

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА МАЗІ «ДАЛМАКСІН» НА
ТОВ «ФК «ЗДОРОВ'Я», М. ХАРКІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи ТФПм19(4,63)дв
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Вікторія БУРДУН

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів, к.фарм.н., доцент
Євген БЕЗРУКАВИЙ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової фармації та економіки ІПКСФ, к.фарм.н.,
доцент В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі обґрунтовано доцільність організації виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я». Проведено вибір і розрахунок основного та допоміжного обладнання, яке розміщено у запропонованому плані виробничих приміщень. Розроблено технологічну і апаратурну схеми виробництва. Відповідними розрахунками підтверджено доцільність упровадження у виробництво даного препарату.

Робота складається з наступних частин: вступ, аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідація та контроль якості готової продукції, опис технологічного процесу, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 66 сторінок, містить таблиць 18, рисунки 4, джерел літератури 31.

Ключові слова: мазь, далмаксін, тіотриазолін, технологічний процес, валідація, вимоги GMP, готова продукція.

ANNOTATION

In the qualification work, the expediency of organizing the production of "Dalmaksin" ointment at FC "Zdorovya" LLC is substantiated. The selection and calculation of the main and auxiliary equipment, which is placed in the proposed plan of the production premises, has been carried out. Technological and hardware production schemes have been developed. Appropriate calculations confirmed the expediency of introducing this drug into production.

The work consists of the following parts: introduction, analytical review, technological calculations, production recipe, characteristics of the production site, validation and quality control of finished products, description of the technological process, a list of used literary sources, the total volume of the work is 66 pages, contains 18 tables, 4 figures, sources of literature 31.

Key words: ointment, dalmaxin, thiotriazoline, technological process, validation, GMP requirements, finished products.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД	7
2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ.....	20
2.1. Розрахунок матеріального балансу серії	20
2.2. Визначення і розрахунок обладнання	23
2.3 Розрахунок електроенергії, води очищеної, стислого повітря, інертного газу	28
2.4. Характеристика основного апарату	29
3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	32
3.1. Характеристика готової продукції	32
3.2. Схема виробництва	34
3.3 Короткий опис технології одержання мазі	35
3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва.....	35
3.5 Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу	37
3.6 Контроль сировини, яка використовується у виробництві.....	38
3.7 Підготовка приміщень до роботи	40
3.8 Підготовка обладнання та його очистка після роботи	42
4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ.....	44
5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ	53
6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	58
ВИСНОВОК.....	66
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	67

ВСТУП

Накопичений практичний досвід у галузі хірургії, який впливає з теоретичних та практичних аспектів лікування ран, підтверджує, що навіть найбільш ефективні медичні засоби можуть втрачати свою активність та призводити до неочікуваних побічних ефектів під час їх застосування. Наприклад, широке використання антибіотиків, які колись викликали захоплення своєю ефективністю у лікуванні гнійних хірургічних інфекцій у період післявоєнного відновлення до 60-70 років, призвело до виникнення ряду складних питань. Їхні мутагенні властивості вплинули на патогенну мікрофлору, спричинивши зміни як в етіологічній структурі гнійної хірургічної інфекції, так і в біологічних характеристиках мікробної клітини, що призвело до появи антибіотикорезистентних штамів. В результаті цих змін спостерігається прогресуюче зниження ефективності антибіотикотерапії на тлі зростаючої алергічної реакції серед населення.

Не менш важливою причиною, що ускладнює ситуацію в сучасній гнійній хірургії, слід рахувати несприятливі зміни імунобіологічної реактивності мікроорганізму, що відмічаються останніми роками, під дією як ушкоджувальних чинників загальнотехнічного характеру (забруднення довкілля, «хімізація» способу життя, іонізуюче опромінення і т.п.), так і чисто медичного характеру (гемотрансфузії, введення вакцин, сироваток, застосування антибіотиків, стероїдних гормонів і т. д.). Ці причини визначають спостережуване повсюдне збільшення числа хворих з гнійно-запальними захворюваннями і післяопераційними гнійними ускладненнями, а також погіршення результатів їх лікування.

Сьогодні 35-40% хворих хірургічного профілю складають пацієнти з гнійно-запальними захворюваннями; післяопераційні гнійні ускладнення розвиваються в середньому у 30% хворих (від 2 до 70% - залежно від характеру захворювання); у загальній структурі летальності в хірургічному стаціонарі кількість смертних випадків у зв'язку з інфекційними ускладненнями досягає

42-60%.

Серед об'єктивних причин недостатньої ефективності існуючих препаратів, використовуваних для місцевого лікування гнійних ран, головною є однонаправленість їх дії: гіпертонічний розчин має тільки дегідратуючий ефект, протеолітичні ферменти тільки некролітичний, розчин діоксидину - тільки антимікробний.

Сучасний рівень теоретичних і практичних досягнень загальнобіологічних, медичних і технічних наук дозволяє з нових позицій підійти до вирішення проблеми підвищення ефективності місцевого медикаментозного лікування ран.

Виходячи із складного патогенезу ранового процесу з урахуванням його фази, а також характеру збудника і його чутливості до лікарських препаратів, потрібний диференційований підхід до вибирання лікарських засобів для місцевого лікування ран. Своєю лікувальною дією препарат, що призначається, повинен відповідати фазі ранового процесу: вимоги до препарату для лікування в першій (гнійно-некротичній) його фазі принципово відмінні від вимог до препарату для місцевого лікування ран в другій фазі ранового процесу (захисти від вторинної інфекції, стимуляція репаративних процесів) з метою швидкого загоєння, за свідченнями - можливість раннього закриття шляхом накладення швів або аутодермопластики.

Слід підкреслити, що мазі є найбільш зручними для місцевого лікування ран лікарською формою, яка має ряд переваг перед іншими лікарськими формами. У мазі, наприклад, можна вводити різні гідрофільні і ліпофільні лікарські препарати, регулювати за рахунок складу основи вивільнення і біодоступність лікарських речовин, управляючи ефективністю і нешкідливістю препаратів. Велика кількість варіантів складу основ дозволяє розробити комбіновані препарати, що враховують основні особливості ранового процесу. У цій лікарській формі закладена можливість постійного удосконалення як самих лікарських препаратів, так і методів лікування хворих.

Отже, метою даної кваліфікаційної роботи є організація виробництва та підбір високоефективного обладнання, що дозволить виробляти мазь «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я» і отримувати препарат високої якості при створенні сучасних умов виробництва згідно з вимогами GMP.

1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1. Перспективи використання мазі «Далмаксін» як лікарського засобу

Об'єктом даної кваліфікаційної роботи є мазь «Далмаксін», до складу якої входить активний фармацевтичний інгредієнт – тіотриазолін.

Тіотриазолін (лат. Thiotriazolinum) — синтетична лікарська речовина, що застосовується як кардіопротектор та гепатопротектор, та має антиоксидантну, мембраностабілізуючу, антиішемічну, антиаритмічну, імуномодулюючу, протівірусну та регенеративну дію. Тіотриазолін є першим оригінальним лікарським препаратом, створеним ученими України, та запровадженим у широку клінічну практику [10].

Початок розробки лікарського засобу «тіотриазолін» сягає 80-х років минулого століття, коли на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького медичного інституту під керівництвом професора Мазура Івана Антоновича проводились синтез та дослідження нових хімічних сполук. У 1986 році серед цих речовин для подальших досліджень було відібрано сполуку під початковою назвою E8252 (по хімічному складу морфоліній 5-метил-1,2,4-тріазолін-5-тіоацетат), яка у подальшому і отримала назву тіотриазолін. На початкових стадіях досліджувались фармакологічні властивості, токсичність, мутагенність та канцерогенність нової сполуки. Загальнотоксична дія тіотриазоліну досліджувалась із 1989 до 1991 року згідно вимог Фармакологічного Комітету Міністерства охорони здоров'я СРСР, у тому числі у клініках Військово-медичної академії імені С. М. Кірова та московському НДІ геронтології. Друга стадія клінічних досліджень тіотриазоліну проведена у 1993 році на клінічних базах вищих медичних навчальних закладів та науково-дослідних інститутів Києва, Харкова, Донецька та Запоріжжя; та закінчилась наданням дозволу до клінічного застосування тіотриазоліну Фармакологічним комітетом МОЗ України у 1994 році [10].

«Далмаксін» - препарат, що володіє вираженим мембраностабілізуючим, антиоксидантним і репаративним ефектом. Тіотриазолін гальмує перекисне окислення ліпідів, захищає клітини від негативного впливу вільних радикалів, стимулює регенерацію тканин і процеси епітелізації, а також трохи зменшує інтенсивність запального процесу, попереджує пошкодження та загибель гепатоцитів; зменшує жирову інфільтрацію та поширення некрозу печінки; активує процеси регенерації гепатоцитів та нормалізує у них білковий, вуглеводний, ліпідний та пігментний обмін; прискорює виділення жовчі та покращує її хімічний склад. Тіотриазолін активує антиоксидантну систему та переводить вільні радикали кисню у неактивний стан, що допомагає зберегти резерви неферментативного антиоксиданту — токоферолу. Препарат підвищує компенсаторну активацію анаеробного гліколізу та зменшує пригнічення процесів окислення у циклі Кребса зі збереженням резервів АТФ [10].

Тіотриазолін також має мембраностабілізуючі властивості. Ці властивості препарату застосовуються при розвитку у хворих запальних та імунологічних реакцій, оскільки проходить стабілізація мембран базофілів, лаброцитів та еозинофілів; що обмежує викид біогенних амінів (гістаміну, серотоніну) у кров'яне русло. Окрім цього, тіотриазолін має здатність до стабілізації мембран інших клітин, зокрема гепатоцитів, що зменшує прояви цитолітичного синдрому при ураженнях печінки. Тіотриазолін має також антиішемічні властивості, що полягає у активації антиоксидантної системи та гальмуванні процесу окислення ліпідів в уражених ділянках міокарду, знижує чутливість серцевого м'яза до дії катехоламінів, зменшує пригнічення скоротливої активності міокарду та зменшує розміри зони некрозу та ішемії. Окрім цього, препарат покращує реологічні властивості крові за рахунок активації фібринолітичної системи та покращення мікроциркуляції в тканинах. Препарат має також антиаритмічні властивості, які спостерігалися при застосуванні лікарського засобу як у дорослих, так і у дітей. Тіотриазолін має також протизапальні, імуномодуючі та анаболічні властивості [10]. При

дослідженнях виявлено також протівірусні властивості препарату по відношенню до вірусів гепатиту В та гепатиту С. Поки що протівірусна активність препарату є маловивченою та пов'язується із імуномодуючими властивостями лікарського засобу [10]. Тіотриазолін також попереджує розвиток церебральної вазоділятації, що попереджує збільшення локального коркового та сумарного мозкового кровообігу; зменшує явища астенії, парезів, афазії та покращує відновлення пам'яті та інших проявів вищих психічних функцій. Тіотриазолін також стимулює репаративні процеси при місцевому застосуванні при захворюваннях очей, шкіри та слизової оболонки ротової порожнини, сечостатевої системи, прямої та сигмовидної кишки.

При нанесенні на шкірні покриви тіотриазолін практично не абсорбується в системний кровотік. При нанесенні на слизові оболонки можлива системна абсорбція тіотриазоліну, при цьому пікова концентрація активного компонента в плазмі відзначається через 1,5 години після нанесення мазі [10].

«Далмаксін» мазь призначають пацієнтам з ранами, які довго не загоюються (при зниженні швидкості процесів грануляції та епітелізації), трофічних виразках, а також пролежнях.

«Далмаксін» може застосовуватися в комплексній терапії пацієнтів, які страждають на псоріаз.

У стоматологічній практиці мазь «Далмаксін» може бути призначена при запально-дистрофічних формах пародонтиту, а також виразкових ураженнях ясен і слизової оболонки рота [10].

1.2. Маркетингові дослідження

Мазь «Далмаксін» має анаболічну активність, нормалізує нуклеїновий обмін, прискорює процеси клітинної регенерації в ранах, прискорює зростання грануляційної тканини і епітелізацію. При місцевому нанесенні на рану виявляє фотопротекторну властивість. Як епітелізуючий засіб застосовується

при: ранах, опіках, фотодерматозах, дерматитах, пролежнях, попірлості, абсцесах, фурункулах.

Протипоказаннями до застосування мазі є підвищена чутливість до препарату, надлишкові грануляції.

Побічна дія мазі спостерігається вкрай рідко і проявляється у вигляді гіперемії та свербіжу.

Виходячи з фармакологічних властивостей препарату, можна судити про його використання серед різних груп населення. Широкий спектр дії мазі «Далмаксін» дозволяє використовувати її як дітям (від 5 років), так і дорослим різних соціальних груп: 5-10 років - 5%; 10-20 - 10%; 20-25 - 10%; 25-35 - 15%; 35-50 - 20%; 50-60 - 30%; 60 і більше - 10%.

За даними маркетингового дослідження попит на даний препарат залежить від якості (фармакологічний ефект), безпеки, ціни, фірми - виробника.

В даний час кількість факторів, що негативно впливають на організм людини, різко збільшилася. Серед них виділяють: стреси, навантаження, нераціональне харчування, шкідливі звички, погана спадковість, екологічне середовище. Це призводить до погіршення стану здоров'я населення в цілому. Хронічні захворювання, уповільнені патологічні процеси, тривалі грануляція і регенерація ран - стали звичними явищами в нашому суспільстві. Для ліквідації цих наслідків необхідно застосовувати засоби, що прискорюють метаболічні процеси, тому спостерігається підвищений попит на препарати даної групи.

Обсяг продажів даного препарату практично рівномірно розподілений протягом року, отже, він не є сезонним препаратом.

На ринку лікарських засобів України запропонований ряд препаратів, схожих за фармакологічною дією з маззю «Далмаксін».

«Солкосерил» - екстракт сполучної тканини великої рогатої худоби, застосовуваний для поліпшення обмінних процесів і прискорення регенерації тканин.

«Актовегін» - препарат, що активізує обмін речовин в тканинах, поліпшує трофіку і стимулює процес регенерації. Застосовують для загоєння ран, при трансплантації шкірних покривів, термічних і хімічних опіках, інших станах, які супроводжуються гіпоксією та ішемією органів і тканин.

Крім перерахованих препаратів дана група на фармацевтичному ринку представлена такими лікарськими засобами: мазь «Метілурацілова», мазь «Вулнузан», мазь «Левомеколь», мазь «Вінілін», мазь «Календула», масло шипшини, масло обліпихове, мефенаміну натрієва сіль, мазь «Вундехіл», мазь «Альгофін», мазь «Мефенат», мазь «Іруксол», мазь «Септолан», мазь «Бетадин», гель «Куріозин» та ін.

Серед основних переваг, які визначили незаперечну перевагу мазі «Далмаксін» - відсутність протипоказань до його застосування і незначна побічна дія, а також ефективність і багатоспрямованість терапевтичної дії.

Позиціонування препарату представлено в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Порівняльний аналіз препаратів-аналогів

Найменування	Показання до застосування	Форма випуску
«Солкосерил», MEDA Pharmaceuticals	Трофічні ушкодження шкіри, в тому числі виразки, пролежні, гангрени, сухі рани; легкі опіки; еритема внаслідок опромінення; для захисту свіжоутвореного епітелію	гель, туба 20 г
«Куріозин», Gedeon Richter	Лікування акне різного ступеня тяжкості	гель, туба 15 г
«Далмаксін», «ФК «Здоров'я»	Призначають пацієнтам з ранами, які довго не загоюються, трофічних виразках, а також пролежнях. Може застосовуватися в комплексній терапії пацієнтів, які страждають на псоріаз. У стоматологічній практиці мазь може бути призначена при запально-дистрофічних формах пародонтиту, а також виразкових ураженнях ясен і слизової оболонки рота	мазь, туба 25 г

Дані таблиці 1.1 показують, що «Далмаксін» за фармакологічною дією, дозою і ціною переважає препарати-аналоги. Основними постачальниками субстанцій, основних і допоміжних речовин є: НТК «Інститут монокристалів» НАН України, ДП «Завод хімічних реактивів».

За даними Інтернет-видання «Аптека» споживання мазі «Далмаксін» за

останні п'ять років в Україні становить приблизно 3500000 паковань на рік, що свідчить про високий попит на лікарський засіб. Аналізуючи дані можна зробити висновок, що прогнозований обсяг продажу в 2024 році буде на рівні 3300000 паковань, а з огляду на частку ТОВ «ФК «Здоров'я» на ринку України по м'яким лікарським формам, яка становить приблизно 5% (за даними маркетингової служби ТОВ «ФК «Здоров'я»), обсяг виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я» в 2024 році складе 161000 паковань.

Таким чином, на підставі проведених маркетингових досліджень було доведено, що регенеруючі мазі на сьогоднішній день користуються попитом, який продовжує зростати. Мазь «Далмаксін» відноситься до цієї групи, має ряд переваг в порівнянні з аналогами. Перш за все, це низька ціна, висока якість.

1.3. Визначення гелю як лікарської форми

Гелі – це м'яка лікарська форма для місцевого застосування, яка представляє собою одно-, дво- або багатофазну дисперсну систему з рідким дисперсійним середовищем, реологічні властивості якої обумовлені наявністю гелеутворювачів в відносно невеликих концентраціях.

По відношенню до води, гелі розділяють на [22, 23]:

- ✓ ліпофільні гелі (олеогелі);
- ✓ гідрофільні (гідрогелі).

Ліпофільні гелі (олеогелі) – лікарські засоби, основа яких звичайно складається із вазелінового масла з поліетиленом або з жирних олій і таких гелеутворювачів, як кремнію діоксин колоїдний, алюмінієве або цинкове мило (ДФУ) [1].

Гідрофільні гелі (гідрогелі) – лікарські засоби, основа яких звичайно складається із води, гліцерину та з гелеутворювачів таких як поліетиленоксид (ПЕО), пектинові речовини та ін.

Гелі є перспективною лікарською формою, так як мають просту

технологію виготовлення, швидко і рівномірно розподіляються на поверхні шкіри не закупорюючи пори шкіри та не залишають жирного блиску, до складу гелю можна ввести гідрофільні лікарські речовини, можна виготовити суспензійні гелі (наприклад, гель з сіркою) та ін.

Переваги гелів в порівнянні з іншими ЛФ [22, 23]:

- ✓ економічність - для отримання гелевої основи необхідна мала кількість речовини - гелеутворювача;
- ✓ ефективність - велика швидкість всмоктування (резорбції, дифузії з основи) через шкіру і слизові оболонки;
- ✓ зручність у використанні - приємні суб'єктивні відчуття при аплікації;
- ✓ широкий спектр використання;
- ✓ економія трудо- та енерговитрат - простота в отриманні, менша кількість технологічних стадій в порівнянні із іншими м'якими лікарськими формами;
- ✓ можливість використання гелів для перорального використання.

1.4 Процес гелеутворення

Для отримання гелеподібної маси (розчину полімера) потрібно в чітко розрахованій кількості розчинника (води) розчинити речовину – гелеутворювач.

Процес розчинення для всіх полімерів представляє собою типовий приклад нестационарного дифузійного процесу з одночасно перетікаючими явищами [22, 23]:

- ✓ дифузія води в частинки полімеру;
- ✓ набухання, збільшенням об'єму частинки за рахунок проникнення в неї розчинника;
- ✓ змивання поверхневого шару частинки в наслідок перемішування;
- ✓ структуроутворення, яке обумовлює специфічні для кожного

полімеру структурно-механічні властивості гелів.

Потім в розчині високомолекулярних сполук частинки дисперсійної фази в процесі кінетичного руху зіштовхуються і зв'язуються одна з одною певними ділянками. Структуроутворення в розчинах високомолекулярних сполук відбувається за рахунок зчеплення макромолекул активними групами, а їх основні лінійні ланцюги і бокові розгалуження можуть переплітатися, створюючи таким чином сітчасту структуру.

Процес гелеутворення пов'язаний з появою локальних зв'язків між окремими молекулами або між надмолекулярними структурами по всьому об'єму системи з утворенням сітчастої структури [3].

Гелеутворення триває на протязі певного періоду часу, який необхідний для перегрупування частинок дисперсної фази і утворення в системі рихлих сітчастих структур. Структуроутворення в деяких системах продовжується після того як утворився гель. Це твердження підтверджується також тим, що з часом гель поступово підвищує міцність і еластичність.

Гелеутворення залежить від багатьох факторів, зокрема таких як [22, 23]:

- ✓ структура полімеру (будова і конформація молекул полімеру);
- ✓ розмір та форма агломератів макромолекул – макрочасток;
- ✓ концентрація – за однакових умов більш концентровані колоїдні системи переходять в гель. Ця залежність пояснюється тим, що в більш концентрованих системах зменшується відстань між частинками, завдяки чому збільшується число зіткнень між ними та утворення структур за рахунок зчеплення між їхніми активними центрами. Але слід також пам'ятати, що бувають і виключення з правил. Наприклад при вивченні гелеутворювальних властивостей гелеутворювача Salcare 80 було виявлено, що підвищення концентрації прискорює гелеутворення тільки до певного моменту;
- ✓ тип використовуваного розчинника;
- ✓ наявність електролітів – якщо ввести в колоїдні системи електроліти, то можна колоїд перевести в гелеподібний стан;
- ✓ вільна енергія, що виникає на межі поділу твердої та рідкої фази;

- ✓ величина рН середовища;
- ✓ температура;
- ✓ час гелеутворення.

1.5 Застосування метилцелюлози у якості гелеутворювача

Синтетичні полімери відіграють все більшу роль в створенні нових лікарських препаратів. Вони широко використовуються як стабілізатори емульсій, розчинів, суспензій і також як замінники жирів і масел у виготовленні мазей. Оскільки практично всі полімерні молекули не проникають через шкіряні покрови і мембрани клітин, то вимоги до полімерів по відношенню їх до мікробіологічної активності менш специфічні ніж порівняно з іншими допоміжними речовинами.

Основними із використовуваних для цієї задачі полімерів являються карбомери – зшиті сополімери акрилової кислоти, колаген – високомолекулярний білок сполучної тканини, полівінілпіролідон – продукт полімеризації піролідону, поліетиленоксиди – продукт полімеризації оксиду етилену, полісахариди та водорозчинні солі альгінової кислоти [3, 22, 23].

Серед цього великого різноманіття гелеутворювачів найбільш використовуваним є метилцелюлоза – гідрофільний полімер, який набухає у воді. Дані про карбопол з'явилися в літературі більше ніж 40 років тому, а в якості гелеутворювача – з 80-х років.

Основні переваги використання метилцелюлози:

- ✓ високі показники в'язкості при незначній концентрації;
- ✓ виключно висока стійкість після довгого нагрівання та охолодження;
- ✓ ідентичність рівня в'язкості у широкому діапазоні значень показника рН;
- ✓ висока мікробіологічна і колоїдна стабільність;
- ✓ забезпечення стійкості суспензії нерозчинних лікарських

субстанцій;

✓ нетоксична.

Метилцелюлоза дуже добре диспергується у воді, частково набухає, утворюючи дисперсії з низьким значенням рН. Це пов'язано з наявністю у початковому продукті 56-68% кінцевих карбоксильних груп. При нейтралізації, молекули набухають повністю і рівень в'язкості сильно збільшується [3, 22, 23].

Метилцелюлоза є також гарним згущувачем гелю різноманітних полярних середовищ: води, спиртів і т.д.

Крім того, в склад гелевої основи можна вводити різні гідрофільні неводні розчинники такі як пропіленгліколь, спирт і гліцерин. Як бачимо цей підхід реалізується і для нашого препарату. Беручи до уваги те, що метилцелюлоза використовується в малих концентраціях, метилцелюлозна основа складається на 50-80% із води, а проведення технологічного процесу не потребує нагрівання, то препарати на цій основі економічно вигідні і більш рентабельні порівняно з препаратами іншої основи [22, 23].

Таким чином серед м'яких лікарських форм гелі займають особливе місце для доставки лікарських речовин в певне місце запалення, а гелеві основи з використанням метилцелюлози найбільш перспективні для використання, виробництва та модифікації даного препарату.

Крім гелеутворювача до складу мазі «Далмаксін» входять також:

- тіотриазолін – діюча речовина;
- гліцерин – компонент основи;
- метилпарагідроксибензоат (ніпагін) – консервуючий агент;
- пропілпарагідроксибензоат (ніпазол) – консервуючий агент;
- вода очищена – компонент основи.

1.6. Технологія приготування гелів

За дисперсійною класифікацією гель відноситься до всебічно розвиненої

дисперсної системи з пластичним або в'язким середовищем. Для всіх дисперсних систем притаманні дві основні риси: висока дисперсність та гетерогенність, які повністю визначають фізико-хімічні властивості і поведінку таких систем. Тому беручи до уваги можливі фізико-хімічні процеси, які проходять в гелі, технологічний процес виробництва повинен забезпечувати оптимальний температурний режим, необхідну інтенсивність диспергування і гомогенізації, що в кінці забезпечить оптимальний ступінь дисперсності, споживчі характеристики та терапевтичну активність гелю [22, 23].

В технологічному процесі виробництва гелів спочатку отримують гелеву основу за рахунок змішуванням гелеутворювача і відповідного розчинника (води), паралельно готують розчин (суспензію чи емульсію) або тонко подрібнений порошок лікарської субстанції, готують розчин консервантів; після додають розчини діючої речовини та консерванту; потім додають необхідні допоміжні речовини. Для отримання необхідного ступеню в'язкості необхідно також мати на увазі, що процес перемішування (кількість обертів мішалки) також впливає на ступінь в'язкості. Механічний вплив (наприклад пропелерної мішалки) призводить до зниження ефективної в'язкості гелю . Після припинення механічного впливу в'язкість гелю відновлюється. Даний ефект має назву тиксотропність [22, 23].

1.7. Обладнання, що використовується при виробництві гелю

Виробництво мазі «Далмаксін» пропонується на виробничих потужностях цеху м'яких лікарських форм ТОВ «ФК «Здоров'я», а тому технічне устаткування було підібране із наявного на даній виробничій дільниці.

Основним обладнанням у виробництві гелю є реактор-змішувач укомплектований мішалками [6, 22, 23]:

- ✓ скребково-якірною - необхідна для запобігання локальних

перегрівів та налипання маси на стінках реактору в процесі нагрівання та охолодження;

✓ турбінною – для емульгування тонкодисперсних порошків.

Реактор обладнаний пароводяною оболонкою. Працює під вакуумом, щоб уникнути піноутворення або утворення пухирців повітря у реакційній масі, що приводить до утворення газових емульсій, а це згодом буде причиною втрати стабільності продукту у процесі зберігання. Він обладнаний пристроями для завантаження та вивантаження продукту, входу та виходу вакууму та води, оглядовим вікном [6, 22, 23].

Для транспортування вихідного гелю після його відважування використовуються ємкості з нержавіючої сталі з кришками. Вивантаження проміжної продукції здійснюється під тиском профільтрованого стисненого повітря в герметично закриті пересувні ємкості (мюлерівські бочки). Ці ємкості використовуються для тимчасового зберігання проміжної продукції, її транспортування до місця фасування та вивантаження безпосередньо в бункер тубонаповнювального автомату.

Матеріальні трубопроводи виконані з нержавіючої сталі, а в містах «мертвих зон» - з армованого прозорого поліетилену. Це дозволяє визначати залишки продукту у трубопроводах та за рахунок гнучкості шлангу видаляти їх [6, 22, 23].

Період зберігання нерозфасованої проміжної продукції у реакторі або в збірнику необхідно звести до мінімуму для уникнення порушення стабільності препарату. Тому кількість виробленої проміжної продукції у реакторі повинно бути збалансовано з продуктивністю тубонаповнювальної машини.

Принцип роботи тубонаповнювальної машини: гель передають у бункер тубонаповнювальної машини, де згодом здійснюється фасування. Алюмінієва туба з вузла завантаження за допомогою механізму перекидання потрапляє в оправу револьверної головки бушоном униз. Револьверна головка повертається за годинниковою стрілкою, та туба потрапляє до вузла

повітряної струї під тиском. Наступний поворот револьверної головки доставляє її до механізму орієнтації туб по малюнку, де вона за допомогою датчика орієнтується для подальшої операції завертання юбки туби після наповнення її продуктом. На операції наповнення гель з бункеру засмоктується поршнем, а далі під тиском поршня за допомогою шприца фасується у тубу. Подальший поворот підводить оправлення з тубою до першої станції завертання юбки, де послідовно з подальшими позиціями відбувається наповнення гелем туби з подвійним поворотом. Величина одного завертання дорівнює 5 мм. На подальшій позиції стадії завертання вкарбовується необхідні данні (№ серії, термін придатності). Вузол вивантаження туб подає заповнену тубу у жолоб, з якого туба автоматично потрапляє до транспортеру подачі туб до автомату для пакування туб у пачки. Далі туби надходять до машини для укладання у картонні пачки та ящики [6, 22, 23].

2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

2.1. Розрахунок матеріального балансу серії

При виробництві готових лікарських засобів кількість готового продукту, з урахуванням побічних продуктів і відходів, завжди менше кількості початкових матеріалів. Пояснюється це тим, що при кожному виробництві міняються матеріальні втрати, які тим більше, чим менш досконалий матеріальний процес [18, 22, 23].

Це положення можна виразити таким чином:

$$C1 = (C2 + C3 + C4) + C5$$

Під матеріальним балансом розуміють співвідношення між кількістю початкових матеріалів (C1), готового продукту (C2), побічних продуктів (C3), відходів (C4), втрат (C5).

Матеріальний баланс використовується для розрахунків необхідної кількості апаратів, розрахунків комунікацій, місткостей, транспортних пристроїв, витрати пари, води, а також техніко-економічних показників.

Витратний коефіцієнт (K_p) - це співвідношення між масою узятих, початкових матеріалів і масою отриманого готового продукту. Коефіцієнт витратний є величиною безрозмірною:

$$K_p = K_{вз}/K_{г}$$

Основним показником, що визначає споживчу потужність в основних видах сировини являється питома норма витрати (Y), яка виражається в кг/кг і дорівнює відношенню кількості готового продукту до кількості узятото продукту у виробництві, по формулі [18, 22, 23]:

$$Y = K_{г}/K_{вз}$$

Матеріальний баланс стадій представлено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Матеріальний баланс

Найменування	Вміст основної речовини	Витрачено і отримано				
		Маса, кг			Об'єм, л	К-ть, шт
		Загальна	Основної речовини	Кг/моль		
1	2	3	4	5	6	7
Витрачено на стадії «Підготовка сировини»						
Метилцелюлози водорозчинної		12,75				
Ніпазолу		0,068				
Ніпагіну		0,112				
Тіотриазоліну		8,587				
Всього:		21,517				
Отримано на стадії «Підготовка сировини»						
Напівпродуктів:		21,205				
Метилцелюлози водорозчинної		12,55				
Ніпазолу		0,063				
Ніпагіну		0,105				
Тіотриазоліну		8,487				
Втрат:		0,312				
Метилцелюлози водорозчинної		0,2				
Ніпазолу		0,005				
Ніпагіну		0,007				
Тіотриазоліну		0,1				
Всього:		21,517				
Витрачено на стадії «Отримання мазі «Далмаксін»						
Води очищеної		355,8			355,8	
Гліцерину дистильованого $\rho=1,260\text{г/см}^3$		41,87			33,23	
Метилцелюлози водорозчинної		12,55				
Ніпазолу		0,063				
Ніпагіну		0,105				
Тіотриазоліну		8,487				
Всього:		418,875				
Отримано на стадії «Отримання мазі «Далмаксін»						
А. Проміжних продуктів:						
Мазі тіотриазоліну нефасованої, в т.ч.:		410,30				
Води очищеної		348,5			348,5	
Гліцерину дистильованого $\rho=1,260\text{г/см}^3$		46,0			32,54	

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4	5	6	7
Метилцелюлози водорозчинної		12,309				
Ніпазолу		0,06				
Ніпагіну		0,10				
Тіотриазоліну		8,331				
Втрати, в т.ч.:		8,575				
Води очищеної		7,3			7,3	
Гліцерину дистильованого $\rho=1,260\text{г/см}^3$		0,87			0,69	
Метилцелюлози водорозчинної		0,241				
Ніпазолу		0,003				
Ніпагіну		0,005				
Тіотриазоліну		0,156				
Всього:		418,875				
Витрачено на стадії «Фасування і пакування мазі»						
А Проміжних продуктів:						
Мазі тіотриазоліну нефасованої		410,30				
Б. Матеріалів						
Інструкцій						16116
Ящиків (по 50уп.)						326
Пачок						16181
Туб алюмінієвих для медичних мазей						16229
Всього:		410,3				
Отримано на стадії «Фасування і пакування мазі»						
А. Готового продукту:						
Мазь тіотриазоліну фасована, в т.ч.:		402,50			16100 уп. по 25г.	
Води очищеної		341,90			341,90	
Гліцерину дистильованого $\rho=1,260\text{г/см}^3$		40,20			31,90	
Метилцелюлози водорозчинної		12,066				
Ніпазолу		0,06				
Ніпагіну		0,101				
Тіотриазоліну		8,173				
Б. Матеріалів						
Інструкцій						16100
Ящиків (по 50уп.)						322
Пачок						16100

Продовж. табл. 2.1

1	2	3	4	5	6	7
Туб алюмінієвих для медичних мазей						16100
Втрати, в т.ч.:						
Мазі тіотриазоліну в т.ч.:		7,8				
Води очищеної		6,625			6,625	
Гліцерину дистильованого $\rho=1,260\text{г/см}^3$		0,78			0,619	
Метилцелюлози водорозчинної		0,234				
Ніпазолу		0,001				
Ніпагіну		0,002				
Тіотриазоліну		0,158				
Б. Матеріалів						
Інструкцій						16
Ящиків (по 50уп.)						4
Пачок						81
Туб алюмінієвих для медичних мазей						129
Всього:		410,30				

2.2. Визначення і розрахунок обладнання

2.2.1. Вибір обладнання

У цьому підрозділі приводиться вибір і обґрунтування устаткування, необхідного для виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я». Приведені також визначення кількості і часу роботи устаткування.

Дані для розрахунку: Річний обсяг виробництва - 161000 туб;

Номінальний фонд робочого часу устаткування - 247 днів.

Кількість змін - 2 зміни.

При виробництві мазі використовують наступне устаткування:

- ваги
- реактор для приготування концентрату
- реактор-гомогенізатор
- тубонаповнювальний автомат

- пакувальна лінія упаковки туб в пачку

Для зважування компонентів використовують ваги декількох типів: ваги лабораторні прецизійні з межею зважування від 0 г до 320 г фірми Shinko Denshi (Японія), ваги напільні для бочок з межами зважування 0-600 кг фірми Mettler Toledo (Канада), ваги платформні, межі зважування 0-60 кг, дискретність 0,01 кг фірми Sartorius AG (Німеччина).

Враховуючи час на зважування, завантаження і вивантаження сировини в апарати, на зважування і передачу сировини стадія підготовки сировини займе за часом 0,5 години.

Розрахунок місткості ємнісного устаткування зводиться до визначення повного об'єму місткості з урахуванням коефіцієнта заповнення.

Корисний об'єм визначається по формулі:

$$V_{\text{кор}} = G / \rho$$

де $V_{\text{кор}}$ - корисний об'єм устаткування, дм^3 ;

G - маса утримуваного устаткування місткості, кг;

ρ - щільність речовини, що знаходиться в місткості, $\text{кг}/\text{дм}^3$.

Повний об'єм визначається по формулі:

$$V_{\text{пов}} = V_{\text{кор}} / \phi$$

де ϕ - коефіцієнт заповнення.

1. Реактор для приготування концентрату тіотриазоліну:

$$V_{\text{кор}} = 80 / 1,25 = 64 \text{ дм}^3$$

$$V_{\text{пов}} = 64 / 0,75 = 85,3 \text{ дм}^3$$

При виробництві мазі «Далмаксін» пропонуємо використовувати реактор об'ємом 100 л виробництва фірми HAV ENGINEERS&SERVICES (Індія). Отже, залишаємо реактор цієї місткості. Реактор виготовлений з імпортової нержавіючої сталі AISI 316L - аналога вітчизняної сталі 12X18H10T.

Реактор для приготування концентрату за даними аналогічного виробництва працює 1 годину. З існуючого виробництва відомо, що за цей час виходить рівномірний розподіл тіотриазоліну, ніпагіну і ніпазолу у воді.

2. Реактор для приготування мазі:

$$V_{\text{кор}} = 418,875 / 1,2 = 349,06 \text{ дм}^3$$

$$V_{\text{повн}} = 349,06 / 0,75 = 465,41 \text{ дм}^3$$

У каталозі устаткування місткості найбільш відповідає вимогам реактор місткістю 776 л. Отже, приймаємо до установки реактор цієї місткості. Реактор фірми HAV ENGINEERS&SERVICES (Індія) виготовлений з імпоротної нержавіючої сталі AISI316L - аналога вітчизняної сталі 12Х18Н10Т.

Час роботи реактора-гомогенізатора 1 година, за цей час відбувається введення діючих речовин в основу і якісна гомогенізація мазі.

Згідно з отриманими даними час, що витрачається на приготування мазі складе:

$1,0 + 1,0 = 2,3$ години, а з урахуванням завантаження, вивантаження і передачі напівпродуктів 3,0 години.

3. Автомат тубонаповнювальний.

Визначимо кількість устаткування, необхідного для виконання річного обсягу випуску препарату по формулі.

$$N = Q_{\text{рік}} / (q \cdot F_n)$$

де N - кількість одиниць устаткування;

$Q_{\text{рік}}$ - річний обсяг виробництва, шт;

q - продуктивність апарату;

F_n - номінальний фонд робочого часу устаткування, година

$$N = 161000 / (120 \cdot 14,4 \cdot 247) = 0,37$$

Оскільки $N < 1$, отже вистачає 1 автомату.

З урахуванням продуктивності автомата по наповненню туб 120 туб/хв. розрахуємо час необхідне для розфасовки однієї серії - 16100 туб:

$$T = 16100 / 120 = 134 \text{ хв} = 2,2 \text{ години}$$

4. Автомат пакування туб у пачки

Визначимо кількість устаткування, необхідного для виконання річного обсягу випуску препарату по формулі.

$$N = 161000 / (90 \cdot 14,4 \cdot 247) = 0,05$$

Оскільки $N < 1$, отже вистачає 1 автомата.

З урахуванням продуктивності автомата упаковці туб в пачки 90 шт. туб/хв. розрахуємо час необхідне для упаковки однієї серії - 16100 туб:

$$T = 16100/90 = 179 \text{ хв} = 2,9 \text{ години}$$

Згідно з отриманими даними час витрачається на стадії пакування складе:

$2,2 + 2,9 = 5,1$ години, а з урахуванням завантаження, вивантаження і передачі напівпродуктів 5,5 години.

Час необхідний на виробництво серії продукту (без урахування упаковки в групову тару і підготовки виробництва) складе:

$0,5 + 2,0 + 5,5 = 8,0$ годин, а з урахуванням паралелізації стадій тривалість виробництва скоротиться на 2 години.

2.2.2. Специфікація та апаратурна схема виробництва

Цей підрозділ складається з креслення апаратурною схеми проєктованого виробництва мазі «Далмаксін».

Креслення апаратурною схеми чітко показує все технологічне обладнання, включаючи допоміжне.

Обладнання та прилади зображені і пронумеровані на кресленні в строгій послідовності по ходу технологічного процесу.

Апаратурна схема виробництва складена відповідно до вимог ОСТ 64-03-87, ГОСТ 21.404 і представлена на рисунку 2.1. У таблиці 2.2 представлена специфікація на використовуване у виробництві обладнання.

Таблиця 2.2

Специфікація устаткування

Позиція	Позначення, марка	Найменування	К-ть	Технічна характеристика	Примітка
1	2	3	4	5	6
32, 34, 38, 313		Збірник	Необхідна к-ть	Місткість об'ємом від 0,2 до 20 кг. Завантаження і вивантаження вручну. Розміри, мм: висота 20-150, діаметр 15-140. Виробник: фірма «Muller GmbH», Німеччина	AISI 316L AISI 304
КП1, КП3, КП7		Ваги настільні.	1	Ваги настільні. Межі зважування 0-60 кг., ціна ділення 10 г. Габарити 229*229*432 мм. Виробник: Sartorius AG (Німеччина)	AISI 316L AISI 304

Продовж. табл. 2.2

1	2	3	4	5	6
Ф11	ОЛП 200.01.02 .000	Перегородка , що фільтрує	1	Фільтр. Пропускна спроможність 20 мкм. Площа фільтрації: 0,0027 м ² . Габаритні розміри, мм: висота - 180; діаметр - 70.	AISI 316L AISI 304
P9		Реактор з мішалкою	1	Місткість 100,0 л. Обладнаний водяною сорочкою для нагрівання і охолодження маси. 3 мотором- редуктором, з рамною мішалкою. Швидкість мішалки 28 об/хв. Потужність 0,55 кВт. Завантаження вакуумом або вручну, вивантаження вакуумом. Габаритні розміри, мм Двн.=600; Днар.=700. Висота - 720. Виробник: HAV ENGINEERS&SERVICES (Індія)	AISI 316L AISI 304
P10		Вакуумний міксер- гомогеніза- тор.	1	Місткість: 776 л з сорочкою. Площа теплообміну: 5,4 м ² . 3 мішалками: рамною 20-30 об/хв., лопатевою 42-62 об/хв., турбінною 1400-2800 об/хв. Завантаження вакуумом, вивантаження - стислим повітрям або самопливом. Габаритні розміри 2220x1200x2250 мм. Виробник: HAV ENGINEERS&SERVICES (Індія)	AISI 316L AISI 304
ГФ14		Автомат турбонапов- нювальний	1	Тип Т-1014. Продуктивність: 120 шт/хв. Об'єм наповнення 2.40 мл Споживана потужність 0,7 кВт. Номінальний тиск в пневмосистемі 0,6 МПа. Витрата повітря 8,5 м ³ /ч. Габарити: 900x1300x1885 мм. Режим і цикл роботи автоматичний переривчастий. Виробник: HAV ENGINEERS&SERVICES (Індія)	AISI 316L AISI 304
КП12		Ваги лабораторні	1	Ваги настільні. Межі зважування 0-320 г, ціна ділення 0,002 г. Габарити 229·229·432 мм. Виробник: Shinko Denshi (Японія)	AISI 316L AISI 304
ГФ15		Автомат для пакування туб у пачки	1	Двигун: 1,1 кВт, швидкість 30 об/хв. Загальна споживана потужність 4,5 кВт. Номінальний тиск в пневмосистемі 11 МПа. Витрата повітря 15м ³ /ч. Габарити: 1950x1300x1550 мм. Виробник: HAV ENGINEERS&SERVICES (Індія)	AISI 316L AISI 304
ГФ16	Кресленн я №1953.		1	Стіл для упаковки в ящики. Габаритні розміри, мм: 1200x690x900. Виробник: ТОВ «ФК «Здоров'я»	AISI 316L AISI 304

2.2.3. Розрахунок часу технологічного процесу виробництва

Тривалість одного технологічного циклу виробництва серії мазі «Далмаксін» (без урахування підготовки виробництва) наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Тривалість проєктованого технологічного процесу	
Стадії технологічного процесу	Тривалість, година
Підготовка сировини	0,5
Отримання мазі	2,0
Фасування, пакування	5,5
Всього	8,0

2.3. Розрахунок витрати електроенергії, води, повітря

2.3.1. Витрати електроенергії

Енергетичний баланс є співвідношенням кількостей енергії, введеної в технологічний процес і виділеної по його закінченню. На кожен форму витратної енергії складають відповідний енергетичний баланс.

Визначимо кількість електроенергії витрачене кожним апаратом в проєктний час роботи. Нам потрібна споживана потужність кожного апарату. Розрахунок виконується по формулі [18]:

$$N = N_i \cdot \tau \cdot A$$

де N - споживана електроенергія, кВт;

N_i - потужність апарату відповідно до паспортних даних, кВт;

τ - час роботи апарату в процесі виготовлення однієї серії продукту, год;

A - кількість одиниць однотипного устаткування, шт.

1. Реактор приготування концентрату

$$N_1 = 0,55 \cdot 1,0 \cdot 1 = 0,55 \text{ кВт}$$

2. Реактор - гомогенізатор

$$N_2 = 5,00 \cdot 1,0 \cdot 1 = 5,00 \text{ кВт}$$

3. Автомат тубонаповнювальний

$$N_3 = 0,7 \cdot 2,2 \cdot 1 = 1,54 \text{ кВт}$$

4. Пакувальний автомат

$$N_4 = 4,5 \cdot 2,9 \cdot 1 = 13,05 \text{ кВт}$$

Загальна потреба в електроенергії на виробництво річного об'єму препарату розраховується по формулі:

$$N_{\text{рік}} = \sum N_i \cdot N, i = 40$$

де $N_{\text{рік}}$ - загальна потреба в електроенергії, кВт;

N_i - сумарна кількість електроенергії, споживана устаткуванням, кВт;

N - кількість серій в році.

$$N_{\text{рік}} = (0,55 + 5,0 + 1,54 + 13,05) \cdot 10 = 201,4 \text{ кВт/рік}$$

2.3.2. Розрахунок витрати стислого повітря

Стисле повітря у виробництві використовується на стадії фасування, де витрата, виходячи з даних технологічного регламенту складає 8,5 м³/годину.

Витрата стислого повітря на виготовлення річного об'єму препарату розраховується по формулі [18]:

$$V_{\text{пов}} = A \cdot \tau \cdot N$$

де $V_{\text{пов}}$ - витрата стислого повітря, м³;

A - норма витрати, м³/година;

τ - час, що витрачається на виготовлення однієї серії, годину;

N - кількість серій в році.

$$V_{\text{пов}} = 8,5 \cdot 2,2 \cdot 10 = 187 \text{ м}^3/\text{рік}.$$

2.4. Характеристика основного апарату

Основним апаратом кваліфікаційної роботи, що забезпечує якість готового продукту був обраний реактор-гомогенізатор призначений для гомогенізації мазі.

Реактор - гомогенізатор з наступними характеристиками: робочий об'єм 500 л, повний 776 л, мінімальний обсяг завантаження 150 л, з пароводяної сорочкою, поверхня теплообміну 5,4 м², габарити: 2220x1200x2250. Якірна мішалка, споживана потужність приводу 2,75 кВт, лопатева мішалка, споживана потужність приводу 1,5 кВт, турбінна мішалка, споживана потужність приводу 7,5 кВт, частота обертання 2800 об / хв, завантаження і

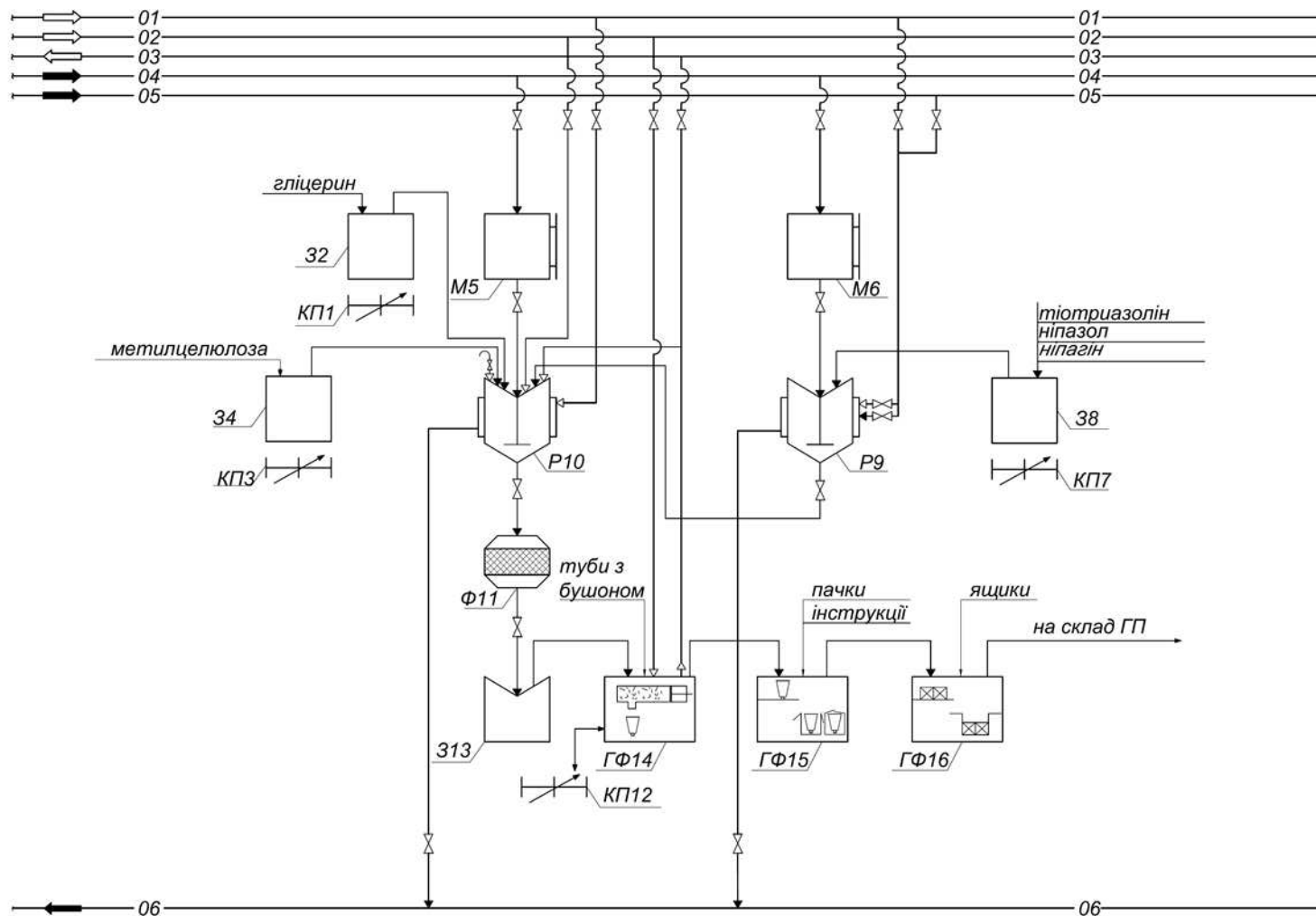
вивантаження вакуумом. Виробник: фірма HAV ENGINEERS&SERVICES (Індія).

Реактора - гомогенізатора: має одну якірну, турбінну і лопатеву мішалки.

Якірна мішалка призначена для перемішування мазі в середині реактора - гомогенізатора, також запобігає перегрівання мазі працює довше за всіх.

Лопатева мішалка призначена для гомогенізації мазі а саме для руйнування воронки утворюється в результаті роботи якірної мішалки оскільки в районі воронки компоненти мазі не перемішуються.

Турбінна мішалка призначена для гомогенізації мазі, застосовується для розбивання грудок і додаткове подрібнення нерозчинних в основі речовин.



Таблиця умовних позначень

Умовне позначення		Найменування середовища, апаратури і т.п.
бука	графічне	
	—01—	Пара
	—02—	Стисле повітря
	—03—	Вакуум
	—04—	Вода очищена
	—05—	Вода холодна
	—06—	Вода оборотна
	—X—	Вентиль запірний

Рис. 2.1. Апаратурна схема виробництва

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 01/12
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

3.1. Виробнича рецептура

«Далмаксін», мазь по 25 г в тубах.

МКЯ, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України.

Склад препарату наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Склад препарату

Сировина	Код	АНД	Склад на одну тубу		Маса компонентів, кг (для одержання серії готового продукту)
			г	%	
Тіотриазолін	02.078	СП 7.03.296	0,50	2,00	8,587
Гліцерин	03.052	СП 7.03.152	2,51	10,03	41,87
Ніпагін	03.035	СП 7.03.329	0,01	0,03	0,112
Ніпазол	03.058	СП 7.03.296	0,01	0,02	0,068
Метилцелюлоза	03.253	СП 7.03.253	0,76	3,04	12,75
Вода очищена	03.018	СП 7.03.018	21,22	84,88	355,8
Разом			25	100	419,187

Мазь «Далмаксін» - мазь гелеподібного виду жовтуватого кольору, м'якої консистенції. Препарат має відповідати вимогам ДФУ.

Маса вмісту туби. Маса вмісту в кожній тубі повинна бути $25 \pm 0,3$ г.

Вміст тіотриазоліну в 1 г мазі повинно бути від 0,019 до 0,020 г. Мазь має водневий показник рН – 5,5-6,5.

Мікробіологічна чистота. Випробування проводять відповідно до ДФУ.

У 1 г мазі допускається наявність не більше 100 мікроорганізмів, у тому числі і грибів. Не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa і Staphylococcus aureus.

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 02/12
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату <u>561</u>
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: <u>11234</u>

Упаковка. Препарат фасують по 25 г в туби алюмінієві для медичних мазей за ТУ 64-7-678-90 з мембраною і внутрішнім покриттям лаком на основі клею БФ- 2 або ТУ У 25463020-01-98 з мембраною і внутрішнім по-покриттям лаком Раслас 11015-000 і зовнішнім покриттям емаллю ПФ- 239 по ТУ 6-10-770-79 або ПФ- 5117 по ТУ 6-10-1372-78.

Кожну тубу разом з інструкцією із застосування з паперу типографської по ГОСТ 9095-89 поміщають в пачку з картону коробкового типу хром-ерзац за ГОСТ 7933-89 або ТУ 13-0281020-97-90.

Групова упаковка і транспортна тара відповідно до ГОСТ 17768-90.

Маркування. На тубі і пачці вказують «Україна», ТОВ «ФК «Здоров'я», його товарний знак та адресу, назву препарату латинською та українською або російською мовами, масу препарату в грамах, умови зберігання, «Використовувати за призначенням лікаря», реєстраційний номер, номер серії, термін придатності.

Допускається наносити номер серії методом тиснення на хвостовій частині туби. На етикетці групової тари додатково вказують кількість пачок в груповій тарі. Транспортна упаковка відповідно до ГОСТ 14192-96.

Транспортування. Відповідно до ГОСТ 17768-90.

Зберігання. У прохолодному, сухому місці.

Мазь «Далмаксін» - володіє вираженим мембраностабілізуючим, антиоксидантним і репаративним ефектом. Мазь призначають пацієнтам з ранами, які довго не загоюються (при зниженні швидкості процесів грануляції та епітелізації), трофічних виразках, а також пролежнях.

Мазь не чинить місцевопідразнювальної і алергізуючої дії, не пошкоджує грануляційну тканину й життєздатні клітини шкіри.

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 03/12
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

3.2. Схема виробництва

Технологічна схема виробництва наведена на рисунку 3.1.

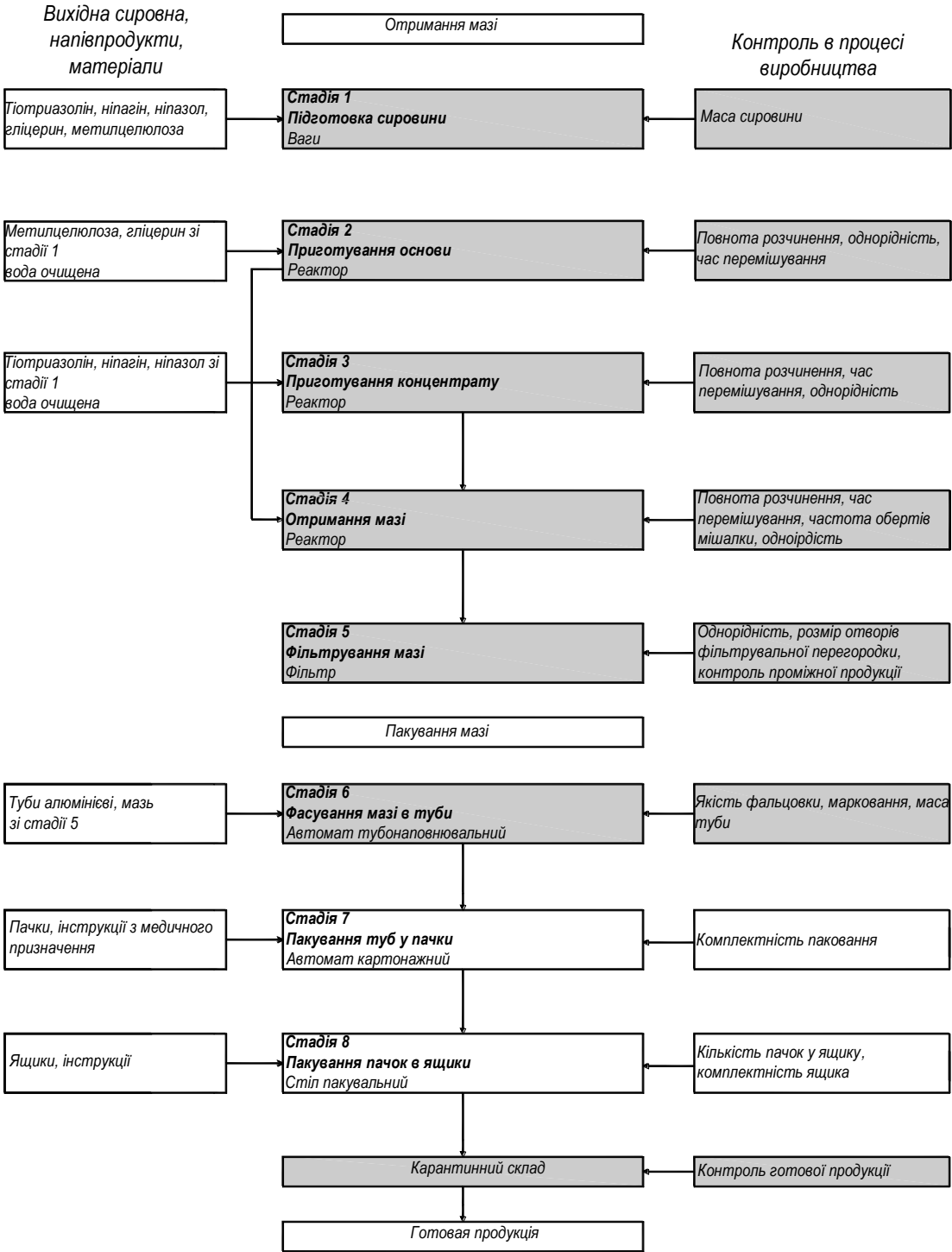


Рис. 3.1. Технологічна схема виробництва

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 04/12
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату <u>561</u>
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: <u>11234</u>

3.3 Короткий опис технології одержання мазі

У реактор для приготування основи за допомогою вакууму завантажують воду очищену і нагрівають до $(80 \pm 5)^\circ\text{C}$, додають метилцелюлозу і перемішують протягом 1 години. При досягненні однорідності додають гліцерин и перемішують.

Паралельно з основою готують концентрат. В реактор завантажують воду очищену і нагрівають до температури $(50 \pm 5)^\circ\text{C}$, додають ніпагін, ніпазол і перемішують до повного їх розчинення. Подають у сорочку реактора холодну воду і охолоджують вміст до температури $(45 \pm 5)^\circ\text{C}$. При досягненні даної температури у реактор додають тіотриазолін і перемішують до отримання однорідного розчину. Подають у сорочку реактора холодну воду і охолоджують вміст до $(25 \pm 5)^\circ\text{C}$.

У реакторі з основою вмикають мішалку і подають у сорочку теплоносій для розігріву маси до $(25 \pm 5)^\circ\text{C}$ після чого в нього завантажують попередньо приготований концентрат і перемішують до однорідності. При досягненні однорідності мазь фільтрують за допомогою патронного фільтру у герметичну ємність.

Ємність з маззю передають на стадію фасування у туби.

Мазь фасують і пакують відповідно до АНД.

Контроль напівпродуктів проводять відповідно до технологічної схеми виробництва по відповідних специфікаціях.

Контроль якості готової продукції – відповідно до АНД.

3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва

Санітарно-гігієнічну підготовку виробництва наведено у таблиці 3.2.

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 05/12
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

Таблиця 3.2

Санітарно-гігієнічна підготовка виробництва

Назва об'єкту підготовки	Відповідність вимогам	Контроль
Повітря	СОП «Порядок підготовки повітря для чистих приміщень»	СОП «Порядок проведення контролю вмісту мікроорганізмів в повітрі чистих виробничих приміщень» СОП «Порядок проведення контролю кількості часток в чистих приміщеннях та ламінарних зонах»
Приміщення	СОП «Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництві нестерильних лікарських засобів»	СОП «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти поверхонь чистих приміщень, технологічного обладнання та інвентарю виробництва нестерильних лікарських засобів»
Обладнання	Інструкція з очистки обладнання, що застосовується на дільниці виробництва м'яких лікарських засобів	
Персонал	СОП «Підготовка персоналу до роботи в чистих приміщеннях нестерильних виробництв» СОП «Правила поведінки технічного персоналу і відвідувачів на виробництві стерильних і нестерильних лікарських засобів» СОП «Порядок обробки рук персоналу перед роботою в чистих приміщеннях»	СОП «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти одягу та рук персоналу на виробництві нестерильних лікарських засобів»
Технологічний одяг	СОП «Підготовка технологічного одягу до роботи в чистих приміщеннях нестерильних виробництв»	
Системи підготовки води	СОП «Методи і порядок санації систем підготовки води»	
Приготування та застосування миючих і дезінфікуючих розчинів	СОП «Порядок приготування і застосування миючих і дезінфікуючих розчинів»	

Результати мікробіологічного контролю (МБК) фіксують в протоколах МБК, які зберігають в архіві досьє серій в окремих папках. До ПВС и ПУС вносять дати проведення МБК.

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 06/12
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату <u>561</u>
	Розмір серії: 16100 пакувань	Номер серії: <u>11234</u>

3.5 Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу

1. Технологічна інструкція/Протокол виготовлення серії (ТІ/ПВС);
Інструкція з упаковки/Протокол упаковки серії (ІУ/ПУС)
2. Інструкції з експлуатації обладнання;
3. Інструкції з очистки обладнання;
4. СОП «Прийом сировини, що надходить на склад. Порядок відбору проб»;
5. СОП «Прийом пакувальних матеріалів на склад. Порядок відбору проб»;
6. СОП «Правила маркування та порядок роботи з ідентифікаційними картками»;
7. СОП «Порядок розробки та заповнення формулярів протоколів виготовлення серій»;
8. СОП «Порядок надання номеру серії та терміну придатності продукції»;
9. СОП «Порядок поводження з відходами та їх знищення»;
10. СОП «Порядок замовлення цехом та передачі зі складу на виробництво сировини та матеріалів»;
11. СОП «Порядок передачі готової продукції з цеху на склад та порядок
12. передачі продукції, яка не відповідає за якістю зі складу в цех»;
13. СОП «Порядок обліку, зберігання та знешкодження друкованих пакувальних матеріалів»;
14. СОП «Порядок пересування сировини зі складу в чисту зону виробництва».

Основні заходи з охорони праці та пожежної безпеки при проведенні

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 07/12
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату <u>561</u>
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: <u>11234</u>

технологічного процесу здійснюються відповідно до вимог інструкцій з охорони праці (за професіями):

1. Інструкція з техніки безпеки, промислової санітарії та пожежної безпеки по цеху МЛФ.
2. Інструкція з охорони праці слюсарів-ремонтників та електромонтерів з ремонту електричного обладнання.
3. Інструкція з охорони праці апаратника приготування мазей.
4. Інструкція з охорони праці машиніста тубонаповнювального автомату.
5. Інструкція з охорони праці пакувальника продукції медичного призначення.
6. Інструкція з охорони праці для прибиральниць виробничих приміщень.
7. Інструкція з електробезпеки для неелектротехнічного персоналу.

Відповідальність за дотриманням вимог даного регламенту/інструкцій/протоколів покладено на персонал виробничої дільниці згідно посадових та робочих інструкцій.

Одночасно з проведенням технологічного процесу та процесу упаковки відповідний персонал робить записи в протоколах виготовлення серії.

3.6 Контроль сировини, яка використовується у виробництві

Сировина та матеріали, які використовуються у виробництві препарату зберігають на складі в умовах, які забезпечують їх збереження від дії зовнішніх факторів у відповідності з вимогами НАПБ В.01.051-99/191 Правила пожежної безпеки для підприємств по виробництву лікарських

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 08/12
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату <u>561</u>
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: <u>11234</u>

засобів. Температурний режим зберігання пакувальних матеріалів - (18-20)°С, відносна вологість повітря - 60%. Температурний режим зберігання мазеподібних речовин – (12-15)°С, відносна вологість – 60%.

Сировина та матеріали, які використовуються у виробництві, надходять від постачальника в неушкодженій упаковці і мають етикетку з зазначенням: виробника, назви сировини (матеріалу), номера серії (партії), кількості в серії (партії), дати виготовлення, терміну придатності та умов зберігання.

Відбір проб сировини проводить представник групи вхідного контролю ВКЯ спеціальним пробовідбірником у спеціально відведеному місці складу чи приміщенні. При відборі проб сипучих та в'язких речовин, зразки відбирають пробовідбірником з нержавіючої сталі.

Відбір одиничних проб проводять з верхнього, середнього та нижнього рівня кожної пакувальної одиниці, потім проби змішують.

Після відбору проб тару та упаковку, звідки взяли пробу, і тару з пробою ретельно закривають і маркують контрольним талоном ВКЯ, який має наступну інформацію: назва сировини, виробник (постачальник), кількість в серії (партії), номер серії (партії), номер місця, з якого взято пробу, підпис пробовідбірника, дата відбору проби.

Контрольний талон прикріплюють на тару з сировиною так, щоб він гарантував контроль розкриття тари з лікарською сировиною. На складі кожна серія (партія) сировини (матеріалів) складається на піддоні окремо одна від одної. Кожній серії (партії) сировини, що буде проходити контроль якості, представник групи вхідного контролю присвоює відповідний статус, тобто прикріплює табличку жовтого кольору з написом "На випробуванні".

Після проведення контролю якості і видачі висновку про якість проаналізованої сировини їй присвоюють відповідний статус.

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 09/12
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

Якщо сировина відповідає всім вимогам, представник групи вхідного контролю прикріплює на тару з сировиною табличку зеленого кольору з надписом «У виробництво».

Перед початком роботи з обладнанням, що використовується у виробництві знімають етикетки з інформацією про санітарну обробку та передають для оформлення протоколу серії.

Прийом сировини зі складу здійснюється відповідно до вимог СОП «Порядок замовлення цехом та передачі зі складу на виробництво сировини та матеріалів». Дані про контроль сировини наведено у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Контроль сировини, яка використовується у виробництві

Найменування	Код	АНД	№ серії (партії)	Протокол аналізу ВКЯ	
				№	Дата видачі
Тіотриазолін	02.078	СП 7.03.296	224	224/14	02.05.2023
Гліцерин	03.052	СП 7.03.152	243	243/14	02.05.2023
Ніпагін	03.035	СП 7.03.329		358/14	02.05.2023
Ніпазол	03.058	СП 7.03.296	236	358/14	02.05.2023
Метилцелюлоза	03.253	СП 7.03.253	117	117/14	02.05.2023
Вода очищена	03.018	СП 7.03.018	136	136/14	02.05.2023

Відповідність перевірів майстер _____ / _____ / _____
(П.І.Б.) (підпис) (дата)

Матеріали для прибирання, допоміжні речовини та засоби індивідуального захисту використовуються згідно з СОП «Порядок приготування і застосування миючих і дезінфікуючих розчинів»

3.7 Підготовка приміщень до роботи

Відбувається перехід з іншого препарату ☐ Так ☐ Ні(_____)
назва препарату

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 12/12
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

Назва обладнання та допоміжних засобів	Індекс обладнання та допоміжних засобів	Дата, зміна, час очистки	Прізвище Підпис виконавця
Ваги	☐ КП 1 ☐ КП 3 ☐ КП 7		
Реактор-гомогенізатор	☐ Р 10		
Тубонаповнювальний автомат	☐ ГФ 14		
Реактор	☐ Р 9		
Збірники	☐ З 2, ☐ З 4 ☐ З 8 ☐ З 13		

При переході на інший препарат викликати лаборанта ВКЯ для відбору промивних вод на аналіз ВКЯ. ☐ Так ☐ Ні

Заповнити та прикріпити на обладнанні ідентифікаційні картки «Обладнання очищено» згідно з СОП «Правила маркування и порядок роботи з ідентифікаційними картками».

Додати до ПВС протоколи аналізу промивних вод (при переході на інший препарат).

Майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б.) (підпис)

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ

Принцип GMP: Організація і функціонування відповідної системи забезпечення якості, а також належне виробництво і контроль фармацевтичних препаратів покладені на людей. Тому необхідна достатня кількість кваліфікованого персоналу для вирішення всіх завдань, що знаходяться у сфері відповідальності виробника. Кожен співробітник повинен ясно розуміти індивідуальні обов'язки, які мають бути документовані письмово. Весь персонал повинен знати принципи GMP, які стосуються його діяльності [15, 22, 23].

Загальні вимоги: На ділянці м'яких лікарських форм ТОВ «ФК «Здоров'я» працюють кваліфіковані співробітники, що мають достатній досвід роботи. Щоб виключити ризик зниження якості лікарських препаратів, що випускаються, круг обов'язків кожного співробітника чітко визначений і охоплює всі сторони GMP.

Для того, щоб в зони виробництва МЛФ, зберігання і контролю якості не могли потрапити особи, що не мають спеціального дозволу, ділянка МЛФ знаходиться в окремому блоці (див. приміщення).

Гігієнічні вимоги до персоналу. Весь персонал перед прийомом на роботу і під час роботи проходить відповідне медичне обстеження. Співробітники, що здійснюють візуальний контроль, регулярно перевіряють зір.

Весь персонал, зайнятий у виробничому процесі проходить навчання правилам особистої гігієни, які повинен неухильно дотримувати. Зокрема, персонал проінструктований про необхідність мити руки перед входом у виробничі зони і дотримувати ці інструкції. Перед входом висить табличка, що закликає до цього [15].

Будь-який співробітник, у якого з'явилися ознаки захворювання або є відкриті рани, які можуть несприятливо вплинути на якість продукції, не допускається до роботи з початковою сировиною, пакувальними матеріалами,

речовинами, що знаходяться в технологічному процесі, або лікарськими препаратами, поки стан його здоров'я може бути причиною ризику.

Для уникнення прямого контакту між руками апаратника і вихідною сировиною, первинними пакувальними матеріалами, проміжною і не розфасованою продукцією, процес розфасовки автоматизований, апаратники працюють в гумових рукавичках.

Принцип GMP. Приміщення, обладнання необхідно розташовувати, проектувати, конструювати, пристосовувати і експлуатувати так, щоб вони відповідали роботам, що проводяться. Їх розташування і конструкція повинні зводити до мінімуму ризик помилок і забезпечувати можливість ефективного очищення і обслуговування з метою виключення перехресної контамінації, накопичення пилу або грязі і взагалі будь-яких несприятливих чинників для якості продукції [15].

Щоб звести до мінімуму ризик переплутування різних лікарських препаратів або їх компонентів, уникнути перехресної контамінації і мінімізувати ризик помилки або неправильного здійснення будь-якої дії при виробництві, ділянку МЛФ має відповідний робочий простір (кубатура) і простір для зберігання в процесі виробництва, а також те, що дозволяє впорядковано і логічно розмістити обладнання і матеріали. Внутрішні поверхні відповідають правилам GMP: Електропостачання, освітлення, температура, вологість і вентиляція на ділянці МЛФ спроектовані і розташовані так, що не надає прямої або непрямой несприятливої дії на лікарські препарати під час їх виробництва і зберігання, на точність функціонування обладнання. Доступ до них для обслуговування знаходиться поза виробничою зоною [15].

Стаціонарні трубопроводи чітко маркіровані (пофарбовані у відповідний колір), вказаний напрям потоку.

Технологічне обладнання на ділянці МЛФ спроектовано, розміщено і експлуатується відповідно до свого призначення, а також піддається санітарній обробці відповідно до графіка.

На ділянці МЛФ технологічний процес виготовлення продукції в цілях захисту від контамінації використовується закрите і герметичне обладнання (допоміжне обладнання, для приготування мазі, скляні мірники, машина для наповнення туб). Транспортування проводиться в закритих ємностях (баках, балонах, бідонах, контейнерах). Виробничі зони, де продукція або відкриті ємності не захищені від дії навколишнього середовища, як правило, ефективно вентилуються відфільтрованим повітрям. Використовуються 3-х ступінчасте очищення повітря [15, 22, 23]:

- 1-й ступінь – грубе очищення (фільтри з ефективністю 80%);
- 2-й ступінь – тонке очищення (фільтри з ефективністю 90%);
- 3-й ступінь – фінішне очищення (фільтри з ефективністю 99,97%).

Конструкція реакторів-змішувачів, збірників, ємностей для транспортування проміжної не розфасованої продукції, а також бункер фасувального обладнання забезпечує можливість їх герметично закривати, коли це необхідно.

Баки, ємності (зокрема реактори-змішувачі і збірники), трубопроводи і насоси сконструйовані і встановлені так, що їх легко можна очищати і при необхідності піддавати санітарній обробці (відстань від стін 1 м). Зокрема обладнання сконструйоване так, щоб звести до мінімуму "мертві" зони або ділянки, в яких могли б скупчуватися залишки продукції, які можуть служити для розмноження мікроорганізмів. Наприклад, в реакторах-змішувачах використовуються лопатеві мішалки, що легко знімаються і миються.

Реактори-змішувачі, збірники, ємності для транспортування МЛФ, а також частини обладнання, які контактують з продукцією, виготовлені з високоякісної нержавіючої сталі (марки 12X18H10T або імпортного аналогу AISI 316L) [15].

Внутрішню поверхню обладнання промивають 76% етиловим спиртом і вивішують етикетку «Чисто», «Дата, відповідальний». Контроль мікробної контамінації обладнання і інвентарю проводить мікробіолог не рідше за 1 раз на тиждень під час виробничого процесу за 1,5 години до початку роботи.

Загальні вимоги. Відповідно до правил GMP будь-які дії з вихідними речовинами, матеріалами і препаратами, такі, як отримання і карантин, відбір проб, зберігання, маркування, приготування і розподіл, обробка, упаковка і маркування проводиться відповідно до письмових методик або інструкцій, або СОПамі і протоколюються, заповнюється маршрутний лист, запис заноситься в робочий журнал, створюється досьє серії (у досьє серії входять: протоколи, етикетки з процесу, зразок групової етикетки, зразок пачки, листок-вкладиш, аналітичні листи на сировину, паспорт готової продукції) [15].

Перед початком будь-якої технологічної операції проводиться санітарна обробка приміщення і обладнання відповідно до СОПів, а також проводиться очищення робочої зони і обладнання від будь-якої вихідної сировини, продукції, залишків продукції, етикеток або документація, яка не потрібна для запланованого технологічного процесу.

Вся вихідна сировина, матеріали і інша продукція поступає на ділянку МЛФ суворо в певній кількості (денний запас) і зберігається в належних умовах відповідно до нормативної документації.

Сировина, що поступила в цех, повинна мати аналітичний паспорт, в якому указується НТД, на етикетці указують: завод виробник, номер серії або партії, дата виготовлення, термін придатності, умови зберігання.

Тільки після позитивного результату аналізу якості і аналізу на мікробіологічну чистоту, сировину можна використовувати у виробництві.

В ході технологічного процесу здійснюється контроль за кількістю витраченою і одержаною продукцією; матеріальний баланс винен перебувати в межах регламентних норм. Відповідно до рекомендацій GMP вихід продукції розраховується і контролюється двома особами незалежно один від одного (наприклад, технологом цеху і майстром ділянки). При відхиленні у виході продукції від регламентних норм проводиться розслідування і встановлюються його причини. Будь-яке значне відхилення від очікуваного виходу протоколюється і досліджується.

Завжди в ході технологічного процесу всі основні одиниці обладнання

ідентифіковані і маркіровані етикетками з вказівкою оброблюваної сировини або вироблюваного препарату, номер серії. Крім того, указується стадія технологічного процесу, ПІБ апаратника, провідного технологічну операцію, дата. В деяких випадках указується статус продукції, обладнання і приміщень (наприклад, "в карантині", "відхилено", "повернено", "чисте" і так далі).

Контроль в процесі виробництва, що проводиться у виробничих приміщеннях, не повинен створювати ризики погіршення якості продукції.

В процесі виробництва МЛФ здійснюється, перш за все, контроль за якістю використовуваної води для різних цілей (промивка, використання в рецептурі і так далі) на відповідність вимогам нормативних документів (специфікацій технологічних регламентів, виробничих інструкцій і так далі). У технологічному процесі виробництва МЛФ використовується вода різної градації: очищена, питна, дистильована. В обов'язковому порядку проводяться випробування води на мікробіологічну чистоту (аналіз води проводиться кожну зміну в ВКЯ).

Крім того, приділяється увага належному вмісту і обслуговуванню систем водопостачання для запобігання розмноженню мікроорганізмів. Трубопроводи, використовувані для подачі очищеної або дистильованої води, а також інші водопроводи піддаються санітарній обробці відповідно до СОП (обробка парою, промивка дистильованою водою з подальшим прокачуванням по трубопроводу 76% спирту або дез. засобів кожну зміну) Після будь-якої хімічної санітарної обробки систем водопостачання проводиться промивка відповідно до СОП або методики, що валідована і забезпечує ефективне видалення дезінфікуючого засобу.

В ході проведення технологічного процесу проводиться приготування строго певної кількості продукції, що виготовляється, яка повинна відповідати місткості і продуктивності технологічного обладнання. В процесі приготування проміжної продукції і при її фасуванні в первинну упаковку проводиться суворий контроль за забезпеченням рівномірного розподілу всіх компонентів в гетерогенних лікарських засобах (емульсіях, суспензіях і т.п.).

Ці процеси мають бути валідовані. Для забезпечення точності і однорідності дозування особлива увага приділяється масі (об'єму) дози і рівномірному розподілу компонентів в проміжній не розфасованій продукції на початку і в кінці процесу фасування, а також після кожної перерви. Для забезпечення якості ГЛЗ у формі мазей і кремів, що є гетерогенними дисперсними системами, на стадії фасування ретельна увага приділяється консистенції (властивості реологій) фасованої проміжної продукції. Не дозволяється фасувати в первинне пакування проміжну продукцію для мазей і кремів в рідкому стані за винятком валідованих випадків, що такі умови фасування не впливають на якість готової продукції [15].

В ході всього технологічного процесу приготування лікарських засобів, що містять воду і/або інші органічні розчинники, а також гідрофільні речовини, проводяться заходи для забезпечення мінімального випаровування рідин і/або поглинання вологи з навколишнього середовища (процес змішування проводять в герметичному обладнанні, транспортування усередині ділянки проводять в герметичних контейнерах). Не допускається також виготовлення одночасно різних видів продукції в тих випадках, коли існує явний ризик перехресної контамінації. Наприклад, якщо до складу одного з видів лікарського препарату входять легко летючі або пахучі речовини.

В ході технологічного процесу, включаючи стадію фасування, забезпечуються умови, щоб усунути або звести до мінімуму можливість піноутворення (окрім передбачених випадків) і утворення газових емульсій (заповітріння продукції, охолодження або ще які умови).

Визначено і суворо дотримується терміну і умов зберігання проміжної продукції перед фасуванням в первинне пакування (наприклад: після приготування сиропу, гелю, маса або сироп зберігається в герметичних контейнерах або мірниках до отримання первинного аналізу ВКЯ, тільки після позитивного результату, мазь передається на стадію наповнення туб).

Якість проміжної продукції, яка передається на стадію фасування,

контролюється на відповідність певним вимогам специфікації перед транспортуванням з реакторів-змішувачів в збірники для зберігання або в бункери фасувального обладнання.

Процеси змішування, транспортування і фасування (дозування), заплановані для проведення валідації. Особлива увага приділяється, щоб використовувані для транспортування трубопроводи і інше обладнання (наприклад, насоси), а також умови проведення цієї операції (тиск, температура і так далі) не викликали істотних відхилень від реологій і інших параметрів проміжної продукції. Щоб гарантувати збереження однорідності, особлива ретельність потрібна на початку і в кінці процесів фасування, а також після перерв в роботі [15].

На обладнанні для фасування, використовуваному на ділянці МЛФ, забезпечується достатній ступінь герметичності первинного пакувального матеріалу (туб) з розфасованою продукцією.

Визначені і строго дотримуються терміни і умови зберігання розфасованої і закупореної продукції, а також готовій продукції перед їх упаковкою відповідно у вторинний пакувальний матеріал (коробки). Наприклад: туби з маззю зберігається на карантинному складі до отримання аналітичного листа ОКК і дозволи на вторинну упаковку.

Операції по упаковці. Перед початком стадії упаковки робоча зона, пакувальна лінія, друкарська машина і інше обладнання миється і звільняється від залишків попереднього препарату, матеріалів, документів, етикеток. Очищення лінії здійснюють згідно СОП, операція протоколюється і робиться запис в робочому журналі. На пакувальному місці або лінії вішається етикетка з найменуванням і номером серії оброблюваної продукції [15].

Маркування здійснюється як окрема технологічна операція. Правильність нанесення будь-якого друку (наприклад, номера серії, дат закінчення термінів придатності) ретельно перевіряється і протоколюється із занесенням запису в робочий журнал. Етикетки апаратник отримує від майстра строго певної кількості. Зазвичай етикетки в рулоні етикеток, що

переважно розрізають, в плані запобігання плутанині [15].

План цеху виробничих приміщень наведено на рисунку 4.1. Характеристика виробничих приміщень ділянки м'яких лікарських форм ТОВ «ФК «Здоров'я» наведена у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Характеристика виробничих та допоміжних приміщень ділянки МЛФ

Номер приміщення	Найменування приміщень	Технологічні блоки	Клас чистоти	Категорія	Клас зон	Додаткові вимоги
1	2	3	4	5	6	7
403	Коридор	—	Контр.	—	—	—
408	Комора зберігання сировини	—	Контр.	—	—	—
410	Матеріальний шлюз	—	Контр./D	—	—	—
413	Комора зберігання сировини	—	Контр.	—	—	—
414	Коридор	—	D	—	—	—
420	Приміщення зберігання друкованих матеріалів	—	Контр.	—	П-Па	—
422	Приміщення підготовки сировини	—	D	B	—	—
423	Приміщення приготування мазі	—	D	B	—	—
424	Приміщення фасування мазі	—	D	B	—	—
428	Приміщення вторинного та групового пакування	—	Контр.	B	П-Па	—
433	Коридор	—	Контр.	—		—
438	Склад карантинного зберігання	—	Контр.	—		—
439	Шлюз для персоналу жіночий	—	Контр./D	—		—
440	Шлюз для персоналу чоловічий	—	Контр./D	—		—

План на відм. 14,400

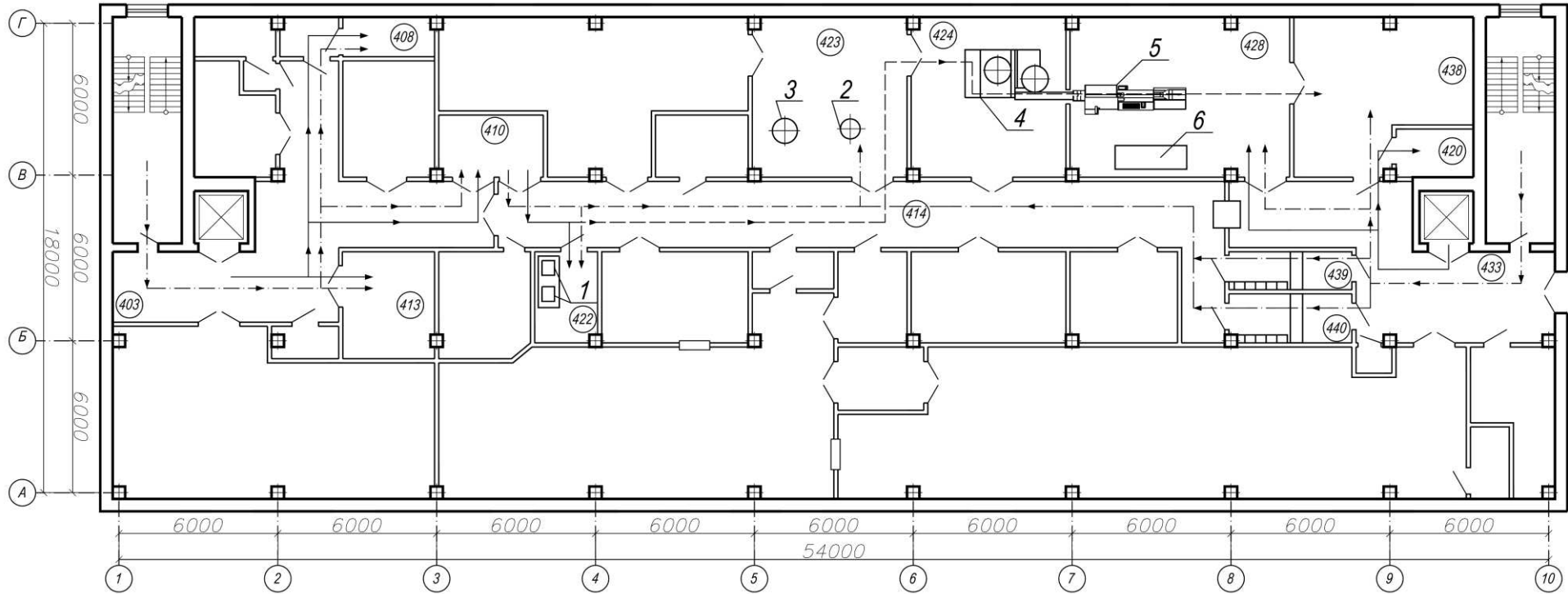


Рис. 4.1. План цеху

5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ

Валідація (англ. validation) – це збір та оцінка даних, що починається на стадії розробки та продовжується на етапі серійного виробництва, які гарантують здатність всіх технологічних процесів (у т.ч. устаткування, приміщень, персоналу, сировини та матеріалів) постійно і стабільно досягати очікуваних результатів, тобто це документоване підтвердження того, що система працює так, як і передбачалося (термін наведено відповідно до настанови з валідації виробничих процесів GMP ВООЗ) [14].

Валідація поглиблює розуміння процесів, дає можливість пошуку шляхів їх оптимізації, знижує ризик виникнення ускладнень, ризик витрат внаслідок випуску дефектної (невідповідної) продукції, сприяє зменшенню обсягів випробувань у процесі виробництва як напівпродуктів, так і готової продукції. GMP ЄС та настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» визначають валідацію як дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики доводять, що будь-яка методика, процес, устаткування, діяльність або система справді приводять до очікуваних результатів.

Цей термін дуже тісно пов'язаний з поняттям «кваліфікація» (qualification), під яким розуміють дії, що засвідчують – конкретне устаткування працює правильно і справді дає очікувані результати. Термін «валідація» є більш широким та іноді включає поняття «кваліфікація» (атестація), різновиди якої наведено у додатку «М» Настанови 42–01–2001 – кваліфікація: проекту, монтажу, функціонування, експлуатаційних якостей, встановлених технічних засобів, систем і устаткування.

Кваліфікація проекту – DQ (design qualification) – документоване підтвердження придатності пропонованого проекту технічних засобів, систем та устаткування для їх передбачуваного використання відповідно до вимог GMP.

Кваліфікація монтажу (установки) – IQ (installation qualification) – документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи та устаткування

було змонтовано або модифіковано відповідно до затвердженого проекту та рекомендацій виробника. Кваліфікація функціонування – OQ (operational qualification) – документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи та устаткування, які було змонтовано або модифіковано, функціонують належним чином протягом усіх заданих робочих діапазонів відповідно до проектної документації.

Кваліфікація експлуатаційних якостей (performance qualification) – документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи та устаткування при спільному використанні можуть функціонувати ефективно та з відтворюваними результатами на основі затвердженого методу ведення процесу та специфікації на продукцію. У пункті 5.5 настанови 42–01–2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація» зазначено, що дослідження з валідації повинні сприяти належній виробничій практиці; їх слід проводити відповідно до встановлених методик. Результати та висновки повинні бути запроцьоговані.

Валідація процесу – PV (process validation) – документоване підтвердження того, що процес, який здійснюється в межах установлених параметрів, може проводитися ефективно з відтворюваними результатами та дозволяє отримати ЛП, який відповідає встановленим специфікаціям та характеристикам якості.

Для найважливішого або критичного устаткування слід вести журнали, за необхідності протоколюючи в них всі роботи з валідації, калібрування, технічного обслуговування, очищення та ремонту із зазначенням дати та осіб, що виконали ці роботи. В журналах в хронологічному порядку також слід реєструвати використання найважливішого або критичного устаткування. Принципи забезпечення якості, викладені в настанові 42–01–2001 (п. 5.1.), вимагають здійснення заходів, які гарантують, що ЛП розроблені та досліджені з урахуванням вимог GMP. Настанова 42–01–2001 визначає також правила валідації процесів (пп. 5.5.21–5.5.24, додаток М) при виробництві ЛП. Однак настанова з GMP не регламентує вимоги до розробки виробничого процесу

та валідаційних досліджень у ході масштабування процесу, а також їх опису в реєстраційному досьє, що наведено в настанові 42–3.5:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів». План валідації процесів виробництва ЛП повинен охопити всі критичні елементи виробничого процесу від його розробки до остаточної валідації промислового виробництва (для трьох промислових серій). Цю інформацію слід включати в реєстраційне досьє, надаючи результати досліджень з розробки, оцінки та оптимізації процесу, що одержані на лабораторних або дослідно-промислових серіях, з даними, одержаними на промислових серіях (за їх наявності), або надати відповідну схему валідації процесу, яка буде застосована при валідації процесу виробництва промислових серій ЛП. Ця схема повинна складати частину реєстраційного досьє; в ній мають бути описані офіційні дослідження, заплановані для серій промислового масштабу (як правило, трьох), які слід проводити до виведення ЛП на ринок [14].

Зв'язок між дослідженнями з розробки та даними з валідації технологічного процесу насамперед полягає в тому, що критичні характеристики ЛП, які визначені на стадії розробки (ступінь розчинення діючої речовини, вміст домішок, тощо), слід використовувати для встановлення й оцінки критичних параметрів процесу виробництва ЛП, які необхідно перевіряти та якими слід керувати з метою забезпечення відтворюваності від серії до серії. Для визначення цих критичних параметрів може знадобитися випробування процесу шляхом навмисних змін для доказу його стійкості та визначення меж допустимих відхилень. Такі параметри будуть різними залежно від природи ЛП, складу та запропонованого типу виробництва. Лабораторні серії виробляють на початкових етапах розробки та дослідження; ці серії можуть бути дуже маленького розміру (напр., в 100–1000 разів менші за промислові), їх використовують для багатьох цілей, напр. для розробки складу і вибору упаковки, для клінічних та/або доклінічних досліджень.

Дослідно-промислові серії можуть використовувати при розробці процесу або на етапі його оптимізації. Їх розмір повинен становити щонайменше

10% від розміру промислової, тобто коефіцієнт множення при масштабуванні не повинен перевищувати 10. Промислові серії мають розмір, який встановлено для серій при повномасштабному виробництві ЛП, що знаходиться на ринку. Дані цих серій не завжди можуть бути в наявності до реєстрації ЛП. Якщо дані для промислових серій відсутні або не надані на момент подання реєстраційного досьє, то можна використовувати двостадійний підхід [14].

На першому етапі слід ретельно оцінити й охарактеризувати критичні параметри процесу на лабораторних або дослідно-промислових серіях; після такої оцінки слід розробити програму валідації на серіях промислового масштабу. Для цієї програми повинна бути складена схема валідації процесу. На другому етапі проводять валідацію процесу на промислових серіях. Інформація, одержана при цих дослідженнях, після реєстрації ЛП повинна бути доступна для перевірки контролюючим уповноваженим органом.

Схема валідації процесу в реєстраційному досьє має містити таку інформацію: короткий опис процесу із зазначенням критичних стадій або критичних параметрів, які необхідно контролювати в ході валідації; специфікацію на готову продукцію; докладні відомості про аналітичні методи (посилання на відповідну частину реєстраційного досьє); контроль, що пропонується в процесі виробництва, та критерії прийнятності; додаткові випробування, які повинні бути проведені (із запропонованими критеріями прийнятності та відомостями з валідацією аналітичних методик, за необхідності); план відбору проб: де, коли і як відбирати проби; докладні відомості про способи протолювання й оцінки результатів; графік проведення [14].

Для перевірки контролюючим уповноваженим органом після завершення валідації процесу за даною схемою повинен бути складений звіт. Якщо одержані результати свідчать про значні відхилення від тих, що очікувалися, слід негайно поінформувати регуляторний уповноважений орган. У таких випадках повинні бути запропоновані необхідні коригувальні дії, а будь-які запропоновані зміни виробничого процесу повинні одержати попереднє схва-

лення регуляторного органу шляхом внесення змін у реєстраційне досьє. Документ Конвенції про взаємне визнання інспекцій відносно виробництва фармацевтичних препаратів (PIC) «Принципи кваліфікації та валідації у фармацевтичному виробництві (рекомендації)» РН 1/96 визначає, що будь-яке нове виробництво або суттєва модифікація виробничого процесу повинні пройти валідацію. Всі процеси та процедури (особливо критичні стадії) слід регулярно піддавати ревалідації. Валідація сама по собі не вдосконалює процеси. Вона тільки підтверджує, що розроблений, функціонуючий та контрольований процес приводить до очікуваних результатів. В ідеалі будь-яка розробка на завершальних стадіях повинна завершуватися валідацією [14].

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ТІ/ПВС до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 01/08
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Стадія 1. Підготовка сировини

РОЗРАХУНОК ЗАВАНТАЖЕННЯ

Майстру зміни виконати розрахунок завантаження і видати завдання для зважування.

Перерахунок тіотриазоліну на технічну масу (X) проводити за формулою:

$$X = (122,18 \times 100) / \% \text{ основної речовини} = \text{_____} (B) \text{ кг}$$

Корекцію завантаження провести водою очищеною:

$$A = 44,85 - (B - 122,18) = \text{_____} \text{ кг}$$

Найменування сировини на серію	Вміст основної речовини, % мас.		Розраховано			
	Реглам.	Фактич.	Регламент		Фактично	
			Технічна маса	100%	Технічна маса	100%
Тіотриазолін	100		8,587	2,00		
Гліцерин	-	100	41,87	10,03		
Ніпагін	-	100	0,112	0,03		
Ніпазол	-	100	0,068	0,02		
Метилцелюлоза	-	100	12,75	3,04		
Вода очищена	-	100	355,8	84,88		

Результат перевірів майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б.) (підпис)

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ТІ/ПВС до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 02/08
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

Зважування сировини

Процес проводити у приміщенні «Приміщення підготовки сировини»
Зважування та завантаження сипучих речовин проводити обережно.

Найменування сировини	Зважити ,кг		Обладнання	Прізвище Підпис виконавця
	Регламент	Фактично		
Тіотриазолін	8,587		КП – 7, 3 – 8	
Гліцерин	41,87		КП – 1, 3 – 2	
Ніпагін	0,112		КП – 7, 3 – 8	
Ніпазол	0,068		КП – 7, 3 – 8	
Метилцелюлоза	12,75		КП – 3, 3 – 4	
Вода очищена	355,8		М – 5, М – 6	

Зважування перевірів майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б.) (підпис)

Стадія 2. Приготування основи

Процес проводити у приміщенні «Приміщення отримання мазі» у реакторі Р – 10.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання роботи	МКЯ, кг	Фактично, кг	Прізвище та підпис виконавця
1. Завантажити в ємкість реактора:			
Води очищеної	300,0		
2. Нагріти воду	(80±5)°C		
3. Завантажити метилцелюлозу	12,55		
4. Перемішувати	3 год.	З до	
5. Завантажити гліцерин	41,87		
6. Перемішувати	0,5 год.	З до	
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

Майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б.) (Підпис)

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ТІ/ПВС до ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 03/08
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

Стадія 3. Приготування концентрату

Процес проводити у приміщенні «Приміщення отримання мазі» у реакторі Р – 9.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання роботи	МКЯ, кг	Фактично, кг	Прізвище та підпис виконавця
1. Завантажити в ємкість реактора:			
Воду очищену	55,8 кг		
2. Нагріти воду	(50±5)°C		
3. Завантажити у реактор:			
Ніпагін	0,105 кг		
Ніпазол	0,063 кг		
4. Перемішувати	1 год.	З до	
5. Охолодити воду	(45-50)°C		
6. Завантажити в реактор тіотриазолін	8,36 кг		
7. Перемішувати масу	1 год.	З до	
8. Охолодити концентрат	(25-30)°C		
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

Майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б) (Підпис)

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ТІ/ПВС до ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 04/08
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

Стадія 4. Отримання мазі

Процес проводити у приміщенні «Приміщення отримання мазі» у реакторі Р – 10.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання роботи	МКЯ, кг	Фактично, кг	Прізвище та підпис виконавця
1. Завантажити в ємкість реактора Р-10 концентрат з реактора Р-9			
2. Перемішувати масу	2 год.	З до	
3. Витримати мазь у реакторі до повного видалення пухирців повітря	2 год.		
4. Маса	не менше 415,8 кг	_____ кг	
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

Майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б) (Підпис)

Стадія 5. Фільтрування мазі

Процес проводити на «Приміщення отримання мазі» у збірник З – 13, фільтр Ф – 11.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання роботи	МКЯ, кг	Фактично, кг	Прізвище та підпис виконавця
1. Створити вакуум у збірнику З – 13			
2. Профільтрувати мазь через фільтр Ф – 11			
3. Кількість нефасованої мазі	не менше 410,30 кг		
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

Майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б) (Підпис)

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ТІ/ПВС до ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 05/08
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

Стадія 6. Фасування мазі в туби

Процес проводити у приміщенні «Приміщення фасування» за допомогою тубонаповнювального автомату ГФ – 14.

Порядок проведення робіт	Параметри процесів		Підпис виконавця	Перевірів
	Регламент	Фактично		
Дозування мазі проводити на машині тубонаповнювальній ГФ – 14, виконуючи вимоги інструкції охорони праці				
Перевірити наявність протоколу меж операційного контролю на мазь Далмаксін приготовлений на дозування			_____ (майстер)	
Маса мазі Далмаксін приготовленого				
Встановити штамп з позначкою номеру серії				
Майстру, контролеру та дозувальнику контролювати туби до та в процесі дозування	Якість маркування (залежність препарату, чіткість друку). Умови зберігання 3 роки. Нанесення штампу з позначкою номеру серії	Номер серії _____		
Туби у касетах подають на машину перевіряючи їх цілісність	Фактична кількість, виходячи з витратних норм, шт.	_____		
Настроїти дозування заповнення туб	По 25 г			
Виробити пробне дозування мазі Далмаксін приготовленого у туби алюмінієві з мембраною для медичних цілей				
Контролеру відібрати пробу мазі Далмаксін у тубах у лабораторію ВКЯ для проведення аналізу згідно СПЦ-ПП-149 за наступними показниками:				
Маса вмісту упаковки	Від 24,5,00 г до 25,5 г Середня маса десяти туб повинна бути не менше 25,0 г			
Герметичність упаковки	Упаковка повинна бути герметичною			
Після одержання позитивних результатів аналізу провести дозування мазі Далмаксін приготовленого у туби алюмінієві з мембраною для медичних цілей				
Дозувальнику контролювати масу мазі Далмаксину в одній тубі	Від 24,50 г до 25,5 г кожні 20 хвилин	Час контролю	Маса гелю в одній тубі, г	

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ТІ/ПВС до ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 06/08
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

Перевірити зовнішній вид туб	Наявність ушкоджень, забруднення на тубах			
Відібрати пробу для аналізу в мікробіологічній лабораторії ВКЯ на відповідність продукції вимогам по мікробіологічній чистоті	Відповідно СПЦ-ПП-149	Результати приведені у сертифікаті якості на готову продукцію		
Туби з маззю Далмаксін по 25 г передати на стадію Пакування туб у пачки				
По закінченню проведення стадії замінити етикетку «В роботі» на приміщенні на етикетку «Не очищено».Зняти з обладнання етикетки «В роботі» та ідентифікувати обладнання етикетками «Не очищено»				
По закінченню технологічного процесу очистити обладнання у відповідності до СРМ-ПР-00-512, очистити приміщення у відповідності до СРМ-ПР-16-1024.				
У випадку утворення відходів, відходи зібрати у окремі, спеціально маркіровані ємкості, подальші дії відповідно до СРМ-УО-16-115.				
У випадку невідповідності майстеру виконати дію у відповідності до СРМ-ПР-00-172 та заповнити протокол				

Майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б) (Підпис)

Стадія 7-8. Пакування туб у пачки, пакування пачок в ящики

Процес проводити у приміщенні «Приміщення пакування» на картонажному автоматі ГФ – 15.

Порядок проведення робіт	Параметри процесів		Підпис виконавця	Перевірів
	Регламент	Фактично		
Укладку туб с гелем разом з інструкцією по медичному застосуванню у картонну коробку проводити на машині для укладки туб в картонні коробки (ГФ 16). Туби у коробках помістити у ящики з картону на столі пакувальному (ГФ 16)				
Майстру, контролеру контролювати друкарські матеріали до і в процесі пакування:	Якість маркування. Умови зберігання. Номер серії	<u>Номер серії:</u>		
Кількість матеріалів, подаваних на пакування: - Ящиків - Інструкцій по мед. застосуванню - Ящиків №1 - Прокладок Етикеток групових	Фактична кількість			

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ТІ/ПВС до ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 07/08
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату 561
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: 11234

Контролювати комплектність упаковки	Туба разом з інструкцією по мед. Застосуванню у пачці	Час: _____		
Періодичність контролю	Не рідше ніж кожні 60 хв.			
Туби у пачках помістити у ящики № 1 з картону гофрованого	По 50 шт			
На ящик наклеїти етикетку групову та номер укладальника-пакувальника, розміщуючи їх на лицевій стороні ящику з нанесеним фірмовим стилем та логотипом				
Ящики з упакованою продукцією оклеїти стрічкою-скоч. У разі утворення неповного ящика, оклеїти його стрічкою клеючою на основі поліпропіленової плівки з логотипом червоного кольору. На груповій етикетці відмітити кількість паковань в неповному ящику та наклеїти її на ящик.		Так ___ Ні ___		
Упаковані ящики передати на карантинне зберігання та ідентифікувати етикеткою «Карантин»				
Проводити моніторинг умов зберігання готової продукції				
Кількість готового продукту в серії		16100 туб (322 ящики по 50 пак.)		
По закінченню технологічного процесу очистити обладнання відповідно до СРМ-ПР-00-512, відчистити приміщення відповідно до СРМ-ПР-16-1024.				
У випадку невідповідності майстру виконати дії відповідно до СРМ-ПР-00-172 та заповнити протокол				

Відібрано на аналіз у ВКЯ, шт. пак. __

Контролер ВКЯ _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б) (Підпис)

Статус «**КАРАНТИН**» з «___» _____ 202_р.

Здача продукції на склад згідно з СОП «Порядок передачі готової продукції з цеху на склад та порядок передачі продукції, що не відповідає за якістю зі складу у цех». Упакована та промаркована продукція передається на склад та зберігається у зоні карантину в умовах, передбачених в МКЯ до отримання результатів аналізу ВКЯ.

Заповнені та підписані протоколи серії разом з примірниками використаних ідентифікаційних карток та пакувальних матеріалів з нанесеними № серії та

ТОВ «ФК «Здоров'я»	ТІ/ПВС до ВР до ТхР 64-00481198-052-13	Сторінка 08/08
Дільниця м'яких лікарських форм	ДАЛМАКСІН, мазь, туба 25 г	Код препарату <u>561</u>
	Розмір серії: 16100 паковань	Номер серії: <u>11234</u>

терміном придатності, а також протоколи аналізу ВКЯ передаються у відділ організації виробництва та відділ керування якістю для оцінки відповідності встановленим вимогам.

Майстер _____ / _____ / Дата _____
(П.І.Б) (Підпис)

ВИСНОВОК

У даній випускній кваліфікаційній роботі проведено технологічні розрахунки і обґрунтування організації виробництва мазі «Далмаксін» в умовах дільниці м'яких лікарських форм ТОВ «ФК «Здоров'я».

Складено технологічну і апаратурну схеми технологічного процесу згідно з технологією виробництва мазі і вимогами НД.

Підібрано основне і допоміжне обладнання, проведено розрахунок необхідних параметрів технологічного обладнання, розраховані матеріальний і енергетичні баланси, тривалість технологічного циклу отримання лікарського засобу.

Запропоновано план виробничої дільниці і розміщення в ній технологічного обладнання відповідно до послідовності технологічного процесу і вимог Належної виробничої практики.

Виробництво мазі «Далмаксін» сприятиме рішення ряду гострих проблем: зміцненню стану здоров'я населення і створенню нових стабільних джерел отримання грошових коштів фармацевтичним підприємством при низькій собівартості препарату.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 1. – 724 с.
2. Дипломне та курсове проектування. Метод. рекомендації / О.С. Кухтенко, Є.А. Безрукавий, Є.В. Гладух та ін. – Х.: НФаУ, 2012. – 114 с.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт. – уклад.: І.М. Перцев, Д.І. Дмитрієвський, В.Д. Рибачук та ін.: за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
4. Економіка підприємства: [підруч. для студентів вищих навч. закл.) / О.В. Посилкіна, Р.В. Сагайдак, О.В. Козирєва, П.Д. Латін. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2006. – 488 с.
5. Жуковіна О. В. Методичні рекомендації до виконання розділу дипломного проекту «Охорона праці та навколишнього середовища» для студ. спец. 7.110204 «Технологія фармацевтичних препаратів». – Х.: Вид-во НФаУ, 2013. – 52 с.
6. Каталог технологического оборудования химико-фармацевтической промышленности: учебн. пособ. для студ. вузов / [В.И. Чуешов, А.А. Сичкарь, Г.В. Костюк и др.]. – В.: Новая Книга, 2010. – 272 с.
7. Клиническая фармакология в 2 т. / [И.А. Зупанец, С.В. Налетов и др.]. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2005. – 400 с.
8. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. 2 изд. – М.: Изд. Центр «Академия», 2016.
9. Левашова И.Г. Надлежащие практики в фармации: Учебник / И.Г. Левашова, А.Н. Мурашко, Ю.В. Подпружников. – К.: МОРИОН, 2006. – 256 с.
10. Лекарственные препараты. Компендиум 2019 : Морион – 2019.

11. Надлежащие практики в фармации и системы качества / Ю.В. Подпужников, А.С. Немченко, Л.Н. Андрюкова, Н.И. Гуменюк – Киев: Изд-во ООО “Наш формат”, 2017. – 652 с.
12. Настанова 42-01-2003. Лікарські засоби. Технологічний процес Документація. – К.: МОРИОН, 2003. – 58 с.
13. Настанова 42-3.4:2004. Настанова з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів. – К.: МОЗ України, 2004. – 27 с.
14. Настанова 42-3.5-2004. Лікарські засоби. Валідація процесів.
15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.
16. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011. Лікарські засоби. Досьє виробничої ділянки.
17. Нормативная документация в производстве готовых лекарственных средств. Учебное пособие / Сост. Е.В. Гладух, В.И. Чуешов, О.А. Ляпунова и др. – Х.: НФаУ, 2012. – 139 с.
18. Основы проектирования производств в химико-фармацевтической и биотехнологической промышленности: учеб. для студ. вузов / [В.И. Чуешов, Л.А. Мандрыка, А.А. Сичкарь и др.]. – Х.: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2004. – 460 с.
19. Охорона праці в фармацевтичній галузі: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів / [О.В.Жуковіна, О.І.Зайцев, В.І. Жуковін та ін.]. – Х.: Вид-во НФаУ, 2009. – 432 с.
20. Посилкіна О.В. Економіка, планування та організація хіміко- фармацевтичного виробництва: [метод, рекомендації щодо виконання та оформлення курсового проекту та економічного розділу дипломного проекту для студентів спеціальності 7.110204 “Технологія фармацевтичних препаратів”] / О.В. Посилкіна, Р.В. Сагайдак, О.Ю. Єгорова. – Х: Вид-во НФаУ, 2002. – 80с.
21. Промислові засоби автоматизації. Регульовальні і виконавчі пристрої: навч. посібник / [А.К Бабіченко, В.І. Тошинський, В.С. Михайлов та ін.]; за ред. А.К. Бабіченка. – Х.: НТУ «ХГП», 2003. – 658 с.

22. Технологія ліків промислового виробництва : підручник для студ. виш. навч. закл. : в 2-х ч./ В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. І доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с. : іл.
23. Технологія ліків промислового виробництва : підручник для студ. виш. навч. закл. : в 2-х ч./ В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. І доп. – Х. : НФаУ : Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с. : іл.
24. Фармацевтическая отрасль : промышленное обозрение. - 2015-2019.
25. Фармакотерапевтичні підходи до лікування спастичного болю. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://rpht.com.ua/ua-issue-article-1442>.
26. Трофічні виразки: симптоми, діагностика, лікування. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://goo.gl/tzfSL>.
27. Вікіпедія. Тіотриазолін. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://goo.gl/qibgC>.
28. Фармацевтична енциклопедія. Валідація. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1661/validaciya>.
29. Фармацевтична енциклопедія. Гель. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2139/tverdij>.
30. Фармацевтична енциклопедія. Тіотриазолін. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2195/ti>.
31. Фармацевтична енциклопедія. Фармацевтична промисловість. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://goo.gl/iGGRI3>.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Технології фармацевтичних препаратів

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів

Олександр КУХТЕНКО
«22» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Вікторії БУРДУН

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Організація виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я», м. Харків»
керівник кваліфікаційної роботи: Євген БЕЗРУКАВИЙ, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «16» жовтня 2023 року № 229

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: січень 2024 р.

Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: провести організацію виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я» з урахуванням наявного на підприємстві обладнання та плану виробничих приміщень дільниці м'яких лікарських форм; річний обсяг виробництва – 161000 паковань; основний апарат – реактор-гомогенізатор.

1. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої дільниці, валідація та контроль якості готової продукції, опис технологічного процесу, перелік використаних літературних джерел.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): рисунків – 4, таблиць – 18.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	22.09.23	22.09.23
2	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	22.09.23	22.09.23
3	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	22.09.23	22.09.23
4	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	22.09.23	22.09.23
5	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	22.09.23	22.09.23
6	Євген БЕЗРУКАВИЙ, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	22.09.23	22.09.23

7. Дата видачі завдання: «22» вересня 2023 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Аналітичний огляд	Вересень 2023	виконано
2	Технологічні розрахунки	Жовтень 2023	виконано
3	Виробнича рецептура	Жовтень 2023	виконано
4	Характеристика виробничої ділянки	Листопад 2023	виконано
5	Валідація та контроль якості готової продукції	Листопад 2023	виконано
6	Опис технологічного процесу	Грудень 2023	виконано
7	Оформлення та подання до ЕК	Грудень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Вікторія БУРДУН

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Євген БЕЗРУКАВИЙ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 229
по Національному фармацевтичному університету
від 16 жовтня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Технології фармацевтичних препаратів, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р. 6 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
Бурдун Вікторія Іванівна	Організація виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я», м. Харків	Organization of the production of "Dalmaksin" ointment at LLC "FC Zdorovya", Kharkiv	к.фарм.н., доцент ЗВО кафедри технологій фармацевтичних препаратів Безрукавий Є.А.	к.фарм.н., доцент ЗВО кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ Шевченко В.О.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

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

№ 124935 від « 27 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Бурдун Вікторії Іванівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Організація виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я», м. Харків / Organization of the production of "Dalmaksin" ointment at LLC "FC Zdorovya", Kharkiv», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копії).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

7%

14%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Вікторії БУРДУН

**на тему: «Організація виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК
«Здоров'я», м. Харків»**

Актуальність теми. Травми та порізи - це поширені проблеми, які можуть виникнути в будь-якому віці та в будь-якому місці. Вони можуть бути викликані різними факторами, такими як падіння, нещасні випадки на виробництві, спортивні травми, хронічні захворювання та хірургічні втручання. Травми та порізи можуть мати серйозні наслідки для здоров'я, включаючи інфекції, рубці та інвалідність. Тому важливо правильно лікувати їх. Крім цього терапія ранового процесу ускладнюється зростанням антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, підвищенням алергізації населення внаслідок широкого використання хімічних речовин в побуті і на виробництві. Провідне місце в терапії ранового процесу займають препарати для місцевого лікування, зокрема мазі. «Далмаксін», до складу якого входить тіотриазолін, гальмує перекисне окислення ліпідів, захищає клітини від негативного впливу вільних радикалів, стимулює регенерацію тканин і процеси епітелізації, а також зменшує інтенсивність запального процесу. Маркетинговими дослідженнями встановлено, що препарат користується значним попитом і лікування ним дешевше у порівнянні з препаратами-аналогами. Таким чином, тема даної кваліфікаційної роботи актуальна.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. В даній випускній кваліфікаційній роботі проведено обґрунтування організації виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я». Доцільність проєктованих заходів підтверджена відповідними розрахунками.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому рівні із використанням сучасним методів проектування та використання програмних засобів автоматизації проектування.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Здобувач показав вміння аналізувати і узагальнювати отримані дані літератури, погоджувати теоретичні припущення. Кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в ЕК НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник

Євген БЕЗРУКАВИЙ

«11» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація**

Вікторії БУРДУН

**на тему: «Організація виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК
«Здоров'я», м. Харків»**

Актуальність теми. Однією з проблемою сучасної медицини є лікування ранового процесу, що обумовлено підвищенням рівня виробничого та побутового травматизму, збільшенням кількості хворих з гнійними захворюваннями шкіри та м'яких тканин, а також гнійно-септичними післяопераційними ускладненнями. Терапія ранового процесу ускладнюється зростанням антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів, крім цього терапія трофічних виразок може бути складною, оскільки ці стани часто є хронічними та важко піддаються лікуванню. Рани та виразки можуть бути нерівномірними, глибокими або мати неправильні краї. Це може ускладнити їхнє очищення та лікування. Інфекція є поширеним ускладненням ранового процесу та трофічних виразок. Вона може призвести до погіршення стану рани та ускладнити лікування. Провідне місце в терапії ранового процесу займають препарати для місцевого лікування, зокрема мазі. Тіотриазолін гальмує перекисне окислення ліпідів, захищає клітини від негативного впливу вільних радикалів, стимулює регенерацію тканин і процеси епітелізації, а також зменшує інтенсивність запального процесу.

Маркетинговими дослідженнями встановлено, що препарат користується значним попитом, але в недостатній кількості представлений на фармацевтичному ринку України, тому організація виробництва нового препарату як мета кваліфікаційної роботи також актуальна.

Теоретичний рівень роботи. Випускна кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному рівні із застосуванням сучасних методів проєктування.

Пропозиції автора по темі дослідження. Пропонується проведення заходів щодо впровадження діючої технології виробництва мазі «Далмаксін» на сучасному обладнанні в умовах дільниці м'яких лікарських форм ТОВ «ФК «Здоров'я» та у відповідності до вимог GMP.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Обґрунтовано впровадження у виробництво мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я». Відповідними розрахунками підтверджено доцільність і ефективність проєктованих заходів.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі друкарські помилки, невдалі вислови.

Загальний висновок і оцінка роботи. Загалом робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням. Випускна кваліфікаційна робота здобувача вищої освіти Вікторії БУРДУН рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Рецензент _____ доц. В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

«15» грудня 2023 р.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Витяг з протоколу
засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 5 від 20 грудня 2023 року

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкара А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкара А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І., ас. Сердюк Є.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2024 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: «Організація виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я», м. Харків»

здобувача вищої освіти випускного курсу ТФПм19(4,6з)дв групи НФаУ 2024 року випуску Вікторії БУРДУН
(прізвище, ім'я)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Євген БЕЗРУКАВИЙ

Рецензент к.фарм.н., доц. В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 5 курсу ТФПм19(4,6з)дв групи Вікторії БУРДУН
(прізвище, ім'я)

на тему: «Організація виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я», м. Харків»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти Вікторія БУРДУН до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Технології фармацевтичних препаратів на тему: «Організація виробництва мазі «Далмаксін» на ТОВ «ФК «Здоров'я», м. Харків»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Вікторія БУРДУН виконав кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт та може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Євген БЕЗРУКАВИЙ

«11» грудня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

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

Завідувач кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

_____ Олександр КУХТЕНКО

«20» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«09» лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Анна ДРОЗДОВА /