в ручну на столах (ГФ41).

Комплектність коробки:

- Перегородка: 1 шт;
- Ампули із розчином 5 шт;
- Інструкція щодо медичного застосування: 1 шт;
- Номер укладача-пакувальника: 1 шт;

Укомплектовані коробки з препаратом виконавець передає на стадію 10 «Упаковка коробок з перегородками в ящики з гофрованого картону».

Стадія 10. Упаковка коробок з перегородками в ящики з гофрованого картону.

Укомплектовані коробки з препаратом надходять на стіл для пакування ГФ41.

Пакують коробки в ящики з гофрованого картону на столах (ГФ41).

Комплектність коробок:

- На дно ящика кладуть прокладку з гофрокартону;
- Коробки укладають у ящик рядками;
- Коробки укладають у 1 шар;
- Після заповнення ящика вкладають зверху коробок прокладку з гофрокартону.

Етикетка групова не повинна бути пошкоджена, номер серії та термін придатності нанесені чітко та правильно. Ідентифікують упаковану продукцію етикеткою "Карантин" та відібрати зразки для контролю якості упакованої продукції.

Запаковану продукцію передають у приміщення карантинного зберігання. Виконавцю у присутності майстра зібрати забраковані друковані пакувальні матеріали та залишки промаркованих.

Забраковані та невикористані матеріали знищують та становлять акт знищення.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						52
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА

Таблиця 6.1 – Перелік контрольних точок виробництва

Найменування стадій	Позиція апарату за сіхемою	Найменування елементу операції	Параметри технологічного процесу					
			Найменування	Значення				
				Мін.	Макс.	Гранично безпечне	Гранично допустиме	Критичне
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Стадія 1. Зважування	КП1	Зважування	Маса, кг	-	-	-	-	-
	КП2							
Стадія 2. Мийка, сушка та стерилізація ампул	Машина для миття ампул ГФ10	Мийка ампул	Температура рециркулюючої води	Не менше 45 ⁰ С		-	-	-
			Температура води для ін'єкцій	Не менше 70 ⁰ С		-	-	-
			Тиск повітря	3,0 bar	4,0 bar	-	-	-
	Тунель депіrogenізації	Сушка, стерилізація і депіrogenізація ампул	Температура стерилізації	290 ⁰ С	310 ⁰ С	-	-	-
			Швидкість руху стрічки	Не більше 100 мм\мин		-	-	-

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Стадія 3. Приготу вання розчину	Реактор Р4	Заванта ження води для ін'єкцій	Кількість води для ін'єкцій у реакторі, кг			-	-	-
			Температу ра води у реакторі	50 ⁰ С	60 ⁰ С	-	-	-
		Заванта ження натрію поліфос фату, лідокан у гідрохло рид, тіаміну гідрохло рид, піридок сину гідрохло рид, вітаміну В12, спирту бензило вого, натрію гідрокси ду, калію фериція ніду	Маса,кг	-	-	-	-	-
			Час перемішув ання після завантаже ння	10	15	-	-	-
			Доведення кількості у реакторі водою для ін'єкцій, л	До 116,1	До 116,1	-	-	-
			Час перемішув ання після додавання води для ін'єкцій у розчин, хв	10	15	-	-	-

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Стадія 4. Фільтрація розчину	Фільтри Ф-5, Ф-6 Фільтр для фільтрації азоту Ф -9.4	Фільтра ція азоту	Матеріал	PTFE		-	-	-
			Рейтинг, мкм	0,2		-	-	-
		Поперед ня фільтра ція	Матеріал	PP		-	-	-
			Рейтинг, мкм	1,0		-	-	-
		Фінішна фільтра ція	Матеріал	PES		-	-	-
			Рейтинг, мкм	0,2		-	-	-
Стадія 5. Наповнення та запаювання ампул	Машина наповнення та запаювання ампул ГФ-12	Фільтр повітрян ого дихання	Рейтинг,м км	0,2		-	-	-
			Матеріал	PTFE		-	-	-
		Фільтр для фільтра ції розчину	Рейтинг,м км	0,2		-	-	-
			Матеріал	PES		-	-	-
		Фільтр для фільтра ції азоту	Рейтинг,м км	0,2		-	-	-
			Матеріал	PTFE		-	-	-
		Наповне ння ампул розчино м	Тиск кисню, bar;	0,4	0,45	-	-	-
			Тиск природно го газу, МПа;	0,035	0,04	-	-	-

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Стадія 6. Перевірка ампул на герметичність	Стерилізатор паровий	Краш-тест	Температура, °С	-	-	-	-	-
			Час, мин	5		-	-	-
			Надлишковий тиск, МПа	0,8	0,1-2	-	-	-
Стадія 7. Контроль ампул на механічні включення	Автоматична інспекційна машина ГФ-38	Контроль ампул на механічні включення	Об'єм наповнення, мл	2,05	2,1	-	-	-
Стадія 8. Маркування ампул із розчином	Машина для етикетування ГФ-18	Маркування ампул із розчином	Кількість етикеток самоклеючих , шт			-	-	-
Стадія 9. Упаковка ампул у коробки із перегородка ми	Стіл для пакування ГФ-41	Упаковка ампул у коробки із перегородка ми	Кількість ампул, шт	500 00	-	-	-	
Стадія 10. Упаковка коробок з перегородка ми в ящики з гофрованого картону	Стіл для пакування ГФ-41	Упаковка коробок з перегородка ми в ящики, комплектність коробки	Ампули з розчином, шт	5		-	-	-
			Перегородки, шт	1		-	-	-
			Інструкція з медичного застосування	1		-	-	-
			Номер укладача- пакувальник а	1		-	-	-

Таблиця 6.2

Перелік найважливіших контрольних точок

Назва стадій, місця вимірювання параметрів або відбору проб	Найменування об'єктів контролю	Найменування контрольованого параметру	Регламентований норматив (значення параметру)	Методи та засоби контролю (індекс та номер контролю за схемою)	Режим роботи за статичними методами управління якістю або автоматизованими системами управління	Хто здійснює контроль і в якому документі реєструють результати
1	2	3	4	5	6	7
Стадія 1. Зважування сировини	Діюча речовина, допоміжна речовина	Маса	-	Ваги електронні КП1, КП2	Кожну серію	Апаратник
Стадія 2. Мийка, сушка і стерилізація ампул	Рециркулююча вода	Температура, °C	Не менше 45 ⁰ C	Термометр	Кожну серію	Мийник ампул, протокол виготовлення препарату
	Вода для ін'єкцій	Температура, °C	Не менше 70 ⁰ C	Термометр	Кожну серію	Мийник ампул, протокол виготовлення препарату

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7
	Стиснене повітря	Тиск, bar	3,0-4,0	Манометр	Кожну серію	Мийник ампул, протокол виготовлення препарату
	Тунель для стерилізації та депірогенізації ампул	Температура в зоні нагріву, °C	290-310	Термометр	Кожну серію	Мийник ампул, протокол виготовлення препарату
		Швидкість руху стрічки, мм\мин	100	Хронометричний таймер	Кожну серію	Мийник ампул, протокол виготовлення препарату
Стадія 3. Приготування розчину	Вода для ін'єкцій	Маса, кг		Гравіметричний, тензометр	Кожну серію	Апаратник, протокол виготовлення препарату
	Вода для ін'єкцій	Температура °C	50-60	Фізичний термометр	Кожну серію	Апаратник, протокол виготовлення препарату

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7
	Сировина	Маса, кг		Веси Ваги електронні КП-1, КП-2	Кожну серію	Апаратник, протокол виготовлення препарату
	Розчин	Час перемішування	10-15	Хронометричний таймер	Кожну серію	Апаратник, протокол виготовлення розчину
		Доведення кількості розчину водою для ін'єкцій, л	116,1	Гравіметричний термометр	Кожну серію	Апаратник, протокол виготовлення розчину
Стадія 4. Фільтрація розчину	Попередній фільтр	Рейтинг, мкм	1,0	Візуальне маркування	Кожну серію	Майстер, протокол виготовлення препарату
	Фінішний фільтр	Рейтинг, мкм	0,2	Візуальне маркування	Кожну серію	
	Розчин фільтрований	Видимі механічні включання	Відсутність	Візуальне, перегляд	Кожну серію	Контролер ОКК, протокол виготовлення препарату

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	6	7	8
Стадія 5. Наповнення і запаювання ампул	Фільтр повітряного дихання	Рейтинг, мкм	0,2	Візуальне з маркування	Кожну серію	Майстер, протокол виготовлення препарату
	Фільтр для фільтрації розчину	Рейтинг, мкм	0,2	Візуальне з маркування	Кожну серію	
	Фільтр для фільтрації азоту	Рейтинг, мкм	0,2	Візуальне з маркування	Кожну серію	
	Машина для наповнення та запаювання	Тиск кисню, МПа	0,4-0,45	Фізичний манометр	Кожну серію	Майстер, протокол виготовлення препарату
		Тиск природного газу, МПа	0,035-0,04	Фізичний манометр	Кожну серію	
	Ампули після наповнення розчином і запаювання	Об'єм що видобувається, мл	2,05	Візуальне, калібрований шприц	Кожну серію	Контролер цеху, протокол виготовлення препарату
		Механічні включення	Відсутність	Візуальне		
		Якість запаювання	Запайка сферичної форми без опуклості, западин, тріщин, капіляри не зміщені	Візуальне	Кожну серію	Контролер цеху, протокол виготовлення препарату

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7
Стадія 6. Перевірка ампул на герметич- ність	Краш-тест	Час, мин	5	Хрономе- тричний, таймер	Кожну серію	Стериліза- тор, протокол виготовл ення препарат у
		Надлишко вий тиск у камері, МПа	0,8-0,12	Фізичний манометр		
Стадія 7. Контроль ампул на механічні включенн я	Розчин в ампулах	Об'єм наповненн я, мл	2,05-2,1	Фізичний , інспекцій ні машина	Кожну серію	Контроле р цеху, протокол виготовл ення препарат у
	Розчин в ампулах	Видимі механічні включення	Відсутніс ть		Кожну серію	Контроль ний майстер, ОКК
	Розчин в ампулах	Невидимі механічні включення	Відсутніс ть		Кожну серію	

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7
Стадія 8. Маркування ампул із розчином	Ампули з розчином	Етикетка самоклеюча		Візуально	Кожну серію	Майстер, протокол виготовлення препарату
	Етикетка самоклеюча	Якість нанесення маркування	Відповідність препарату, чіткість друку	Візуальний перегляд	Кожну серію	Майстер, протокол виготовлення препарату
	Етикетка самоклеюча, Етикетувальна машина	Номер серії	Відповідно до виробничого завдання	Візуальний перегляд	Кожну серію	Майстер, протокол виготовлення препарату
		Термін придатності	2 роки	Візуальний перегляд	Кожну серію	
		Якість наклеювання етикеток на ампулу	Краї етикетки повинні щільно прилягати до ампули	Візуальний перегляд	Кожну серію	
	Стіл для пакування	Якість нанесення маркування	Відповідність препарату, чіткість друку	Візуальний перегляд	Кожну серію	Пакувальник, протокол виготовлення препарату
Стадія 9. Упаковка ампул у коробки з перегородками		Номер серії		Візуальний перегляд	Кожну серію	

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6	7
		Термін придатності	2 роки	Візуальний перегляд	Кожну серію	Пакувальник, протокол виготовлення препарату
		Якість наклеювання етикеток на ампулу	Краї етикетки повинні щільно прилягати до ампули	Візуальний перегляд	Кожну серію	
	Комплектність коробки	Перегородка, шт	1	Візуальний перегляд	Кожну серію	
		Ампули з розчином, шт	5	Візуальний перегляд	Кожну серію	
		Інструкція з медичного застосування, шт	1	Візуальний перегляд	Кожну серію	
		Номер укладача-пакувальника, шт	1	Візуальний перегляд	Кожну серію	
Стадія 10 Упаковка коробок з перегородками у ящики з гофорового картону	Стіл для пакування	Кількість коробок в ящику		Візуальний перегляд	Кожну серію	Пакувальник, протокол виготовлення препарату

7 АВТОМАТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

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

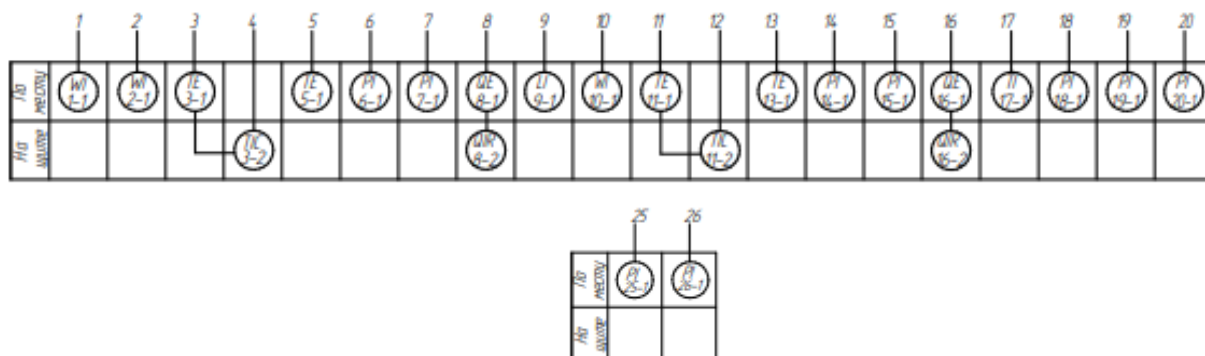


Рисунок 7.1 - Графічне виконання апаратури контролю та регулювання, виконавчих елементів та регулюючих органів.

Специфікація приладів і засобів автоматизації наведена в таблиці 7.1

Таблиця 7.1- Специфікація приладів і засобів автоматизації

Поз иція	Назва парамет ру	Місце устано вки	Середови ще контролю	Найменува ння та характери стика приладу	Тип прил аду	Кількі сть	Вироб ник
1	2	3	4	5	6	7	8
1-1 2-1 10-1	вага	за місцем	сировина	ваги		3	
3-1 5-1 11-1 13-1 17-1	температ ура	за місцем	Розчин вітацертіну	термометр		5	
6-1 7-1	Тиск	За місцем	Азот, пара,газ,	манометр		8	

Продовження таблиці 7.1

1	2	3	4	5	6	7	8
14-1			кисень				
15-1							
17-1							
18-1							
19-1							
20-1							
8-1	pH	На	Розчин	pH-метр		4	Mettler-
8-2		щиту	вітацертин				Toledo
16-1			у				
16-2							
3-2	Управлін	На		Блок		2	
11-2	ня, панель управлін ня	щиту		ручного управління			

8 ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ GMP

GMP – (Good Manufacturing Practice або Належна Виробнича Практика) – це частина системи управління якістю на підприємстві, яка гарантує, що лікарські засоби постійно виробляються та контролюються відповідно до стандартів якості, що відповідають призначенню лікарських засобів, а також з вимогами реєстраційного досьє, досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань чи специфікації на таку продукцію.

Іншими словами можна сказати, що суть GMP – забезпечення виробництва лікарського препарату відповідно до вимог, встановлених при розробці цього препарату та відповідно до вимог органу, який реєструє даний препарат.

Основні вимоги GMP:

- i. всі виробничі процеси визначаються, систематично переглядаються з урахуванням накопиченого досвіду та підтверджують здатність постійно виробляти лікарські препарати необхідної якості відповідно до специфікацій;
- ii. критичні стадії виробничого процесу та суттєві зміни процесу мають пройти валідацію;
- iii. мають бути забезпечені всі необхідні умови для виконання вимог цих Правил, включаючи наявність:
 - належним чином кваліфікованого персоналу, що має необхідну кваліфікацію;
 - відповідних приміщень та площ;
 - відповідних обладнання та обслуговування;
 - відповідних матеріалів, контейнерів та етикеток;
 - затверджених процедур та інструкцій відповідно до фармацевтичної системи якості;
 - відповідних умов зберігання та транспортування;

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		66

GMP впроваджується багатьма виробниками по всьому світу і покладається на їх повноваження відповідним національним урядом регулювати виробництво, перевірку та валідацію виробленої продукції та гарантувати їх ефективність та безпеку для збуту на ринку.

Настанови GMP - це сукупність принципів, які допомагають виробникам впроваджувати ефективний виробничий процес та гарантувати, що якість вбудована в організацію та процеси, що займаються цим.

Контроль якості є частиною належної виробничої практики, пов'язаної з відбором проб, специфікаціями та проведенням випробувань, а також з процедурами організації, документування та видачі дозволу на випуск, що гарантують, що фактично проведено всі необхідні та відповідні випробування та що матеріали не будуть дозволені для використання, а готова продукція не буде допущена до реалізації або постачання доти, доки їх якість не буде визнана задовільною.

Слід регулярно проводити огляди якості всіх зареєстрованих вироблених лікарських препаратів, у тому числі лікарських препаратів, що виготовляються тільки на експорт, з метою підтвердження сталості наявного процесу, відповідності діючим специфікаціям як на вихідні матеріали, так і на готову продукцію, щоб виявити будь-які тенденції (тренди) і щоб встановити можливість удосконалення продукції та процесу. Такі огляди слід оформляти документально та проводити, як правило, щорічно, беручи до уваги попередні огляди.

Санітарія та гігієна життєво важливі у всіх аспектах виробничого процесу. Вони охоплюють все, що може спричинити забруднення, як персонал, приміщення, обладнання, контейнери та виробничі матеріали. Усі потенційні джерела забруднення повинні бути виявлені та усунені за допомогою комплексної програми санітарії та гігієни.

Як правило, приміщення повинні розташовуватися в умовах, придатних для його експлуатації, і таких, що не мають ризиків забруднення матеріалів і виробів. Приміщення також повинні бути спроектовані таким чином, щоб

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		67

мінімізувати помилки в операціях, і вони повинні бути легкими для чищення та обслуговування.

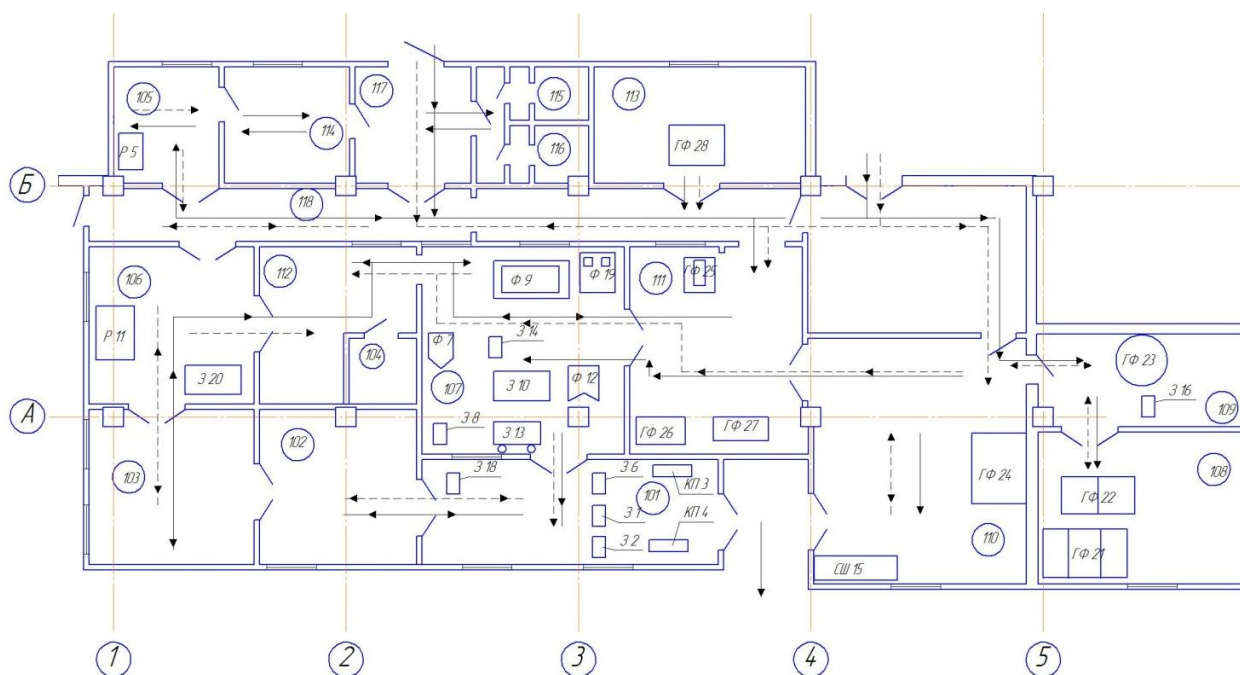
Так само, як і приміщення, обладнання повинно проектуватися, розміщуватися та підтримуватися таким чином, щоб функціонувати відповідно до його призначення. Крім того, його слід очистити та зберігати відповідно до процедур. У разі дефекту чи несправності його слід видалити або позначити як несправний.

Виробництво Вітацетіну розчину для ін'єкцій по 2 мл в ампулах також обов'язково має бути сертифіковано за вимогами GMP.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		68

9 ПОВЕРХНЕВИЙ ПЛАН ЦЕХУ З КОМПОНУВАННЯМ ОБЛАДНАННЯ

План цеху для виготовлення лікарського засобу Вітацертін, розчину для ін'єкцій в ампулах по 2 мл на потужностях біотехнологічного підприємства ПраТ Лекхім-Харків (м. Харків, Україна) представлено на рис. 9.1



Продовження таблиці 9.1

1	2	3	4	5	6
Вантажний шлюз	304	С	-	-	40±5 Па
(а)Перехідний шлюз з зоною перевдягання	305	Д	Д	-	15±5 Па
(б)Перехідний шлюз зоною перевдягання		С	Д	-	30±5 Па
(а) Перехідний шлюз з зоною перевдягання	306	С	Д	-	30±5 Па
(б) Перехідний шлюз з зоною перевдягання		В	Д	-	40±5 Па
(в) Перехідний шлюз		В	Д	-	50± Па
Зона перевдягання	307	Д	Д	-	25±5 Па
Перехідний шлюз	308	Д	Д	-	15±5 Па
Зберігання прибирального інвентарю	309	Д	Д	-	15±5 Па
Мийка та стерилізація ампул	311	Д	Д	-	35±5 Па
Вантажний шлюз	312	н/ Д	Д	-	20±5 Па
Автоклавна №1	313	н/к	Д	-	0 Па
Зберігання сировини	314	Д	В	П-ІІА	25±5 Па
Зона перевдягання	315	Д	-	-	25±5 Па
Зберігання наважок	316	Д	В	П-ІІА	25±5 Па

Продовження таблиці 9.1

1	2	3	4	5	6
Перехідний шлюз	318	D	Д	-	15±5 Па
Технічний коридор	319	н/к	-	-	-
Карантинне зберігання. Проміжний продукт	320	н/к	Д	-	0 Па
Карантинне зберігання. Проміжний продукт	320а	н/к	Д	-	-
Вагова	321	D(C)	B	-	20±5 Па
Підготовка одягу	360	D	B	П-ІІА	20±5 Па
Коридор	361	D	B	П-ІІА	35±5 Па
Вантажний шлюз	362	D	B	П-ІІА	15±5 Па

10 ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

ПрАТ «Лекхім-Харків» випускає «Вітацертін», розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах №5 у блістерах у загальній кількості 14 серій на рік.

Серія складає— 121,0 кг, 50 000 шт. амп, 10 000 уп.

Річний обсяг лікарського препарату складає 140 000 уп.

Виробництво препарату здійснюється безперервно у три зміни тривалістю 8 годин.

Розрахуємо баланс часу роботи обладнання.

Таблиця 10.1

Баланс часу роботи обладнання

Фонд часу роботи обладнання	Мовні позначки	Показники	
		дні	години
Календарний	Φ_K	365	8760
Неробочий час:			
а) вихідні дні	$\Phi_{\text{вих}}$	104	2496
б) святкові дні	$\Phi_{\text{свят}}$	12	288
Номінальний	Φ_n	249	5976
Зупинки:			
а) на ремонт	$\Phi_{\text{рем}}$	30	720
б) з технологічних причин	$\Phi_{\text{тех}}$	---	---
Ефективний	Φ_e	219	5256

Виробнича потужність виноробні за основним обладнанням дорівнюється:

$$M = 1 \times 2473,4 \times 5256 = 13000000 \text{ амп. /рік.}$$

Оскільки на даному виді обладнання випускається декілька видів препарату, то визначимо питому вагу випуску:

$$\alpha = 700000 / 13000000 = 5\%$$

За даними розрахунків, потужності обладнання достатньо для запланованого обсягу випуску.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		72

Вартість будівель та споруд приймається на рівні первинної вартості.

Вартість обладнання розраховується на основі специфікації, складеної при його виборі, та діючих оптових цін (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 прецизійні XP 6002 SDR	1	430000	430000
Ваги прецизійні XP 32000L	1	564800	564800
Реактор KATES Mod. 3M045	1	8750000	8750000
Збірник REMOIN	1	342000	342000
Машина для миття ампул ROTARW 240	1	2430000	2430000
Машина наповнення і запаювання ампул ROTA R940PA-K	1	6820500	6820500
Ванна для миття ампул	1	342000	342000
Збірник для склобою	1	1760000	1760000
Передавальний шлюз	1	350000	350000
Стерилізатор(паровий) UNISTERI 336-2 ED	1	2870000	2870000
Ємність	1	289000	289000
Столи для перегляду ампул, у комплекті з лампою.	15	7400	111000
Автоматична інспекційна машина EXACTAEASY-LKD	1	888000	888000
Стіл для перевантаження ампул	1	65400	65400
Етикетувальний автомат CVC 350 A	1	398000	398000
Автоматична блістерна машина	1	1175000	1175000
Машина вертикально картонуюча	1	3524000	3524000
Фальцапарат для складання інструкцій	1	890000	890000
Стіл для упаковки	1	354000	354000
Разом	33		32353700

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
1	2	3
1	Вартість основного обладнання	32353700
2	Невраховане обладнання	6470740
3	Всього	38824440
4	Будинки та споруди	125634890
5	Всього	164459330

Таким чином, вартість основних засобів ПрАТ «Лекхім-Харків» для виробництва лікарського препарату «Вітацертін» складає 164459330 грн., в т.ч. вартість обладнання - 38824440 грн. Вартість обладнання є інвестиційними витратами для виробництва лікарського препарату «Вітацертін».

Для розрахунку фонду оплати праці необхідно розрахувати баланс робочого часу робітника (табл. 10.4.)

Таблиця 10.4

Баланс робочого часу виробника

Витрата часу	Умовні позначення	Показники	
		Дні	Години
1	2	3	4
Календарний фонд робочого часу	Ф _к	365	2920
Кількість вихідних днів	Ф _{вих}	105	840
Кількість святкових днів	Ф _{празд}	8	64
Кількість неробочих днів	Ф _{н.р.}	113	904
Номінальний фонд робочого часу	Ф _н	252	2016
Невиходи, які плануються	Ф _{нев}	35	280
Тарифні відпустки	Ф _{отп}	24	192
Хвороби	Ф _{бол}	7,5	60

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						74
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Декретні відпустки	$\Phi_{отп}$	2	16
Інші невиходи із дозволу адміністрації	$\Phi_{др}$	1,5	12
Кількість робочих днів		216	1728
1	2	3	4
Кількість передсвяткових днів, в які тривалість робочого дня зменшується на одну годину		7	7
Ефективний фонд робочого часу	Φ_e	216	1721

Розрахуємо фонду оплати праці робітників виноробні.

Основна заробітна плата розраховується з урахуванням кількості робітників, ефективного фонду робочого часу одного робітника та його ставки (табл. 10.5). Додаткова заробітна плата складає 60% фонду основної заробітної плати.

Таблиця 10.5

Розрахунок чисельності і заробітної плати основних і допоміжних робітників

Професія	Кількість робітників	Розрахунок тарифної ставки, грн.		Розрахунок фонду оплати праці, грн		
		за год.	за зміну	основна заробітна плата	додаткова заробітна плата	фонд оплати праці
1	2	3	4	5	6	7
1 Основні робітники:						
Апаратник	3	56,00	1344	289128	173476,8	462604,8
Майстер	3	50,00	1200	258150	154890	413040
Мийниця ампул	3	47,00	1128	242661	145596,6	388257,6
Запаювальник ампул	3	47,0	1128	242661	145596,6	388257,6
Механік	3	48,0	1152	247824	148694,4	396518,4
Всього	15		5952	1280424	768254,4	2048678
2.Допоміжні робітники:						

Продовження таблиці 10.5

Прибиральниця	3	40,00	960	206520	123912	330432
Вантажник	3	42,00	1008	216846	130107,6	346953,6
Разом	6		1968	423366	254019,6	677385,6
Всього робітників	21		7920	1703790	1022274	2726064

Собівартість лікарського препарату «Вітацертін» розраховується з урахуванням положень П(с)БО 16 на основі попередніх даних. Розрахунок собівартості наведено в табл. 10.6 та 10.7.

Таблиця 10.6

Розрахунок витрат на сировину та матеріали на 10000 упаковок (50000 ампул)

Найменування матеріалу	Од. вимір.	Норма витрат	Ціна за одиницю, грн	Сума, грн
1	2	3	4	5
Сировина та основні матеріали				
Тіаміну гідрохлорид	кг	6,966	74800	521056,8
Піридоксину гідрохлорид	кг	5,805	48000	278640
Вітамін В12	кг	0,06966	134600	9376,236
Лідокаїну гідрохлорид	кг	1,161	10800	12538,8
Спирт бензиловий	кг	2,322	780	1811,16
Натрію поліфосфат	кг	1,161	13450	15615,45
Натрію гідроксид	кг	0,697	17420	12141,74
Калію фериціанід	кг	0,01161	38490	446,8689
Вода для ін'єкцій	кг	121,0	1,6	193,6
Всього				851819,2
Допоміжні матеріали				
Ампули	шт.	50050	2,0	100100
Інструкції	шт.	10010	1,0	10010
Картонна коробка	шт.	10010	2,0	20020
Всього				130130

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		76

Таблиця 10.7

Проектна калькуляція лікарського препарату «Вітацертін», розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах №5 у блістерах. Калькуляційна одиниця – 1000 упаковок

№ п/п	Статті витрат	Сума, грн
1	2	3
1	Сировина та основні матеріали	85181,92
2	Допоміжні матеріали	13013
3	Транспортно-заготівельні витрати	6259,1
	Всього	103454,02
4	Заробітна плата	19471,88
4.1	Основна заробітна плата	12169,38
4.2	Додаткова заробітна плата	7302,5
5	Відрахування на соціальні заходи	4478,33
6	Загальновиробничі витрати	19266,82
7	Виробнича собівартість	145671,05
8	Адміністративні витрати	21675,98
9	Витрати на збут	10975,06
10	Інші операційні витрати	4768,31
11	Повна собівартість	183090,4
12	Договірна ціна	200000
13	Рентабельність, %	9,2

За результатами проведених розрахунків видно, що у результаті організації виробництва лікарського препарату «Вітацертін», розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах №5 у блістерах виробнича собівартість складе 145671,05 грн за 1000 уп., а повна собівартість - 183090,4 грн за 1000 уп.,

Прибуток від виробництва лікарського засобу складе:

$$(200000-183090,4) \times 140 = 2367244 \text{ грн.}$$

Продуктивність праці дорівнює:

$$B_{\pi} = 200000 \times 140 / 21 = 1333333,33 \text{ грн./чол.}$$

Строк окупності дорівнює:

$$T = (38824440 \times 0,05) / 2367244 = 0,82 \text{ року}$$

Чистий приведений дохід:

$$NPV = 2367244 - (38824440 \times 0,05) = 426022 \text{ грн.}$$

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		77

Основні техніко-економічних показники проектного об'єкту наведені в табл. 10.8.

Таблиця 10.8

Основні техніко-економічні показники проектного об'єкту

№ п/п	Показники	Од. вим.	Проектоване виробництво
1	2	3	5
1	Річний випуск	тис. амп. тис. кп	700000 140000
2	Капітальні витрати, пов'язані з впровадженням техніко-економічних заходів з урахуванням частки продукту	грн.	1941222
6	Кількість працюючих:	чол.	21
7	- основні робітники	чол.	15
8	- допоміжні робітники	чол.	6
9	Продуктивність праці	грн/чол.	1333333,33
10	Повна собівартість продукції	грн/тис. пляш	183090,4
11	Ціна відпускна	грн/тис.пляш.	120000
12	Прибуток	грн/тис.пляш	16909,6
13	Рентабельність продукції	%	9,2
14	Чистий приведений дохід	грн.	426022
15	Строк окупності проєктованих заходів	рік	0,82

Техніко-економічні розрахунки виробництва лікарського препарату «Вітацетрін», розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах №5 у блістерах свідчать про те, що після реалізації проекту:

- чистий приведений дохід складе 426022 грн.;
- впровадженні техніко-економічні заходи окупаються через 0,82 року;

- продуктивність праці складе 1333333,33 грн./чол..
- рентабельність продукції становитиме 9,2% .

Згідно цих розрахунків можна зробити висновок, що виробництво лікарського препарату «Вітацертін», розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах №5 у блістерах є доцільним і економічно вигідним.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
						79
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ВИСНОВОК

1. Проведено огляд ринку комплексів вітамінів та їх фармакологічні ефекти.
2. Розглянуто технологію отримання вітаміну В12 шляхом мікробіологічного синтезу, а також загальна характеристика вітамінів.
3. Розглянуто види фільтрування розчину та методи стерилізації розчинів: механічні, фізичні та хімічні.
4. Складено опис технологічного процесу виробництва лікарського засобу «Вітацертін» в ампулах по 2 мл.
5. Проаналізовано характеристики сировини, матеріалів, а також обладнання, яке використовують на технологічних стадіях.
6. Розроблена технологічна та апаратурна схеми, наведено план цеха виробництва лікарського засобу «Вітацертін» в ампулах.
7. Було представлено основний апарат «реактор з магнітною мішалкою», метою технологічного розрахунку було визначення повного обсягу реактора, що складає 500,0 л.
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 426022 грн., техніко-економічні заходи окупляться за 0,82 року; рентабельність продукції складе 9,2 % .

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		80

ЛІТЕРАТУРА

1. Краснопольский Ю. М. Фармацевтическая биотехнология: Основы лабораторных исследований : практикум / Ю. М. Краснопольский, Л. В. Северина. Харьков : НТУ «ХПИ», 2017. - 208 с.
2. 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.
3. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: МОРИОН, 2016. – 2448 с.
4. M.R. McDonald, Ribonucleases, in Methods Enzymol. 1955. Vol.2. P.427-436.
5. 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.
6. Пирог Т.П., Ігнатова О.А. Загальна біотехнологія. – Київ: НУХТ, 2009. – 336 с.
7. Капрельянц Л.В. Теоретичні основи біотехнології. – Харків, 2020. – 291 с.
8. 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.
9. 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.
10. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. Належна виробнича практика. - Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2020. – 356 с.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		81

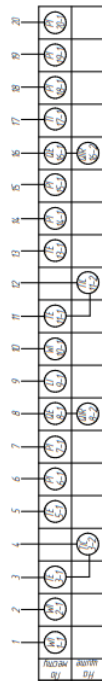
11. Належні практики у фармації: практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / Н.І. Гудзь, С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, К.І. Сметаніна; за ред. Т. Г. Калинюка.- Вінниця: Нова книга, 2013.- 368 с.
12. Юлевич О. І., Ковтун С. І., Гиль М. І. Біотехнологія: навч. посіб. за ред. М.І.Гиля. Миколаїв: МДАУ, 2012. 476 с.
13. Краснопольский Ю.М., Клещев Н.Ф. Фармацевтическая биотехнология. Производство биологически активных веществ. - Харьков: НТУ «ХПИ», 2012.- 154 с.
14. 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.
15. Биохимические основы витаминологии: учебно-механическое пособие за ред. Александрова Е.В., Шкода А.С., Левич С.В., Синченко Д.Н. Запорожье , 115 с.
16. Вітамінна промисловість / Л. В. Богачова // Енциклопедія Сучасної України [Електронний ресурс] / Редкол.: І. М. Дзюба, А. І. Жуковський, М. Г. Железняк [та ін.] ; НАН України, НТШ. – К. : Інститут енциклопедичних досліджень НАН України, 2005.
17. Mason JB. Vitamins, trace minerals, and other micronutrients / Mason JB., Goldman L., Schafer AI. – Goldman-Cecil Medicine. 25 ed. – Philadelphia : Publishing house Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2016. – 1455 p
18. Юлевич О. І. Біотехнологія: навчальний посібник / Юлевич О. І., Ковтун О. І., Гиль М. І. – Миколаїв : Вид-во МДАУ, 2012. – 476 с.
19. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В. І. Чуєшов [та ін.] ; за ред. В. І. Чуєшова. – Харків : Вид-во НФаУ, друге видання, перероб. та доп., 2012. – Ч. 1. – 694 с.

					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		82

20. Гаркава К. Г. Біотехнологія. Вступ до фаху: навч. посіб. / Гаркава К. Г.,
Косоголова Л. О., Карпов О. В. – Київ : Вид-во НАУ, 2012. – 296 с

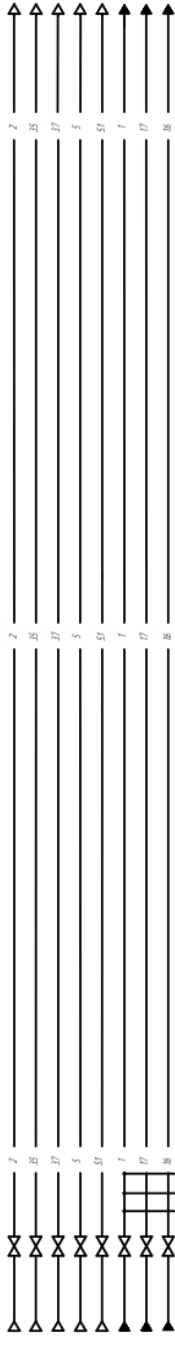
					162.01.02.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		83

ДОДАТКИ

[illegible][illegible]

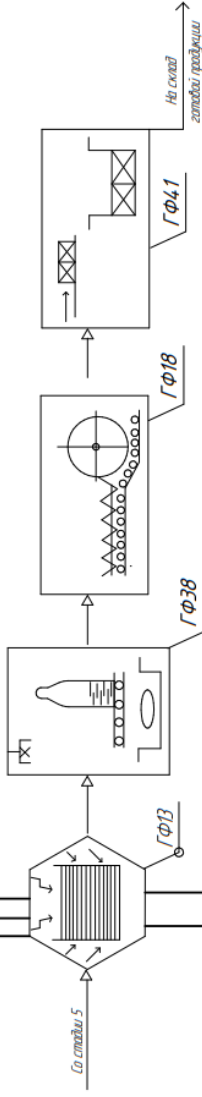
sede univocant		sede oprely y mupayash	
frase	frase		
	2	lin	
	35	Genes kashy	
	37	Karguz	
	5	frashu an	
	1	Lan	
	37	bat shamon / ruber /	
		bat shamon	
	17	bat shamon	
	15	bat sh. sh. sh. sh.	
	12	bat sh. sh. sh.	
	15	bat sh. sh. sh.	
	1	bat sh. sh. sh.	

Lower body and core strength		Frequency and period	Frequency
Duration			
11-21	Plank, knee		
2-6-11	Forearm plank		6-25
6-10-17	Forearm plank		3-4-1 day
11-15-17	Forearm plank		70-85
17-21	Pl. group		
2-6-17	Plank, modified plank, glute, hamstring raise		
6-11-17	Plank, modified plank, glute, hamstring raise		

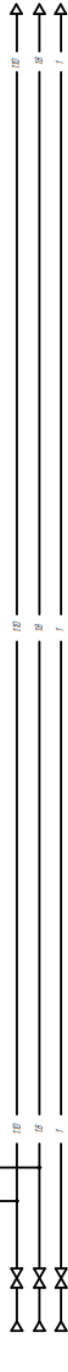


Water supply system	
Water	Water supply system
2, 35	Water supply system
37	Water supply system
5	Water supply system
51	Water supply system
1	Water supply system
17	Water supply system
18	Water supply system

Water supply system	
Water	Water supply system
2	Water supply system
35	Water supply system
37	Water supply system
5	Water supply system
51	Water supply system
1	Water supply system
17	Water supply system
18	Water supply system
1	Water supply system



Water supply system	
Water	Water supply system
2	Water supply system
35	Water supply system
37	Water supply system
5	Water supply system
51	Water supply system
1	Water supply system
17	Water supply system
18	Water supply system
1	Water supply system



Water supply system	
Water	Water supply system
2	Water supply system
35	Water supply system
37	Water supply system
5	Water supply system
51	Water supply system
1	Water supply system
17	Water supply system
18	Water supply system
1	Water supply system

Water supply system	
Water	Water supply system
2	Water supply system
35	Water supply system
37	Water supply system
5	Water supply system
51	Water supply system
1	Water supply system
17	Water supply system
18	Water supply system
1	Water supply system

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

« 06 » лютого 2023 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ
Інни КАРАВАНСЬКОЇ**

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

1. Тема кваліфікаційної роботи Організація виробництва розчину
комплексу вітамінів для ін'єкцій

керівник кваліфікаційної роботи Наталя ХОХЛЕНКОВА, д.фарм. н., проф.

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

затверджений наказом НФаУ від « 01 » червня 2023 року № 127

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної
роботи 19 червня 2023 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи об'єкт проектування –
Вітацертін, розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах, основний апарат – реактор
для приготування розчину 400 л, річний випуск 14 серій, 140 тис. уп. по 5
амп.

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	10.02.2023	10.02.2023
Економічна частина	Ольга ГЛАДКОВА, доцент закладу вищої освіти кафедри УЗЯФ	10.02.2023	10.02.2023

7. Дата видачі завдання 06 лютого 2023 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Робота з літературою	лютий 2023	Виконано
2	Оформлення розрахунково-пояснювальної записки	березень-квітень 2023	Виконано
3	Оформлення графічної частини	травень 2023	Виконано
4	Здача кваліфікаційної роботи	19 червня 2023	Виконано

Здобувач вищої освіти

(підпис)

Інна КАРАВАНСЬКА
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник кваліфікаційної роботи

(підпис)

Наталя ХОХЛЕНКОВА
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 127
по Національному фармацевтичному університету
від 01 червня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

2. Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 4 курсу, спеціальність – 162 Біотехнології та біоінженерія, освітня програма – Біотехнологія, ступінь вищої освіти – бакалавр, термін навчання – 3 р. 10 міс., заочна форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Караванська Інна Євгенівна	Організація виробництва розчину комплексу вітамінів для ін'єкцій	Organization of production of vitamin complex solution for injection	Завідувачка кафедри біотехнології, д.фарм.н, професор Хохленкова Н.В..	Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів, д.фарм.н, професор Кухтенко О.С.

В.о. ректора

Вікторія КУЗНЕЦОВА

Вірно:

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
№ 115095 від «7» червня 2023 р.**

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Караванської Інни, 4 курсу, _____ групи, спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія, на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА РОЗЧИНУ КОМПЛЕКСУ ВІТАМІНІВ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ», 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 бакалаврського ступеня вищої освіти спеціальності
162 Біотехнології та біоінженерія

Інні КАРАВАНСЬКОЇ
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему: Організація виробництва розчину комплексу вітамінів для ін'єкцій

Актуальність теми. В даний час ринок вітамінів є одним із найпривабливішим. Зростаюча потреба у прийомі вітамінів населенням та активна позиція виробників забезпечує стабільне зростання продажів вітамінних препаратів. Все більшу увагу клініцисти при цьому приділяють комбінованим препаратам вітамінів, які є на міжнародному ринку. Забезпечення населення України такими препаратами, але вітчизняного виробництва, високої якості та за доступними цінами є завданням для фармацевтичної галузі країни. Тому й підвищення технічного рівня обладнання підприємств, які забезпечать необхідні обсяги виробництва є актуальним.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість Автором запропоновано використання на стадії приготування розчину нового сучасного реактора з більшим робочим об'ємом, що дозволить проводити операцію в автоматичному режимі, повністю контролювати процес у відповідності з вимогами GMP, виключити ручну малопродуктивну працю, зменшити 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 _____
(підпис)

Наталя ХОХЛЕНКОВА _____
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

« 16 » червня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу _____ Інни КАРАВАНСЬКОЇ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему **Організація виробництва розчину комплексу вітамінів для ін'єкцій**

Актуальність теми На сьогоднішній день ринок, на перший погляд, переповнений вітамінними препаратами, вони мають різні складові елементи та форми. Маркетингові дослідження відмічають, що серед вітамінів вітчизняного виробництва переважають моновітамінні препарати, а споживачі віддають перевагу полівітамінним комплексам зарубіжного виробництва. Наряду з цим, імпортовані лікарські форми препаратів полівітамінів поставляються на фармацевтичний ринок країни або в обмежених кількостях, які не повністю задовольняють потреби споживачів, або мають високу вартість. Тому виробництво вітчизняних генеричного полівітамінного засобу у вигляді розчину для ін'єкцій є важливим актуальним завданням, однією зі складових якого є проведення модернізації виробництва.

Теоретичний рівень роботи У роботі на достатньо високому теоретичному рівні проведено аналіз ринку препаратів на основі вітамінів та їх фармакологічні ефекти, особливості технологічних процесів отримання окремих вітамінів, проаналізовано вимоги та технологічні прийоми виробництва ін'єкційних препаратів та обладнання, що використовується у виробництві, сировину та допоміжні матеріали, нормативну базу, згідно якої сьогодні відбувається виробництво.

Пропозиції автора з теми дослідження У роботі запропоновано організацію виробництва генеричного комплексного вітамінного препарату на існуючому на підприємстві обладнанні з одночасною заміною реактора для приготування розчину на реактор більш сучасної конструкції та більшого об'єму для збільшення продуктивності дільниці.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість Пропозиції автора щодо організації виробництва розчину комплексу вітамінів для ін'єкцій та технічного переоснащення дільниці з виробництва стерильних лікарських засобів на стадії приготування розчину дозволить забезпечити необхідний об'єм напівпродукту з належною якістю, необхідний розмір серії та річний випуск препарату для повного забезпечення потреб населення в якісному ефективному вітамінному лікарському засобі. Техніко-економічні розрахунки свідчать про доцільність організації запропонованого 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 _____
(підпис)

проф. Олександр КУХТЕНКО
(вчене звання, Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

«19» червня 2023 р.

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ № 13

«19» червня 2023 року

м. Харків

Засідання кафедри біотехнології

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

Секретар: асистент закладу вищої освіти Аліна СОЛОВЙОВА.

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 Юлія АЗАРЕНКО, доцент закладу вищої освіти Наталія ДВІНСЬКИХ, асистент закладу вищої освіти Аліна СОЛОВЙОВА.

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 4 курсу 1 групи Інну КАРАВАНСЬКУ з доповіддю на тему «Організація виробництва розчину комплексу вітамінів для ін'єкцій» (керівник д. фарм. н., проф. Наталя ХОХЛЕНКОВА).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

завідувачка кафедри ,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Наталя ХОХЛЕНКОВА

(підпис)

Секретар

доцент закладу вищої освіти

Аліна СОЛОВЙОВА

(підпис)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Інна КАРАВАНСЬКА
(Ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 16 Хімічна та біоінженерія

спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія

Освітньою програмою Біотехнологія

на тему: «Організація виробництва розчину комплексу вітамінів для ін'єкцій»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ Наталя ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Інна КАРАВАНСЬКА рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему: «Організація виробництва розчину комплексу вітамінів для ін'єкцій»

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Наталя ХОХЛЕНКОВА

«16 » червня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри біотехнології _____ Наталя ХОХЛЕНКОВА

«19 » червня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«21» червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії

кандидат сільськогосподарських наук

_____ / Олена ЩЕРБАК /