

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «УДОСКОНАЛЕННЯ ВИРОБНИЦТВА РОЗЧИНУ
ГЕНТАМІЦИНУ СУЛЬФАТУ 4 % ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ В АМПУЛАХ»**

Виконав : здобувач вищої освіти 4 курсу, гр. БТ619(3,10д)-01
спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія
освітньої програми Біотехнологія
Діана АХПАШ

Керівник: Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології,
к.фарм.н, с.н.с. Наталія ДВІНСЬКИХ

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

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі, присвяченій удосконаленню виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл, запропоновано на стадії приготування розчину замінити застарілий реактор, який має недостатній об'єм, на сучасний реактор вдвічі більшого об'єму, що дозволить збільшити розмір серії, підвищити рівень автоматизації, зменшити втрати робочого часу та отримувати напівпродукт кращої якості. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, десяти розділів, графічних матеріалів, висновку, списку використаної літератури із 26 найменувань та додатків. Загальний обсяг роботи - 103 сторінок, 11 рисунків, 24 таблиць, 3 креслень формату А1.

Ключові слова: гентаміцин, аміноглікозиди, продуценти, реактор, стерилізація, розчин для ін'єкцій.

ANNOTATION

In the qualification work devoted to the improvement of the production of the medicinal product "Gentamicin-Zdorovya", a solution for injections of 40 mg/ml, it is proposed to replace the outdated reactor, which has insufficient volume, with a modern reactor of twice the volume at the stage of preparation of the solution him, which will allow to increase the size of the series, increase the level of automation, reduce the loss of working time and obtain a semi-finished product of better quality. The qualification work consists of an introduction, ten chapters, graphical materials, a conclusion, a list of used literature from 26 items and appendices. The total volume of work is 103 pages, 11 figures, 24 tables, 3 A1 format drawings.

Key words: gentamicin, aminoglycosides, producers, reactor, sterilization, injection solution.

Найменування виробу, об'єкту	Найменування документу	Формат	Кількість листів	Примітка
	<u>Документація загальна</u>			
	Завдання	A4	1	
	Пояснювальна записка	A4	103	
	<u>Конструкторські документи</u>			
Виробництво	Технологічна схема	A1	1	
розчину гентаміцину				
сульфату 4 %				
Те ж	Апаратурна схема	A1	1	
Реактор для приготування	Креслення загального вигляду	A1	1	
розчину	апарату			
модель РХПУ 0101-0,4				
	<u>Проектна документація для</u>			
	<u>будівництва</u>			
Цех з виробництва	План цеху	A1	1	
розчину гентаміцину				
сульфату 4 %				
	<u>Плакати</u>			
Економічні показники	Таблиця	A1	1	

					162.01.01.00 000 ВР		
Змн	Арк	№ докум.	Підпис	Дата	Удосконалення виробництва розчину гентаміцину сульфату 4 % для ін'єкцій в ампулах		
Розроб.	Ахпаш Д.І						
Перев.	Двінських Н.В.				Відомість роботи		
Н. контр.							
Утв.	Хохленкова Н.В.				НФаУ кафедра БТ		
					Лист	Арк	Аркушів
						1	1

ЗМІСТ

Вступ.....	3
1 Маркетингові дослідження.....	7
2 Аналітичний огляд.....	12
3 Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.....	29
4 Технологічні розрахунки.....	36
5 Схеми виробництва та опис технологічного процесу.....	52
6 Контроль якості виробництва	74
7 Автоматизація технологічного процесу	80
8 Забезпечення якості виробництва згідно вимог GMP.....	82
9 План цеху із компонуванням обладнання.....	87
10 Економічна частина.....	89
Висновок.....	99
Література.....	100

					162.01.01.00 000 ПЗ			
Змн..	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Ахпаш Д.І.				Удосконалення виробництва розчину гентаміцину сульфату 4 % для ін'єкцій в ампулах Пояснювальна записка	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевірів	Двінських Н.В.						2	103
						НФаУ Кафедра біотехнології		
Н. контр.								
Затвердив	Хохленкова Н.В.							

ВСТУП

Актуальність теми. Аміноглікозиди – це природні або напівсинтетичні антибіотики, що отримуються з актиноміцетів. Спектр активності, швидка бактерицидна активність та сприятливі хімічні та фармакокінетичні властивості цих речовин роблять їх клінічно корисним класом препаратів. Аміноглікозидні антибіотики є одними з найчастіше призначуваних антибіотиків у всьому світі через їх антимікробну ефективність, широку доступність і низьку вартість.

Ці антибіотики пригнічують розвиток грампозитивних і грамнегативних бактерій, їх використовують як окремі засоби, так і в поєднанні з іншими антибіотиками як в емпіричній, так і в остаточній терапії для широкого спектру показань.

Вони були одними з перших антибіотиків, які були введені для рутинного клінічного використання в якості препаратів першої лінії, але врешті-решт у 1980-ті роки їх замінили цефалоспоринами, карбапенемами та фторхінолонами, які, як вважали, є менш токсичними та / або забезпечують більш широке охоплення, ніж аміноглікозиди.

Однак підвищення стійкості до цих класів препаратів у поєднанні з більш широкими знаннями про основи стійкості до аміноглікозидів призвело до відновлення інтересу до застарілих аміноглікозидів для подолання загальних механізмів резистентності, тим самим підтримуючи потенцію проти мультирезистентних (MDR) патогенів.

Дослідники оцінили ефективність лікування XDR-патогенів (з розширеною стійкістю до медикаментів) за допомогою комбінацій добре відомих антибіотиків, які призначають найчастіше (в тому числі аміноглікозиди). Вони звернули увагу на недоліки цих антибіотиків, навели оптимальні схеми їх дозування і розглянули можливість поєднання новостворених антибіотиків з добре відомими, розповсюдженими та відносно дешевими, до яких відноситься й гентаміцин. Отже, гентаміцин за отриманими

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		3

даними має перспективи на «друге» життя, як учасник поєднаної антибіотикотерапії.

У зв'язку з цим удосконалення виробництва лікарського засобу для парентерального застосування на основі аміноглікозидного антибіотику гентаміцину шляхом впровадження в апаратурне забезпечення нового сучасного реактору збільшеного об'єму є актуальним.

Мета роботи - удосконалення виробництва розчину гентаміцину сульфату 4 % для ін'єкцій в ампулах шляхом впровадження сучасного реактору вдвічі більшого об'єму, що дозволить збільшити кількість готового продукту вдвічі, підвищити рівень автоматизації, зменшити втрати робочого часу та отримувати напівпродукт кращої якості.

Завдання для досягнення мети поставлені такі:

- проаналізувати ринок антибіотичних засобів, в тому числі групи аміноглікозидів, зокрема гентаміцину;
- провести огляд застосування антибіотиків, механізмів їх дії, проаналізувати види антибіотиків за характером впливу на бактеріальну клітину та за хімічною структурою, властивості аміноглікозидних антибіотиків, зокрема гентаміцину;
- визначити основних продуцентів гентаміцину та їх характеристики і умови культивування;
- розглянути та проаналізувати технологічний процес отримання гентаміцину мікробним синтезом.
- розглянути склад лікарського засобу на основі гентаміцину сульфату, основні фізико-хімічні характеристики діючої та допоміжних речовин, показники якості готового продукту;
- розробити технологічну та апаратурну схеми виробництва;
- провести аналіз обладнання для приготування розчину антибіотика, здійснити технологічні, конструктивні та теплові розрахунки;
- на основі пропозицій ринку вибрати новий реактор для приготування розчину та обґрунтувати впровадження його в апаратурне оформлення

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						4
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

виробничого процесу;

- провести техніко-економічні розрахунки проекту.

Об'єктом роботи є лікарський засіб «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці, що виробляється на вітчизняному підприємстві ФК «Здоров'я».

Предметом роботи є вивчення технології виробництва антибіотику гентаміцину з повним біотехнологічним циклом, отримання парентерального лікарського засобу на його основі та переоснащення виробництва стерильної лікарської форми розчину для ін'єкцій за рахунок впровадження сучасних технологічних рішень.

Методи, використані в роботі: літературно-аналітичний, математичний, порівняльний, графічний.

Практичне значення отриманих результатів. Оцінка досліджень антибіотичних властивостей гентаміцину виявила, що цей аміноглікозидний антибіотик є одним з найчастіше призначуваних протимікробних препаратів у всьому світі через його високу антимікробну ефективність, широку доступність і низьку вартість. Це дозволяє вважати раціоналізацію виробництва препаратів на основі гентаміцину доцільним. Запропоноване удосконалення апаратурного забезпечення дільниці з виготовлення ін'єкційних лікарських форм у вигляді розчинів дозволяє збільшити обсяг виробництва актуального лікарського засобу, отримати якісний антибіотичний препарат. Тобто впровадження переоснащення сприятиме отриманню більш якісного продукту, підвищенню продуктивності та економічності виробництва та забезпеченню потреб охорони здоров'я для ефективної терапії інфекційних захворювань.

За темою роботи опубліковано тези:

Ахпаш Д.І. Шляхи отримання надпродуцентів гентамицину / Ахпаш Д. І., наук. кер.: Двінських Н.В. // Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXIX міжнародної науково-практичної

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		5

конференції молодих вчених та студентів (19-21 квітня 2023 р., м. Харків). –
Харків: НФаУ, 2023. – С. 207-208.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		6

1 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Загальні обсяги споживання антибіотиків в Україні у 2019 р. становили 6,5 млрд. грн. та 82,2 млн. упаковок (рис. 1.1). Через пандемію COVID-19 у 2020 р. обсяги споживання антибіотиків суттєво збільшилися. Темпи зростання становили 56% у грошовому та 27% у натуральному вираженні порівняно із 2019 р. Левова частка споживання антибіотиків припадає на роздрібний сегмент, однак в умовах пандемії більш значимо зросли обсяги поставок у госпітальному сегменті — на 182 та 87% відповідно. Однак внаслідок повномасштабного вторгнення рф в Україну 24 лютого 2022 р. COVID-19 відійшов на другий план, і споживання антибіотиків скоротилося вдвічі. [1]



Рис. 1. Загальні обсяги споживання препаратів групи АТС-класифікації J01 «Антибактеріальні засоби для системного застосування» у натуральному та грошовому вираженні за 2018–2022 рр.

За результатами дослідження, опублікованими у журналі «The Lancet», зазначається, що за оцінками, отриманими в ході моделювання, глобальне споживання антибіотиків у 2018 р. становило 40,1 млрд встановленої добової дози (defined daily dose — DDD), що відповідає 14,1 DDD на 1000 населення на добу. В Україні цей показник становив 21,1 DDD у 2018 та 21,6 DDD у 2020 р. Але внаслідок міграційних процесів через війну, яка спричинила

масовий виїзд населення за кордон, у 2022 р. показник споживання антибіотиків знизився до 16,6 DDD на 1000 населення на добу. [1]

Для контролю споживання антибіотиків в амбулаторних умовах з 1 серпня 2022 р. запроваджено відпуск антибіотиків за електронним (е-) рецептом. Втім, як свідчить динаміка аптечного продажу, е-рецепт повністю не вирішив проблему неконтрольованого споживання антибіотиків. Після запровадження е-рецепта обсяги аптечного продажу поступово зростають (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Обсяги аптечного продажу препаратів групи АТС-класифікації J01 «Антибактеріальні засоби для системного застосування» за період з січня 2022 до березня 2023 р. у розрізі роздрібного та госпітального сегментів. [1]

Усього за даними ВООЗ відомо 14 міжнародних непатентованих назв (МНН) аміноглікозидів. За 2013-2018 роки на фармацевтичному ринку України їх було від 4 до 5 МНН, що були представлені у кількості від 22 до 28 торгових назв, більшість з яких вітчизняного виробництва. У 2018 році Гентаміцин представлений 6 торговими назвами вітчизняного виробництва і 2 - іноземного виробництва. [2]

Аміноглікозиди відомі лікарям та науковцям більше 70 років. Такий успіх на ринку і тривале використання можна пояснити високою клінічною ефективністю, відносно низькою вартістю, швидким дозозалежним ефектом, синергізмом із антибіотиками групи β -лактамів. [2]

Класична фармакологія поділяє аміноглікозиди на чотири покоління: (1) Стрептоміцин, Неоміцин, Канаміцин, Мономіцин; (2) Гентаміцин; (3) Тобраміцин, Сизоміцин, Амікацин, Нетилміцин; (4) Ізепаміцин [2, 3]. Препарати IV покоління на ринку України відсутні. Також створюються препарати наступного покоління – «неоглікозиди». В Україні ці препарати не зареєстровані і не використовуються в клінічній практиці.

Гентаміцин займає найбільшу частку антибіотиків на світовому ринку. Його використання особливо велике в регіонах, що розвиваються та у вже розвинених. Він є економічно вигідним та ефективним препаратом проти багатьох інфекційних захворювань. Таким чином, його попит постійно зростає, причому з деякими препаратами його використовують в комбінаціях. Відповідно до звіту ВООЗ про нагляд за споживанням антибіотиків [4] кількість країн Європи, де використовується гентаміцин – 25/46, а його середня частка на ринку складає 8%.

Сьогодні, коли різко зростає кількість інфекцій, викликаних мультирезистентними мікроорганізмами, увага спрямовується на антибіотики групи аміноглікозидів, як одного з небагатьох варіантів лікування таких важких захворювань, як, наприклад, септицемія чи бактеріальний ендокардит, особливо спричинених грамнегативними патогенами [2, 5]

Серйозною проблемою у всьому світі, пов'язаною з мультирезистентністю збудників, є складність і/або неефективність лікування внутрішньолікарняних інфекцій. Це зумовлено збільшенням кількості резистентних грамнегативних бактерій, які викликають дані інфекції. У зв'язку із цим навіть введено нові терміни: грамнегативні мікроорганізми з розширеною стійкістю до медикаментів (extensively drug-resistant, XDR) та панрезистентні мікроорганізми, стійкі до всіх антимікробних препаратів (pan drug-resistant, PDR). До таких бактерій належать, зокрема, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa*. Для

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		9

лікування інфекцій, викликаних цими збудниками, існує дуже мало препаратів. [6]

Для вирішення цієї проблеми створено групу нових антибіотиків, що діють на деякі грамнегативні патогени, лікування яких сьогодні є особливо складним. Вчені працюють над новітніми методами ерадикації резистентних патогенів без застосування антибіотиків, адже збудники можуть набувати стійкості й до нових груп антимікробних препаратів.

Але, одночасно з цим, лікарі знову повернулись до аміноглікозидів, що діють навіть на ізоляти з розширеною резистентністю. Аміноглікозиди, як правило, застосовують у складі комбінованих схем, і лише при інфекціях сечовивідних шляхів (ІСШ) їх призначають у формі монотерапії. У зв'язку з особливостями фармакокінетики й фармакодинаміки цих антибіотиків монолікування аміноглікозидами не використовують при захворюваннях інших систем. Виявлено, що в осіб із інфекціями, спричиненими карбапенемрезистентними ентеробактеріями (за винятком ІСШ), які отримували аміноглікозидну монотерапію, показники смертності були надзвичайно високими і становили 80%. Тому аміноглікозиди рекомендують поєднувати з іншими антибіотиками, що діють на конкретного збудника. Були проведені обсерваційні дослідження у великих когортах пацієнтів із інфекціями, викликаними штамами *K. pneumoniae*. В осіб, які отримували комбіновану терапію карбапенемом і аміноглікозидом, показники смертності виявилися найнижчими. В осіб, яким призначали короткотривалу (5-7 днів) терапію аміноглікозидами 1 раз на добу, реєстрували менше ускладнень з боку нирок, ніж у пацієнтів, яким застосовували антибіотики кілька разів на день. За таких умов навіть застосування високих доз аміноглікозидів практично не викликало нефротоксичності. Отже, аміноглікозиди слід призначати під ретельним наглядом лікаря, щоб забезпечити ідеальне дозування (терапевтичне й водночас нетоксичне). [6]

Відповідно до отриманих даних гентаміцин рекомендують призначати 1 раз на добу, без навантажувальної дози. Вищі дози рекомендовані

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		10

пацієнтам із тяжкими інфекціями, викликаними карбапенемрезистентними ентеробактеріями. При введенні у високих дозах препарат накопичується в сироватці крові у максимальній концентрації, і завдяки цьому отримують цільовий фармакодинамічний рівень антибіотика, що у 8 разів перевищує МІК, потрібну для пригнічення патогена. [6]

У межах комбінованого лікування аміноглікозиди поєднують майже з усіма класами антибіотиків. Отримано позитивні результати досліджень *in vitro*, у яких вивчали поєднане застосування аміноглікозидів та карбапенемів проти ізолятів карбапенемрезистентних ентеробактерій.

Дослідники оцінили ефективність лікування XDR-патогенів за допомогою комбінацій добре відомих антибіотиків, які призначають найчастіше (тайгециклін, аміноглікозиди, карбапенеми). Вони звернули увагу на недоліки цих антибіотиків, навели оптимальні схеми їх дозування і розглянули можливість поєднання новостворених антибіотиків з добре відомими, розповсюдженими та відносно дешевими, до яких відноситься й гентаміцин. Отже, гентаміцин за отриманими даними має перспективи на «друге» життя, як учасник поєднаної антибіотикотерапії.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		11

2 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

2.1 Застосування, механізми дії та класифікація антибіотиків.

Антибіотики застосовуються широко в медицині для лікування та профілактики інфекції. Ефективність їх безперечна. Призначення антибіотиків хворим з хронічною та гострою інфекцією в більшості випадків є конче потрібним заходом. Ліки з цієї групи широко використовуються для лікування різних інфекційних хвороб, які загрожують з раннього дитячого віку. Тому про антибіотики знають майже всі і не стільки з літератури, скільки із власного життєвого досвіду. Антибіотики – це протимікробні універсальні засоби, здатні при введенні в організм знищувати мікроорганізми при інфекційних захворюваннях.

Антибактеріальні препарати отримують із бактерій або цвілевих грибів чи синтезують *de novo*. Технічно термін «антибіотик» стосується лише протимікробних препаратів, отриманих із бактерій або цвілевих грибів, але часто його використовують як синонім «антибактеріального препарату». [7]

Антибіотики мають багато механізмів дії, зокрема такі:

- інгібування синтезу клітинної стінки;
- збільшення проникності клітинної мембрани;
- вплив на синтез білка, метаболізм нуклеїнових кислот та інші метаболічні процеси (наприклад, синтез фолієвої кислоти).

Багато антибіотиків подібні за хімічною структурою й поділяються на класи. Хоча препарати в межах кожного класу є структурно та функціонально подібними, вони часто мають різні фармакологічні властивості та спектри дії.

Антибіотики слід застосовувати тільки тоді, коли клінічні або лабораторні дані свідчать про бактеріальну інфекцію. Застосування їх при вірусному захворюванні або недиференційованій гарячці здебільшого є

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		12

неприйнятним — це збільшує ризик медикаментозних ускладнень у пацієнтів без будь-якої користі та сприяє розвитку бактеріальної резистентності. [7, 8]

Посів і тест на чутливість до антибіотиків важливі для вибору препаратів для лікування серйозних інфекцій. Однак лікування часто слід починати до того, як отримають результати посіву, що потребує вибору препаратів відповідно до найімовірніших патогенних мікроорганізмів (емпіричний вибір антибіотиків).

Бактерицидні препарати знищують бактерії. Бактеріостатичні препарати сповільнюють або припиняють ріст бактерій *in vitro*. Ці визначення не є абсолютними; бактеріостатичні препарати можуть знищувати деякі чутливі види бактерій, а бактерицидні препарати можуть лише пригнічувати ріст певних чутливих видів бактерій. Точніші кількісні методи визначають мінімальну концентрацію *in vitro*, за якої антибіотик може пригнічувати ріст бактерій (мінімальна інгібуюча концентрація - МІК) або знищувати їх (мінімальна бактерицидна концентрація - МБК). Антибіотик із бактерицидною дією може сприяти знищенню бактерій, коли захисні сили організму-хазяїна ослаблені в місці інфекції або системно. [6-8]

Окрім класифікації за характером впливу на бактеріальну клітину, існує ще кілька класифікацій антибіотиків.

Класифікація за хімічною структурою, яку широко використовують в медичному середовищі, складається з наступних груп [3, 7, 9]:

- бета-лактамі антибіотики, чотири підгрупи: пеніциліни, цефалоспорини, карбапенеми, монобактами;
- макроліди, зі складною циклічною структурою, бактеріостатична дія;
- тетрацикліни, для лікування інфекцій дихальних і сечовивідних шляхів, лікування тяжких інфекційних хвороб дія — бактеріостатична;
- аміноглікозиди, мають високу токсичність. використовуються для лікування важких інфекцій типу зараження крові або перитонітів;

- амфеніколи (хлорамфеніколи), використання обмежене через підвищену небезпеку серйозних ускладнень — ураження кісткового мозку, який виробляє клітини крові. мають бактеріостатичну дію;
- глікопептиди, порушують синтез клітинної стінки бактерій. надають бактерицидну дію, проте відносно ентерококів, деяких стрептококів і стафілококів діють бактеріостатично;
- лінкозаміди, бактеріостатична дія, пригнічують синтез білку рибосомами. у високих концентраціях можуть бути бактерицидними;
- рифампіцини, блокують синтез нуклеїнових кислот у бактерій;
- поліміксини (циклічні поліпептиди), поліпептидної структури; бактерицидні.
- оксазолідинони (лінезолід);
- похідні плевромутиліну (наприклад, плевромутилін);
- поліпептидні антибіотики (фузафунгін, капреоміцин);
- хінолони та фторхінолони.

2.2 Аміноглікозидні антибіотики. Гентаміцин.

Аміноглікозиди демонструють бактерицидну дію, що залежить від концентрації. Збільшення концентрації від рівнів, що дещо перевищують МІК, до рівнів, що значно перевищують МІК, збільшує швидкість і ступінь бактерицидної дії. Крім того, якщо концентрація перевищує МІК навіть короткочасно, аміноглікозиди мають постантибіотичний ефект (ПАЕ) на бактерії, що залишилися; тривалість ПАЕ також залежить від концентрації. Якщо ПАЕ триває довго, рівні препарату можуть бути нижчими, ніж МІК протягом тривалих періодів без втрати ефективності, що дає змогу рідше застосовувати препарат. Отже, аміноглікозиди зазвичай найефективніші у разі періодичного застосування болюсних доз, які дають змогу досягти пікових рівнів вільного препарату в сироватці крові, що в ≥ 10 разів перевищують МІК для бактерій. [7, 10]

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		14

Аміноглікозиди - один із найдавніших класів антибіотиків. Більшість представників цього сімейства мають у своїй структурі аміноциклітол (циклічний спирт з аміногрупою $R-NH_2$), зв'язаний глікозидною зв'язком з одним або кількома аміноцукрами, тому насправді вони є аміноглікозидами-аміноциклітолами. [11]

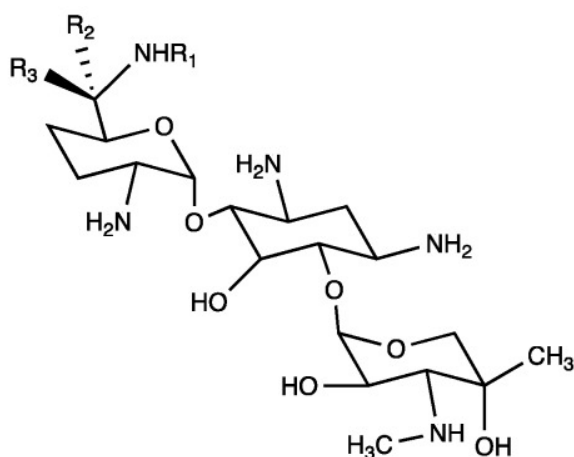
Вони мають антибактеріальну активність широкого спектра дії проти грампозитивних та грамнегативних бактерій, мікобактерій та найпростіших.

Механізм дії аміноглікозидів пов'язаний з такими моментами: а) зв'язуються з 30S-рибосомною субодиницею на стадії ініціації білкового синтезу та елонгації поліпептидного ланцюга, що призводить до припинення синтезу білків та до синтезу неповноцінних протеїнів мікроорганізмів; б) перешкоджають реплікації ДНК. Для прояву антибактеріальної дії аміноглікозидів необхідне їх зв'язування з мембранними структурами бактеріальної клітини та респіраторними хінонами. Останні забезпечують транспорт аміноглікозидів всередину клітини та доставку до рибосом. [12]

Представник аміноглікозидів гентаміцин за хімічною структурою складається з ряду споріднених компонентів і фракцій – з модифікованих аміноцукрів у кількості трьох одиниць модифікованої аміногрупами глюкози, які мають різну ступінь антимікробної ефективності. За детальною структурою гентаміцин поділяють на декілька типів: гентаміцин C1, C1a, C2, C2a. Зазвичай при біосинтезі гентаміцину актиноміцетом *Micromonospora purpurea* одержують суміш: гентаміцин C1 від 25,0 % до 45,0 %, гентаміцин C1a: від 10,0 % до 30,0 %, гентаміцини C2, C2a, C2b в сумі від 35,0 % до 55,0%. Брутто-формула гентаміцину: $C_{19-21}H_{39-43}N_5O_7$, молярна маса: 448-476 г/моль [13, 14]. Структурна формула гентаміцинів (у вигляді сульфату) наведена на рис. 2.1.

Гентаміцину сульфат – це білий порошок або пориста маса з кремуватим відтінком, без запаху. Легко розчинний у воді, практично не розчинний в 95% спирті, хлороформі та ефірі. Гігроскопічний. Препарат дає характерну реакцію на сульфати.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		15



	Gentamicin C1	C1a	C2	C2a	C2b
R1	CH ₃	H	H	H	CH ₃
R2	H	H	H	CH ₃	H
R3	CH ₃	H	CH ₃	H	H

Рис. 2.1. Структурна формула гентаміцинів C1, C1a, C2a, C2b.

Гентаміцин добре розчинний у воді. Водні розчини стабільні протягом 2 тижнів при температурі від -15°C до +45°C, витримують кип'ятіння і автоклавування при рН 2,0-14,0. [13, 14]

Внаслідок своєї полярності гентаміцин не проникає всередину більшості клітин, а також у ЦНС та тканини ока. Він майже не зв'язується з альбуміном плазми.

Концентрації гентаміцину в тканинах та біологічних рідинах низькі. У високих концентраціях він накопичується тільки в кірковій речовині нирок, ендолімфі та перилімфі внутрішнього вуха, чим і пояснюється його нефро-і ототоксичність. Хоча з жовчю виводиться лише незначна кількість гентаміцину, завдяки активній секреції їхня концентрація там становить близько 30% сироваткової.

Гентаміцин, як і інші аміноглікозиди погано всмоктується після перорального прийому, але добре абсорбується з очеревини, плевральної порожнини, суглобів та з уражених ділянок шкіри без епідермісу. Тому гентаміцин зазвичай вводять в/в, але також можна вводити в/м за відсутності в/в доступу. [8, 9, 11, 12]

2.2 Продуценти гентаміцину.

Гентаміцин продукується актиноміцетами *Micromonospora*. Частіше це *Micromonospora purpurea* та *Micromonospora echinospora*.

Для бактерій роду *Micromonospora* тип живлення гетеротрофний, по відношенню до кисню це мікроаерофіли, температура культивування 32-37 °С, рН 7,0-7,2.

Представники даного роду відрізняються від інших актиноміцетів тим, що утворюють на коротких ніжках-спороносцях по одній спорі. Утворюються вони шляхом відчленування кінчика спороносця. Іноді спори розташовані безпосередньо на поверхні оболонки ниток. В даному випадку спори можуть відбруньковуватись. Частіше всього спороносці бувають настільки короткі, що при звичайному мікроскопіюванні вони не помітні.

Тип міцелію: розгалужений субстратний міцелій, повітряний міцелій відсутній.

Розміри гіф: діаметр тонких гіф 0,1-1,0 мкм, найбільш товстих гіф - до 1,5 мкм. Характер розгалуження гіф: дихотомічне розгалуження спороносних гілок (рис. 2.2). Видозміни міцеліального росту: на коротких гілках міцелію формуються поодинокі спори – конідії.

Основний тип запасних поживних речовин клітин: гліцин в складі клітинної стінки, арабіноза, ксилоза.

Характер росту культури на щільних живильних середовищах: колонії міцно зростаються з середовищем. Розмір та форма колоній: щільні, шкірясті, можуть бути дрібними - 0,5-2 мм і великими - до 1 см. Поверхня колоній: гладка, горбиста, складчаста або зерниста. Зовнішній вигляд росту наведено на рис. 2.2.

Для отримання субстанції гентаміцину у вигляді сульфату виробники використовують різні штами, селекціоновані з штамів *Micromonospora* дикого типу. Першими були штами: *M. purpurea* NRRL 2953 та *M. echinospora* NRRL 2985, виділені із зразка ґрунту в Нью-Йорку, США.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		17

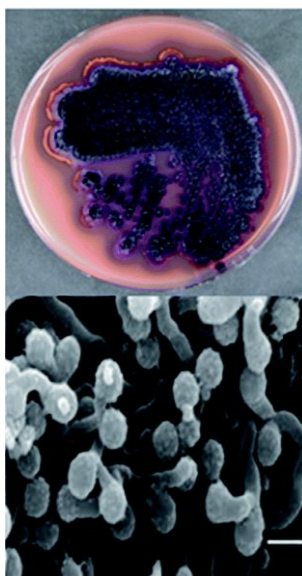


Рис. 2.2. Мікро- та макроморфологічні ознаки *Micromonospora echinospora*.

Далі були селекціоновані штами *M. purpurea* var *violacea* 7R та отриманий з нього *M. purpurea* var *violacea* 5309/5АБ, *M. purpurea* Gb1008 (виробничий штаб), сконструированный штамм *M. purpurea* GK1101, *M. echinospora* ATCC15835, *M. purpurea* ВНІА-72, *M. echinospora* subsp. *pallida* ATCC 15838, *M. echinospora* subsp. *pallida* MTCC 708 тощо. [15-17]

Розподіл видів *Micromonospora* в залежності від місць знаходження наведено на рис. 2.3. [17]

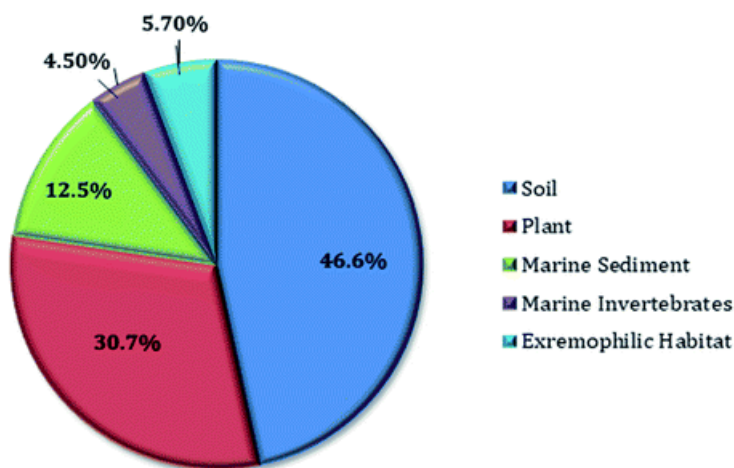


Рис. 2.3. Місця виділення актиноміцетів *Micromonospora*.

Узагальнюючу характеристику технологічних особливостей одержання цільового продукту з використанням найбільш уживаних продуцентів наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 - Технологічні особливості виробничого процесу отримання гентаміцину

Найменування	Штам бактерії роду <i>Micromonospora</i>			
	<i>M. echinospora</i> <i>subsp. pallida</i> MTCC 708 [20]	<i>M. echinospora</i> <i>subsp. pallida</i> ATCC 15838 [15]	<i>M. purpurea</i> NRRL 2953 [18]	<i>M. purpurea</i> <i>var violacea</i> BHII-7R [19]
1	2	3	4	5
Склад поживного середовища, г/л				
Інокуляційне	екстракт яловичини 3 триптон 5 глюкоза 1 крохмаль розчинний 24 дріжджовий екстракт 5 CaCO ₃ 4 дистильована вода 1 л	Крохмаль 9 Соєве борошно 3 K ₂ HPO ₄ 0,9 CoCl ₂ 0,01 FeSO ₄ 0,01 NaCl 0,1	Сахароза 40 K ₂ HPO ₄ - 2 NH ₄ CL 2 CaCO ₃ 20 MgSO ₄ ×7H ₂ O 0,04 NaCl ₂ 6 CoCL ₂ 0,002 MnSO ₄ 0,02 ZnSO ₄ ×7H ₂ O 0,06	Гаузе 1: вода очищена 1 л крохмаль картопляний 20 KNO ₃ 1 K ₂ HPO ₄ 0,5 MgSO ₄ 0,5 борошно соєве 1 (NH ₄) ₂ SO ₄ 0,7 FeSO ₄ 0,01
Виробниче	декстроза 5 соєве борошно 10 кукурудзяний розчин 5 CaCO ₃ 7 дистильована вода 1000 л	Те ж	Те ж	Те ж + кукурудзяний екстракт 0,5 крейда 0,3
Особливості культивування (інокулят /культуральне середовище):				
pH	7,6 /7,0	7,2	7,0	7,0-7,2
Температура, °C	28 /30	37-33 °C	29 °C	37-33 °C
Тривалість загальна	72 год	96 год	144 год	144-168
Максимальна концентрація гентаміцину	400-500 мкг/мл	880 мкг/мл	1500 мкг/мл	400-500 мкг/мл
Аерація	Обов'язкова	Обов'язкова	Обов'язкова	Обов'язкова

2.3 Технологія отримання гентаміцину сульфату мікробним синтезом.

Біотехнологічне отримання антибіотиків є досить складним, але в той же час необхідним виробництвом. Технологію отримання антибіотиків потрібно вдосконалювати, а вдосконалення неможливе без вивчення основних стадій отримання антибіотиків, а також аналізу всіх процесів, що відбуваються на них.

На сьогодні ефективним є виробництво антибіотиків з використанням способу мікробного синтезу, наприклад, отримання гентаміцину, що продукується актиноміцетами роду *Micomonospora* (*M. echinospora* та *M. purpurea*).

Сучасне промислове отримання гентаміцину сульфату - це складна багатоступінчаста система, що складається з ряду послідовних технологічних стадій. [14-20]

Узагальнена блок-схема виробництва наведена на рис 2.4.

1. Приготування живильного середовища та його стерилізація.

Термостабільні компоненти середовища (наприклад, мінеральні солі) зважують та розчиняють у воді (дистильованій, очищеній або питній) при кімнатній температурі або, для пришвидшення розчинення, при підігріві. Фільтрують через мембранні фільтри або проціджують. Стерилізують при температурі 131 °С, тиску 0,2 МПа протягом 20 хв. Стерилізацію розчину, в залежності від його об'єму проводять періодичним способом (в автоклаві в збірниках або в реакторі, де йшло приготування) або безперервним (в колоні для підігріву, витримувачі, з охолодженням в теплообміннику).

Термолабільні компоненти (наприклад, соєве борошно, крохмаль) зважують та змішують з водою (дистильованою, очищеною або питною) при температурі 38-42 °С. Суміш підігрівають до 80 °С при перемішуванні та витримують, не припиняючи перемішування, протягом 10 хв для заварювання. Фільтрують або проціджують. Стерилізують при температурі

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		20

120 °С, тиску 0,1 МПа протягом 20 хв. Стерилізацію розчину, в залежності від його об'єму проводять періодичним способом (в автоклаві в збірниках або в реакторі, де йшло приготування) або безперервним (в колоні для підігріву, витримувачі, з охолодженням в теплообміннику).



Рис. 2.4. Узагальнена блок-схема виробництва гентаміцину сульфату.

До простерилізованого розчину термостабільних компонентів додають простерилізований розчин термолабільних компонентів (напр., крохмалю та соєвого борошна), після чого перемішують 20 хвилин, з частотою обертів 40

об/хв. Потім середовище охолоджують до 37 °С за допомогою пуску холодної води в сорочку змішувача і контролюють рН середовища, яке має бути 7-7,5.

На цьому етапі проводять перевірку на мікробіологічну чистоту методом прямого висіву на чашки Петрі та інкубування у термостаті.

2. Приготування посівного матеріалу з виробничого штаму *Micomonospora* (*M. echinospora* та *M. purpurea*).

Вихідною у виробництві гентаміцину є культура бактерій роду *Micomonospora* виробничого штаму (напр., *M. purpurea* NRRL 2953 або *M. echinospora* NRRL 2985), вирощена в пробірках на скошеному агаризованому середовищі (напр., Гаузе-1, або МПА, або регламентоване НТД).

Підготовка посівного матеріалу – одна з відповідальних операцій у циклі біотехнологічних процесів одержання гентаміцину. Від кількості та якості посівного матеріалу залежить як розвиток культури в біореакторі, так і біосинтез гентаміцину в цілому.

Вихідну культуру відновлюють в пробірках з МПА, потім розсівають мікробіологічною петлею до ізольованих колоній на чашки Петрі з МПА і вирощують при температурі 32 °С упродовж 48 годин.

Ізольовані колонії пересівають в пробірки зі скошеним МПА (одна ізольована колонія використовується для засіву однієї пробірки). Тривалість культивування – 48 год, , температура 32 °С.

Вирощування вегетативного посівного матеріалу проводять у дві або три генерації, залежно від потужності виробництва.

3. Вирощування посівного матеріалу в колбах.

Першу генерацію посівного матеріалу отримують у колбах об'ємом 0,5 л з інокуляційним живильним середовищем, в які вносять посівний матеріал з пробірок з МПА. Культивують на качалках при температурі 32 °С протягом 48 годин.

Вегетативний посівний матеріал першої генерації повинен відповідати таким вимогам:

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						22
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

- біомаса середньої густини від бежевого до рожево-бузкового кольору, при збовтуванні міцелій обволікає стінки колби, не осідає на дно і не розшаровується;
- при мікроскопії забарвленого препарату спостерігаються мікроколонії, гіфи довгі або середньої довжини, хвилясті, протоплазма базofilна, іноді у вигляді пунктиру;
- стороння мікрофлора відсутня.

4. Вирощування посівного міцелію в біореакторах.

Другу генерацію посівного матеріалу отримують у малому посівному апараті, в який завантажують інокуляційне живильне середовище та подають посівний матеріал з качалочних колб, з дотриманням правил асептики, через сифон під полум'ям пальника. Перемішують та починають процес культивування. Параметри культивування: рН 6,8-7,0, температура 32 °С, тривалість 48 годин, аерація, перемішування.

Третю генерацію посівного матеріалу отримують аналогічно, додаючи в основний посівний апарат, в якому знаходиться стерильне інокуляційне живильне середовище, весь посівний матеріал з малого посівного апарату через трубу перетиснення, перемішують та починають процес культивування. Параметри культивування: рН 6,8-7,0, температура 32 °С, тривалість 48 годин, аерація, перемішування.

5. Біосинтез гентаміцину.

Для посіву культури в ферментер використовують інокулят третьої (або другої) генерації та виробниче ферментативне середовище. Біореактор оснащений мішалкою, барботером для подачі стерильного повітря, сорочкою для нагрівання та охолодження середовища. Кількість посівного матеріалу складає 5-10% від об'єму середовища в ферментері.

Особливістю культивування продуцента гентаміцину є різні режими в залежності від доби культивування. Основне культивування триває 6-7 діб зі зміною режимів аерації та температурного. Тиск в процесі біосинтезу підтримується на рівні 0,05-0,02 МПа, рН 7-7,5.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						23
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

На першу добу культивування температура підтримується на рівні 37 ± 1 °С. Витрата повітря на аерацію становить 75 дм³/год.

На другу-четверту добу культивування температура підтримується на рівні 33 ± 1 °С. Витрата повітря на аерацію становить 105 дм³/год.

На п'яту добу культивування і до зливу температура підтримується на рівні 33 ± 1 °С. Витрата повітря на аерацію становить 75 дм³/год.

Упродовж виробничого культивування періодично відбирають проби культуральної рідини для визначення кількості живих клітин (КУО/см³).

Під час ферментації на кожній операції контролюють мікробіологічну чистоту, проводять біохімічний, фізико-хімічний та технологічний контроль за показниками: температура, рН, концентрації продукту, розчиненого кисню, діоксиду вуглецю, поживних речовин, швидкість перемішування, в'язкість середовища, осмотичний тиск.

Завершення процесу ферментації визначається за такими показниками:

- стан культури продуцента;
- кількість накопиченого антибіотику;
- кількість джерела вуглецю;
- завершення визначеного часу періоду культивування

Подальший технологічний процес виділення гентаміцину включає в себе, по-перше, відділення міцелію за допомогою фільтраційного обладнання і, по-друге, сорбцію антибіотика з розчину з подальшим його хімічним очищенням.

6. Попередня обробка культуральної рідини.

Культуральну рідину з біореактора завантажують у приймальну ємність, вмикають насос на перемішування і проводять попередню обробку послідовним додаванням реагентів (розчини щавлевої кислоти, цетилперидиній броміду) для коагуляції білків та видалення полівалентних металів. Процес здійснюється при температурі 33 °С, та тиску 0,02 МПа.

Осад відділяють від культуральної рідини фільтрацією, наприклад, на барабанному вакуум-фільтрі.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						24
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

7. Ультрафільтрація

Отриманий після фільтрації нативний розчин антибіотика повинен бути максимально звільнений від домішок для подальшого очищення методом іонобмінної сорбції.

Для цього здійснюють процес ультрафільтрації на установці з половолоконними мембранами. Затримка частинок обумовлена їх розмірами і формою у відповідно до розмірів пор мембрани, а перенесення розчинника прямо пропорційне прикладеному тиску.

При ультрафільтрації культуральної рідини відбувається процес концентрації розчинів високомолекулярних сполук (в тому числі і антибіотиків) з одночасним очищенням їх від низькомолекулярних домішок шляхом пропускання розчину через мембрану з трипотіковою системою розподілу, в якій потік нативного розчину гентаміцину поділяється на два: пермеат (який пройшов через мембрану) і концентрат (який не пройшов).

8. Очистка гентаміцину та концентрація

До технологічних процесів, що використовуються при виділенні та хімічному очищенні антибіотиків, пред'являються особливі вимоги, пов'язані зі специфічними властивостями цільових продуктів. В першу чергу це стосується хімічних і термічних умов їх проведення. Застосування іонообмінних технологій дозволяє проводити процес хімічного очищення антибіотиків в досить м'яких умовах при невисоких температурах. Каталітичні функції іонів можуть бути пригнічені зміною іонної форми сорбенту або заміною сильного іоніту на середній або слабкий за силою. Так як багато антибіотиків нестійкі в кислих або лужних розчинах, то для їх виділення використовуються найчастіше іоніти зі слабоіонізованими групами, зокрема карбоксильні катіоніти.

На сьогодні іонообмін використовується переважно у виробництві антибіотиків-аміноглікозидів (стрептоміцину, канаміцину, гентаміцину, тобраміцину). Аміноглікозиди в культуральній рідині знаходяться зазвичай у вигляді ізомерів і стереоізомерів. Висока гідрофільність аміноглікозидів і,

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						25
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

як наслідок, нерозчинність в неполярних розчинниках не дозволяють використовувати для їх виділення екстракційні методи. У той же час наявність великого числа аміногруп надає їм властивості сильних багатовалентних основ, що дає можливість очищати аміноглікозиди сорбцією на іонообмінних смолах.

Хімічне очищення гентаміцину проводять на катіоніті КБ-2, що включає наступні операції: сорбція гентаміцину з нативного розчину, елюювання міnorних компонентів, десорбція гентаміцину.

Для сорбції розчин після ультрафільтрації із ємності подають насосом знизу до верху на іоннообмінну колонку з катіонітом КБ-2 в амонійній формі.

Хімічна очистка (видалення гентаміцинподібних і фарбованих домішок) відбувається при десорбції (елююванні) гентаміцину.

Десорбцію аміноглікозидних антибіотиків проводять водними розчинами мінеральних кислот (сірчана, соляна) або водними розчинами аміаку. Використання в якості елюента розчинів мінеральних кислот може бути застосовано тільки в разі повного насичення сорбенту. Кислотна елюція в разі неповного насичення призводить до отримання дуже розбавлених елюатів з досить великим вмістом мінеральних домішок. Крім того, кислотна елюція обумовлює необхідність проведення регенерації сорбенту після кожного його використання. Аміачна елюція аміноглікозидів, на відміну від кислотної, застосовується і в разі повного насичення сорбенту активними речовинами, і в разі його неповного насичення. До переваг аміачної елюції можна також віднести і використання сорбенту протягом досить тривалого часу без його регенерації, що значно знижує кількість реагентів, необхідних для процесу регенерації. Недоліком аміачної елюції аміноглікозидів є отримання занадто розбавлених розчинів антибіотиків, що обумовлює необхідність проведення їх подальшого концентрування. Концентрування проводиться також з метою видалення присутніх в елюаті іонів амонію, що перешкоджають надалі переведенню антибіотиків в сольову форму.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		26

Наприклад, елюювання міnorних компонентів домішок проводять 0,043 Н розчином аміаку, пропускаючи його через шар катіоніту в іонобмінній колонці зверху вниз. Гентаміцин, який утворив комплекс з катіонітом, залишається в колонці, а міnorні гентаміцинподібні домішки вимиваються. Далі десорбцію гентаміцину проводять 5% розчином аміаку, пропускаючи його через колону з катіонітом зверху вниз [19].

Подальші операції очищення антибіотику проводять адсорбційно-хроматографічними методами, високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) тощо. Від ступеня чистоти препарату, вологості, температури, рН розчинника залежить стабільність готового продукту – субстанції антибіотика.

Подальше концентрування елюату гентаміцину проводять шляхом упарювання на роторному випарнику при 50-55 °С та вакуумі 0,085 МПа. При цьому видаляється аміак і відбувається концентрування розчину гентаміцину до 60-70 мкг/л³.

Освітлення концентрату основи гентаміцину і переведення основи в сіль – сульфат гентаміцину роблять, наприклад таким чином: підкислюють концентрований розчин сірчаною кислотою 20 % до рН 6,0-6,5, додають активоване вугілля (7% від об'єму концентрату) і нагрівають до 40-45 °С при перемішуванні, витримують 30 хв, потім вугілля відфільтровують.

9. Сушка гентаміцину

Освітлений концентрат гентаміцину сульфату висушують методом розпилювальної сушки, наприклад, на сушарці типу УРС-0,5, призначеної для розпилювального зневоднення розчинів в асептичних умовах. Осушувачем є очішене повітря. Температура повітря-теплоносія: на вході в сушильну камеру - 175-185 °С; на виході з сушильної камери - 103-105 °С. Розчин антибіотику розпилюється форсункою до дрібних крапель та висушується в струмені нагрітого повітря.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		27

Отриманий на сушарці порошок асептично фасують в первинну упаковку (флакони, банки тощо), маркують та контролюють якість готового продукту перед реалізацією.

В розділі 2 розглянуто загальні положення щодо застосування антибіотиків, механізмів їх дії, проаналізовано види антибіотиків за характером впливу на бактеріальну клітину та класифікацію за хімічною структурою. Проаналізовано властивості аміноглікозидних антибіотиків, зокрема гентаміцину. За даними літератури визначено основних продуцентів гентаміцину та їх характеристики і умови культивування. Складено опис технологічного процесу отримання антибіотика мікробним синтезом.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		28

3 ХАРАКТЕРИСТИКА ГОТОВОГО ПРОДУКТУ, СИРОВИНИ, МАТЕРІАЛІВ, НАПІВПРОДУКТІВ

3.1 Характеристика готового продукту

- **Назва лікарського засобу:** «Гентаміцин-Здоров'я, розчин для ін'єкцій 40 мг/мл». [21]
- **Реєстраційне посвідчення** UA/7273/01/01 за Наказом МОЗ №2338 від 15.10.2020
- **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій в ампулах.
- **Форма випуску:** по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці
- **Склад:**

Найменування компонентів	Кількісний вміст		Функціональне призначення	Стандарти якості
	в одній ампулі 2 мл, мг	Мг/мл		
Гентаміцину сульфат	80,0	40,0	Діюча речовина	ДФУ*
Динатрію едетат	2,0	1,0	Допоміжна речовина антиокиснювач, антимікробний консервант	ДФУ*
Натрію метабісульфіт	2,0	1,0	Допоміжна речовина антиокиснювач, антимікробний консервант	ДФУ*
Вода для ін'єкцій	до 2 мл	до 1 мл	Розчинник	ДФУ*

* - діюче видання

- **Тип упаковки:**

Первинною упаковкою для лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я, розчин для ін'єкцій 40 мг/мл» є ампули місткістю 2 мл типу ІІ-2С1 КЗ зі скла марки УСП-1 по ТУ У 00480945-005-96.

На ампули наклеюють етикетки, що самі клеяться, або етикетки з паперу етикеткового або письмового.

					162.01.01.00 000 ІІЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		29

По 5 ампул поміщають в блістер з плівки ПЕТФ/ПВХ, по 2 блістери разом з інструкцією для медичного застосування поміщають у коробку з картону.

Текст етикетки на пачку наносять друкарським способом.

- **Фармакотерапевтична група:** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Аміноглікозиди. Гентаміцин. Код АТХ J01G B03. [21]
- **Фармакологічні властивості.** Гентаміцин – антибіотик групи аміноглікозидів II покоління з широким спектром дії.

Проявляє бактерицидну дію. Активно проникаючи через клітинну мембрану бактерій, необоротно зв'язується з 30S субодиницею бактеріальних рибосом, перешкоджаючи утворенню комплексу транспортної і матричної РНК, що порушує синтез білка збудника.

Високоєфективний відносно різних видів грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів: *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* і *Staphylococcus spp.* (включаючи пеніцилін- і метицилінстійкі штами).

До гентаміцину стійкі: *Streptococcus pneumoniae*, більшість інших видів стрептококів, ентерококів, *Treponema pallidum* і анаеробні мікроорганізми, такі як *Bacteroides spp.* або *Clostridium spp.*

Гентаміцин є одним з основних засобів боротьби з тяжкою гнійною інфекцією, особливо зумовленою резистентною грамнегативною флорою. У деяких випадках гентаміцин ефективний при недостатній активності інших антибіотиків. Порівняно зі стрептоміцином більш нефротоксичний, але менш ото- і вестибулотоксичний. Резистентність мікроорганізмів до гентаміцину розвивається повільно, проте штами, стійкі до неоміцину і канаміцину, стійкі також і до гентаміцину (перехресна стійкість). [6-8, 11, 21]

Показання. Враховуючи обмежену терапевтичну широту гентаміцину, його слід застосовувати у випадках, коли мікроорганізми резистентні до більш безпечних антибіотиків.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						30
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Гентаміцин призначений для лікування інфекцій, спричинених чутливими до нього збудниками, у тому числі:

- септицемія (включаючи неонатальний сепсис);
- ускладнені урогенітальні інфекційні захворювання;
- інфекційні захворювання нижніх відділів дихальних шляхів;
- інфекційні захворювання шкіри, кісток, суглобів, м'яких тканин; інфіковані опікові рани;
- інфекційні захворювання центральної нервової системи (включаючи менінгіт) у комбінації з β -лактамами антибіотиками;
- інфекції черевної порожнини (включаючи перитоніт). [6-8, 11, 21]

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Виробник. ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника. Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22. [21]

Показники якості препарату наведені в таблиці 3.1 [22, 23].

Таблиця 3.1 – Показники якості лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я, розчин для ін'єкцій 40 мг/мл»

Показники	Допустимі норми	Методи контролю
1	2	3
Опис	Безбарвний прозорий, або із зеленувато-жовтуватим відтінком розчин	Візуальний, органолептичний
Ідентичність	А. На хроматографі випробуваного розчину мають виявлятися 3 основні плями на рівні 3 основних плям на хроматоргамі розчину порівняння, відповідні їм за розміром і забарвленням. В. На хроматограмі випробуваного розчину, одержаній у випробуванні «Компонентний склад гентаміцину сульфату», часи утримування 4 основних	Тонкошарова хроматографія, ДФУ (2.2.27) Рідинна хроматографія, ДФУ (2.2.29).

Продовження таблиці 3.1

1	2	3
	пиків гентаміцинів C1, C1a, C2 і C2a мають відповідати часам утримування 4 основних піків гентаміцинів C1, C1a, C2 і C2a на хроматограмі розчину порівняння. С. Дає реакцію (а) на сульфати.	Якісна реакція, ДФУ (2.3.1)
Прозорість	Препарат має бути прозорим	ДФУ, (2.2.1)
Ступінь забарвлення	Препарат має бути безбарвним, або витримувати порівняння з ет. GY ₆	ДФУ, (2.2.2)
рН	Від 3,0 до 5,5	Потенціометричний, ДФУ (2.2.3)
Компонентний склад	Гентаміцин C1: від 25.0 % до 50.0 %; Гентаміцин C1a: від 10.0 % до 35.0 %; Сума гентаміцинів C2 і C2a: від 25.0 % до 55.0 %.	Рідина хроматографія, ДФУ (2.2.29)
Об'єм, що витягається	Не менше 2,0 мл	Об'ємний, ДФУ (2.9.17)
Механічні включення: <i>невидимі частки</i>	для часток ≥ 10 мкм – не більше 6000 в ампулі; для часток ≥ 25 мкм – не більше 600 в ампулі.	ДФУ, (2.9.19, метод І)
Механічні включення: <i>видимі частки</i>	Має бути практично вільним від часток.	ДФУ, (2.9.20)
Бактеріальні ендотоксини	Менше 0.71 МО/мг гентаміцину	ДФУ, (2.6.14)
Стерильність	Має бути стерильним	ДФУ, (2.6.1)
Кількісний вміст	Від 36,0 мг/мл до 48,0 мг/мл	Мікробіологічний метод (2.7.2).
Термін придатності	2 роки	

3.2 Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів

Характеристика сировини для виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці наведена у таблиці 3.2.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		32

Таблиця 3.2 – Характеристика сировини, що використовується при виробництві лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці

Найменування	Категорія та номер НТД	Показники НТД, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина			
Гентаміцину сульфат	ДФУ 2.0 [13]	Опис, розчинність, ідентичність, прозорість та кольоровість розчину, рН, питоме оптичне обертання, компонентний склад, супровідні домішки, метанол, сульфати, вода, сульфатна зола, бактеріальні ендотоксини, кількісний вміст, депресорні речовини.	Діюча речовина
Динатрію едетат	ДФУ 2.0 [13]	Опис, розчинність, ідентичність, прозорість та кольоровість розчину, рН, домішка А, залізо, важкі метали, кількісний вміст, хлориди, сульфати	Допоміжна речовина
Натрію метабісульфіт	ДФУ 2.0 [13]	Опис, розчинність, ідентичність, прозорість та кольоровість розчину, рН, тіосульфати, арсен, залізо, важкі метали, кількісний вміст	Те ж
Вода для ін'єкцій	ДФУ 2.0 [13]	Опис, нітрати, алюміній, бактеріальні ендотоксини	Розчинник
2. Матеріали			
Ампулы 2 мл	Тип ІІІ-2С1 КЗ зі скла марки УСП-1 по ТУ У 00480945-005-96	Зовнішній вигляд, основні розміри, відпал, термостійкість, хімічна стійкість, гідролітична стійкість, сила зламу ампул.	Первинний пакувальний матеріал
Вода питна	ДСанПіН 2.2.4-171-10	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю.	Для охолодження обладнання, на госп. потреби

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Водню пероксид	ОСТ 301-02-205-99, марка мед. ГОСТ 177-88, змін. №1, №3, ДФУ 2.0	Зовнішній вигляд, масова частка пероксиду водню, масова концентрація вільної кислоти (у перерахунку на сірчану кислоту), масова концентрація нелетючого залишку, вміст миш'яку, Мікробіологічна чистота.	Для приготування дезінфікуючого розчину
Інструкція з медичного застосування	СПЦ-ПМ-	Зовнішній вигляд, відповідність макетуЦілісність упаковки	Інформаційний матеріал
Картон для споживчої тари	160 г/м ² ГОСТ 7933-89 або по ТУ 13-0281020-97-90	Зовнішній вигляд, вологість, ширина бобіни, маса, товщина	Для формування коробки
Марля медична	ТУ У 24.4-34588794-001:2007 Тип 17, ширина 90 см	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю.	Для допоміжних цілей
Мийний засіб	«Бланідаз» ТУ У 20.4-36423868-007:2013	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю.	Для санобробки, для приготування дезінфікуючого розчину з миючим засобом
Рукавички медичні	ДСТУ EN 455-3:2019	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для захисту рук та напівпродукту
Спирт етиловий ректифікований	ДСТУ 4221:2003 «Екстра», «Вищої очистки», ДФУ 2.0	Опис, колір, смак, запах, об'ємна частка етилового спирту, проба на чистоту із сірчаною кислотою, проба на окислюваність, мікробіологічна чистота.	Для приготування розчину, що дезінфікує
Стрічка склеювальна	Ширина 50-70 мм НД, імпортна	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю	Для транспортног о пакування

Продовження таблиці 3.2

1	2	3	4
Суміш пропан-бутану	ГОСТ 20448-90	Не входить до переліку сировини, що підлягає вхідному контролю.	Для запаювання ампул із розчином
Фільтруючі мембрани рейтинг 0,8 мкм, 0,45 мкм, 0,2 мкм	НД фірм «Домник Хантер», "Пал"	Цілісність упаковки, маркування, цілісність мембрани.	Для фільтрації води для ін'єкцій, розчину
Етикетки	СПЦ-ПМ-	Зовнішній вигляд. Розмір шрифту. Якість печаті. Текст. Цілісність упаковки виробника, маркування, комплектація.	Для пакування
Хлоргексидин біглюконат (р-р 20%)	НД виробника	Не входить до переліку сировини, що підлягають вхідному контролю.	Дезінфікуючий засіб для рук
3. Проміжні продукти			
Розчин гентаміцину сульфату 40 мг/мл приготований	Методика міжопераційного контролю	Опис, рН, вміст гентаміцину	Стадія 3 Операція 3.3
Розчин гентаміцину сульфату 40 мг/мл фільтрований	Те ж	Прозорість, ступінь забарвлення, рН, вміст гентаміцину, механічні включення	Стадія 3 Операція 3.3
Ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл	Те ж	Об'єм, що витягається, якість запаювання	Стадія 4
Ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл стерилізовані	Те ж	Стерильність	Стадія 5
Ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл	Те ж	Герметичність, механічні включення та інші види браку	Стадія 6

4 ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

4.1 Розрахунок матеріального балансу

Матеріальний баланс – баланс, який фіксує джерела й масштаби надходжень і витрат матеріальних ресурсів та відповідність їх обсягів.

Загальний матеріальний баланс виробництва серії лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці наведено в таблиці 4.1.

Матеріальний баланс за стадіями наведено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.1 – Загальний матеріальний баланс виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці.

Найменування	Вміст осн. речовини, %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'єм, л	Кількість, шт
		Загальна	Основної речовини	Кг/моль		
1	2	3	4	5	6	7
Витрачено						
<i>А. Сировини:</i>						
Гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин (1 МО відпов. 1 мкг гентаміцину)	590 МО/мг, вол. 15 %	20,460	16,000			
Динатрію едетат	98,5	0,406	0,400			
Натрію метабісульфіт	95,0	0,421	0,400			
Вода для ін'єкцій		378,713	До 400,000			
<i>Б. Матеріалів:</i>						
Ампули 2 мл						188000
Етикетки						180000
Інструкції						17600
Коробки						17600
Всього:		400,000	400,000			403200

Продовження таблиці 4.1.

1	2	3	4	5	6	7
Отримано						
<i>А. Готового продукту:</i>						
Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці, в т.ч.			376,250			
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			15,050			
- динатрію едетат			0,376			
- натрію метабісульфіт			0,376			
- ампули 2 мл						175000
- етикетки						175000
- інструкції						17500
- коробки						17500
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат:</i>						
Розчин гентаміцину сульфату 40 мг/мл, в т.ч.			4,185			
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			0,168			
- динатрію едетат			0,004			
- натрію метабісульфіт			0,004			
Ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл, в т.ч.			19,565			9100
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			0,782			
- динатрію едетат			0,020			
- натрію метабісульфіт			0,020			
Ампули 2 мл						3900
Етикетки						5000
Інструкції						100
Коробки						100
Всього:		400,000	400,000			403200

					162.01.01.00 000 ПЗ		Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			37

Таблиця 4.2 – Матеріальний баланс стадій виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці.

Найменування	Вміст осн. речов ини, %	Витрачено та отримано				
		Маса, кг			Об'єм, л	Кіль- кість, шт
		Загаль- на	Основ- ної речовини	Кг/моль		
1	2	3	4	5	6	7
Витрачено на стадії 2 Підготовка первинної упаковки						
<i>Б. Матеріалів:</i>						
Ампули 2 мл						188000
Всього:						188000
Отримано на стадії 2						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Ампули 2 мл підготовані						185900
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат: 1,1%</i>						
Ампули 2 мл						2100
Всього:						188000
Витрачено на стадії 3 Приготування та фільтрація розчину						
<i>А. Сировини:</i>						
Гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин (1 МО відпов. 1 мкг гентаміцину)	590 МО/мг, вол. 15 %	31,900	16,000			
Динатрію едетат	98,5	0,406	0,400			
Натрію метабісульфіт	95,0	0,421	0,400			
Вода для ін'єкцій		367,273	До 400,000			
Всього:		400,000	400,000			
Отримано на стадії 3						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Розчин гентаміцину сульфату 40 мг/мл, в т.ч.			399,000			
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			15,960			

Продовження таблиці 4.1.

1	2	3	4	5	6	7
- динатрію едетат			0,399			
- натрію метабісульфіт			0,399			
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат: 0,25%</i>						
Розчин гентаміцину сульфату 40 мг/мл, в т.ч.			1,000			
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			0,040			
- динатрію едетат			0,001			
- натрію метабісульфіт			0,001			
Всього:			400,000			
Витрачено на стадії 4 Наповнення та герметизація ампул з розчином						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Розчин гентаміцину сульфату 40 мг/мл, в т.ч.			399,000			
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			15,960			
- динатрію едетат			0,399			
- натрію метабісульфіт			0,399			
Ампули 2 мл підготовані						185900
Всього:			399,000			185900
Отримано на стадії 4						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл, в т.ч.			395,815			184100
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			15,832			
- динатрію едетат			0,396			
- натрію метабісульфіт			0,396			
- ампули 2 мл						184100
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат: 0,8%</i>						

					162.01.01.00 000 ПЗ		Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата			39

Продовження таблиці 4.1.

1	2	3	4	5	6	7
Розчину гентаміцину сульфату 40 мг/мл, в т.ч.			3,185			
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			0,128			
- динатрію едетат			0,003			
- натрію метабісульфіт			0,003			
Ампули 2 мл						1800
Всього:			399,000			185900
Витрачено на стадії 5 Стерилізація ампул з розчином						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл, в т.ч.			395,815			184100
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			15,832			
- динатрію едетат			0,396			
- натрію метабісульфіт			0,396			
- ампули 2 мл						
Всього:			395,815			184100
Отримано на стадії 5						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл стерилізовані, в т.ч.			391,300			182000
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			15,652			
- динатрію едетат			0,391			
- натрію метабісульфіт			0,391			
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Г. Втрат: 1,14%</i>						
Ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл стерилізовані, в т.ч.			4,515			2100

Продовження таблиці 4.1.

1	2	3	4	5	6	7
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			0,180			
- динатрію едетат			0,005			
- натрію метабісульфіт			0,005			
Всього:			395,815			184100
Витрачено на стадії 6 Маркування, пакування та відвантаження готового продукту						
<i>Б. Напівпродуктів:</i>						
Ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл стерилізовані, в т.ч.			391,300			182000
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			15,652			
- динатрію едетат			0,391			
- натрію метабісульфіт			0,391			
<i>Б. Матеріалів:</i>						
Етикетки						180000
Інструкції						17600
Коробки						17600
Всього:			391,300			397200
Отримано на стадії 6						
<i>А. Готового продукту:</i>						
Гентаміцин-Здоров'я», розчин для 41н. 'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці, в т.ч.			376,250			
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			15,050			
- динатрію едетат			0,376			
- натрію метабісульфіт			0,376			
- ампули 2 мл						175000
- етикетки						175000
- інструкції						17500

Продовження таблиці 4.1.

1	2	3	4	5	6	7
- коробки						17500
<i>В. Відходів:</i>						
<i>Б. Втрат: 3,85 %</i>						
Ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл стерилізовані, в т.ч.			15,050			7000
- гентаміцину сульфат у перерахунку на гентаміцин			0,602			
- динатрію едетат			0,015			
- натрію метабісульфіт			0,015			
Етикетки						5000
Інструкції						100
Коробки						100
Всього:			391,300			397200

4.2. Розрахунок і вибір основного та допоміжного обладнання

Обладнання дільниці виробництва стерильних розчинів в ампулах має бути підбрано з урахуванням розміру серії, що забезпечить високопродуктивну роботу цеху.

За даними матеріального балансу серія препарату «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5x2 у блістері у коробці складає 175 000 амп., 17 500 уп.

4.2.1 Ваги електронні КП 4 та КП 5.

Зважування сировини (гентаміцину сульфату, динатрію едетату, натрію метабісульфіту) здійснюють на вагах. Вибір ваг визначається нижньою та верхньою границями зважування. Для зважування наважок використовуються ваги електронні КП 4 марки ВПД304ДЛ (межа зважування: 200/400/1000 г. Ціна поділки: 10/20/50 г. Кількість: 1 шт.) та КП 5 марки ЕР 613 (межа зважування: 610 г. Ціна поділки: 0,001 г. Кількість: 1 шт.). Ваги КП 4 відповідають вимогам точності для зважування 31,9 кг

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						42
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

гентаміцину сульфату. Ваги КП 5 придатні для зважування с певним рівнем точності 0,406 г динатрію едетату та 0,421 г натрію метабісульфіту.

4.2.2. Реактор для приготування розчину Р 6.

Об'єм серії 400 л. Використовують реактор марки РХПУ 0101-0,4, який має робочий об'єм 400 л, що є достатнім для виробництва серії.

4.2.3. Установка для фільтрації розчину Ф 7.

На підприємстві фільтрацію розчину здійснюють на установці марки УПФ.Р з продуктивністю 3 м³/год.

Установку для фільтрації Ф 7 вибирали в залежності від продуктивності з урахуванням розміру серії та характеристик розчину.

Вихідні дані для розрахунку:

- продукт, що підлягає фільтрування – водний розчин, не в'язкий;
- на стадію фільтрації надходить 400 л напівпродукту.

Визначення часу, необхідного на процес фільтрації:

$$400/3000 = 0,13 \text{ год.}$$

Таким чином, тривалість фільтрації менше 1 годин, що є прийнятним для цього технологічного процесу, відповідає наведеній специфікації, з урахуванням того, що ще необхідний час на підготовку, стерилізацію та перевірку герметичності фільтрів.

4.2.4. Автоматична лінія шприцевого миття ампул ГФ 9.

На підприємстві наповнення флаконів здійснюють на автоматичній лінії шприцевого миття ампул з ультразвуком моделі QCL168 з продуктивністю 35000 ампл./год.

Лінію ГФ 9 обирали в залежності від продуктивності з урахуванням розміру серії та місткості ампул.

Вихідні дані для розрахунку:

- на стадію підготовка первинної упаковки (миття ампул) надходить 188000 ампул;
- місткість ампул - 2 мл.

Визначення часу, необхідного на процес мийки:

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						43
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

$$188000/35000 = 5,37 \text{ год.}$$

Таким чином, тривалість миття ампул для виробництва 1 серії 5,37 годин, тобто протягом 1 зміни можна підготувати необхідну кількість ампул, що є прийнятним для цього технологічного процесу та відповідає наведеній специфікації.

4.2.5. Машина наповнення та запайки ампул ГФ 11.

На підприємстві наповнення ампул здійснюють на машині наповнення та запайки ампул моделі AGF16/18 з продуктивністю 30000-46000 амп./год.

Машину ГФ 11 вибирали в залежності від продуктивності з урахуванням розміру серії.

Вихідні дані для розрахунку:

- продукт, що підлягає поміщенню у ампули – водний розчин;
- на стадію наповнення ампул надходить 399 л напівпродукту;
- об'єм наповнення ампул – 2,15 мл.

Визначення часу, необхідного на процес наповнення та запайки:

- кількість доз по 2 мл (0,002 л) в напівпродукті, що надійшов для розливу у ампули: $98,8/0,03 = 199500$ доз.
- тривалість наповнення та запайки ампул: $199500/38000 = 5,25$ год.

Таким чином, тривалість наповнення та запайки ампул менше 6 годин, що є прийнятним для цього технологічного процесу та відповідає наведеній специфікації.

4.2.6. Етикетувальна машина для ампул ГФ 14.

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

Проведемо розрахунок необхідної кількості таких машин для етикетування серії ампул протягом однієї зміни за формулою (4.7).

Як для апаратів безперервної дії:

$$N = \frac{M_{зм}}{T_{\text{еф.р.}} \cdot m}, \quad (4.7)$$

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						44
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

де N – кількість апаратів; $M_{зм}$ – кількість флаконів, що мають бути укупорені на стадії за зміну, шт; $T_{ef.p.}$ – ефективний час роботи апарату за зміну, год (має бути 4-6 годин); m – годинна продуктивність апарату, шт./год.

$$N = 182000 / (5 * 25000) = 0,29$$

Таким чином, продуктивність 1 машини для наклеювання етикеток на ампули достатня для виробництва вказаної серії.

Визначення часу, необхідного на процес етикетування:

$$182000 / 25000 = 7,28 \text{ год.}$$

4.2.7. Автомат для упаковки ампул в односторонню упаковку ГФ 15.

Упаковка ампул в блістери проводиться на автоматі для упаковки ампул в односторонню упаковку марки 557 РК.А. Продуктивність автомата – 9600 уп./год. Вихідні дані для розрахунку:

- на операцію надходить 182000 ампул напівпродукту;
- кількість ампул в блістері – 5 шт.

$$182000 / 5 = 36400 \text{ блістерів має бути спаковано.}$$

Проведемо розрахунок необхідної кількості автоматів для упаковки серії ампул протягом однієї зміни за формулою (4.7).

$$N = 36400 / (5 * 9600) = 0,76$$

Таким чином, продуктивність 1 автомату для упаковки достатня для виробництва вказаної серії.

Визначення часу, необхідного на процес:

$$36400 / 9600 = 3,79 \text{ год.}$$

4.2.8. Автоматична картонажна машина ГФ 16.

Упаковка блістерів в коробки проводиться на автоматичній картонажній машині марки DELTA-100. Продуктивність – 80 кор./хв. Вихідні дані для розрахунку:

- на операцію надходить 36400 блістерів по 5 ампул;
- кількість блістерів в коробці – 2 шт.

$$182000 / 5 = 36400 \text{ блістерів має бути спаковано.}$$

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						45
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Проведемо розрахунок необхідної кількості автоматичних картонажних машин для упаковки протягом однієї зміни за формулою (4.7).

$$N = 18200 / (5 \cdot 80 \cdot 60) = 0,76$$

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

Визначення часу, необхідного на процес:

$$18200 / 80 \cdot 60 = 3,79 \text{ год.}$$

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

4.3.1 Розрахунок витрати води.

Розрахунок витрати води для отримання лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5x2 у блістері у коробці (ФК «Здоров'я») розраховується за даними: кількість води для виробництва однієї серії, кількість флаконів у серії – 3200 шт., річний об'єм виробництва препарату – 20 серій на рік.

Витрата води очищеної:

- для підготовки ампул на автоматичній лінії шприцевого миття ампул з ультразвуком. За даними технічного паспорту витрата води на лінії складає $1,4 \text{ м}^3 / \text{год}$. Час роботи лінії 5,37 год, тобто витрати води очищеної по лінії для миття ампул складає:

$$V_c = 0,66 \cdot 2500 = 7,512 \text{ м}^3.$$

Для інших потреб та санітарної підготовки виробництва регламентна норма витрат на одну серію складає $V_c = 4,580 \text{ м}^3$.

Сумарна витрата води на серію складає:

$$7,512 + 4,580 = 12,092 \text{ м}^3$$

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

$$N \cdot V_c = V_i$$

де V_c – кількість води, яка необхідна для виробництва однієї серії препарату, м^3 ; N – кількість серій на рік.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						46
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

$$V_i = 12,092 \cdot 12 = 145,104 \text{ м}^3.$$

4.3.2 Розрахунок витрати стисненого повітря

Стиснене повітря у технологічному процесі виробництва препарату використовується для перекачування проміжної продукції, для фільтрації, на мийці ампул, на упаковці коробок. За даними підприємства витрата стисненого повітря на серію 5 нл/с. Витрата стисненого повітря на виробництво серії складає:

$$V_B = 2,34 \cdot 10^{-5} \cdot 60 = 1,40 \cdot 10^{-3}$$

Втрати стисненого повітря за рік.

$$V_B = 0,0014 \cdot 12 = 0,028 \text{ м}^2/\text{рік}$$

4.3.3 Розрахунок витрат електроенергії.

Загальні витрати електроенергії на освітлення приміщень та роботу апаратів та машин згідно технологічного регламенту на одну серію препарату складає близько 1200 кВт/год для усього обладнання. Витрати електроенергії на роботу деяких найменувань обладнання під час виготовлення препарату «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах представлено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Витрати електроенергії

№ з/п	Споживач електроенергії	Потужність споживача, кВт	Час роботи за технологічний цикл, год	Енергія, що споживається за цикл кВт
1	2	3	4	5
1	Реактор для приготування розчину	0,75	1	0,75
2	Установка для фільтрації розчину	1,5	0,5	0,75
3	Автоматична лінія шприцевого миття ампул	25,0	5,37	134,25
4	Стерилізаційний тунель	67,85	2	135,70
5	Машина наповнення та запайки ампул	2,6	5,25	13,65

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5
6	Стерилізатор	0,6х3	1,5	2,7
7	Етикетувальна машина	3,1	7,28	22,57
8	Автомат для упаковки ампул	15,0	3,79	56,87
9	Автоматична картонажна машина	0,75	3,79	2,84
	Всього:			370,08

Загальні витрати електроенергії на виробництво однієї серії складають $1200 + 370,08 = 1570,08$ кВт.

4.4. Розрахунок основного апарату

4.4.1. Реактор для приготування розчину модель РХПУ 0101-0,4.

Раніше для отримання серії препарату використовували реактор робочим об'ємом 200 л. Серія формується з одного завантаження реактору.

В роботі пропонується замінити застарілий реактор, який має недостатній об'єм, на сучасний реактор вдвічі більшого об'єму, що дозволить:

- збільшити кількість готового продукту вдвічі, використовуючи решту обладнання, яке є на ділянці,
- зменшити кількість днів простою з-за проведення ремонтних робіт застарілого апарату (було до 20 днів, стало 10),
- зменшити кількість допоміжного персоналу (замість 2 налагоджувальників можна залишити одного)
- при цьому через енергоємність нового реактору енерговитрати збільшаться незначно.

Проведемо розрахунок необхідної кількості ректорів для виробництва однієї серії.

Для апаратів періодичної дії:

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						48
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

$$N = \frac{M_{зм}}{V \cdot K_{ц} \cdot T_{ц}}$$

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

$$N = 400 / (400 \cdot 1 \cdot 1) = 1$$

Таким чином, продуктивність реактору достатня для виробництва вказаної серії.

Правильність підбору технологічного обладнання визначається розрахунковим коефіцієнтом, що розраховують за формулою:

$$K_{\text{еф.вик}} = (T_{\text{ф.р.}} + T_{\text{п.з.}}) / T_{\text{зм}}, \quad (2.8)$$

де $K_{\text{еф.вик}}$ – коефіцієнт ефективності використання обладнання; $T_{\text{ф.р.}}$ – фактичний час роботи обладнання, год; $T_{\text{п.з.}}$ – час на підготовчо-заготівельні операції обладнання (зборка, вихід на режим роботи, розбирання та мийка), год (у середньому воно складає 1 – 1,5 год); $T_{\text{зм}}$ – тривалість зміни, год (8 або 12 годин).

$$K_{\text{еф.вик}} = (1 + 2) / 8 = 0,38.$$

Технічна характеристика:

Загальний об'єм апарата, л 500

Робочий об'єм, л 400

Потужність мішалки, кВт 0,75

Швидкість обертання, об/хв. 0-335

Спосіб завантаження – під тиском,

вивантаження – під тиском або самопливом

Робочий тиск в ємності, МПа 0-0,3

Габаритні розміри, мм:

діаметр 750, висота 1150

Маса, кг 215

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						49
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Приготування таблиці 4.5

Е	Для манометра	1	М20х1,5
Ж	Для термометра	1	М33х2
З	Для запобіжного клапана	1	М36х2
І	Вхід теплоносія	1	40
К	Вихід теплоносія	1	40
Л	Вихід продукту	1	50
М	Люк	1	100

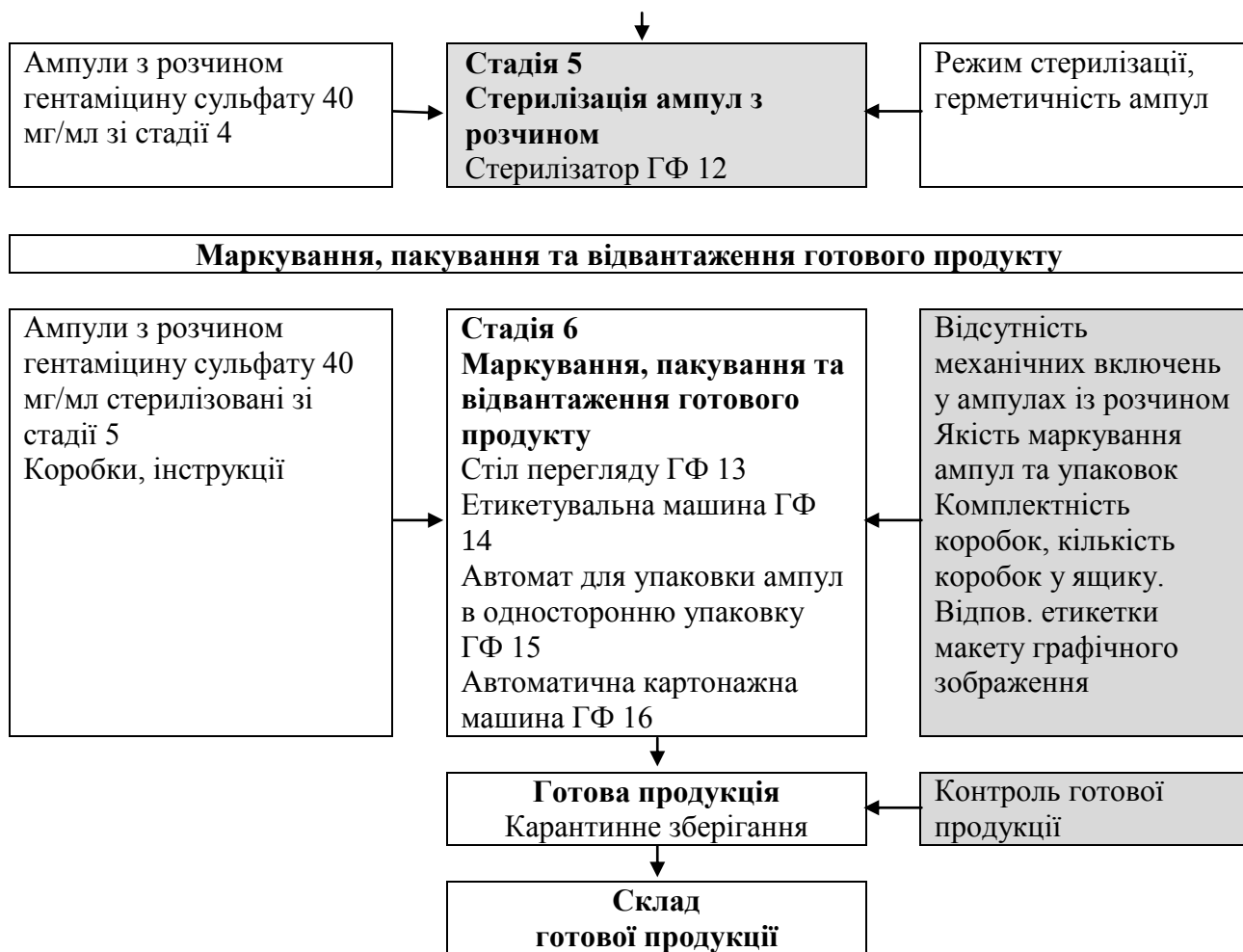
5 СХЕМИ ВИРОБНИЦТВА ТА ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

5.1 Технологічна схема виробництва

Блок-схему виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчину для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці представлено на рисунку 5.2



Рисунок 5.1 - Технологічна схема виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчину для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці.



Примітка. Сірим кольором відзначені критичні стадії та критичні точки контролю у процесі виробництва.

Продовження рисунку 5.1 - Технологічна схема виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчину для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці

5.2 Апаратурна схема виробництва та специфікація

Апаратурна схема виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчину для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці на потужностях ФК «Здоров'я».

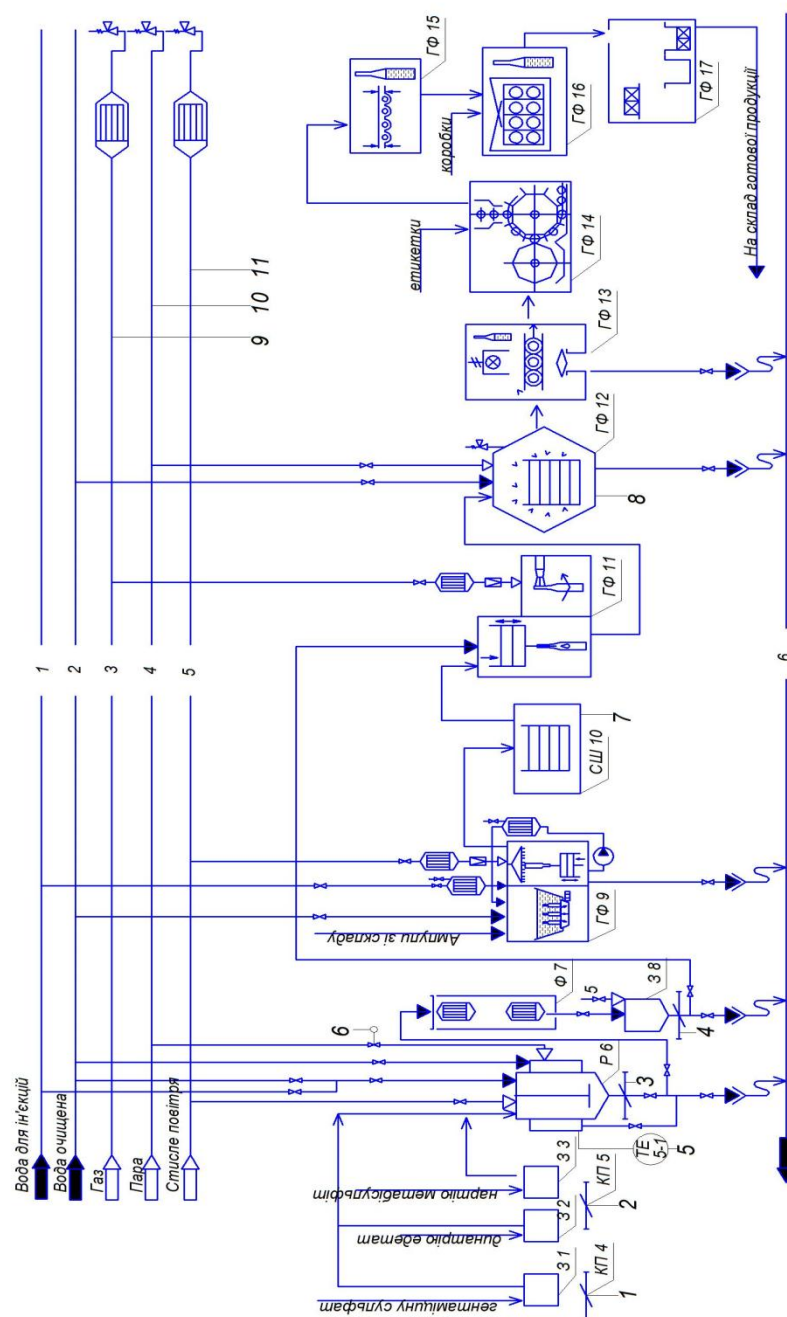


Рис. 5.2 – Апаратурна схема виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчину для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці на потужностях ФК «Здоров'я».

5.3 Специфікація обладнання

Специфікація обладнання виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчину для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці представлена у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Специфікація обладнання дільниці з виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчину для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці

Поз.	Позначення	Найменування	Кільк.	Маса, кг	Примітка (матеріал)
1	2	3	4	5	6
3 1, 3 2, 3 3		Ємність для зважування. Посуд емальований. ГОСТ 471-81 (2 л, 40 л)	3	1-2	Сталь, емаль
КП 4	ВПД304 ДЛ	Ваги товарні платформенні з рідкокристалічним дисплеєм, акумулятором та стойкою. Межі зважування 0-150 кг. Точність при максимальних межах зважування 150 кг - 20 г, 60 кг – 10 г, 30 кг -5 г. Мінімальна межа зважування, г 200/400/1000. Ціна позначки 10/20/50 г. Допустима похибка $\pm 0,1$ %. Габаритні розміри, мм: 300х400 (платформа). Виробник: завод «Днепровес», Україна.	1	8	Ст 3 Сталь 45
КП 5	марка EP 613	Ваги електронні. Ціна поділки: 0,001 г. Найбільша межа зважування: 610 г. Клас точності: II. Конструкція вагової чаши: кругла з вітрезахисною вітриною. Виробник: «Ohaus», США.	1	0,3	н/сталь імп.316L, скло, пластик

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
Р 6	РХПУ 0101- 0,04	Реактор для приготування розчину. Вертикальний. оснащений паровою сорочкою, мішалкою, знімною еліптичною кришкою та дном, оглядовим люком, пробовідбірником, тензометричним ваговимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП). Загальний об'єм апарата 500 л. Робочий об'єм 400 л. Потужність мішалки 0,75 кВт. Швидкість обертання 0-335 об/хв. Спосіб завантаження – під тиском, вивантаження – під тиском або самопливом. Робочий тиск в ємності 0-0,3 МПа. Габаритні розміри: діаметр 750 мм, висота 1150 мм. Виробник: ТОВ «ГК ЕВРОХІММАШ К.О.», Україна.	1	215	Н/сталь AISI 304
Ф 7	УПФ.Р	Установка для фільтрації розчину. З ручним регулюванням швидкості потоку. Складається з блоку фільтрації 2-ступеневої (1-5 фільтротримачів висотою 750 мм), насосного агрегату, пульта управління, трубопроводів об'язки і запірної арматури. Продуктивність 3 м ³ /год. Тиск макс. 1,5 МПа. Потужність 1,4 кВт. Габаритні розміри, мм: 1750x850x1450. Виробник: НВП «Технофільтр», Україна	1	110	Н/сталь AISI 304
3 8	СМ-450	Збірник фільтрованого розчину. Пересувний. Мобільна ємність об'ємом, л 430 (номінальний), 390 (робочий). Робочий тиск, МПа 0-0,25. Температура, °С 0-90 (робоча), 121±5 (при стерилізації). Потужність 0,02 кВт. Вертикальна цільнозварна посудина, оснащена герметичною термоізоляційною сорочкою, встановлена на чотири опори з колесами (2 фіксовані + 2	1	172	сталь AISI 316 L (контакт на), сталь AISI 304 (не контактн а)

									Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					56

162.01.01.00 000 ПЗ

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
		поворотні з гальмівним механізмом). Є датчик для вимірювання рівня рідини. На кришці люк технологічний з легкознімною мийною головкою з вхідним портом «Tri-Clamp», з асептичним манометром з розділювальною мембраною, виробництва Wika; запобіжний клапан (0,25 МПа), клапан для подачі стисненого повітря; дихальний фільтр DANVIL DA34CDSS002 0,2 мкм; клапан для подачі пари; порт Tri-Clamp резервний. На днищі: мембранний вентиль нижнього спуску з відведенням на «Tri-Clamp», конденсатовідвідник., оснащена відкидною кришкою, що складається з 2-х симетричних напівкришок з кріпленням на фланці ємності. Зі з'ємною мішалкою 0-1000 об/хв. Оснащена тензомет-ричним ваговимірювальним електронним пристроєм (ТВЕП). Габаритні розміри, мм: 1200x700x1980. Виробник: «Промвіт», Україна			
ГФ 9	QCL168	Автоматична лінія шприцевого миття ампул з ультразвуком. Потужність тенів ванни 4,5 кВт. Температура миття, °С 40-80. Продуктивність для ампул 1-20 мл, шт/год. 10000-43000. Витрата води (0,2-0,3МПа) (куб.м/год) 1,4. Витрата стисненого повітря (0,6МПа) (куб.м/год) 70. Потужність (кВт) 25. Габаритні розміри, мм: 2530x2850x1540. Виробник: фірма «Luxun International Group», Китай	1	3000	н/сталь AISI 304 AISI 316
СШ 10	KSZ620/60	Стерилізаційний тунель. Ширина конвеєра 600 мм. Температура в зоні завантаження 40 °С, нагрівання - 335 °С, охолодження - 20 °С.	1	3800	н/сталь AISI 304 AISI 316

									Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата					57

162.01.01.00 000 ПЗ

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
		Продуктивність 6000-50000 амп/год. Потужність (кВт) 67,85. Габаритні розміри, мм: 4200x1560x2340. Виробник: фірма «Luxun International Group», Китай			
ГФ 11	AGF16/18	Машина наповнення та запайки ампул. Об'єм ампул, мл 1-2. Продуктивність, амп/год 30000-46000. Витрата газу (0,05 МПа), м ³ /год 0,8. Витрата кисню (0,3-0,5 МПа), м ³ /год 2,4. Потужність 2,6 кВт. Габаритні розміри, мм: 4150x1800x1380. Виробник: фірма «Luxun International Group», Китай	1	3400	н/сталь AISI 304
ГФ 12	ГПСД 1700А	Стерилізатор. Автоклав паровий. Робочий тиск 0,22 МПа. Об'єм робочої камери 1700 л. Температура стерилізації 102-132 °С. Завантаження і вивантаження ручне. Граничний робочий тиск 0,2 МПа. Потужність 0,6 кВт. Витрата пари за цикл не більш 143 кг. Габаритні розміри: мм, 3000x1410x2075. Виробник: «ЗТО», м Маріуполь.	3	2890	н/сталь 12Х18Н 9Т ГОСТ 5632-72
ГФ 13		Стіл для перегляду ампул. Габаритні розміри, мм: 1700x700x700.	5	30	н/сталь 12Х18Н9 Т
ГФ 14	ESA 1025	Етикетувальна машина для ампул. Продуктивність 25000 амп./год (1 мл). Потужність 3,1 кВт. Ø об'єкта: 9-25 мм, висота 20-140 мм, довжина етикетки: 26-85 мм, висота 13-45 мм. Габаритні розміри, мм: 150x220x190. Виробник: фірма «BAUSCH+STRÖBEL», Німеччина.	1	100	збірний
ГФ 15	557 РК.А	Автомат для упаковки ампул в односторонню упаковку. Продуктивність, уп./год 9600(4800). Потужність, кВт 15. Число рядів одночасно формованих упаковок 2(1).	1	3000	збірний

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6
		Температура нагріву формуючого барабана 50-70. Температура нагріву барабана термосклеювання 175-250. Регулювання температури автоматичне. Час встановлення робочого режиму автомата, хв. 40. Розрядження у вакуумній системі, МПа не менше 0,08. Габаритні розміри, мм: 3300x1100x1200. Виробник: завод «Трансмедтех», Україна			
ГФ 16	DELTA-100	Автоматична картонажна машина. Продуктивність до 80 кор./хв. Коробка 250-350 г/м ² , мм: (55-180)x(30-85)x(15-55). Інструкція 50-65 г/м ² : в розвернутому вигляді, мм: (80-300)x(70-210), у згорнутому вигляді (1-4 шари), мм (70-210)x(20-40). Параметри компресора: тиск повітря 0,5-0,7 МПа, витрата 120-160 л/хв Потужність двигуна 0,75 кВт. Габаритні розміри, мм 2100x880x1800. Постачальник: фірма «ПромВіт», Україна.	1	1200	н/сталь 12X18Н 9Т
ГФ 17		Стіл для групової упаковки. Габаритні розміри, мм: 3500x1000x800.	3	50	н/сталь 12X18Н 9Т

5.4 Опис технологічного процесу

Технологічний процес виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці проводять за такими стадіями:

1. Санітарна підготовка виробництва.
2. Підготовка первинної упаковки.
3. Приготування та фільтрація розчину.
4. Наповнення та герметизація ампул з розчином.
5. Стерилізація ампул з розчином.
6. Маркування, пакування та відвантаження готового продукту

Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва.

Процес виробництва розчину гентаміцину сульфату 40 мг/мл здійснюється в приміщеннях класів чистоти В, С, D, які визначаються за максимально припустимим вмістом механічних часток і мікроорганізмів у повітрі робочої зони. У класах чистоти В та С здійснюються процеси приготування, фільтрації, наповнення розчином і герметизації первинного пакування, підготовки спеціального одягу і персоналу. У приміщеннях класу чистоти D проводять підготовку первинного пакування (миття, сушіння і стерилізацію підготованих ампул, стерилізацію ампул з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл. Перегляд ампул з препаратом на механічні вклучення, маркування та пакування ампул в коробки проводять в контрольованих (некласифікованих) приміщеннях.

Підготовку вентиляційного повітря здійснюють фільтрацією через повітряні фільтри грубого і тонкого очищення типу HEPA.

Проводять контроль забруднення повітря механічними частинками та контроль мікробної контамінації повітря згідно СРМ (СОП), результати реєструють у протоколах (К 1.1.1).

Прибирання та дезінфекцію (стерилізацію) обладнання проводять згідно СОП «Підготовка та обробка технологічного обладнання», СОП «Дії

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		60

прибирача виробничих приміщень згідно з класами чистоти». Для досягнення відповідного класу чистоти у виробництві застосовуються миючі та дезінфікуючі розчини, дозволені до використання, такі як розчин водню перекису з миючим засобом, спирт етиловий, «Макробак форте», «Стериліум», хлорамін, хлорне вапно тощо.

Здійснюють підготовку касет та контейнерів для миття та стерилізації ампул, автоматичної лінії шприцевого миття ампул з ультразвуком, стерилізаційного тунелю, касет для наповнених ампул, камери стерилізатору тощо. Підлягає обробці та стерилізації обладнання, яке безпосередньо стикається з препаратом: реактор для приготування розчину, установка для фільтрації розчину, збірник фільтрованого розчину, машина наповнення та запайки ампул та ін.

Обладнання маркують ідентифікаційними етикетками встановленого зразку, що свідчить про готовність обладнання до виготовлення серії.

Контроль чистоти обладнання проводять згідно з СОП «Контроль мікробіологічної чистоти технологічного обладнання та інвентарю» (К 1.1.2), контролюють якість очищення технологічного обладнання від дезрозчинів, миючих засобів, результати реєструють у протоколах.

Підготовка персоналу складається з навчання, інструктажів за правилами роботи в «чистих» приміщеннях та за правилами особистої гігієни та техніки безпеки, контролю знань персоналу (1 раз на місяць), медичного обстеження персоналу та планового контроль здоров'я персоналу. Перед роботою персонал проходить спеціальну обробку, мие і дезінфікує руки, і надягає спеціальний одяг, якій попередньо пройшов прання, сушіння та стерилізацію [24, 26].

Порядок підготовки персоналу регламентований в СОП «Правила допуску та поведінки персоналу у виробничих приміщеннях (чистих зонах)», СОП «Технологічний та захисний одяг, комплекція та використання», СОП «Гігієнічні вимоги та дотримання особистої гігієни виробничим персоналом» тощо.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		61

Спеціальний одяг повинен відповідати вимогам стандартів GMP та класу зони, в якій він використовується. Одяг контролюють відповідно СОП «Контроль мікробної контамінації технологічного одягу працівників «чистих приміщень» (К 1.1.3).

Персонал періодично проходить контроль на чистоту рук згідно СОП «Контроль рук персоналу, що працює у виробничих приміщеннях» (К 1.1.4).

Стадія 2. Підготовка первинної упаковки

Підготовка первинної упаковки (ампули скляні місткістю 2 мл) проводиться відповідно до документів підприємства (стандартних робочих процедур), які регламентують підготовку матеріалів первинної упаковки, і складається з наступних операцій:

- Миття ампул
- Сушка та стерилізація ампул

Миття здійснюють на автоматичній лінії шприцевого миття ампул з ультразвуком ГФ 9. Машина складається з 6 систем: подачі ампул, ультразвукового миття, миття водою та обдування повітрям, вивантаження ампул, фільтрації та подачі води та повітря та системи автоматичного контролю, які виконують подачу ампул, заповнення водою, ультразвукове миття, горизонтальну подачу шнеком, підйом та передачу ліфтом, поворот маніпуляторами, синхронне внутрішнє та зовнішнє ополіскування, вивантаження конвеєром.

Цикл остаточного миття включає по черзі подвійне внутрішнє обполіскування циркуляційною водою, один раз зовнішнє ополіскування циркуляційною водою, один раз внутрішній обдув стерильним повітрям, один раз внутрішнє обполіскування водою для ін'єкцій, два рази внутрішнього обдування стерильним повітрям і один раз зовнішнє обдування стерильним повітрям.

Система подачі та фільтрації води та повітря складається з фільтрів, манометрів, мембранних клапанів, ванни води, насоса, трубної петлі. Після

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		62

підключення зовнішнього постачання води для ін'єкцій та стерильного стисненого повітря система автоматично виконує подачу та фільтрацію.

Сушка та стерилізація ампул відбувається в стерилізаційному тунелі СШ 10. Машина складається із секції попереднього нагріву, секції стерилізації високої температури, секції охолодження, системи подачі ампул, контрольної системи. Машина автоматично виконує подачу ампул, попереднє нагрівання, стерилізацію, охолодження та вивантаження ампул.

Стерилізація проводиться гарячим ламінарним повітрям. Швидкість повітря у секціях попереднього нагріву та охолодження 0,4-0,5 м/с, у секції стерилізації високою температурою 0,55-0,65 м/с. Тиск усередині стерилізатора завжди вищий ніж у приміщенні.

У секції попереднього нагріву передбачені фільтри середньої ефективності та НЕРА, вентилятор подачі повітря та витяжний вентилятор для видалення вологого повітря. Ця конструкція утворює надійний ламінарний потік повітря, нагріває ампули для видалення вологи за рахунок тепла від секції стерилізації.

Секція стерилізації високої температури (335 °С) має високотемпературні НЕРА фільтри, бічні нагрівачі-тіни, високотемпературний вентилятор, вентилятор для витяжки вологи, механізм подачі свіжого повітря. В секції утворюється високотемпературний ламінарний потік повітря і видаляються пірогени за рахунок високої температури.

Через інтерфейс управління оператор встановлює параметри стерилізації. Панель показує криві температури, дані зберігаються в пам'яті і завантажуються для зберігання в досьє серії. Інтервал відбору даних встановлюється через панель. (К 2.1.1)

Контроль матеріалів первинної упаковки здійснюється за показниками: стерильність, механічні включення. (К 2.1.2, К 2.1.3)

Підготовлені ампули передають на стадію 4. Наповнення ампул розчином і герметизація.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						63
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Стадія 3. Приготування та фільтрація розчину.

3.1. Вхідний контроль сировини.

Проводять вхідний контроль основної та допоміжної сировини, необхідної для виробництва препарату. Проконтрольована сировина надходить у виробництво після видачі аналітичних листів та письмового дозволу до використання у виробництві, підписаного відповідальною особою. (К 3.1.1)

3.2. Зважування сировини.

Відповідно до виробничої рецептури та даних аналітичних листів розраховують кількість компонентів, необхідних для виробництва однієї серії препарату. Серія препарату складає 400 л.

Субстанції, що входять до складу лікарського засобу, мають певний кількісний вміст основної речовини та, окрім того, гентаміцина сульфат контролюється за показником «Вода». Це необхідно враховувати для розрахунку кількості субстанцій для приготування розчину. Крім цього, ураховуємо, що для гентаміцину сульфату 1 МО відповідає 1,56 мкг. А за паспортом субстанція містить не менше 590 МО/мг гентаміцину сульфату (на безводну речовину) та не більше 15 % води.

590 МО відповідає 920 мкг, тобто в 1 мг субстанції міститься 0,92 мг гентаміцину сульфату безводного. Або 92 % основної речовини.

Розрахунок технічної маси проводять за такою формулою:

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

де: X_2 - маса наважки, г;

V - об'єм завантаження, л;

X_1 - концентрація речовини у 100% численні, г/л;

a - вміст речовини у субстанції, %;

b - вода (втрата у масі при висушуванні), %

Склад препарату на серію наведено в табл. 5.1.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		64

Таблиця 5.1 - Склад діючих та допоміжних речовин на серію 400 л

Найменування вихідної сировини	Вміст основної речовини та вода, %	Вміст в 1 л розчину, г	Кількість на серію, кг	
			В 100 % численні	Фактична
Гентаміцину сульфат	590 МО/мг, вода 15 %	40,0	16,000	20,460
Динатрію едетат	98,5	1,0	0,400	0,406
Натрію метабісульфіт	95,0	1,0	0,400	0,421
Вода для ін'єкцій		До 1 л	до 400,000	до 400 л

На вагах КП 4 в збірнику 3 1 зважують розраховану кількість гентаміцину сульфату - 20,46 кг. На вагах КП 5 в збірниках 3 2 та 3 3 зважують 0,406 кг динатрію едетату та 0,421 кг натрію метабісульфіту (К 3.2.1). Збірники маркують та передають на операцію 3.2. Приготування розчину гентаміцину сульфату 40 мг/мл. Чеки від ваг прикладають до протоколу виготовлення.

3.3. Приготування розчину гентаміцину сульфату 40 мг/мл.

Розчин готують ваговим способом.

Приготування розчину гентаміцину сульфату 40 мг/мл здійснюють у реакторі з нержавіючої сталі Р 6, забезпеченому якірною мішалкою і паровою сорочкою для підігріву й охолодження вмісту реактора. Зі дільниці водопідготовки самопливом у реактор Р 6 заливають 320 кг води для ін'єкцій з температурою $(80 \pm 5) ^\circ\text{C}$. Подачею розсолу в парову сорочку реактора охолоджують воду для ін'єкцій у реакторі до температури $(40 \pm 5) ^\circ\text{C}$. Включають мішалку реактора Р 6 і завантажують наважки динатрію едетату та натрію метабісульфіту зі збірників 3 2 та 3 3. Після повного розчинення (близько 10-15 хв.) при швидкості перемішування 100-150 об/хв частинами завантажують наважку гентаміцину сульфату зі збірника 3 1, продовжують перемішувати протягом 5-15 хв до розчинення. (К 3.3.1)

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		65

Вміст реактора Р 6 охолоджують, продовжуючи подачу в парову сорочку реактора води холодної питної до температури $(20 \pm 5) ^\circ\text{C}$ і доводять об'єм розчину до 400,0 кг водою для ін'єкцій за показаннями на пульті управління (реактор оснащений тензометричним датчиком) і перемішують протягом 10-15 хв (К 3.3.2).

Від отриманого розчину відбирають пробу для контролю за показниками: зовнішній вигляд, рН, кількісний вміст. Відповідно до специфікацій міжопераційного контролю: опис – прозорий безбарвний розчин, рН розчину від 3,0 до 5,5, вміст гентаміцину від 36,0 мг/мл до 48,0 мг/мл. (К 3.3.3)

Після одержання позитивних результатів аналізу розчин передають на операцію 3.3. Фільтрація розчину.

3.4. Фільтрація розчину.

Фільтрацію розчину проводять на установці для фільтрації Ф 7, яка складається з двох послідовно з'єднаних фільтрів, попередньо перевірених на відповідність маркування щодо рейтингу пір та на герметичність (К 3.4.1).

Приготовлений розчин гентаміцину сульфату 40 мг/мл з реактора Р 6 надходить послідовно на перший фільтр фільтраційної установки Ф 7 з картриджем з рейтингом пір 0,45 мкм, потім на другий (з порогом затримки 0,2 мкм) і після цього - у збірник фільтрованого розчину З 8. Фільтрацію розчину здійснюють під тиском 0,15-0,20 МПа. (К 3.4.2)

Через 15-20 хв після початку фільтрації проводять визначення якості фільтрованого розчину візуально у світлі електролампи потужністю 60 Вт на чорно-білому фоні протягом 10-15 с. У розчині не повинно бути видимих механічних включень [ДФУ].

Фільтрований розчин контролюють згідно Методик міжопераційного контролю за показниками (К 3.4.3):

- прозорість (має бути прозорим),
- кольоровість (має бути безбарвним),
- рН (3,0-5,5),

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		66

- вміст гентаміцину (від 36,0 мг/мл до 48,0 мг/мл)
- механічні включення (відсутні).

Далі розчин зі збірника фільтрованого розчину 3 8 під тиском надходить на стадію 4. Наповнення та герметизація ампул з розчином.

Стадія 4. Наповнення та герметизація ампул з розчином.

Як первинну упаковку для розчину гентаміцину сульфату 40 мг/мл використовують ампули місткістю 2 мл, миття яких проводять на стадії 2 Підготовка первинної упаковки на автоматичній лінії шприцевого миття ампул з ультразвуком ГФ 9, сушіння і стерилізацію – у стерилізаційному тунелі СШ 10.

Наповнення ампул розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл та їх запаювання здійснюють на машині для наповнення і запайки ампул ГФ 11.

Перед початком роботи проводять налагодження і регулювання машини для наповнення. Встановлюють об'єм наповнення 2,15 мл. (К 4.1.1)

Ампули, просуваючись по транспортерній стрічці по напрямних, надходять на утримувачі ампул у вузол наповнення. Дозуючі насоси наповняють ампули розчином у дозі 2,15 мл. Перевіряють дозу наповнення (об'єм, що витягається) об'ємним методом за допомогою каліброваного шприца. (К 4.1.2)

Виявлені ампули з препаратом з явними відхиленнями від номінальної дози складають в окрему промарковану тару «Препарат забракований», начальник зміни підраховує їх, фіксує у протоколі виробництва серії та передає на знешкодження.

Наповнені ампули потрапляють на вузол запайки і запаюються. Контролюють якість запаювання (відсутність течі розчину, пригару, запайка сферичної форми, без дефектів) (К 4.1.3).

Виявлені ампули з дефектами запайки складають в окрему промарковану тару «Препарат забракований», начальник зміни підраховує їх, фіксує у протоколі виробництва серії та передає на знешкодження.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						67
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Запаяні ампули в касетах на візках маркують етикеткою, де зазначають найменування препарату, номер серії, дату розливання, підпис відповідальної особи та направляють на стерилізацію на стадію 5.

Стадія 5. Стерилізація ампул з розчином.

5.1. Стерилізація ампул з розчином.

Перед початком робіт стерилізаторник перевіряє справність припливно-витяжної вентиляції, справність та готовність до роботи стерилізатора ГФ 12, контрольно-вимірювальних приладів та запобіжного клапану, якими укомплектований автоклав, у відповідності з технічним регламентом, інструкцією по експлуатації автоклаву, інструкцією з охорони праці для стерилізаторника, змінює етикетку «Очищене», щодо статусу підготованого стерилізатора, на етикетку «В роботі», де зазначено: номер стерилізатора, назву препарату, номер серії, дату, підпис відповідальної особи з розшифровкою.

Ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл, наповнені та герметизовані запаюванням, у касетах на завантажувальних візках поміщають в стерилізатор ГФ 12. Задають режим стерилізації за допомогою системи управління автоклавом. Герметично закривають автоклав, включають подачу пари та води очищеної. При досягненні в автоклаві заданого режиму: температури 121 °С та тиску 0,11 МПа починається відлік часу стерилізації. Стерилізують препарат у цих умовах протягом 15 хв (К 5.1.1). Після закінчення часу стерилізації стерилізаторник перекриває подачу пари та відкриває вентиль випуску пари. Контролюють тиск в автоклаві – повинен знизитися до 0 МПа (К 5.1.2). Параметри стерилізації реєструють у журналі стерилізації та протоколі виробництва серії. Контроль тиску та температури здійснюється автоматично.

5.2. Перевірка ампул на герметичність.

Після закінчення стерилізації та вирівнювання тиску в камері з атмосферним проводять перевірку ампул на герметичність в цьому ж стерилізаторі ГФ 12 за допомогою 0,025% розчину метиленового синього.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		68

Стерилізаторник відкриває вентиль подачі розчину метиленового синього, натискає кнопку «Пуск» на приладі керування насосом. Після заповнення стерилізатора (рівень наповнення камери стерилізації розчином метиленового синього видно по водовказівній трубці) стерилізаторник натискає кнопку «Стоп» для зупинки насосу. Закриває вентиль на лінії подачі метиленового розчину синього і проводить витримку ампул в розчині 10 хв. Під час витримки розчин метиленового синього проникає всередину ампул, в склі яких є тріщини, що веде до забарвлення розчину в цих ампулах.

Через 10 хв стерилізаторник відкриває вентиль на лінії зливу розчину метиленового синього зі стерилізатора в збірник метиленового синього. Далі ампули промиваються від розчину метиленового водою для ін'єкцій повторного використання (не менш 50 °С). (К 5.2.1)

Для цього після зливу розчину метиленового синього стерилізаторник закриває вентиль зливу і відкриває вентиль подачі води для ін'єкцій повторного використання. Подача води здійснюється за допомогою насосу. Після заповнення стерилізатора закривають вентиль подачі води.

Промивання проводиться двічі. Після повного зливу промивної води зі стерилізатора стерилізаторник закриває вентиль зливу конденсату. Після охолодження стерилізаційної камери до температури 40°С (контроль за шкалою термометра) (К 5.2.2), він відкриває затвор на двері вивантаження та самі двері, дотримуючись обережності. Кожне завантаження перевіряє на чистоту відмивання від розчину, що фарбує. Далі стерилізаторник вивантажує касети з пляшками за допомогою стелажів, маркує кожну касету етикеткою із зазначенням найменування лікарського засобу, об'єму, дати стерилізації, номера серії та завантаження, ставить прізвище та підпис.

Лаборант ВКЯ відбирає регламентовану кількість ампул з препаратом з різних місць автоклава (20 штук). Контейнер з відібраними ампулами маркують та передають для перевірки розчину препарату на стерильність. (К 5.2.3)

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		69

Під час стерилізації бувають втрати у вигляді розбитих ампул. Їх збирають в окрему промарковану тару «Препарат забракований», начальник зміни фіксує це у протоколі виробництва серії та передає на знешкодження.

Простерилізований препарат передають на стадію ПМВ 6 «Маркування, пакування та відвантаження готового продукту» у супроводі протоколу виробництва серії встановленого зразка, де вказують назву препарату, номер серії, дату наповнення ампул, кількість виготовленого препарату у літрах та ампулах, дозу у ампулі, дату та режим стерилізації та ін., підпис відповідальної особи. До протоколу виробництва серії додають етикетки «Очищене» та «В роботі» на стерилізатор, діаграми самописців.

ПМВ 6 Маркування, пакування та відвантаження готового продукту

6.1. Перевірка на механічні включення та інші види браку.

Після перевірки на герметичність ампули з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл перевіряють на механічні включення та інші види браку.

Візуальний контроль на механічні включення проводиться триразово (К 6.1.1).

Первинний контроль - контроль 100% ампул з розчином на механічні включення. Переглядають ампули у світлі електричної лампи потужністю 60 Вт на столі для перегляду ампул ГФ 13. В ампулах з розчином гентаміцину сульфату 40 мг/мл не повинно бути видимих механічних включень. Під час перегляду ампули з механічними включеннями відбраковують, також відбраковують ампули з дефектами скла, явними відхиленнями від номінальної дози, негерметичні (з рідиною кольору метиленового синього або з яких витікає розчин) та з іншими дефектами. Відбраковуються ампули з механічними включеннями, неповним дозуванням, негерметично запаяні.

Переглянуті ампули укладають у касети. У кожен касету вкладають ідентифікаційну етикетку із номером серії та передають на вторинний контроль.

Вторинний – вибірковий, проводить начальник відділу пакування або бригадир укладальників продукції медичного призначення. Для проведення

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						70
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

вторинного контролю відбирають середню пробу – 250 ампул. При виявленні більше 2 % ампул з дефектами, всю серію відправляють на повторний первинний контроль. У кожен касету з ампулами, що пройшли вторинний контроль, вкладають ідентифікаційну етикетку із зазначенням найменування препарату, номера серії та зазначенням, що ампули пройшли другий ступінь контролю. Після перегляду кожної касети заповнюється протокол із зазначенням кількості відбракованих ампул.

Третинний – вибірковий контроль проводить контролер ВКЯ. При виявленні в пробі з 200 ампул більше 6 ампул з дефектами, всю серію відправляють на повторний первинний контроль. Ампули, що пройшли третій вибірковий контроль у касетах з ідентифікаційними етикетками направляють на маркування на ПМВ 6.2.

Забраковані ампули під час контролю складають в окрему тару, начальник зміни фіксує їх кількість у протоколі виробництва серії, передає на знешкодження.

6.2. Маркування ампул.

Маркування ампул здійснюється на етикетувальній машині ГФ 14 суворо за серіями.

Перед початком робіт перевіряють відсутність друкованих матеріалів попередньої серії препарату або інших матеріалів, які не використовуються під час даної технологічної операції. Оператор змінює етикетку статусу обладнання «Очищене» на етикетку «В роботі», де зазначено: назва машини, препарату, номер серії, підпис відповідальної особи з розшифровкою. Майстер зміни встановлює відповідний номер серії та термін придатності на етикетувальній машині ГФ 14.

Ампули з розчином по транспортеру подають до етикетувальної машини ГФ 14 для маркування та наклеювання самоклеючих етикеток, де здійснюється автоматичне нанесення номера серії і терміну придатності препарату на етикетку встановленого зразка з надрукованим типографським способом текстом, з послідовним наклеюванням цієї етикетки на ампулу з

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		71

препаратом. Контролюють якість етикетування (відповідність етикетки графічному макету, наведеному в МКЯ, правильність номера серії та терміну придатності, якість наклеювання етикетки) (К 6.2.1).

Ампули з етикетками в касетах з ідентифікаційними етикетками передають на пакування на ПМВ 6.3.

6.3. Пакування ампул.

Пакування етикетованих ампул в блістер здійснюють на автоматі для упаковки ампул в односторонню упаковку ГФ 15, де ампули укладаються в односторонню коміркову контурну упаковку.

Принцип роботи автомату заснований на циклічному переміщенні плівки та фольги за технологічними операціями: нагрівання поліхлорвінілової плівки, формування на ній чарунків, їх заповнення ампулами, термосклеювання полотна з фольгою, нанесення серії і терміну придатності ампул на упаковку та подальшої вирубки блістерів.

Оператор здійснює візуальний контроль заповнення комірок ампулами та заміну неякісних ампул, якість склеювання, правильність маркування, відсутність дефектів блістера (К 6.3.1).

Блістери подають на пакування в коробки на автоматичній картонажній машині ГФ 16. Машина здійснює автоматичне формування коробки, завантаження блістерів по 2 штуки та інструкції для медичного застосування в коробку, тиснення номера партії і строку придатності, видалення бракованих коробок, виявлення та відхилення коробок без інструкції, закриття та заклеювання коробок. Машина має сенсорний пульт управління, лічильник заповнених коробок, датчик відсутності коробок (лунає аварійний зумер та машина зупиняється) або ампул (машина не пакує коробку).

В процесі роботи контролюють: якість та комплектність упаковки, правильність номера серії і строку придатності (К 6.3.2.).

Заповнені коробки упаковують в ящики з картону гофрованого на столі для групової упаковки ГФ 17. У кожен ящик вкладають пакувальний лист. Ящики обклеюють стрічкою липкою «Скотч» з логотипом. На кожен ящик

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						72
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

наклеюють етикетку. Маркування транспортної тари проводиться відповідно до ГОСТ 14192-96.

В процесі упаковки контролюють якість упакування, відповідність номеру серії та терміну придатності на груповій етикетці, кількість коробок в ящиках (К 6.3.3). Групова і транспортна тара відповідно до ГОСТ 17768-90.

З кожної серії запакованої продукції перед відправкою в приміщення карантинного зберігання контролер ВКЯ відбирає середню пробу для проведення повного фізико-хімічного аналізу згідно НД (К 6.3.4.). Крім того відбирають необхідну кількість зразків препарату на зберігання та дослідження за стабільністю препарату в процесі зберігання

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

Після одержання сертифікату якості з ВКЯ на препарат про відповідність його МКЯ за всіма показниками, серія препарату отримує статус готової для реалізації продукції та направляється на склад готової продукції.

Досьє на серію готової продукції формується на протязі всього технологічного процесу і включає аналітичні листки вхідного контролю основної і допоміжної сировини, матеріалів, протокол серії, сертифікат якості готової продукції, зразки препарату, етикеток з обладнання. Сукупність вищеназваної документації збирається, перевіряється та підписується директором з виробництва, зав. ВКЯ та Уповноваженою особою з якості по підприємству і передається на зберігання у архів ВКЯ, де зберігається п'ять років.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						73
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

6 КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА

Таблиця 6.1 – Перелік контрольних точок виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці.

Номер контрольної точки та назва стадії	Об'єкт контролю, показник, який знаходиться	Метод контролю	Періодичність перевірки та порядок відбору проб	Нормативна характеристика показника, що знаходиться
1	2	3	4	5
Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва.				
Здійснюють згідно СТП «Санітарна підготовка виробництва» та СОПів				
К 1.1.1	Підготовка виробничих приміщень: - мікробна контамінація повітря робочої зони, КУО/м ³	Мікробіологічний	Перед виробництвом серії	Класи чистоти: В – не більше 10 С – не більше 100 D – не більше 200
	- максимально-допустиме число часток в 1 м ³ повітря в оснащеному і функціонуючому стані, шт.	Фізичний	Перед виробництвом серії	Примітка 1
К 1.1.2	Підготовка обладнання і інвентарю: - мікробіологічна контамінація поверхонь, КУО/м ³ /пластина	Мікробіологічний	Перед виробництвом серії	Класи чистоти В – не більше 5 С – не більше 25 D – не більше 50
К 1.1.3	Підготовка технологічного одягу: - мікробіологічна контамінація, КУО/м ³ /пластина	Мікробіологічний	Перед виробництвом серії	Класи чистоти В – не більше 5 С – не більше 25 D – не більше 50

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
К 1.1.4	Підготовка персоналу: - мікробіологічна контамінація рук (рукавичок) персоналу, КУО/м ³ / рукавичка	Мікробіол огічний	Перед виробницт вом серії	Класи чистоти В – не більше 5 С – не нормується D – не нормується
Стадія 2. Підготовка первинної упаковки				
К 2.1.1	Підготовка первинної упаковки: - режим миття і стерилізації ампул	Фізичний	Кожну стадію.	Відповідає ТД
К 2.1.2	- стерильність ампул	Мікробіол огічний	Кожну партію	Стерильні
К 2.1.3	- механічні включення в змивах з внутрішніх поверхонь ампул	Візуальни й	Кожну партію	Відсутність
Стадія 3. Приготування та фільтрація розчину				
3.1. Вхідний контроль сировини				
К 3.1.1	Вхідний контроль сировини: - перевірка ідентичності сировинних матеріалів; - цілісність упаковки - вхідний контроль сировини	Візуальни й, фізико- хімічний	Перед приготуван ням розчину.	Вся сировина за всіма показниками НТД
3.2. Зважування сировини				
К 3.2.1	Контроль маси наважок сиро-вини:	Фізичний	Перед приготуван ням розчину	
	- гентаміцину сульфат			20,460 кг
	- динатрію едетат			0,406 кг
	- натрію метабісульфіт			0,421 кг
3.3. Приготування розчину гентаміцину сульфату 40 мг/мл				
К 3.3.1	Режим приготування: - маса води - температура - тривалість перемішуван- ня з динатрію едетатом та натрію метабісульфітом - тривалість перемішування з гентаміцина сульфатом	Фізични й	Кожну стадію	320 кг 40±5 °С 10-15 хв 5-15 хв

Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата

162.01.01.00 000 ПЗ

Арк.

75

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
К 3.3.2	Режим доведення маси до необхідної: - температура - маса - тривалість перемішування	Фізичний	Кожну стадію	20±5 °C 400 кг 10-15 хв
К 3.3.3	Контроль проміжного продукту: - зовнішній вигляд - рН - кількісний вміст, мг/мл	Фізичний, фізико-хімічний	Кожну стадію	Прозорий безбарвний розчин 3,0-5,5 від 36,0 до 48,0
3.4. Фільтрація розчину				
К 3.4.1	Цілісність фільтрів Рейтинг пір (маркування)	Фізичний («точка бульбашки») Візуальний	Перед фільтрацією розчину	Витримує тест 0,45; 0,2
К 3.4.2	Тиск при фільтрації, МПа	Фізичний	Кожну операцію	0,15-0,20
К 3.4.3	Контроль проміжного продукту: - прозорість - кольоровість - рН - кількісний вміст, мг/мл - механічні включення	Фізичний, потенціометричний. фізико-хімічний	Кожну операцію	Прозорий Безбарвний 3,0-5,5 від 36,0 до 48,0 Відсутність
Стадія 4. Наповнення та герметизація ампул з розчином				
К 4.1.1	Об'єм наповнення, мл	Візуальний.	Перед наповненням ампул	2,15
К 4.1.2	Об'єм, що витягається, мл	Об'ємний (калібрований шприц)	Кожну операцію. 4-6 разів за зміну	Не менше 2,0
К 4.1.3	Якість запаювання ампул	Візуальний.	Постійно під час запаювання.	Відсутність течії розчину, пригару, запайка

1	2	3	4	5
				сферичної форми, без дефектів
Стадія 5. Стерилізація ампул з розчином				
5.1. Стерилізація ампул з розчином				
К 5.1.1	Режим стерилізації: - температура - тиск - тривалість	Фізичний	Кожну операцію	121 °С 0,11 МПа 15 хв
К 5.1.2	Тиск після закінчення циклу стерилізації	Фізичний (манометр)	Після закінчення стерилізації	0 МПа
5.2. Перевірка ампул на герметичність				
К 5.2.1	Режим перевірки: - температура розчину метиленового синього - тривалість витримки	Фізичний.	Кожну операцію	не менш 50 °С 10 хв
К 5.2.2	Температура охолодження перед вивантаженням	Фізичний.	Кожну операцію	не більше 40 °С
К 5.2.3	Контроль стерильності	Мікробіологічний	Кожну серію	Стерильний
ПМВ 6 Маркування, пакування та відвантаження готового продукту				
6.1. Перевірка на механічні включення та інші види браку				
К 6.1.1	Контроль проміжного продукту:	Візуальний	Кожну серію	
	- механічні включення			Відповідає вимогам РД 42-501-98
	- інші види браку			Якісне запаювання, відсутність ампул з відхиленням об'єму, з рідиною кольору метиленового синього, відсутність пригари та ін.

1	2	3	4	5
6.2. Маркування ампул				
К 6.2.1.	Якість етикетування	Візуальний	Кожну серію	відповідність етикетки графічному макету, наведеному в МКЯ, правильність номера серії та терміну придатності, якість наклеювання етикетки
6.3. Пакування ампул				
К 6.3.1	Контроль заповнення комірок	Візуальний	Постійно під час упаковки ампул в блістери	Комірки заповнені, немає неякісних ампул, якісне склеювання, правильність маркування, відсутність дефектів блістера
К 6.3.2	Якість упаковки в коробки	Візуальний	Постійно під час упаковки блістерів в коробки	Відсутність дефектів коробок, по 2 блістери та інструкція в кожній коробці, правильність номера серії і строку придатності
К 6.3.3	Якість групової упаковки	Візуальний	Постійно під час упаковки коробок в	Відсутність дефектів коробок, відпов. номеру серії та терміну

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
			ящики	придатності на груповій етикетці, кількість коробок в ящиках відпов. НД
К 6.3.4	Контроль готової продукції: «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці	Фізичний, фізико-хімічний, мікробіологічний	Кожну серію	Всі показники за МКЯ

Примітка 1.

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

7 АВТОМАТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

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

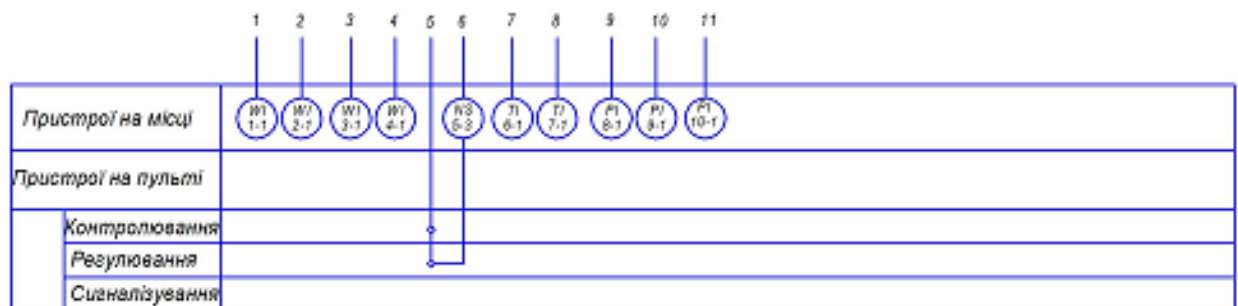


Рисунок 7.1 - Графічне виконання апаратури контролю та регулювання, виконавчих елементів та регулюючих органів.

Специфікація приладів і засобів автоматизації наведена в таблиці 7.1

Таблиця 7.1- Специфікація приладів і засобів автоматизації

Поз.	Найменування параметру	Місце установки	Середовище	Найменування та характеристика приладу	Тип приладу	Кільк.	Виробник
1	2	3	4	5	6	7	8
1-1 2-1 3-1 4-1	вага	за місцем	сировина	ваги		4	
5-1 6-1 7-1	температура	за місцем	сировина	термоперетворювач опору платиновий	ТСП-50М	3	ПБЗ «Луцьк»
5-2				мікропроцесорний процесор типу Реміконт	Р-130	1	ПБЗ «Полтава»

Продовження таблиці 7.2

1	2	3	4	5	6	7	8
5-3		за місцем		підсилювач потужності	У24	1	МЗТА
5-4		за місцем		механізм електричний однооборотний	МЕО У)/64- 0,25-94	4	МЗТА
8-1 9-1 10-1	Тиск	за місцем	стисну те повітря , пара	тензометричний перетворювач тиску	сапфір- 22ДИВ	4	АТ «СП Маном етр» Харків

8 ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ВИРОБНИЦТВА ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ GMP

Одним з основоположних елементів забезпечення якості стерильної продукції є її виробництво відповідно до правил Належної виробничої практики (GMP). Основні принципи і вимоги повинні бути реалізовані в ході технологічного процесу виробництва лікарських засобів для ін'єкцій з метою звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенними речовинами. [24]

Виробничий процес отримання лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці починається з допоміжних робіт з підготовки виробництва (стадія 1), які включають наступні операції:

- санітарна підготовка виробничих приміщень;
- підготовка стерильного вентиляційного повітря;
- підготовка технологічного устаткування та інвентарю;
- підготовка технологічного одягу;
- підготовка персоналу.

Санітарна підготовка виробничих приміщень.

Підготовка виробничих приміщень це є комплекс заходів, який складається з вологого прибирання, дезінфекційної обробки, можливого ультрафіолетового опромінення поверхонь приміщень, виконання яких спрямоване на досягнення відповідного класу чистоти.

Підготовка виробничих приміщень поділяється на щоденну, щотижневу, щомісячну, піврічну та річну.

Підготовку виробничих приміщень проводять в одязі, передбаченому для виробничих приміщень того ж класу чистоти і, при необхідності, в респіраторі. Дезінфекційна обробка виробничих приміщень, в яких не проводиться контроль мікробіологічної чистоти, не обов'язкова.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		82

Підготовку виробничих приміщень проводять відповідно до вимог стандартних робочих процедур підприємства. Процедура підготовки виробничих приміщень повинна пройти валідацію.

Необхідно розробити систему моніторингу чистих приміщень за параметрами мікробіологічної чистоти та кількості аерозольних часток. Періодичність, об'єм та місця контролю повинні бути визначені у відповідності до результатів оцінки ризику. [24]

Підготовка стерильного вентиляційного повітря.

Підготовка повітря проводиться для виключення можливості забруднення сировини, проміжної продукції та готового продукту. Для попередження мікробної контамінації і забруднення механічними частинками при виробництві парентеральних препаратів передбачаються технологічні і санітарні способи підготовки вентиляційного повітря виробничих приміщень:

- видалення механічних домішок та пилу;
- отримання повітря відповідної температури та вологості;
- видалення забруднюючих контамінантів;
- стиснення та транспортування повітря для подолання опору повітропроводів.

Очищення повітря, що подається в приміщення А, В і С класів чистоти, повинне бути триступінчастим. На першому ступені застосовуються чарункові фільтри типу ФЯВ або ФЯМ, на другому - сухі рулонні фільтри типу ФРП, на третьому - чарункові фільтри типу ФЯЛ, ЛАЙК, комбіновані фільтри типу 4 Ф або фільтри типу НЕРА або ULPA. Оптимальною для досягнення необхідного класу чистоти є система розміщення фільтрів, в якій фільтри НЕРА сполучені трубопроводами з центральною системою повітрообміну. [24]

Підготовка технологічного устаткування та інвентарю.

За умовами GMP BOO3, для виробництва стерильних ліків слід вико-

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		83

ристовувати устаткування, яке можна ефективно стерилізувати парою, сухим жаром або іншими способами.

Місткості (реактори), в яких здійснюють приготування розчинів для парентерального застосування, повинні бути скляні, фарфорові, емальовані або із спеціальних сортів сталі, герметично закриватися, бути забезпеченими мішалкою і, у ряді випадків, паронагрівачем. Вони не повинні мати вад, щоб уникнути забруднення розчинів або хімічної дії на них. Всі частини технологічного устаткування, що стикаються з розчинами, повинні бути виготовлені з хімічно стійких матеріалів.

Закриті ємності для вихідних розчинів чи напівпродуктів повинні бути попередньо очищені та простерилізовані; у чистих приміщеннях проводять контроль на наявність частинок у стані спокою, при роботі установок і в процесі виробництва. Застосовують лазерний пристрій для підрахунку частинок. [24]

Підготовка технологічного одягу.

Технологічний одяг персоналу повинен відповідати класу чистоти тієї зони, в якій він працює, і виконувати своє основне призначення – максимально захищати продукт виробництва від частинок.

У приміщеннях класів А, В згідно вимог GMP потрібно носити стерильний брючний костюм або комбінезон, шолом або інший головний убір, бахіли, маску, гумові або пластикові рукавички. Для С класу чистоти – шапочку, брючний костюм, бахіли. Для D класу – халат або брючний костюм, технологічне взуття, шапочку.

Підготовка одягу складається з операцій:

- огляд технологічного одягу;
- прання з вилученням механічних забруднень;
- стерилізація метою забезпечення асептики і стерильності;
- пакування у стерильні пакети для збереження стерильності та збільшення терміну зберігання.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		84

Одяг багаторазового використання, що піддається автоклавуванню, повинен відповідати стандартам GMP та ISO, бути в асортименті для всіх класів чистих приміщень. Повинна бути підтверджена довговічність одягу, високий ступінь захисту від контамінації, комфорт та зручність використання відповідними сертифікатами і деклараціями.

Одноразовий стерильний одяг, який використовують все частіше в останні роки, має в асортименті комбінезони, лабораторні халати, нарукавники, шоломи і бахіли. Бар'єрна тканина з поліпропілену, ламінована поліетиленовою плівкою, представляє собою надійну альтернативу традиційному багаторазовому одягу з бавовни. Одяг має високу міцність і виняткову повітропроникність. [24]

Підготовка персоналу.

Персонал, який безпосередньо зайнятий у виробництві, повинен пройти медичний огляд та отримувати систематичне навчання щодо санітарно-гігієнічних вимог згідно правил GMP, а також дотримуватися правил особистої гігієни. Медогляд проходять при влаштуванні на роботу та щорічно.

Навчання персоналу поділяють на дві групи:

- Навчання на робочому місці (або внутрішньовиробниче): виробничий інструктаж, ротація, направлене придбання досвіду, наставництво, наставництво-супервізія, ситуаційне наставництво, формальне наставництво, неформальне наставництво, коучинг, стажування, використання працівників як асистентів, підготовка у проектних групах;

- Навчання поза робочим місцем (або позавиробничі): лекції, ділові ігри, інсценування, тренінги, метод вирішення практичних ситуацій (кейсів), методи вирішення виробничо-економічних проблем за допомогою моделей, робочі групи, конференції, семінари, круглі столи, дискусії, зустрічі з керівництвом, екскурсії, самостійне навчання.

Існують також методи навчання, які об'єднують аспекти внутрішньовиробничого і позавиробничого навчання. Серед них: емпіричне

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		85

навчання, демонстрація і практика під керівництвом, програмовані курси, навчання дією, навчання за допомогою комп'ютера

Кожен працівник виробничої дільниці повинен бути забезпечений 4 комплектами технологічного одягу. Заміна одягу проводиться щозміни, або частіше у міру забруднення. Працівники, які працюють в «чистих» зонах, перед початком роботи повинні одягти чистий стерильний технологічний одяг, підібрати волосся під шолом або шапочку, зняти з себе прикраси, ретельно вимити руки теплою водою з милом і продезінфікувати їх.

Кожен працівник на підприємстві несе відповідальність за виконання правил особистої гігієни, за стан робочого місця, за виконання технологічних і санітарних вимог на своїй ділянці.

За вимогами GMP персонал, задіяний у виробничому процесі, приступає до роботи після попередньо проведеної санітарної підготовки виробництва і пройшовши санітарно-гігієнічну обробку.

Після проведення санітарної підготовки обладнання та приміщення на обладнання і двері приміщення повинні бути прикріплені ідентифікаційні картки, на яких вказано: «Обладнання очищене, назва та вміст дезрозчину, дата і підпис відповідальної особи».

Перед початком роботи необхідно провести огляд всього устаткування, яке має бути задіяне в технологічному процесі, експлуатацію всього обладнання необхідно вести відповідно до технологічних інструкцій, СОПів або СРМ та інструкцій з техніки безпеки, розроблених та затверджених на підприємстві в установленому порядку.

В процесі роботи все технологічне обладнання також повинне бути марковане відповідними ідентифікаційними картками з вказівкою найменування стадії (операції) процесу або напівпродукту, номеру серії (операції) та дати, прізвища оператора, майстра. [24]

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		86

9 ПЛАН ЦЕХУ З КОМПОНУВАННЯМ ОБЛАДНАННЯ

План цеху виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці на дільниці ТОВ «ФК «Здоров'я» представлено на рис. 9.1.

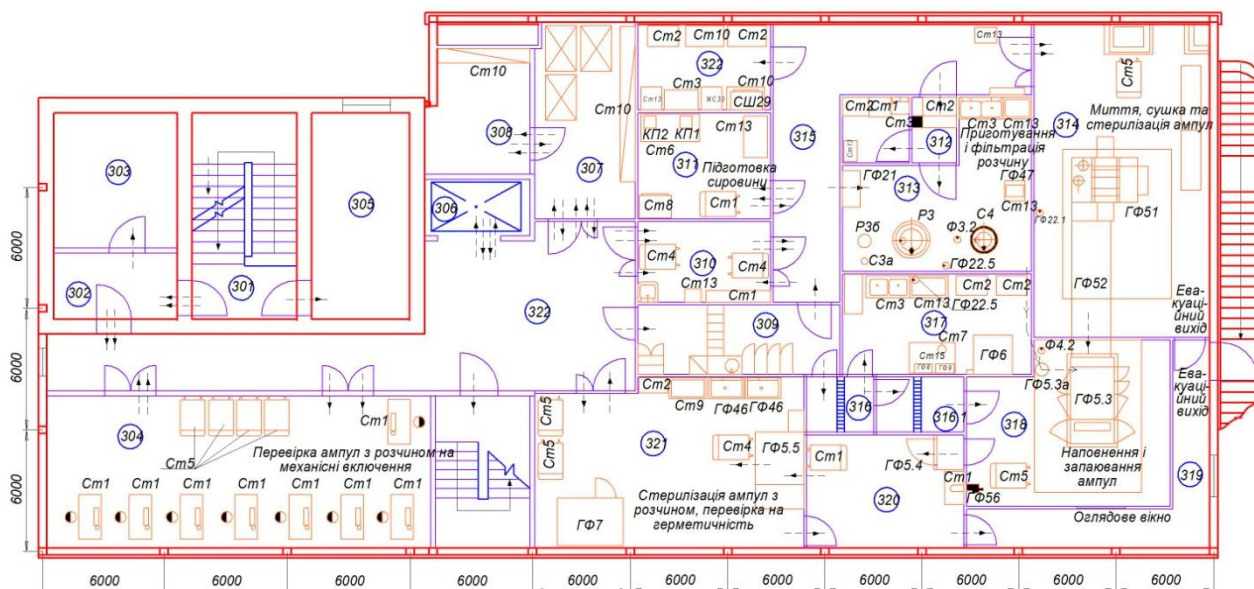


Рисунок 9.1 - План цеху виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл в ампулах № 5х2 у блістері у коробці на дільниці ТОВ «ФК «Здоров'я».

Таблиця 9.2 – Характеристика виробничих приміщень

Назва приміщення	Технологічні блоки	Клас чистоти	Категорія за НАПБ	Клас зон за ПУЕ	Додаткові вимоги
1	2	3	4	5	6
Склад сировини	101	-	Д	П-Па	
Склад пакувальних матеріалів	102	-	Д	П-Па	
Коридор	103	-	Д	П-Па	
Санпропускник	104	-	Д	П-Па	
Жіночий санвузол	105	-	-	-	
Чоловічий санвузол	106	-	-	-	

Продовження таблиці 9.2

1	2	3	4	5	6
Приміщення підготовки персоналу	107	D	Д	П-Па	
Шлюз	108	D	Д	-	
Приміщення підготовки ампул	109	C	Д	П-Па	
Приміщення приготування та фільтрації розчину	110	C	Д	П-Па	
Приміщення наповнення та герметизації ампул	111	B	Д	П-Па	
Стерилізаторна	112	D	-	-	
Приміщення контролю на механічні включення	113	-	Д	П-Па	
Приміщення пакування та маркування	114	-	Д	П-Па	
Карантинний склад	115	-	Д	П-Па	

10 ЕКОНОМІЧНА ЧАСТИНА

Цех з виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я» працює у дві зміни, тривалістю 8 години.

Розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2 мл випускається в ампулах № 5х2 у блістері у коробці.

Об'єм серії – 400 л, 175 000 амп., 17 500 уп. Кількість серій на рік – 12.
Річна кількість коробок - 210000 од. або 1050000 ампул.

Розрахуємо баланс робочого часу обладнання (табл. 10.1).

Таблиця 10.1 - Баланс часу роботи обладнання

Фонд часу роботи обладнання	Мовні позначки	Показники	
		дні	години
Календарний	Φ_k	365	5840
Неробочий час:			
а) вихідні дні	$\Phi_{вих}$	104	1664
б) святкові дні	$\Phi_{свят}$	12	192
Номінальний	Φ_n	249	3984
Зупинки:			
а) на ремонт	$\Phi_{рем}$	10	160
б) з технологічних причин	$\Phi_{тех}$	10	160
Ефективний	Φ_e	229	3664

Виробнича потужність цеху за провідним обладнанням складає:

$$M = 1 \times 460 \times 3664 = 1685440 \text{ пак. /рік.}$$

Оскільки у цеху виробляється ще й інші лікарські засоби, розрахуємо питому вагу випуску «Гентаміцину-Здоров'я» в загальному обсязі продукції цеху:

$$\alpha = \frac{1050000}{1685440} \times 100 = 62 \%$$

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		89

За даними розрахунку, потужність цеху достатня для запланованого обсягу виробництва лікарського засобу.

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 ВПД304ДЛ	1	270 000	270000
Ваги електронні 610 г	1	250 000	250000
Реактор*	1	675000	675000
Установка для фільтрації розчину	1	500000	500000
Збірник фільтрованого розчину	1	750000	750000
Автоматична лінія шприцевого миття ампул з ультразвуком	1	680000	680000
Стерилізаційний тунель	1	450000	450000
Машина наповнення та запайки ампул	1	700000	700000
Стерилізатор	3	210000	630000
Етикетувальна машина	1	125000	125000
Автомат для упаковки ампул	1	350000	350000
Автоматична картонажна машина	1	420000	420000
Усього			8050000

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						90
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

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

№ з/п	Найменування статті	Вартість обладнання, грн
1	2	3
1	Вартість основного обладнання	8050000
1.1	в т. ч. Машина наповнення та запайки ампул	700000
2	Невраховане обладнання	1610000
2.1	в т. ч. Машина наповнення та запайки ампул	140000
3	Всього	9660000
3.1.	в т. ч. Машина наповнення та запайки ампул	840000
4	Будинки та споруди	63537000
5	Всього	73197000

Таким чином, вартість основних засобів після переоснащення цеху складає 73197000 грн., в т.ч. вартість нового обладнання - 9660000 грн. Зміна вартості основних засобів після переоснащення наведена у табл. 10.4.

Таблиця 10.4 - Розрахунок зміни вартості основних засобів після переоснащення

№ з/п	Об'єкт	Вартість, грн		Приріст, грн
		за даними підприємства	за даними проекту	
1	Будівлі і споруди	63537000	63537000	0
2	Обладнання	8820000	9660000	+840000
4	Всього	72357000	73197000	+840000

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

Таблиця 10.5 - Баланс робочого часу робітника

Витрата часу	Умовні позначення	Показники	
		Дні	Години
1	2	3	4
Календарний фонд робочого часу	Φ_K	365	2920
Кількість вихідних днів	$\Phi_{\text{вих}}$	105	840
Кількість святкових днів	$\Phi_{\text{празд}}$	8	64
Кількість неробочих днів	$\Phi_{\text{н.р.}}$	113	904
Номінальний фонд робочого часу	Φ_n	252	2016
Невиходи, які плануються	$\Phi_{\text{нев}}$	35	280
Тарифні відпустки	$\Phi_{\text{отп}}$	24	192
Хвороби	$\Phi_{\text{бол}}$	7,5	60
Декретні відпустки	$\Phi_{\text{отп}}$	2	16
Інші невиходи із дозволу адміністрації	$\Phi_{\text{др}}$	1,5	12
Кількість робочих днів		216	1728
Кількість передсвяткових днів, в які тривалість робочого дня зменшується на одну годину		7	7
Ефективний фонд робочого часу	Φ_e	216	1721

Розрахунок фонду оплати праці робітників цеху.

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

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

Професія	Кількість робітників	Розрахунок тарифної ставки, грн.		Розрахунок фонду оплати праці, грн		
		за год.	за зміну	основна заробіт на плата	додаткова заробітна плата	фонд оплати праці
1	2	3	4	5	6	7
1 Основні робітники						
1.1. Апаратник приготування розчинів	4	46,00	1472	316664	189998,4	506662,4
1.2. Апаратник фільтрування	2	46,00	736	158332	94999,2	253331,2
1.3. Оператор наповнення та запайки	2	46,00	736	158332	94999,2	253331,2
1.4. Стерилізаторник	2	46,00	736	158332	94999,2	253331,2
1.5. Просмотрщик	6	46,00	2208	474996	284997,6	759993,6
1.6. Оператор маркування	2	46,00	736	158332	94999,2	253331,2
1.7. Оператор пакування	2	46,00	736	158332	94999,2	253331,2
1.8. Мойщик ампул	2	45,00	720	154890	92934	247824

Продовження таблиці 10.6.

1	2	3	4	5	6	7
1.7. Майстер зміни	2	57,00	912	196194	117716,4	313910,4
Разом	24		8992	1934404	1160642	3095046
2. Допоміжні робітники:						
2.1 Прибиральник	2	38,00	608	130796	78477,6	209273,6
2.2 Вантажник	1	42,00	336	72282	43369,2	115651,2
2.3 Слюсар КВПіА	2	46,00	736	158332	94999,2	253331,2
2.4. Слюсар-налагоджувальник	1	46,00	368	79166	47499,6	126665,6
Разом	6		2048	440576	264345,6	704921,6
Всього	30		11040	2374980	1424988	3799968

Собівартість лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я» розраховується з урахуванням положень П(с)БО 16 на основі попередніх розрахунків. Розрахунок собівартості наведено в табл. 10.7 та 10.8.

Таблиця 10.7

Розрахунок витрат на сировину та матеріали за серію (17500 уп)

Найменування матеріалу	Од. вимір.	Норма витрат	Ціна за одиницю, грн	Сума, грн
1	2	3	4	5
Сировина та основні матеріали				
Гентаміцину сульфат	кг	20,460	8060	164923

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						94
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

Продовження таблиці 10.7.

1	2	3	4	5
Динатрію едетат	кг	0,406	4760	1932,56
Натрію метабісульфіт	кг	0,421	5000	2105
Всього				168960,6
Допоміжні матеріали				
Ампули 2 мл	шт	188000	0,3	56400
Етикетки	шт	180000	0,2	36000
Інструкції	шт	17600	0,7	12320
Коробки	шт	17600	1	17600
Всього				122320

Таблиця 10.8 - Проектна калькуляція собівартості лікарського засобу
«Гентаміцин-Здоров'я» Калькуляційна одиниця – 1000 уп

№ з/п	Статті витрат	Сума, грн
1	2	3
1	Сировина та основні матеріали	9655,05
2	Допоміжні матеріали	6989,71
3	Транспортно-заготівельні витрати	482,75
	Всього	17127,52
4	Заробітна плата	3145
4.1	Основна заробітна плата	1965
4.2	Додаткова заробітна плата	1180
5	Відрахування на соціальні заходи	213,16
6	Загальновиробничі витрати	2316,95
7	Виробнича собівартість	22802,63
8	Адміністративні витрати	2038,91

Продовження таблиці 10.8.

1	2	3
9	Витрати на збут	324,37
10	Інші операційні витрати	602,41
11	Повна собівартість	25768,32
12	Договірна ціна	43000
13	Рентабельність ,%	67

Порівняльний аналіз собівартості продукції за даними підприємства та проектом наведений у табл. 10.9.

Таблиця 10.9 - Аналіз зміни собівартості лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я»

Статті витрат	За даними підприємства	За даними проекту	Зміна
1. Сировина і матеріали	10704,05	9655,05	-1049
2. Допоміжні матеріали	7411,71	6989,71	-422
3. Транспортно-заготівельні витрати	542	482,75	-59,25
4. Основна і додаткова заробітна плата	3576,9	3145	-431,9
5. Відрахування на заробітну плату	376,35	213,16	-163,19
6. Загальновиробничі витрати	2571,64	2316,95	-254,69
7. Виробнича собівартість	25182,66	22802,63	-2380,03
8. Адміністративні витрати	2459,91	2038,91	-421
9. Витрати на збут	426,97	324,37	-102,6
10 Інші	1038,91	602,41	-436,5
10. Повна собівартість	29108,45	25768,32	-3340,13

З наведених даних видно, що у результаті переоснащення виробництва виробнича собівартість лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я» знизиться на 2380,03 грн., повна собівартість – на 3340,13 грн.

Прибуток після реалізації заходу (переоснащення цеху) складе:

$$(17231,68-13891,55) \times 210 = 701427,3 \text{ грн.}$$

Продуктивність праці дорівнює:

$$B_{\text{п}} = 43000 \times 210 / 30 = 301000 \text{ грн./чол.}$$

$$B_{\text{с}} = 43000 \times 210 / 30 = 301000 \text{ грн./чол.}$$

Строк окупності дорівнює:

$$T = (840000 \times 0,62) / 701427,3 = 0,74 \text{ року}$$

Чистий приведений дохід:

$$NPV = 701427,3 - 840000 \times 0,62 = 180627,3 \text{ грн.}$$

Основні техніко-економічні показники проектного об'єкту наведені в табл. 10.10.

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

№ з/п	Показники	Од. вим.	Діюче виробництво	Проектоване виробництво
1	2	3	4	5
1	Річний випуск	тис. пак. тис. кг.	210000	210000
2	Капітальні витрати, пов'язані з впровадженням техніко-економічних заходів з урахуванням частки продукту	грн.		520800
3	Кількість працюючих:	чол.	30	30
4	- основні робітники	чол.	24	24

Продовження таблиці 10.10.

1	2	3	4	5
5	- допоміжні робітники	чол.	6	6
6	Продуктивність праці	грн/чол.	301000	301000
7	Повна собівартість препарату	грн/тис. кг	29108,45	25768,32
8	Ціна відпускна	грн/тис. кг.	43000	43000
9	Прибуток	грн/тис. кг.	13891,55	17231,68
10	Рентабельність препарату	%	48	67
11	Чистий приведений ефект	грн.	-	180627,3
12	Строк окупності проєктованих заходів	рік	-	0,74

Техніко-економічні розрахунки переоснащення виробництва лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я» свідчать, що:

- чистий приведений дохід складе 180627,3 грн.;
- впровадженні техніко-економічні заходи окупаються через 0,74 року;
- продуктивність праці залишиться незмінною і складатиме 301000 грн./чол.;
- рентабельність продукції підвищиться на 19% .

Згідно цих даних виробництво лікарського засобу «Гентаміцин-Здоров'я» є економічно доцільним.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						98
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ВИСНОВОК

1. Проаналізовано ринок антибіотичних засобів, в тому числі групи аміноглікозидів, зокрема гентаміцину.
2. Проведено огляд застосування антибіотиків, механізмів їх дії, проаналізовано види антибіотиків за характером впливу на бактеріальну клітину та за хімічною структурою, властивості аміноглікозидних антибіотиків, зокрема гентаміцину.
3. Визначено основні продуценти гентаміцину – бактерії роду *Micromonospora*, їх характеристики і умови культивування;
4. Проаналізовано та описано технологічний процес отримання гентаміцину мікробним синтезом.
5. Розглянуто склад лікарського засобу на основі гентаміцину сульфату, основні фізико-хімічні характеристики діючої та допоміжних речовин, показники якості готового продукту.
6. Розроблено технологічну та апаратурну схеми виробництва.
7. Проведено аналіз обладнання для приготування розчину антибіотика, здійснено технологічні, конструктивні та теплові розрахунки.
8. На основі пропозицій ринку запропоновано новий реактор для приготування розчину та обґрунтовано впровадження його в апаратурне оформлення виробничого процесу.
9. Розрахована економічна потужність виробництва, рентабельність продукції. Техніко-економічні розрахунки обґрунтували доцільність удосконалення виробництва та показали, що техніко-економічні заходи окупаються за 0,74 року; продуктивність праці складатиме 301000 грн./чол.; рентабельність продукції підвищиться на 19%, чистий приведений дохід складе 180627,3 грн.

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						99
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

ЛІТЕРАТУРА

1. Ринок антибіотиків в Україні та заходи боротьби з антибіотикорезистентністю // Щоденник «Аптека». - № 16 (1387), 24 Квітня 2023 р. Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/664077>
2. Яковлєва Л. В. Антибіотики групи аміноглікозидів: аналіз фармацевтичного ринку та дослідження обсягів споживання / Яковлєва Л. В., Баглай Т. О., Бердник О. Г. // Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присв. 20-й річн. заснув. Дня фарм. прац. України 19-20 вересня 2019 р. м. Харків. У 2 т. – Т. 1. – с. 170-171.
3. Becker B. Aminoglycoside Antibiotics in the 21st Century / Becker B., Cooper M. A. // CS Chem. Biol. – 2013. – № 8 (1). – P. 105-115. <https://doi.org/10.1021/cb3005116>
4. WHO. WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption: 2016-2018 early implementation. // World Heal. Organ. 2018. С. 128.
5. Kim Y.A. Correlation of Aminoglycoside Consumption and Amikacin- or Gentamicin-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Long-Term Nationwide Analysis: Is Antibiotic Cycling an Effective Policy for Reducing Antimicrobial Resistance? / Kim Y.A., Park Y.S., Youk T., Lee H., Lee K. // Ann. Lab. Med. – 2018. – 38 (2). – P. 176-178. <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.176>
6. «Старі» й «нові» антибіотики проти мультирезистентних грамнегативних збудників: кому, коли і як призначати // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 3 (448), лютий 2019 р. – С 3-7.
7. Огляд антибактеріальних препаратів (За Brian J. Werth.) Медичний огляд Тра 2022 // MSD довідник. Режим доступу: https://www.msdmanuals.com/uk/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/overview-of-antibacterial-drugs#v999966_uk
8. Пилипенко М.М. Застосування антибіотиків на різних етапах лікування вогнепальних поранень ЦНС / М.М. Пилипенко //Медична газета

					162.01.01.00 000 ІІЗ	Арк.
						100
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

«Здоров'я України». – 2022. - № 4. – С. 16-17. Режим доступу:
<https://health-ua.com/article/71181-zastosuvannya-antibiotikv-na-rznh-etapah-lkuvannya-vognepalnih-poranen-tcns>

9. Антибіотики. Вікіпедія — вільна енциклопедія. Режим доступу:
<https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B1%D1%96%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B8>
10. Аміноглікозиди (За Brian J. Werth.) Медичний огляд Тра 2022 // MSD довідник. Режим доступу: <https://www.msdmanuals.com/uk/professional/infectious-diseases/bacteria-and-antibacterial-drugs/aminoglycosides>
11. Judy Howell. Аміноглікозиди: класифікація, ефекти, показання, протипоказання. Дата оновлення: 22 Травень 2023. Режим доступу:
<https://uk.warbletoncouncil.org/aminoglucosidos-7431>
12. Фармакологія : підручник для студ. мед. ф-тів / Чекман І. С., Горчакова Н. О., Казак Л. І. [та ін.] ; за ред. проф. І. С. Чекмана. – Вид. 4-те. – Вінниця : Нова Книга, 2017. – 784 с.
13. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 2. - 724 с.
14. Almeida J.M.S. Determination of gentamicin sulfate by batch-injection amperometry after solid-phase extraction using a kanamycin-template imprinted polymer / Joseany M.S. Almeida, Carlos A.T. Toloza, Bárbara S. Machado, Andrea R. da Silva, Ricardo Q. Aucelio // Microchemical Journal. March 2019. - Volume 145. – P. 187-195.
15. Wei, Z., Shi, X., Lian, R., Wang, W., Hong, W., & Guo, S. (2019). Exclusive Production of Gentamicin C1a from *Micromonospora purpurea* by Metabolic Engineering. /Antibiotics (Basel, Switzerland), 8(4), 267.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics8040267>

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		101

- 16.Li S., Guo J., Reva A., Huang F., Xiong B., Liu Y., Deng Z., Leadlay P.F., Sun Y. Methyltransferases of gentamicin biosynthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2018;115:1340–1345. doi: 10.1073/pnas.1711603115.
- 17.Hifnawy M.S. The genus *Micromonospora* as a model microorganism for bioactive natural product discovery / Mohamed S. Hifnawy, Mohamed M. Fouda, Ahmed M. Sayed, Rabab Mohammed et al. // RSC Adv. – 2020. - № 10. – P. 20939-20959.
- 18.Escalante L. Carbon catabolite regulation of gentamicin formation / Laura, Rina Gonzalez, Ana-Maria Obregon, Sergio Sanchez // THE Journal of Antibiotics. – 1991. - Vol.45, No.4. – P. 465-469.
- 19.Краснопольский Ю. М. Фармацевтическая биотехнология: Производство биологически активных веществ: учеб. пособие: в 2 ч. – Ч. I / Ю. М. Краснопольский, Н. Ф. Клещев. – Харьков: НТУ «ХПИ», 2012. – 304 с.
- 20.Raju Ch. A. I. Optimization of media composition for the production of gentamycin by *Micromonospora echinospora* MTCC 708 using Response Surface Methodology / Ch. A. I. Raju, Ch. V. Satya, C. Chaman Mehta, N. M. Yugandhar, S. Subba Rao // International Journal of Modern Engineering Research (IJMER). - May-June 2012. - Vol.2, Issue.3. – P. 1267-1272.
21. ГЕНТАМІЦИН-ЗДОРОВ'Я. Державний реєстр лікарських засобів України. Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=1050154EC8762779C2258609003000C3>
- 22.Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с.
- 23.Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 3. — 732 с.

24. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / розроб.: ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України». Затв. наказ МОЗУ від 16 лютого 2009 р. № 95. - Вид. офіц. – Київ : МОЗ України, 2020. – 356 с. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1023282-20#Text> (дата звернення 10.02.2023). – Назва з екрана.

25. Аміноглікозиди. Сайт doctorthinking.org. Режим доступу: <https://doctorthinking.org/2021/05/aminoglycosides/>

26. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація [Електронний ресурс] : настанова 42-01-2003 / розроб.: М. О. Ляпунов [та ін.]. – Затв. наказом МОЗУ від 13 березня 2003 р. № 107. – Вид. офіц. – Київ : МОЗ України, 2003. – 48 с. – Режим доступу: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/12/11>. (дата звернення 10.02.2023). – Назва з екрана

					162.01.01.00 000 ПЗ	Арк.
						103
Змн.	Арк.	№ докум.	Підпис	Дата		

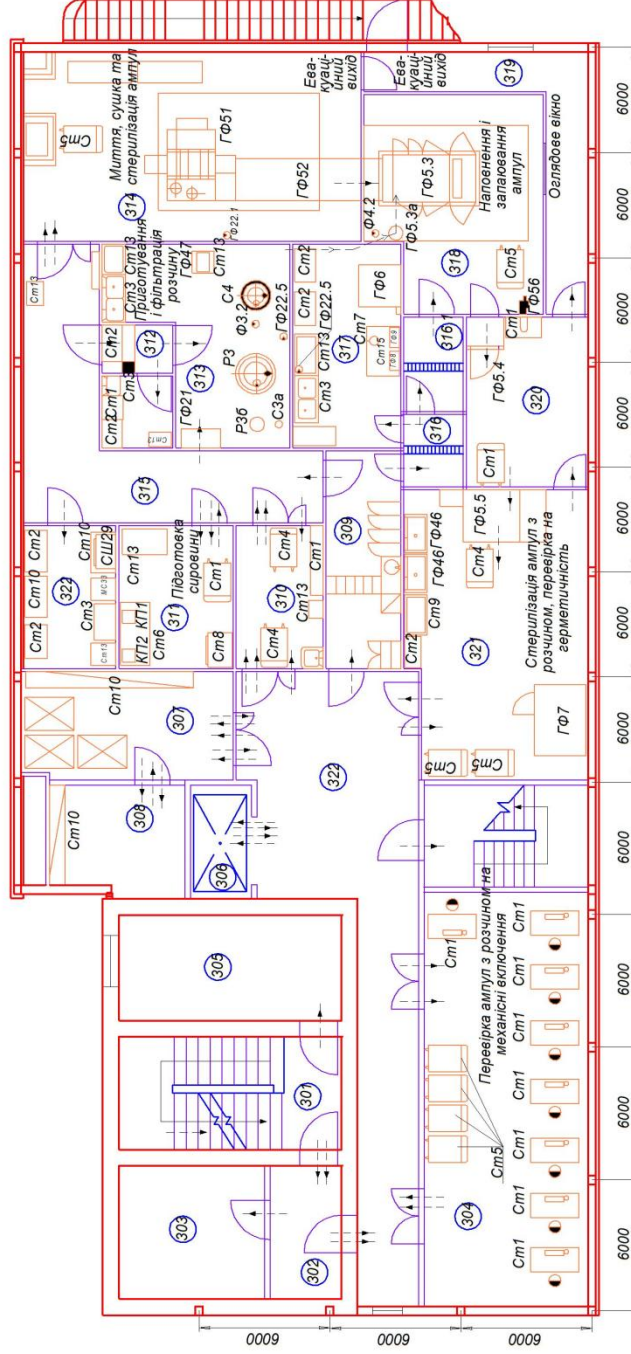
ДОДАТКИ

Таблица умовних позначень

Умовні позначення	Найменування
Примітка	
01 —	Вода для ін'єкцій
02 —	Вода очищена
03 —	Газ
04 —	Пара
05 —	Стисле повітря
06 —	Каналізація
B3 —	Вентиль запірний

Умовне позначення	Найменування потоку
буквне	Потік персонала
Графічне	Матеріальний потік

Назва на підприємства	Експлікація приміщень	Категорія
301 Санітопункт	Найменування	Д
302 Кімната персоналу		Д
303 Кімната персоналу		Д
304 Проміщення перевірки амбул		Д
305 Прішчення підготовки персоналу		Д
306 Вантажний ліфт		-
307 Склад пакувальних матеріалів		Д
308 Шлюз		Д
309 Прішчення підготовки силовини		Д
310 Прішчення підготовки силовини		Д
311 Прішчення підготовки силовини		Д
312 Прішчення фільтрації		Д
313 Прішчення підготовки розчину		Д
314 Прішчення миття, сушки та стерилізації амбул		Д
315 Коридор		-
316 Шлюз		Д
317 Кімната перевірки		Д
318 Прішчення нагонування па		Д
319 Коридор	запасована амбул	-
320 Стерилізаторна		Д
321 Прішчення стерилізації амбул		Д
322 Коридор		-



Зона	Поз.	Поміщення	Перелік вивчених схем	М ₁	Прийма
	3.1, 3.2	Ємність для завантаження		2	
	4.1, 4.2	ВВґи		3	
	Р6	Ректор		1	
	Ф7	Установка для фільтрації розчину		1	
	3.8	Збірник фільтрованого розчину		1	
	ГФ9	Автоматична лінійна шпигувальна		1	
	МТГ	Ампуль з ульразвуком		1	
	СШ 10	Стерилізаційний тунель		1	
	ГФ 11	Машинна наповнення та заправки		1	
	ГФ 12	Ампуль		3	
	ГФ 13	Стерилізатор		3	
	ГФ 13	Система контролю за рівнем		5	
	ГФ 14	Електропідігрівальна ванна для ампуль		1	
	ГФ 15	Автомат для укладки ампуль в		1	
	ГФ 16	Автоматично-одноосередковий укладувальний		1	
	ГФ 16	Автоматична катодна машина		3	
	ГФ 17	Сист. для сушіння/укладання		3	

[illegible]

ШЛЯХИ ОТРИМАННЯ НАДПРОДУЦЕНТІВ ГЕНТАМІЦИНУ

Алпаш Д.І.

Науковий керівник: Дзінський Н.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

begunoval203@gmail.com

Вступ. Гентаміцин – це потужний аміноглікозидний антибіотик широкого спектру дії, який має високу ефективність та невисоку вартість, що робить його досить популярним у багатьох країнах. Для забезпечення потреб медицини в цьому антибіотику є актуальним збільшення обсягів виробництва лікарських засобів на основі гентаміцину сульфату, що неможливе без вдосконалення технології та створення високопродуктивних промислових штамів продуцентів гентаміцину.

Мета дослідження. Провести аналіз методів створення високопродуктивних продуцентів антибіотика гентаміцину для подальшого вибору найбільш перспективного для промислового застосування.

Матеріали та методи. При проведенні опрацювання інформації з наукових публікацій та інших джерел використовували методи скринінгу даних, їх систематизації та порівняльного аналізу, формулювання висновків.

Результати дослідження. Мікроорганізми, виділені з природних джерел, мають невисоку антибіотичну активність. У процесі тривалої селекції та відбору вони стають надпродуцентами. Для отримання штамів-надпродуцентів застосовують такі методи: 1) природний добір; 2) індукований мутагенез і поступовий відбір найбільш активних форм продуцентів; 3) генно-інженерні маніпуляції.

Продукуються гентаміцин актиноміцетами роду *Micromonospora*, який складається в основному з ґрунтових бактерій та налічує 32 види. З них відомі як промислові штами двох видів – *M. purpurea* та *M. echinospora*.

Для отримання промислових штамів застосовують штучний добір із застосуванням фізичних та хімічних мутагенів. Такий добір дає можливість отримати штами із покращеними властивостями: більшою стійкістю до несприятливих факторів та підвищеним рівнем синтезу цільового продукту.

Надпродуцент *M. purpurea* ATCC 15838 був отриманий з використанням УФ-випромінювання, яке є достатньо дешевим та безпечним мутагеном з хорошим мутагенним ефектом.

Штам *M. echinospora* EtBr-22 був отриманий шляхом мутації при обробці хімічним мутагеном EtBr (бромистий етаній) і MNNG (1-метил-3-нітро-1-нітрозогuanідин). Продуктивність його досягає 1,34 г/л, що в 1,53 рази вище, ніж у батьківського штаму.

Застосування різних стресових умов, таких як тепловий шок, голодування, етанол і високі концентрації NaCl під час бродіння також виявилися ефективними для збільшення виробництва гентаміцину.

Штам *Micromonospora purpurea* var *vilacea* отримують за допомогою мутагенних факторів і селективного фону.

В останні роки такі методи застосовуються все рідше через свою складність проведення та відносно невисоку ефективність.

Отриманий штам надсинтетика *M. echinospora*, який синтезує 1,02 г/л гентаміцину, що майже на 50% вище ніж у продуцентів аналогічного спектру, зокрема споріднених мікроміцетів.

Таким результатом по синтезу продукту був досягнутий шляхом генетичної модифікації продуцента, оптимізації живильного середовища, а також параметрів культивування.

Одним з нових напрямів в отриманні антибіотиків є мутасинтез. На першому етапі генетики одержують із продуцентів мутанти, які для утворення антибіотиків вимагають специфічних попередників. Хіміки синтезують різноманітні аналоги фрагментів молекули антибіотика. У результаті утворюються так звані «мутасинтетичні антибіотики». Мутасинтез у сфері аміноглікозидів дає розширення можливостей їх модифікацій, наприклад, варіювання структури найбільш консервативної частини молекули цих антибіотиків – аміноциклітолу. Так отримані мутанти різних штампів *Streptomyces*, *Micromonospora*, *Bacillus*, не здатні його продукувати, але здатні його включати до складу молекули. Це дало змогу виділити десятки мутасинтетичних похідних неомицину, гентаміцину, бутірозику та ін.

Висновки. На основі проведеного огляду даних літератури не можна сказати, що зараз традиційні підходи в селекції продуцентів антибіотиків (мутагенез і тривалий ступінчастий відбір) висчерпали себе повністю, але вони поступово витісняються генно-інженерними методами, а також принципово новим методом – методом мутасинтезу.

СУЧАСНІ МЕТОДИ ТА МЕТОДИКИ ЗАГОТІВКИ ТА ОБСТЕЖЕННЯ ДОНОРСЬКОЇ КРОВІ ТА ЇЇ КОМПОНЕНТІВ У ХАРКІВСЬКОМУ ОБЛАСНОМУ ЦЕНТРІ СЛУЖБИ КРОВІ

Ермакова О.А.^{1,2}

Науковий керівник: Калюжний О.С.¹

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²Харківський обласний центр служби крові, Харків, Україна

ermakovaalena2011@gmail.com

Вступ. Кров, її компоненти і препарати є надзвичайно важливими лікарськими засобами, які широко застосовуються в різних галузях медицини – імунології, гематології, неврології, ревматології, пульмонології та ін. Проблемам виробництва та забезпечення препаратами крові в світі приділяється особлива увага, зокрема в Україні прийнята низка нормативних документів, що регламентує цю галузь, та функціонують служби крові, метою яких є заготівля цільної крові, плазми і тромбоцитної маси.

Мета дослідження. Знайомство із Харківським обласним центром служби крові, методами та методиками заготівлі та обстеження донорської крові та її компонентів.

Матеріали та методи. Аналіз шляху компонентів від донора до реципієнта у Харківському обласному центрі служби крові.

Результати дослідження. Кров людини містить велику кількість білків плазми крові, які є вагомим категорією на фармацевтичному ринку. Препарати з плазми крові отримують за допомогою поділу білків плазми методом фракціонування. З плазми виділяють інші компоненти, які застосовують у медичній практиці. Лікарські засоби, отримані з плазми, такі як імуноглобуліни та фактори згортання, мають особливе значення для профілактики та лікування пацієнтів із порушеннями, що спричиняють кровотечі, імунною недостатністю, аутоімунні та запальні захворювання, різноманітні порушення згортання крові тощо.

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

Діані АХПАШ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

1. Тема кваліфікаційної роботи Удосконалення виробництва розчину
гентаміцину сульфату 4 % для ін'єкцій в ампулах

керівник кваліфікаційної роботи Наталія ДВІНСЬКИХ, к.фарм. н., с.н.с.

(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 –
лікарський засіб «Гентаміцин-Здоров'я», розчин для ін'єкцій 40 мг/мл по 2
мл в ампулах, основний апарат – Реактор для приготування розчину модель
РХПУ 0101-0,4, річний випуск – 12 серій, розмір серії 175 тис. 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,
поверховий 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 УЯЗФ	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	15 червня 2023	Виконано

Здобувач вищої освіти

(підпис)

Діана АХПАШ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Керівник кваліфікаційної роботи

(підпис)

Наталія ДВІНСЬКИХ

(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
Ахпаш Діана Іллівна	Удосконалення виробництва розчину гентаміцину сульфату 4 % для ін'єкцій в ампулах	Improvement of production of gentamicin sulfate 4% solution for injections in ampoules	Доцент закладу вищої освіти кафедри біотехнології, с.н.с., доцент Двінських Н.В.	Доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н, доцент Сайко І.В.

В.о. ректора

Вікторія КУЗНЄЦОВА

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**

№ 115091 від «7 » червня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Ахпаш Діани, 4 курсу, _____ групи, спеціальності 162 Біотехнології та біоінженерія , на тему: «УДОСКОНАЛЕННЯ ВИРОБНИЦТВА РОЗЧИНУ ГЕНТАМЦИНУ СУЛЬФАТУ 4 % ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ В АМПУЛАХ», 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

5%

15%

ВІДГУК

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

Діани АХПАШ
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

на тему: Удосконалення виробництва розчину гентаміцину сульфату 4 % для ін'єкцій в ампулах

Актуальність теми. Аміноглікозиди відомі лікарям та науковцям більше 70 років. Такий успіх на ринку і тривале використання можна пояснити високою клінічною ефективністю, відносно низькою вартістю, швидким дозозалежним ефектом, синергізмом із антибіотиками групи β -лактамів. Незважаючи на те, що за останні десятиріччя з'явилася велика кількість нових, більш ефективних антибіотиків, лікарі знову повернулись до аміноглікозидів, що діють навіть на ізоляти з розширеною резистентністю, та застосовують їх у межах комбінованого лікування майже з усіма класами антибіотиків. Отже, тема роботи – удосконалення виробництва ін'єкційного лікарського засобу – розчину гентаміцину 4% є актуальною.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість У роботі запропоноване удосконалення виробництва розчину гентаміцину сульфату 4 % для ін'єкцій в ампулах на стадії приготування розчину, спрямоване на збільшення розміру серії, підвищення рівню автоматизації, зменшення втрат робочого часу та отримання напівпродукту кращої якості. Окрім збільшення продуктивності технологічного процесу, ця заміна дозволить зекономити електроенергію, виробничий час, підвищити рентабельність продукції. Доцільність заміни підтверджено техніко-економічними розрахунками.

Оцінка роботи У роботі розглянуті всі необхідні розділи: маркетингові дослідження, аналітичний огляд, опис технологічного процесу; представлені технологічні розрахунки: матеріального балансу, основного та допоміжного обладнання, запропонованого реактора для приготування розчину; за всіма вимогами виконанні необхідні креслення: біологічної та технологічної схем, апаратурної схеми, плану цеху, загального вигляду реактора моделі РХПУ 0101-0,4.

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

Керівник

(підпис)

Наталія ДВІНСЬКИХ

(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

« 16 » червня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу _____
Діани АХПАШ
(Ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

на тему Удосконалення виробництва розчину гентаміцину сульфату 4 % для ін'єкцій в ампулах

Актуальність теми. Оцінка історії та сьогодення застосування аміноглікозидних антибіотиків свідчить про те, що ця група антимікробних засобів залишається затребуваною, а гентаміцин є одним з найчастіше призначуваних протимікробних препаратів у всьому світі через його високу антимікробну ефективність, широку доступність і низьку вартість. Сучасні дані обумовлюють перспективи гентаміцину на «друге» життя, як учасника поєднаної антибіотикотерапії. Це дозволяє вважати раціоналізацію виробництва препаратів на основі гентаміцину доцільним.

Теоретичний рівень роботи У роботі на достатньо високому теоретичному рівні розглянуто ринок та застосування антибіотичних засобів, в тому числі групи аміноглікозидів, зокрема гентаміцину, проаналізовано характеристики продуцентів гентаміцину – бактерій роду *Micromonospora*, технологічний процес отримання субстанції гентаміцину мікробним синтезом, розглянуто особливості організації виробництва гентаміцину сульфату у вигляді розчину для ін'єкцій згідно правил GMP.

Пропозиції автора з теми дослідження У роботі запропоновано удосконалити апаратурне оформлення операції приготування розчину гентаміцину шляхом заміни наявного на дільниці реактора на новий сучасний реактор більшого об'єму, який сконструйований для використання на фармацевтичних виробництвах з дотриманням вимог GMP. Це обладнання дозволяє збільшити розмір серії, отримувати напівпродукт більш високої якості через кращу керованість процесом, високий рівень автоматизації, та безумовну відповідність високим вимогам до організації виробництва стерильних лікарських засобів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Запропоноване удосконалення апаратурного забезпечення дільниці з виготовлення ін'єкційних лікарських форм на операції приготування розчину гентаміцину дозволяє збільшити обсяг виробництва актуального лікарського засобу, отримати якісний антибіотичний препарат. Впроваджене переоснащення сприятиме підвищенню продуктивності та економічності виробництва та забезпеченню потреб охорони здоров'я для ефективної терапії інфекційних захворювань.

Недоліки роботи Деякі розділи мають надлишковий об'єм, наявні деякі пунктуаційні помилки.

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

Рецензент _____
(підпис)

доцент Ірина САЙКО
(вчене звання, Ім'я, ПРИЗВИЩЕ)

«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 Діану АХПАШ з доповіддю на тему «Удосконалення виробництва розчину гентаміцину сульфату 4 % для ін'єкцій в ампулах» (керівник доцент закладу вищої освіти Наталія ДВІНСЬКИХ).

УХВАЛИЛИ:

Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу.

Голова

завідувачка кафедри,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Наталя ХОХЛЕНКОВА

(підпис)

Секретар

асистент закладу вищої освіти _____ Аліна СОЛОВЙОВА
(підпис)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Діана АХПАШ
(Ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 16 Хімічна інженерія та біоінженерія

спеціальністю 162 Біотехнології та біоінженерія

Освітньою програмою Біотехнологія

на тему: «Удосконалення виробництва розчину гентаміцину сульфату 4 % для ін'єкцій в ампулах»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ Наталія ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Діана АХПАШ рекомендується до захисту в Екзаменаційну комісію з кваліфікаційною роботою на тему: «Удосконалення виробництва розчину гентаміцину сульфату 4 % для ін'єкцій в ампулах».

Керівник кваліфікаційної роботи _____ Наталія ДВІНСЬКИХ

« 16 » червня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувачка кафедри біотехнології _____ Наталя ХОХЛЕНКОВА

« 19 » червня 2023 р.

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії
«21» червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

кандидат сільськогосподарських наук

_____ / Олена ЦЕРБАК /