

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ
«ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД» В АМПУЛАХ ПО 2 МЛ НА
АТ «ФАРМАК», М. КИЇВ»**

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

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 роботі обґрунтовано доцільність організації виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах по 2 мл на АТ «Фармак». 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 69 сторінок, містить таблиць 20, рисунки 4, джерел літератури 31.

Ключові слова: розчин для ін'єкцій, дротаверину гідрохлорид, технологічний процес, валідація, вимоги GMP, готова продукція.

ANNOTATION

The paper substantiates the expediency of organizing the production of the solution for injections "Drotaverine hydrochloride" in ampoules of 2 ml at JSC "Farmak". 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 69 pages, contains 20 tables, 4 figures, sources of literature 31.

Key words: solution for injection, drotaverine hydrochloride, technological process, validation, GMP requirements, finished products.

ЗМІСТ

ВСТУП	4
1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД	6
2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ.....	16
2.1. Розрахунок матеріального балансу серії	16
2.2. Визначення і розрахунок обладнання	20
2.3 Розрахунок електроенергії, води очищеної, стислого повітря, інертного газу	29
2.4. Характеристика основного апарату	32
3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	36
3.1. Характеристика готової продукції	36
3.2. Схема виробництва	38
3.3 Короткий опис технології одержання препарату.....	40
3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва.....	42
3.5 Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу	43
3.6 Характеристика і контроль сировини, яка використовується у виробництві.....	44
3.7 Підготовка приміщень до роботи	47
3.8 Підготовка обладнання та його очистка після роботи	48
4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ.....	50
5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ	57
6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	62
ВИСНОВОК.....	69
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	70

ВСТУП

АТ «Фармак» – лідер фармацевтичного ринку України за обсягами продажу лікарських засобів у грошовому вираженні.

Компанія виробляє більше 400 найменувань лікарських засобів. Препарати представлені в 14 терапевтичних групах. Серед основних напрямів – протизастудні, ендокринологічні, гастроентерологічні, кардіологічні, неврологічні препарати. Продукція АТ «Фармак» експортується до понад 40 країн світу. Лікарські засоби фармацевтичної компанії продаються в країнах ЄС, Центральної та Південної Америки, СНД, Близького Сходу, Азії. Компанія має 5 міжнародних представництв в Узбекистані, Казахстані, Киргизстані, Польщі, В'єтнамі, а також офіс в ОАЕ.

АТ «Фармак» має широку мережу виробничих підприємств: фармацевтичний завод у м. Києві та завод з виготовлення активних фармацевтичних інгредієнтів у м. Шостка, Сумської області. Також компанія володіє лабораторно-технологічним комплексом R&D для випробування нових і вдосконалення існуючих технологій готових лікарських засобів. Виробничі потужності, лабораторно-технічний комплекс підприємства мають міжнародну сертифікацію та відповідають вимогам європейських стандартів GMP. За останні 5 років компанія «Фармак» успішно пройшла 75 інспекцій та аудитів, що були проведені українськими та міжнародними регуляторними органами, а також компаніями-партнерами з Великої Британії, Швейцарії, Німеччини, Польщі, Словаччини, Чехії, Латвії, Литви, Ізраїлю та Грузії.

Наразі підприємство проводить розробку близько ста складнокомпонентних лікарських засобів на базі п'яти новітніх лабораторій. Щорічно на ринок виходить до 20 нових препаратів. Компанія реінвестує в розвиток до 90% прибутку. Щорічні інвестиції в наукові дослідження й розробки складають близько 15 млн доларів США. Інвестиції у розвиток бізнесу в Україні за останні 20 років (2002-2022) склали 400 млн доларів США.

Принципи сталого розвитку впроваджено у всі сфери діяльності АТ «Фармак» та є основою його соціальної діяльності.

Багаторічна філософія компанії базується на впровадженні нових технологій, передового обладнання та інноваційних підходів у виробничу й управлінську діяльність. Успіх компанії визнано багатьма рейтингами - «Фармак» входить у ТОП-25 найінноваційніших компаній, компанія визнана найбільшим платником податків серед фармовиробників України та найкращим роботодавцем. Підприємство щорічно вкладає в розвиток не менше ніж 90% прибутку, тільки останніми 10 роками в наукові дослідження та розробки інвестували 100 мільйонів доларів. Це дозволяє компанії виробляти унікальні продукти.

Таким чином, враховуючи постійне прагнення АТ «Фармак» удосконалюватися, розширювати асортимент лікарських засобів, залучати нових клієнтів та споживачів продукції компанії, метою даної кваліфікаційної роботи є впровадження у виробництво в умовах АТ «Фармак» на ділянці рідких лікарських засобів в ампулах і флаконах розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах на наявному обладнанні.

1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

Найважливішою клінічною ознакою багатьох хвороб є біль, який дає сигнал про наявність і прогресування патологічного процесу, ускладнення або не-ефективність лікування. Фізіологія болю досить добре вивчена, однак клінічні аспекти його лікування дотепер лишаються контроверсійними, а половина пацієнтів розпочинають медикаментозне лікування самостійно, до консультації з лікарем [25].

Одним з найпоширеніших видів болю є спастичний біль. Для такого болю характерні спалахи спазмів, коли в один момент може досить сильно «скрутити» в животі, практично знерухомлюючи людину, а через мить біль відступає. Спастичний біль може бути практично непомітним, але в деяких випадках спазми настільки сильні, що навіть знеболюючі засоби не справляються. Больові спазми виникають через загострення хронічних хвороб, холецистити, інфекційні ураження кишечника, роздратування товстої кишки [28].

Цей вид болю викликається спазмом гладкої мускулатури; спастичний біль виникає: при органічній патології (печінкова, шлункова, ниркова, панкреатична, кишкові коліки, спазм червеподібного відростка), при функціональних захворюваннях (синдром подразненого кишечника), при отруєннях (свинцева коліка і т.д.); вони виникають раптово і нерідко так само раптово припиняються, тобто мають характер больового нападу; при тривалому спастичному болю - інтенсивність змінюється: вона зменшується після застосування тепла і антиспастичних засобів; може супроводжуватися типовою іррадіацією і, в залежності від місця свого виникнення, іррадіює в спину, лопатку, поперекову ділянку, нижні кінцівки. При цьому поведінка хворого характеризується збудженням і занепокоєнням, він приймає вимушене положення, часто спостерігаються супутні явища, які викликаються по механізму вісцеральних рефлексів (блювота, метеоризм, поява аритмій порушення коронарного кровообігу тощо) [25].

Більшість функціональних і органічних захворювань ШКТ супроводжується спазмом непосмугованої мускулатури різних органів (кишечника, жовчних шляхів, жовчного міхура тощо). Фізіологія скорочення непосмугованих м'язів і спазму добре вивчена. Ацетилхолін зв'язується з М-холінорецепторами, що призводить до відкриття натрієвих каналів. Іони натрію входять у клітину, відбувається деполяризація мембран та відкриття потенціалзалежних кальцієвих каналів. Коли іони кальцію надходять всередину клітини, вони взаємодіють з кальційзв'язуючим білком кальмодуліном, що призводить до активації кінази легких ланцюгів міозину. Унаслідок цього відбувається відщеплення фосфорного залишку від аденозинтрифосфату (АТФ), пов'язаного з волокнами міозину, та на наступному етапі – зв'язування міозину з актином («молекулярний місток»), зрушення актину по відношенню до міозину і, власне, скорочення клітини (спазм) [25, 27, 28].

Для полегшення больового синдрому рекомендується використання універсальних спазмолітиків, дієвих при будь-яких видах спазму, оскільки вони не замаскують картину «гострого живота», проте полегшать стан хворого [27].

Одним з найефективніших спазмолітиків є активний фармацевтичний інгредієнт – дротаверину гідрохлорид, він дійсно є універсальним для всіх органів, непосмугована мускулатура яких спазмована, – він пов'язаний зі здатністю дротаверину знижувати активність ферменту ФДЕ IV типу, що сприяє послідовному підвищенню рівня цАМФ усередині клітини та її розслабленню. Механізм дії дротаверину є суворо селективним по відношенню до основної ланки патогенезу саме спазму – він інгібує виключно на ФДЕ IV типу та не впливає на активність жодних інших ферментів, що й зумовлює високий профіль його безпеки [10].

Отже, об'єктом даного дипломного проекту є розчин для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл в ампулах по 2 мл №5. Даний препарат відноситься до засобів, які застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах. Дротаверин, який входить до складу лікарського засобу, - похідне ізохіноліну, проявляє спазмолітичну дію на гладку мускулатуру шляхом

пригнічення дії ферменту фосфодіестерази IV (ФДЕ IV), що спричиняє збільшення концентрації цАМФ і, завдяки інактивації легкого ланцюжка кінази міозину (MLCK), до розслаблення гладкого м'яза .

In vitro дротаверин пригнічує дію ферменту ФДЕ IV і не впливає на дію ізоферментів фосфодіестерази III (ФДЕ III) і фосфодіестерази V (ФДЕ V). ФДЕ IV має велике функціональне значення для зниження скорочувальної активності гладких м'язів, тому вибіркові інгібітори цього ферменту можуть бути корисними для лікування хвороб, які супроводжуються гіперрухливістю, а також різних захворювань, під час яких виникають спазми шлунково-кишкового тракту [10, 28].

У клітинах гладких м'язів міокарда та судин цАМФ гідролізується здебільшого ізоферментом ФДЕ III, тому дротаверин є ефективним спазмолітичним засобом, який не має значних побічних ефектів з боку серцево-судинної системи та сильної терапевтичної дії на цю систему [10, 27].

Дротаверин ефективний при спазмах гладкої мускулатури як нервового, так і м'язового походження, діє на гладку мускулатуру шлунково-кишкової, біліарної, сечостатевої та судинної систем незалежно від типу їхньої автономної іннервації. Він посилює кровообіг у тканинах завдяки своїй здатності розширювати судини [10].

Дія дротаверину є сильнішою за дію папаверину, абсорбція більш швидка та повна, він менше зв'язується з білками сироватки крові. Перевагою дротаверину є також те, що, на відміну від папаверину, після його парентерального введення не спостерігається такого побічного ефекту як стимуляція дихання.

Дротаверин швидко та повністю абсорбується після парентерального введення. Він значною мірою (95–98%) зв'язується з білками плазми крові людини, особливо з альбуміном, гамма- та бета-глобулінами. Метаболізується у печінці. За 72 години дротаверин практично повністю виводиться з організму. В основному дротаверин виводиться у формі метаболітів [10, 25].

Лікарські засоби з дротаверином випускаються у різних лікарських формах (таблетки, капсули, розчини), але для досягнення максимального рівня біодоступності і швидкого прояву спазмолітичного ефекту, фармацевтичні підприємства виробляють препарати для парентерального використання під різноманітними назвами: Но-шпа, Нохшаверин, Но-Х-ша та інші [10].

Розчин для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид», що заплановано виробляти на АТ «Фармак», призначають при спазмах гладкої мускулатури, пов'язаних з захворюваннями біліарного тракту: холецистолітіаз, холангіолітіаз, холецистит, перихолецистит, холангіт, папіліт; спазмах гладкої мускулатури при захворюваннях сечового тракту: нефролітіаз, уретролітіаз, пієліт, цистит, тенезми сечового міхура. Як допоміжне лікування (коли застосування препарату у вигляді таблеток неможливе): при спазмах гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту: виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки, гастриті, кардіо- та/або пілороспазмі, ентериті, коліті; при гінекологічних захворюваннях: дисменореї. [10].

Проектований лікарський засіб випускається у різних лікарських формах, зокрема в таблетках, але для підвищення біодоступності та досягнення найшвидшого ефекту «Дротаверину гідрохлорид» випускається у вигляді розчину в ампулах для парентерального введення.

Парентеральні лікарські засоби – особлива група рідких лікарських форм, які вводяться в організм парентерально (внутрішньом'язово, внутрішньовенно, підшкірно тощо) за допомогою спеціальних пристроїв з порушенням цілісності кожних чи слизових покривів. Один з ключових показників якості розчинів для ін'єкцій є стерильність .

У сучасному виробництві парентеральних лікарських засобів, в залежності від способу досягнення стерильності використовують два принципових підходи до виробництва розчинів для ін'єкцій:

1. Виробництво, що здійснюється в асептичних умовах (в приміщення класу чистоти А і В);
2. Виробництво, що передбачає фінішну стерилізацію

Для забезпечення всіх показників якості стерильної продукції повинні виконуватися спеціальні вимоги належної виробничої практики (GMP), що стосується проведення технологічного процесу, чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного обладнання, вентиляції і чистоти повітря, системи підготовки основної сировини і допоміжних матеріалів з метою звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частками і пірогенних речовин. Пред'являються також певні вимоги до персоналу і виробничої санітарії. Дотримання цих правил залежить, у першу чергу, від належної кваліфікації, освіти, рівня практичного досвіду і виробничої дисципліни всього персоналу [11, 15].

Важливим елементом обладнання у виробництві розчинів для ін'єкцій є реактор, в який подається вода для ін'єкцій, діюча речовина та інші компоненти розчину. Забезпечення необхідних параметрів на даній стадії є запорукою якості кінцевого продукту. На сьогоднішній день на ринку обладнання фармацевтичної галузі представлений цілий ряд реакторів здебільшого закордонного виробництва різної конструкції, з різним розташуванням перемішуючого пристрою. Вибір того чи іншого реактора визначається насамперед технологією виробництва препарату і фізико-хімічними властивостями сировини. З метою попередження всіх видів контамінації розчинів реактори мають герметично закриватись кришкою, що піднімається чи перекидається. В кришці реактора мають бути штуцери для подачі сировини, розчинника, інертного газу, люк з оглядовим вікном, кожух термодатчика. Випорожнення реакторів має здійснюватись через нижній випускний отвір, а заповнення через під'єднаний трубопровід за допомогою вакууму або тиску. Раніше застосовували реактори, що мали емальовані поверхні, але недовговічність такого покриття зумовило високий ризик потрапляння емалі або тяжких металів до розчину, що є недопустимим у технології парентеральних лікарських засобів, тому на сьогоднішній день у промисловості широкого застосування набули реактори з нержавіючої сталі з поверхнею обробленою методом електрополірування. У якості перемішуючого пристрою використовуються мішалки різноманітної будови: лопатні, пропелерні та турбінні. Дуже важливим моментом є двигун, що приводить

в рух мішалку. Так, при використанні мішалок з верхнім приводом, не зважаючи на наявність двох манжет, існує вірогідність потрапляння мастильних речовин до розчину, що призведе до браку продукції. Використання мішалки, яка приводиться в рух електромагнітним двигуном, забезпечує цілісність днища, що суттєво знижує ризик контамінації продукції. Саме такий реактор слід використовувати при виготовленні препарату «Дротаверину гідрохлорид» [6, 23].

Ризик потрапляння механічних частин або інших чужорідних включень до ін'єкційних розчинів може призвести до серйозних порушень з боку різних органів і систем людини. Для видалення з розчинів і газів мікроорганізмів, а також частинок розміром від 5 до 10 мкм і менше в промисловому виробництві парентеральних розчинів використовують стерилізаційну фільтрацію. В останні роки набули популярності капсульні фільтри, що являють собою міні-патрон, герметично заварений у поліпропіленовий корпус. Вона забезпечена двома повітряними клапанами для швидкого підводу і відводу повітря з корпусу і його спорожнення, а мінімальний «мертвий» об'єм суттєво скорочує витрати продукту. Порівняно з іншими фільтрами, капсульні фільтри не містять металевих частин, не мають кілець ущільнювачів, їх хімічна стійкість визначається лише властивостями корпусу і фільтрувального матеріалу, що досить важливо в технології виробництва препарату «Дротаверину гідрохлорид» [23].

Стадія наповнення та герметизації є наступною у технології ін'єкційних лікарських засобів та однією з ключових у даному виробництві, тому підхід до здійснення цієї стадії є дуже важливим.

В останні роки визначився і став стрімко розвиватися напрямок виробництва розчинів у полімерних контейнерах. Вперше в СРСР виробництво розчинів у полімерних контейнерах було організовано на Каунаському заводі ендокринних препаратів в 70-х роках минулого століття. Це був принципово новий підхід до виробництва та пакування стерильної продукції.

Це пов'язано з тим, що полімерні контейнери володіють рядом переваг у порівнянні зі скляним пакуванням. По-перше, незаперечно лідирує якість і

безпека лікарських препаратів, поряд із цим легкість, зручність застосування. У той час як скляне пакування не індіферентне до ін'єкційних розчинів, інгредієнти взаємодіють зі склом, що викликає руйнування останнього і перехід його складових частин у рідку фазу. Залежно від діючих факторів (температури, тривалості стерилізації, часу зберігання, марки скла, величини рН розчину та ін.) цей процес може являти собою вилужування або розчинення, що приводить до деструкції внутрішнього шару скла з утворюванням плівки, здатної при зберіганні відшаровуватися, утворюючи механічні включення, які неприпустимі в розчинах для ін'єкцій. Слід також зазначити високу крихкість скла, його відносно більшу тоннажність, а також необхідність проведення цілого циклу додаткових операцій перед використанням скляних ампул і флаконів (мийка, сушіння, стерилізація і т.п.).

Але до полімерного первинного пакування висувається низка вимог, серед яких слід зазначити такі [23]:

- контейнери мають витримувати умови стерилізації;
- після герметизації контейнери мають забезпечувати стерильність і забезпечувати цілісність при зберіганні і транспортуванні;
- контейнер має бути достатньо прозорим для забезпечення візуального контролю вмісту.

В даний час існують два основні методи отримання ін'єкційних розчинів: виробництво із стерилізацією в первинному пакуванні і виробництво в асептичних умовах. Другий метод використовується у виробництві препаратів, які містять термолабільні речовини або з яких-небудь причин не можуть витримати фінішної стерилізації [22, 23].

Технологія отримання ін'єкційного розчину «Дротаверину гідрохлорид» відноситься до виробництва препаратів в асептичних умовах (без фінішної стерилізації) і включає наступні основні стадії та операції: приготування розчину і його фільтрація, ампулювання розчину, перевірка на герметичність і відсутність механічних включень, маркування і пакування в групову тару [22, 23].

Розглянемо більш детально операції, що виконуються при отриманні розчину: приготування розчину, фільтрація, наповнення і запаювання ампул, перевірка на герметичність первинного пакування і відсутність механічних включень, оскільки ця стадія найбільш критична для виробництва препаратів, яку не підлягають фінішній стерилізації.

В технологічному процесі ампулювання застосовують спосіб шприцевого наповнення.

Шприцевий спосіб наповнення ампул отримав розповсюдження за кордоном і в Україні та здійснюється за допомогою установок зі спеціальними дозаторами. Метод має більш складне апаратне оформлення, ніж вакуумний і більш жорсткі вимоги до розмірів і форми капілярів ампул, але через ряд переваг відноситься до більш переважних для застосування в технології ампулювання. При проведенні операцій наповнення і запаювання в одному автоматі позначаються ці переваги.

До більш істотних з них потрібно віднести можливість точного дозування розчину ($\pm 2\%$) і невеликий проміжок часу між наповненням і запаюванням (5–10 с), що дозволяє ефективно використовувати наповнення їхнього вільного об'єму інертним газом, який значно збільшує термін придатності препарату. При наповненні в ампулу вводиться необхідна кількість розчину, при цьому капіляр ампули залишається чистим, завдяки чому поліпшуються умови запаювання ампул.

При технології ампулювання в струмі інертних газів ампула, що підлягає наповненню, заздалегідь заповнюється газом, і розчин при наповненні практично не стикається з навколишнім середовищем приміщення. Це дуже важливо для даного нами виробництва, оскільки розчин «Барвітон» 0,5% для ін'єкцій малостійкий і легко окислюється [6, 22, 23].

Апарати для шприцевого наповнення випускаються у складі цілих виробничих ліній в основному іноземними фірмами, такі як ALK 2020, ALK 4040 фірми BOSCH (Німеччина), AFV 1010, AFV 2010 фірми BAUSCH+STROBEL

(Німеччина), а також фірм ZANASI, IMA (Італія), ROTA (Німеччина), EISAI (Японія), Intertech Equipotechnologies PVT. LTD (Індія) [6, 18, 22, 23].

Операція запаювання ампул вважається найвідповідальнішою операцією в технологічному процесі ампулювання, оскільки неякісне або тривале в часі запаювання наведе до браку продукції, перекреслюючи працю, затрачану на попередніх операціях.

На сьогоднішній день відомо два способи запаювання ампул з використанням газових пальників:

- оплавленням кінчиків капілярів;
- відтяжкою капілярів.

Спосіб запаювання ампул оплавленням має недоліки. В результаті оплавлення кінця капіляра запаювання ампул супроводжується напливом скла, появою «чорних» голівок, гачка на кінці капіляра при малому його діаметрі, а при великому його діаметрі оплавки взагалі не відбувається. Все це призводить до неякісного запаювання або розгерметизації ампул надалі і збільшення кількості браку.

Завдяки застосуванню шприцевої технології миття і наповнення, запаювання проводять способом відтяжки частини капіляра ампул. Це вимагає спеціального сортування ампул при виробництві по діаметру капіляра на групи і настройку устаткування під використовувану групу ампул. Завдяки цьому брак при використанні даного способу не перевищує 1%.

На даний момент зарубіжні автомати для запаювання ампул окремо не виробляються, а поставляються разом з автоматами для ампулювання розчину у складі автоматичних і напівавтоматичних виробничих ліній [6, 22, 23].

Однією з відповідальних операцій на даній стадії виробництва є контроль на відсутність механічних включень (у відповідності з ДФУ 2.0, п. 2.9.19-2.9.21). Дана операція може бути виконана наступними методами:

- візуальний, зважаючи на малу об'єктивність поступово замінюється іншими методами;

- візуально-оптичний, заснований на використанні проекторів, збільшувальних лінз та ін., використовується в напівавтоматі АРМ 850 фірми ROTA (Німеччина);
- оптичний, заснований на реєстрації фотоелементами поглинання або розсіювання світла, яке проходить, використовується в автоматі;
- мембрано-мікроскопічний, через малу продуктивність мало застосовується в промислових умовах;
- проточний, заснований на порівнянні мікрокомп'ютером зображення або спектру ампули, що перевіряється, із зображенням еталонної, раніше занесеної в пам'ять комп'ютера, застосовується в автоматі А35LD фірми Brevetti Cea (Італія), API 1000 фірми Intertech Equipotechnologies PVT. LTD (Індія) та ін. [6, 22, 23].

Наступною операцією даної технологічної стадії є перевірка герметичності ампул. Дана операція може бути здійснена наступними методами:

- вакуумним, для флаконів і речовин, які піддаються тепловій стерилізації;
- за допомогою розчинів індикаторів, звичайно застосовується в одному апараті із стерилізатором;
- по спектру свічення у СВЧ полі;
- по струму високовольтного розряду, який проходить скрізь ампулу [6].

Таким чином, метою даного дипломного проекту є організація виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл в ампулах по 2 мл №5 на АТ «Фармак», яке передбачає використання автоматичної лінії шприцевого наповнення та герметизації ампул. Дані технічні та технологічні заходи направлені на випуск високоякісного препарату.

2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

Технологічні розрахунки проводять для того, щоб встановити необхідну кількість сировини, матеріалів, енергетичних витрат, кількість основного та допоміжного обладнання для забезпечення заданого об'єму випуску продукції.

Дані для розрахунків: об'єм технологічної серії – 258,0 л або 120000 ампул по 2 мл, що складає 24000 пакувань №5; річний випуск препарату – 240000 пакувань №5; кількість серій на рік – 10.

Склад і співвідношення інгредієнтів наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Склад і співвідношення інгредієнтів

№	Найменування інгредієнтів	Кількість	
		г	%
1.	Дротаверину гідрохлорид	20,0	2,00
2.	Натрію метабісульфіт	1,0	0,10
3.	Етанол 96%	66,2	6,62
4.	Вода для ін'єкцій «in bulk»	до 1 л	до 100,0

2.1 Розрахунок матеріального балансу серії

Матеріальний баланс – це співвідношення кількості вихідних матеріалів, до кількості отриманого готового продукту, відходів виробництва матеріальних втрат. Матеріальний баланс дає можливість оцінити правильність організації технологічного процесу, порівняти ефективність проведення на різних стадіях виробництва. Основними показниками технологічного процесу є витратний коефіцієнт ($K_{\text{вит}}$), технологічний вихід (η), абсолютна величина матеріальних втрат (ϵ) [22].

При розрахунку матеріального балансу враховували існуючі втрати при виробництві препарату на АТ «Фармак», які складають: стадія «Приготування розчину» – 1,5%; стадія «Наповнення та герметизація ампул» – 1,7%; стадія «Контроль якості ампул з розчином» – 1,6%; стадія «Маркування ампул» – 0,7%; стадія «Пакування ампул в пачки» і «Пакування пачок в ящики» – 0,3%. Загальні витрати складають 5,2%.

Дані розрахунків матеріального балансу виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл представлені у таблицях 2.2-2.3.

Таблиця 2.2 – Матеріальний баланс по стадіям виробництва розчину для ін'єкцій
«Дротаверину гідрохлорид»

Найменування	Вміст осн. реч., % мас.	Витрачено і одержано			
		Маса, кг		Об'єм, л (дм³)	Кіл., шт.
		Загальна, кг	Осн. реч., кг		
1	2	3	4	5	6
Витрачено на стадії «Приготування розчину»					
Сировина:					
Дротаверину гідрохлорид	100	5,4306			
Натрію метабісульфіт	100	0,2715			
Етанол 96%	96	17,9753		22,4299	
Вода для ін'єкцій «in bulk»		до 271,5299		до 273,8853	
Всього:		271,5299		273,8853	
Отримано на стадії «Приготування розчину»					
Напівпродукти:					
Розчин фільтрований, у т.ч.:	2	267,4570		269,7770	
Дротаверину гідрохлорид	100	5,3491			
Натрію метабісульфіт	100	0,2674			
Етанол 96%	96	17,7057		22,0935	
Вода для ін'єкцій «in bulk»		до 267,4570		до 269,7770	
Втрати розчину, у т.ч.:	2	4,0729		4,1083	
Дротаверину гідрохлорид	100	0,0815			
Натрію метабісульфіт	100	0,0041			
Етанол 96%	96	0,2696		0,3364	
Вода для ін'єкцій «in bulk»		до 4,0729		до 4,1083	
Всього:		271,5299		273,8853	
Витрачено на стадіях «Підготовка ампул до наповнення», «Наповнення та герметизація ампул»					
Матеріали:					
Ампули скляні 2 мл					127642
Напівпродукти:					
Розчин фільтрований	2			269,7770	
Всього:				269,7770	
Отримано на стадіях «Підготовка ампул до наповнення», «Наповнення та герметизація ампул»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах	2			265,1210	123312
Втрати, у т.ч.:					
Розчин	2			4,6560	
Відходи, у т.ч.:					
Склобій					4330
Всього:		450,89		269,7770	
Витрачено на стадії «Контроль якості ампул з розчином»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах	2			265,1210	123312
Всього:				265,1210	
Отримано на стадії «Контроль якості ампул з розчином»					
Напівпродукти:					

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4	5	6
Розчин в ампулах кондиційних	2			260,7388	121273
Втрати, у т.ч.:					
Розчин	2			4,3822	
Відходи, у т.ч.:					
Склобій					2039
Всього:				265,1210	
Витрачено на стадії «Маркування ампул»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах кондиційний	2			260,7388	121273
Матеріали:					
Етикетки самоклеючі					122400
Отримано на стадії «Маркування ампул»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах маркований	2			258,8216	120382
Втрати, у т.ч.:					
Розчин				1,9172	
Відходи, у т.ч.:					
Склобій					891
Етикетки самоклеючі					2018
Всього:				260,7388	
Витрачено на стадії «Пакування ампул в пачки»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах	2			258,8216	120382
Матеріали:					
Інструкції					24050
Пачки картонні					24050
Всього:				258,8216	
Отримано на стадії «Пакування ампул в пачки»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах	2			258,0000	120000
Втрати:					
Розчин в ампулах	2			0,8216	382
Відходи, у т.ч.:					
Інструкції					50
Пачки картонні					50
Ампули поліетиленові некондиційні					382
Всього:				258,8216	
Витрачено на стадії «Пакування пачок в ящики»					
Напівпродукти:					
Розчин в ампулах і пачках №5	2			258,0000	24000
Матеріали:					
Ящики					241
Етикетки групові					245
Всього:				258,0000	
Отримано на стадії «Пакування пачок в ящики»					
Готовий продукт:					

Продовження таблиці 2.2

1	2	3	4	5	6
Розчин для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах фасований і упакований	2			258,0000	120000 ампул або 24000 пако-вань №5
Відходи, у т.ч.:					
Ящики					1
Етикетки групові					5
Всього:				258,0000	

Матеріальний баланс серії препарату представлений в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Матеріальний баланс серії препарату

Витрачено				Отримано			
Найменування сировини та напівпродуктів	Маса, кг	Об'єм, л	Кількість, шт.	Найменування кінцевого продукту, відходів та втрат	Маса, кг	Об'єм, л	Кількість, шт.
Сировина:				Готовий продукт:			
				Розчин для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» по 2 мл в ампулах, в т.ч.:		258,0000	120000
Дротаверину гідрохлорид	5,4306			Дротаверину гідрохлорид	5,1156		
Натрію метабісульфіт	0,2715			Натрію метабісульфіт	0,2558		
Етанол 96%	17,9753			Етанол 96%	16,9327		
Вода для ін'єкцій «in bulk»		до 273,8853		Вода для ін'єкцій «in bulk»		до 258,0000	
				Пакування №5			24000
				Ящиків по 100 пакувань			240
				Втрати, в т.ч.:			
				Розчин, в т.ч.:		15,8853	
				Дротаверину гідрохлорид	0,3150		
				Натрію метабісульфіт	0,0157		
				Етанол 96%	1,0426		
				Вода для ін'єкцій «in bulk»		до 15,8853	
Всього:	23,6774	273,8853		Всього:	23,6774	273,8853	
Матеріали:				Відходи, в т.ч.:			
Ампули 2 мл			127642	Скляний			7642
Етикетки самоклеючі			122400	Етикетки самоклеючі			2018
Інструкції			24050	Інструкції			50
Пачки картонні			24050	Пачки картонні			50
Ящики			241	Ящики			1
Етикетки групові			245	Етикетки групові			5

2.2 Визначення і розрахунок обладнання

2.2.1 Вибір обладнання

Вибір основного та допоміжного обладнання здійснюємо з урахуванням технологічної схеми, розрахунку матеріального балансу та обладнання, що використовується на підприємстві.

1. Для зважування та транспортування сировини на підприємстві використовують збірники 33, 34 поліетиленові місткістю 8 л для дротаверину гідро хлориду, 1 л для натрію метабісульфіту, для зважування етанолу використовують збірнику об'ємом 25 л зі сталі AISI 316L. Вони виконані з нерекційних матеріалів та закриваються кришками.

2. Для зважування сировини використовують два типи ваг: для формування наважок дротаверину гідрохлориду (5,4306 кг) і натрію метабісульфіту (0,2715 кг) пропонуємо використовувати ваги електронні XP 6002 SDR з діапазоном зважування від 0,2 до 1200 г/6100 г, ціна поділки 0,01 г/0,1 г, клас точності – високий; протоколювання зважування здійснюється за допомогою принтера ВТ-Р-24, виробник фірма Mettler-Toledo (Швейцарія). Для зважування етанолу 96% (17,9753 кг) на підприємстві використовують ваги електронні XP 32000 L з діапазоном зважування від 20 до 32000 г, ціна поділки 1 г, клас точності – високий; протоколювання зважування здійснюється за допомогою принтера ВТ-Р-24, виробник фірма Mettler-Toledo (Швейцарія). Наведене устаткування задовольняє проєктоване виробництво і не потребує заміни.

3. Для приготування розчину у цеху ін'єкційних лікарських засобів на дільниці №2 є в наявності реактор Mod. 3M045 – вертикальний циліндричний апарат з теплообмінною оболонкою, еліптичною кришкою і днищем, з повним об'ємом 400 л. Даний апарат обладнано турбінною (електромагнітною) мішалкою з числом обертів 300 об/хв.; тензометричними датчиками і системою управління. Максимальна робоча температура в ємності – 145 °С, тиск в апараті від 0,1 до 0,3 МПа. Потужність приводу мішалки 0,66 кВт (виробник фірма «Techinox Group», Італія).

Проведемо розрахунок корисного об'єму запропонованого реактора за формулою:

$$V_{\text{кор.}} = V_{\text{повн.}} \cdot \varphi, \quad (2.1)$$

де φ – коефіцієнт заповнення;

$V_{\text{повн.}}$ – повний об'єм реактора, л.

Оскільки процес приготування розчину проходить без нагрівання та спінювання, то коефіцієнт заповнення становить 0,75-0,85. Корисний об'єм складає:

$$V_{\text{кор.}} = 400 \cdot (0,75-0,85) = 300-340 \text{ л.}$$

Отже, корисний об'єм даного реактора складає 300-340 л, а обсяг розчину, який необхідно приготувати відповідно до матеріального балансу, складає 273,8853 л і тому він пропонується для виготовлення технологічної серії проектованого розчину.

Даний реактор оснащено ультразвуковим датчиком рівня рідини, лічильником води, барботером, що дозволяє насичувати розчин інертним газом або карбон діоксидом. Конструкція апарату максимально знижує ризик мікробної контамінації, повною мірою відповідає вимогам GMP і має незаперечні переваги. Більш повна характеристика реактора наведена в підрозділі 2.4.

4. Перед завантаженням у реактор діючих та допоміжних речовин попередньо охолоджену воду для ін'єкцій насичують карбон діоксидом до досягнення її рН 3,8-4,2 і видалення кисню. Крім цього, у виробництві використовується азот для транспортування розчину та створення надлишкового тиску при фільтрації, а також стиснуте повітря для формування ампул у автоматичній лінії формування, наповнення та герметизації. Щоб використовувати ці гази у виробництві їх необхідно фільтрувати і для цього пропонується використовувати фільтр Optiseal «AERVENT» з розміром пор 0,2 мкм. Фільтрувальний матеріал – ультратонкі політетрафторетиленові волокна. Ефективна фільтрувальна площа 0,177 м². Виробник фірма «Millipore», США.

5. Для фільтрування розчину пропонуємо використовувати систему для фільтрування, що мається на підприємстві і складається з:

– фільтру попереднього очищення розчину Р-0,45. Матеріал фільтр-патрону – поліпропілен з діаметром пор 0,45 мкм, продуктивність – 600 л/год. (виробник фірма «Domnick Hunter», Англія);

– фільтру для стерилізаційної фільтрації розчину Р-0,22. Матеріал – нейлон

з діаметром пор 0,22 мкм, продуктивність по воді при тиску 0,1 МПа – 10,0 л/хв або 600 л/год., площа фільтрування патрону 0,55 м² (виробник фірма «Domnick Hunter», Англія).

6. Профільтрований за допомогою азоту розчин збирають у збірник Remoin (310), який виготовлено з нержавіючої сталі AISI 316L, об'ємом 450 л, завантаження самопливом або під тиском, вивантаження самопливом або під тиском (виробник фірма «Remoin S.R.L.», Італія).

Робочий об'єм запропонованого збірника дорівнює ($\varphi = 0,95$):

$$V_{\text{робоч.}} = 450 \cdot 0,95 = 427,5 \text{ л.}$$

7. У даний час у цеху ін'єкційних лікарських засобів на ділянці №2 встановлено лінію фасування розчинів у скляні ампули фірми «Bosch» (Німеччина). Дане обладнання, комплектується великою кількістю апаратів і дозволяє виконувати щонайбільшу кількість операцій в межах одного технологічного блоку при цьому, абсолютно не поступаючись по продуктивності.

Розглянемо більш детально елементи, що входять до складу вибраної лінії автоматичного наповнення. Дана лінія для виробництва ін'єкційних розчинів складається з наступних автоматів:

AWU 12005 – здійснює зовнішнє і внутрішнє миття ампул,

DHT 2547 – виконує сушку і стерилізацію ампул,

AFV 6015 – автомат для наповнення і запаювання ампул,

Апарати наповнення і запаювання мають внутрішню локальну зону класу А з навколишнім середовищем класу В відповідно до вимог GMP. Це забезпечується за рахунок постійного потоку повітря, що створює зону підвищеного тиску, як в зонах операцій, що виконуються, так і на транспортних пристроях. Лінія представляє собою повністю замкнутий контур, який можна очищати і стерилізувати, починаючи від резервуара з продуктом і закінчуючи маркуванням, без демонтажу окремих частин. В лінію вбудована система стерильної фільтрації повітря, система стерильної фільтрації розчину безпосередній перед наповненням, систему рециркуляції води типу UST 95, всі підготовчі і виробничі процеси мають високий рівень автоматизації.

Розглянемо автомати, що входять до складу даної лінії:

Автомат для зовнішнього і внутрішнього миття AWU 12005 здійснює процес миття шприцевим методом, для більш повного очищення ампули додатково піддаються ультразвуковій дії, після процесу миття ампули продуваються стерильним повітрям. Автомат оснащений системою рециркуляції води, а також фільтром води для ін'єкцій рейтингом 0,22 мкм і фільтром стислого повітря рейтингом 0,2 мкм і з'єднаний конвєсром з тунелем стерилізації.

Тунель стерилізації DHT 2547 складається з трьох зон: сушки, стерилізації і охолодження, завдяки такому розподілу зон одержують на виході стерильні ампули з температурою від 28⁰С до 32⁰С, не дивлячись на те, що температура в зоні стерилізації досягає 320⁰С. Управління роботою мийної машини і тунелю стерилізації автоматичне, здійснюється з пульта управління.

Автомат для наповнення і запаювання ампул AFV 6015 дозволяє проводити процес ампулювання в струмі інертного газу, наповнення проводиться шприцевим методом. На станції наповнення і запаювання роторного типу ампули проходять послідовно 4 стадій:

1. Попереднє насичення інертним газом;
2. Наповнення ампул ін'єкційним розчином;
3. Фінішне насичення інертним газом;
4. Запаювання ампул.

Запаювання ампул відбувається в два етапи: попереднє прогрівання капіляру, потім запаювання ампул. При прогріванні і запаюванні ампулам надається обертальний рух для рівномірного прогрівання і якісного запаювання ампул. На станції запаювання відбувається захоплення і відтягання капіляру ампул.

8. Для збору, зберігання та транспортування готових ампул та некондиційної продукції пропонуємо використовувати поліетиленові збірники об'ємом 50 л (виробник – «Харпластмас», м. Харків).

9. Перевірку отриманих ампул пропонуємо проводити на інспекційній машині VIM 942 (Vial Inspection Machine), яка має три вузли контролю ампул: вузол перевірки якості запаювання ампул, або косметичного дефекту, а також проводиться контроль об'єму наповнення ампул по меніску [30].

Наступний вузол – HVLD (High Voltage Leak Detector). Високовольтний пристрій контролю герметичності служить для часткової неруйнуючої автоматичної перевірки герметичності ампул або блоків ампул за допомогою високої напруги. Залежно від форми і виконання контейнерів, а також електропровідності продукту, продуктивність перевірки може сягає 5000 флаконів або блоків ампул за годину. Перевірка герметичності здійснюється безпосередньо в лінії. Негерметичні контейнери відразу ж відбраковуються. Це спрощує виробництво і контроль якості [30].

Останній вузол PIM (Particle Inspection Machine). Цей детектор перевіряє окремі контейнери або блоки ампул різних розмірів і форм на наявність в них сторонніх частинок. Для роботи даного вузла в пам'ять комп'ютерної системи управління вносять еталонну ампулу або блок з ідеальними показниками якості, а автомат порівнює ці показники у досліджуваних ампулах або блоках і проводить сортування кондиційних і некондиційних ампул [30]. Всі протоколи поточних вимірювань доступні в електронній формі та доповнюються графіками.

Отже, для різнобічного контролю блоків або ампул пропонуємо використання інспекційної машини VIM 942 фірми «Rommelag», Швейцарія, яка легко комплектується з обраною лінією виготовлення, наповнення та герметизації.

10. Маркування ампул пропонуємо здійснювати на автоматичній маркувальній машині SVC 350 (для маркування фармацевтичних ампул або блоків ампул самоклеючими етикетками. Вона складається з базового вузла, конвеєрної стрічки, автоматичної маркувальної голівки, продуктивність – 14000-24000 шт./год., мінімальна висота етикетки 10 мм, максимальна 22 мм. Виробник фірма SVC Technologies INC, США.

12. Для пакування промаркованих блоків ампул у пачки пропонуємо використовувати горизонтальну картонажну машину PVX/2 продуктивністю до 160 пачок/хв., виробник фірма Camrack s.p.a., Італія.

13. Пакування пачок пакування пачок у ящики пропонуємо здійснювати уручну на пакувальному столі. Фірма ВП «Фарммаш», Україна.

2.2.2 Специфікація обладнання та апаратурна схема виробництва

Апаратурна схема показує все технологічне обладнання, трубопроводи тощо.

Обладнання і прилади зображені і пронумеровані в строгій послідовності по ходу технологічного процесу. Апаратурна схема виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл представлена на рисунку 2.1.

У таблиці 2.4 представлена специфікація обладнання, запропонованого у виробництві розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл.

Таблиця 2.4 – Специфікація обладнання

Позиція	Позначення	Найменування	Кількість	Маса, кг	Примітка
1	2	3	4	5	6
КП 1	XP 6002 SDR	Ваги електронні. Діапазон зважування від 0,1 до 1200 г/6100 г. Ціна поділки 0,01 г/0,1 г. Клас точності – високий. Протоколювання зважування здійснюється за допомогою принтера BT-P-24. Виробник: фірма Mettler-Toledo, Швейцарія.	1		Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
КП 2	XP 32000 L	Ваги електронні. Діапазон зважування від 20 до 32000 г. Ціна поділки 1 г. Клас точності – високий. Протоколювання зважування здійснюється за допомогою принтера BT-P-24. Виробник: фірма Mettler-Toledo, Швейцарія.	1		Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
3 3		Збірник. Місткість 1 л, 8 л. Виробник: «Харпластмас», м. Харків	2		Поліетилен
3 4		Збірник для етанолу. Місткість 25 л. Виробник: фірма ВП «Фарммаш», Україна			Сталь AISI 316L нерж. сталь
Ф 5, Ф 7	Optiseal «AERVENT»	Фільтр для фільтрування карбон діоксиду, азоту і стислого повітря. Розмір пор 0,2 мкм. Фільтрувальний матеріал – ультратонкі політетрафторетиленові волокна. Ефективна фільтрувальна площа 0,177 м ² . Габаритні розміри, мм: висота 210, діаметр 67. Виробник: фірма «Millipore», США.	2		Поліпропілен, полістирол, AISI 316L нерж. сталь
Р 6	Mod. 3M045	Реактор для приготування розчину. Вертикальний циліндричний апарат з теплообмінною оболонкою, еліптичною кришкою і днищем, з повним об'ємом 400 л. Даний апарат обладнано турбінною (електромагнітною) мішалкою з числом обертів 300 об/хв.; тензометричними датчиками і системою управління. Максимальна робоча температура в ємності – 145 °С, тиск в апараті від 0,1 до 0,3 МПа. Потужність приводу мішалки 0,66 кВт. Діаметр 1,1 м, висота 1,3 м. Витрата азоту: 0,01 м ³ /год. Виробник: фірма «Techinox Group», Італія.	1		Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
Ф 8 Ф 9	P-0,45 P-0,22	Фільтр попередньої очистки розчину P-0,45. Матеріал фільтр-патрону – поліпропілен з діаметром пор 0,45 мкм, продуктивність – 600 л/год. Фільтр для стерилізаційної фільтрації	2		Поліпропілен, полістирол, AISI 316L нерж.

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5	6
		розчину Р-0,22. Матеріал – нейлон з діаметром пор 0,22 мкм, продуктивність по воді при тиску 0,1 МПа – 10,0 л/хв або 600 л/год, площа фільтрування патрону 0,55 м². Виробник: фірма «Domnick Hunter», Англія			сталь
3 10	Remoin	Збірник фільтрованого розчину. Об'єм 450 л, подача самопливом або під тиском, злив самопливом або під тиском. Виробник: фірма «Remoin S.R.L.», Італія	1		Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
3 14.1, 3 14.2		Збірник для транспортування ампул. Закрита непрозора ємкість. Місткість 50 л. Виробник: «Харпластмас», м. Харків	за потребою		Поліетилен
ГФ 11	AWU 16015	Машина для зовнішнього і внутрішнього миття ампул з подальшим продуванням повітрям. Діаметр оброблюваних ампул до 35 мм, довжина – до 120 мм. Кількість позицій обробки – 16. Продуктивність до 24000 амп/год. Споживана потужність 3,0 кВт. Споживання води для ін'єкцій 520 л/год. Споживання стислого повітря 1,5 м³/год. Розміри 2890x1595x1280 мм. Виробник: «Bosch» (Німеччина)	1	200 0	Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
ГФ 12	DHT 2580	Машина для сушки, стерилізації і депірогенізації ампул. Довжина оброблюваних об'єктів – до 195 мм. Продуктивність до 24000 ампул/год. Споживана потужність 40 кВт. Розміри 2530x2110x2200 мм. Виробник: «Bosch» (Німеччина)	1	280 0	Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
ГФ 13	AFV 8010	Машина для шприцевого наповнення і запаявання ампул. Діаметр оброблюваних ампул до 23 мм, довжина – до 150 мм. Кількість позицій обробки – 8. Діапазон дозування 0,20 – 28 мл. Продуктивність до 24000 амп/год. Споживана потужність 3,0 кВт. Споживання стислого повітря 1,5 м³/год. Розміри 2480x2160x1850 мм. Виробник: «Bosch» (Німеччина)	1	210 0	Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
ГФ 14	VIM 942	Інспекційна машина має три вузли контролю: зовнішні показники, герметичність, наявність сторонніх частинок. Продуктивність 25000 ампул на годину. Тип контейнерів: ампули і флакони BFS. Об'єм контейнерів для перевірки, мл: від 0,5 до 50 мл. Тип пластика ПЕ, ПП. Споживана потужність 1,2 кВт. Габаритні розміри, мм: 1750x2350x2370. Вага 1800 кг. Виробник: фірма «Rommelag», Швейцарія	1	180 0	Матеріал робочої зони: AISI 316L нерж. сталь
ГФ 15	CVC 350	Автоматична маркувальна машина для марку-	1		Матеріал робочої зони:

Продовження таблиці 2.4

1	2	3	4	5	6
		вання полімерних ампул або блоків самоклеючими етикетками. Складається з базового вузла, конвеєрної стрічки, автоматичної маркувальної голівки, продуктивність – 14000-24000 шт./год., мінімальна висота етикетки 10 мм, максимальна 22 мм. Потужність 4 кВт. Габаритні розміри, мм: 2500x1800x1800. Виробник: фірма SVC Technologies INC, США			AISI 304 нерж. сталь
ГФ 16	PVX/2	Картонажна машина. Продуктивність до 160 пачок/хв. Споживання стиснутого повітря – 24 л/хв. (0,5 МПа). Потужність електродвигуна – 2,0 кВт/год. габаритні розміри, мм: 2350x1600x800. Виробник: фірма Camrack s.p.a., Італія	1		Матеріал робочої зони: AISI 304 нерж. сталь
ГФ 17		Стіл пакувальний. Габаритні розміри, мм: 2000x1200x850. Виробник: фірма ВП «Фарммаш», Україна	3		Матеріал робочої зони: поліетилен, AISI 304 нерж. сталь

2.2.3 Розрахунок часу технологічного процесу виробництва

Стадія 1. Підготовка сировини. Тривалість стадії 1 складає 0,3 часу (зважування 3-х компонентів – відповідно витрачається 0,1 часу на компонент) – визначаємо на підставі даних регламенту та проведеної попередньої валідації.

Стадія 2. Приготування розчину. Тривалість стадії 2 складається з часу розчинення компонентів, який складає 0,5 часу, часу охолодження води для ін'єкцій – 0,3 часу та часу фільтрування розчину, який складає:

$$\tau_{\text{фільтр}} = \frac{273,8853}{600} = 0,45 \text{ год.}$$

Стадія 1 та охолодження води для ін'єкцій, яке відбувається на стадії 2, проводяться паралельно, тому сумарний час проведення стадії 1 і стадії 2 складає 1,25 години (до часу охолодження води для ін'єкцій додаємо час розчинення компонентів та час фільтрування розчину).

Стадія 3. Підготовка ампул до наповнення, Стадія 4 Наповнення та герметизація ампул. Розрахуємо час необхідний для виробництва серії препарату на даному обладнанні, враховуючи що середня продуктивність по ампулах 2 мл складає 22000 ампл./год.

$$\tau_{\text{лінії}} = \frac{127642}{22000} = 5,8 \text{ год}$$

Оскільки всі автомати входять до складу лінії з'єднані послідовно і їхньої продуктивності синхронізовані, то час роботи кожного з апаратів можна прийняти рівним 5,8 години.

Сумарний час стадії 4 складається з часу роботи лінії та часу його налаштування, який складає 0,2 год., отже, тривалість стадії 3 складає 6 год.

Стадія 5. Контроль якості ампул з розчином. Тривалість стадії 5 складається з роботи інспекційної машини, яка працює одночасно з лінією наповнення та герметизації. Оскільки продуктивність інспекційної машини складає 25000 ампул на годину, то тривалість стадій 5 буде такою як і стадії 4 і проводитиметься паралельно.

Стадія 6. Маркування ампул. Середня продуктивність маркувального автомату складає 20000 ампул на годину, таким чином, тривалість маркування складає [18]:

$$\tau = \frac{121274}{20000} = 6,06 \text{ год.}$$

Тривалість стадії 6 складає 6,31 год. (6,06 год. – тривалість маркування, 0,25 год – час налаштування автомату).

Стадія 7. Пакування ампул в пачки. Продуктивність картонажного автомату складає 160 пачок на хвилину. Тривалість пакування дорівнює [18]:

$$\tau = \frac{120382}{5 \cdot 160 \cdot 60} = 2,51 \text{ год.}$$

Тривалість стадії 7 складає 2,76 год. (2,51 год. – тривалість роботи картонажного автомату, 0,25 год. – тривалість налаштування автомату).

Стадія 8. Пакування пачок у ящики. Пакування пачок у ящики проводиться на пакувальному столі уручну і проводиться паралельно стадії 7.

Оскільки стадії 6, 7 і 8 проводяться паралельно і починаються через 0,25 часу після початку роботи маркувального автомату, то сумарний час проведення стадій 5-7 складає 6,81 год.

Тривалість технологічного процесу виробництва однієї серії очних розчину

для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл по 2 мл №5 наведено у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 – Тривалість технологічного процесу виробництва

Стадії технологічного процесу	Тривалість, годин	З урахуванням паралелізації
Стадія 1 Підготовка сировини	Зважування компонентів 0,3 год	1,25
	Охолодження води для ін'єкцій 0,3 год	
Стадія 2 Приготування розчину	Розчинення компонентів 0,5 год	
	Фільтрування розчину 0,45 год	
Стадія 3 Підготовка ампул до наповнення	6,0	6,0
Стадія 4 Наповнення розчином та герметизація ампул		
Стадія 5 Контроль якості ампул з розчином	6,0	
Стадія 6 Маркування ампул	6,31	6,81
Стадія 7 Пакування ампул у пачки	2,76	
Стадія 8 Пакування пачок в ящики	2,76	
Усього		14,06

2.3 Розрахунок електроенергії, води очищеної, стислого повітря, інертного газу

У виробництві розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» для виготовлення однієї серії препарату необхідно 247,8525 л води для ін'єкцій.

Витрата води для ін'єкцій на річний об'єм виробництва складатиме [18]:

$$V_p = 247,8525 \cdot 10 = 2478,525 \text{ л} = 2,48 \text{ м}^3.$$

В автоматі миття ампул використовується вода для ін'єкцій для миття ампул у кількості 520 л/год, тоді враховуючи, що лінія працює 5,8 годин, то кількість води для миття ампул складе: $520 \cdot 5,8 = 3016$ л/серію, або $30,16 \text{ м}^3$ на річний обсяг виробництва.

В автоматичній лінії наповнення та герметизації використовується вода очищена для миття ампул. Використання води в автоматі за паспортними даними складає $0,8 \text{ м}^3/\text{год}$. Час роботи автомату – 5,8 год. (розрахунок часу роботи апарату

наведений в розділі 2.2).

Витрата води очищеної в автоматі на виробництво однієї серії складатиме:

$$V = 0,8 \cdot 5,8 = 4,64 \text{ м}^3.$$

Витрата води очищеної в автоматі на річний об'єм виробництва складатиме:

$$V_p = 4,64 \cdot 10 = 46,4 \text{ м}^3.$$

Для інших потреб та санітарної підготовки виробництва (вода для санітарної обробки обладнання, приміщень) витрата води складає 0,15 м³ на 1000 ампул (згідно регламентних даних).

Витрата води на виробництво однієї серії складатиме:

$$V = (0,15 \cdot 120000) / 1000 = 18,0 \text{ м}^3.$$

Витрата води на річний об'єм виробництва складатиме:

$$V_p = 18,0 \cdot 10 = 180 \text{ м}^3.$$

Стиснуте повітря використовується в лінії наповнення та герметизації. Споживання стислого повітря автоматом за паспортними даними складає 3 м³/год. (0,5 МПа). Час роботи автомату – 5,8 год. (розрахунок часу роботи автомату наведено в розділі 2.2).

Витрата стислого повітря на виготовлення однієї серії препарату складає [18]:

$$V_1 = 3 \cdot 5,8 = 17,4 \text{ м}^3.$$

Стисле повітря використовується в картонажному автоматі. Споживання стислого повітря за паспортними даними складає 24 л/хв (0,5 МПа). Час роботи автомату – 2,51 год. (розрахунок часу роботи апарату наведений в розділі 2.2).

Витрата стислого повітря на виготовлення однієї серії препарату складає:

$$V_2 = 0,024 \cdot 2,51 = 0,06 \text{ м}^3.$$

Сумарна витрата стислого повітря на виготовлення однієї серії складатиме:

$$V_{\Sigma} = 17,4 + 0,06 = 17,46 \text{ м}^3.$$

Витрата стислого повітря на річний об'єм виробництва складатиме:

$$V_p = 17,46 \cdot 10 = 174,6 \text{ м}^3.$$

У виробництві розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» інертний

газ (азот) використовується для фільтрування розчину. Витрата азоту складає 0,01 м³/год.

Час фільтрування розчину – 0,45 год. (розрахунок часу фільтрування наведений в розділі 2.2).

Витрата азоту на виготовлення однієї серії препарату складатиме:

$$V_1 = 0,01 \cdot 0,45 = 0,0045 \text{ м}^3.$$

Також азот використовується для подання розчину із збірника готового розчину в автомат наповнення та герметизації. Час роботи автомату – 5,8 год. Витрата азоту – 0,01 м³/год.

Витрата азоту на виготовлення однієї серії препарату складатиме:

$$V_2 = 0,01 \cdot 5,8 = 0,057 \text{ м}^3.$$

Сумарна витрата азоту на виготовлення однієї серії складатиме:

$$V_{\Sigma} = 0,0045 + 0,057 = 0,0615 \text{ м}^3.$$

Витрата азоту на річний об'єм виробництва складатиме:

$$V_p = 0,0615 \cdot 10 = 0,615 \text{ м}^3.$$

Розрахунок кількості електроенергії виконуємо з використанням формули [18]:

$$N = N_i \times \tau \times A,$$

де N_i – потужність електродвигуна апарату або машини (береться у відповідності із даними, наведеними у технічній документації на обладнання), кВт/год;

τ – час роботи двигуна машини або апарату в процесі виробництва серії продукту (за даними опису технологічного процесу виробництва), год.;

A – кількість одиниць однотипного обладнання, шт.

1. Для охолодження води для ін'єкцій використовується реактор з пропелерною мішалкою. Потужність електродвигуна мішалки – 0,66 кВт/год. Час роботи мішалки – 0,3 год.

Витрата електроенергії при роботі реактора для охолодження води складе:

$$N_1 = 0,3 \cdot 0,66 \cdot 1 = 0,198 \text{ кВт}.$$

2. Для виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» використовується реактор з пропелерною мішалкою. Потужність електродвигуна мішалки – 0,66 кВт/год. Час роботи мішалки – 0,5 год.

Витрата електроенергії на приготування розчину складатиме:

$$N_2 = 0,5 \cdot 0,66 \cdot 1 = 0,33 \text{ кВт.}$$

3. Профільтрований розчин надходить до лінії підготовки ампул до наповнення, наповнення та герметизації. Загальна споживана потужність лінії – 46 кВт/год. Час роботи лінії – 5,8 год.

Витрата електроенергії на виробництво однієї серії становитиме:

$$N_3 = 46 \cdot 5,8 \cdot 1 = 266,8 \text{ кВт.}$$

4. Виготовлені ампули з розчином «Дротаверину гідрохлорид» подаються на інспекційну машину. Споживана потужність машини – 1,2 кВт/год. Час роботи – 5,8 год.

Витрата електроенергії на маркування ампул складатиме:

$$N_4 = 1,2 \cdot 5,7 \cdot 1 = 6,84 \text{ кВт.}$$

5. Кондиційні ампули з розчином «Дротаверину гідрохлорид» подаються на автоматичну маркувальну машину. Споживана потужність машини – 4,0 кВт/год. Час роботи – 6,06 год.

Витрата електроенергії на маркування ампул складатиме:

$$N_4 = 4,0 \cdot 6,06 \cdot 1 = 24,24 \text{ кВт.}$$

5. Пакування промаркованих ампул в пачки здійснюється на картонажній машині. Потужність двигуна машини – 2 кВт/год. Час роботи – 2,51 год.

Витрата електроенергії на пакування ампул в пачки становитиме:

$$N_5 = 2 \cdot 2,51 \cdot 1 = 5,02 \text{ кВт.}$$

Сумарне споживання електроенергії при виготовленні серії препарату складатиме:

$$N = \sum N_i = 0,198 + 0,33 + 266,8 + 6,84 + 24,24 + 5,02 = 303,43 \text{ кВт.}$$

Витрата електроенергії на річний об'єм виробництва складатиме:

$$N_p = 303,43 \cdot 10 = 3034,3 \text{ кВт.}$$

2.4 Характеристика основного апарату проекту

Сучасні реактори, що використовуються для приготування парентеральних

лікарських засобів, виготовляють як деякі вітчизняні виробники, так і добре зарекомендовані закордонні фірми. Такі реактори є вертикальними циліндричними апаратами з оболонкою або без неї, еліптичною кришкою і днищем, виготовлені з нержавіючої сталі. Вони забезпечені, як правило, ультразвуковим датчиком рівня рідини, датчиком вимірювання температури розчину, барботером (іноді змінним) і дають змогу насичати розчин газами [23].

Реактори здебільшого оснащені автоматизованою системою управління, яка забезпечує функції попереднього встановлення необхідних параметрів, пристрою підсумовуючого кількість води або розчину, зворотного відліку і підсумкового рахунку різниці встановлених значень [6].

Основним апаратом даного дипломного проекту обраний реактор, що представляє собою вертикальний циліндричний апарат з теплообмінною оболонкою, еліптичною кришкою і днищем, загальним об'ємом 400 л, забезпечений турбінною (електромагнітною) мішалкою з числом обертів 400 об/хв.; лічильником води та системою управління. Максимальна робоча температура в ємності 145 °С, тиск в апараті від 0,1 до 0,3 МПа. Споживана потужність 0,66 кВт. Діаметр 1,1 м, висота 1,3 м. Завантаження води самопливом або насосом, сировини – уручну за допомогою підйомника. Вивантаження самопливом або під тиском повітря (азоту). Передбачено внутрішнє освітлення реактора. Виробник: фірма «Techinox Group», Італія.

Конструкція апарата максимально знижує ризик мікробної контамінації, відповідає вимогам GMP і має незаперечні переваги [6]:

1. У суцільне дно реактора вмонтована мішалка, яка забезпечує краще розчинення діючих речовин за рахунок інтенсивного перемішування. Частота обертання мішалки задається частотним перетворювачем, що дуже важливо при розчиненні важкорозчинних речовин. така конструкція мішалки з електромагнітним приводом гарантує відсутність застійних зон і скупчення продукту, простоту обслуговування і відсутність безпосереднього з'єднання мішалки з її приводом, що іноді є критичним параметром, оскільки може забруднювати розчин змащувальними матеріалами.

2. конструкція реактора має оригінальну оболонку, розділену спеціальними ребрами таким чином, що тепло- або холодоагент заповнює її по спіралі, результатом чого є рівномірне нагрівання (охолодження) розчину при більш економному використанні тепло- або холодоносія.

3. Ще одна перевага такого реактора – система CIP і SIP «очищення і стерилізація на місці», у вигляді двох пристроїв для миття апарата (спрей-болів), які дозволяють проводити якісну підготовку апарата до роботи і економно витратити воду очищену і вод для ін'єкцій. у реакторі передбачена електрополіровка внутрішньої сторони реактора.

4. Реактор оснащено спеціальним підйомником сипких речовин, який полегшує завантаження.

5. Реактор може працювати як при надлишковому тиску, так і при тиску нижче атмосферного.

6. Наявність у конструкції барботера забезпечує можливість газового захисту розчинів від кисню.

Використання даного реактора гарантує високу якість та безпеку продукції, що випускається.

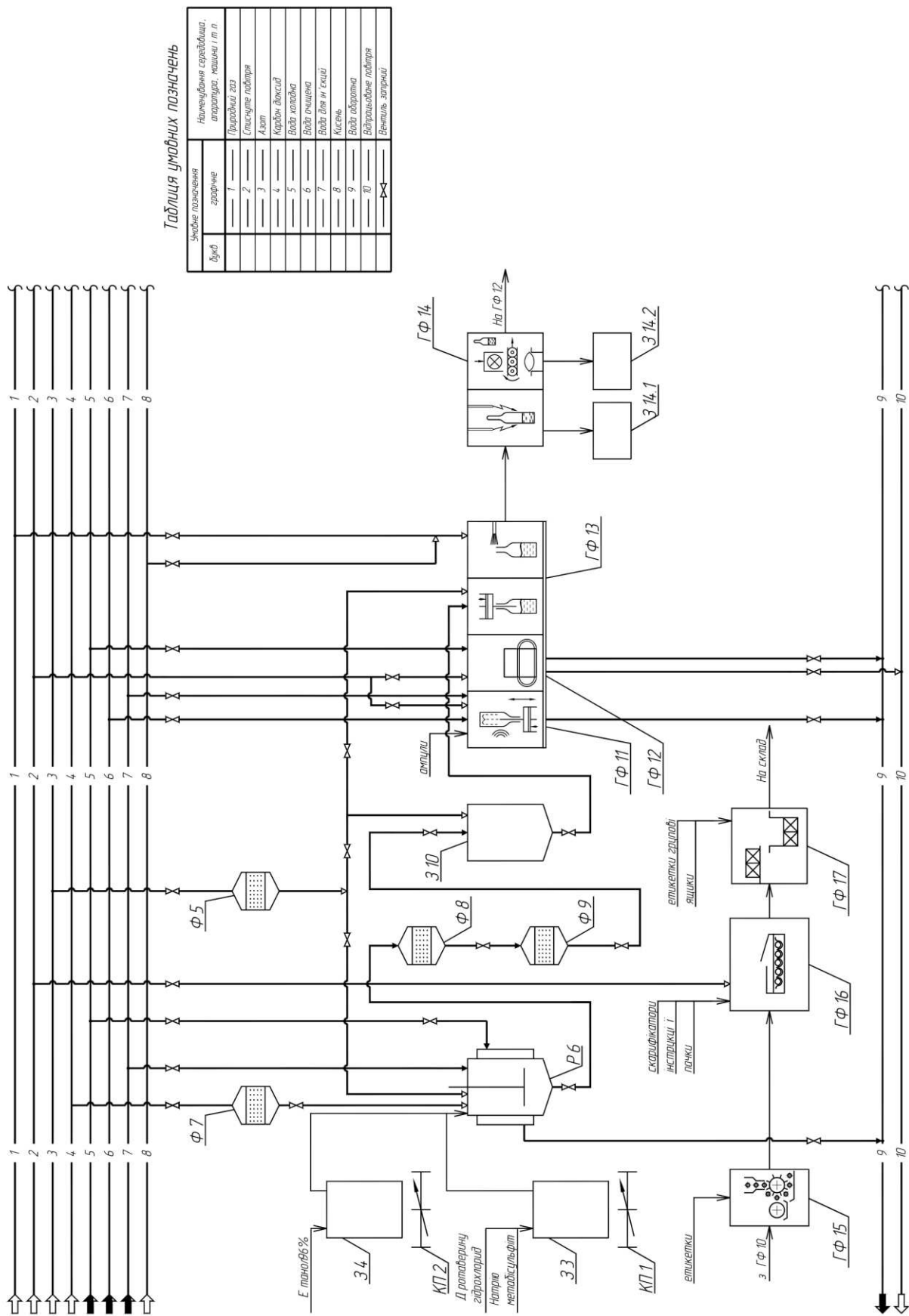


Рис. 2.1. Апаратурна схема виробництва

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 01/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

3.1 Характеристика готової продукції

«Дротаверину гідрохлорид», розчин для ін'єкцій 20 мг/мл по 2 мл в ампулах РП №UA/3611/03/01 [10, 25].

Застосовується як лікарський засіб. Засоби, які застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах. Дротаверин. Код АТХ А03А D02.

Склад і співвідношення компонентів препарату наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Склад препарату

Сировина	НД	Склад на одну ампулу		Маса компонентів для одержання серії готового продукту, кг
		г (мл)	%	
Дротаверину гідрохлорид	СПФ Д-2/О	0,04	2,00	5,4306
Натрію метабісульфіт	СПФ Н-4/В	0,002	0,10	0,2715
Етанол 96%	СПФ Е-2/В	0,1324	6,62	17,9753
Води для ін'єкцій	СПФ В-3/В	до 2 мл	до 100,0	до 271,5299
Разом:				271,5299

Опис. Прозора рідина зеленувато-жовтого кольору.

Ідентифікація. Дротаверину гідрохлорид. УФ-спектр поглинання розчину препарату, приготованого для кількісного визначення, в області від 220 нм до 420 нм повинен мати максимуми та мінімуми поглинання за тих самих довжинах хвиль, що і розчин порівняння 1 (ДФУ 2.0, п. 2.2.25) [1].

Хлориди. Характерна реакція має бути позитивною (ДФУ 2.0, п. 2.3.1) [1].

Етанол 96%. На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні 96 % етанолу, відносний час утримування піку 96 % етанолу має співпадати з відносним часом утримування піку 96 % етанолу на хроматограмі розчину порівняння 2 (ДФУ 2.0, п. 2.2.28) [1].

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 02/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату <u>XXXX</u>
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: <u>XXXXXX</u>

Натрію метабісульфіт. Випробовуваний розчин знебарвлюється (За п. 2.4 МКЯ, кольорова реакція).

Прозорість. Має бути прозорим (ДФУ 2.0, п. 2.2.1) [1].

Ступінь забарвлення. Має бути забарвлений не більш інтенсивно, як еталон GY₁ (ДФУ 2.0, п. 2.2.2) [1].

pH. Має бути 3,0 до 5,0 (ДФУ 2.0, п. 2.2.3) [1].

Об'єм, що витягається. Об'єм розчину, що витягається має бути не менше 2 мл (ДФУ 2.0, п.2.9.17) [1].

Стерильність. Має бути стерильним (ДФУ 2.0, п. 2.6.1) [1].

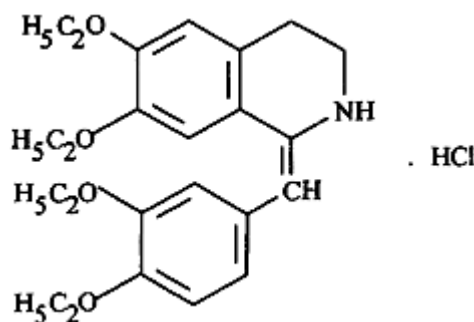
Бактеріальні ендотоксини. Менше 87,5 МО/мл (ДФУ 2.0, п. 2.6.14) [1].

Пірогени. Мають бути відсутні (ДФУ 2.0, п.2.6.8) [1].

Механічні включення. Не має містити видимих і невидимих механічних включень (ДФУ 2.0, п. 2.9.19-2.9.21) [1].

Аномальна токсичність. Має бути нетоксичним (ДФУ 2.0, п. 2.6.9) [1].

Діючою речовиною в препараті є дротаверину гідрохлорид, структурна формула якого наведена на рисунку 3.1 [25].



C₂₄H₃₁NO₄·HCl

М.м. 433,98

Рисунок 3.1 – Структурна формула дротаверину гідрохлориду

Кількісний вміст діючої речовини. Вміст дротаверину гідрохлориду в 1 мл препарату має складати від 0,0190 до 0,0210 г.

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 03/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату <u>XXXX</u>
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: <u>XXXXXX</u>

Пакування. Первинним пакуванням для ін'єкційного розчину ампули скляні об'ємом 2 мл. По 5 ампул і інструкцію для медичного застосування поміщаються в пачку. Пачки пакують в групову тару – ящики з гофрокартону.

Маркування. На ампулу наноситься етикетка-самоклейка, яка містить назву лікарського засобу, його концентрацію, об'єм, термін придатності та номер серії. На пачках і групових етикетках зазначають виробника, спосіб введення, спеціальне позначення «Стерильно» та умови зберігання.

Зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Термін придатності. 3 роки.

Фармакологічна дія. Спазмолітик [25].

3.2 Схема виробництва

Технологічна схема виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» наведено на рисунку 3.2 [12].

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 04/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

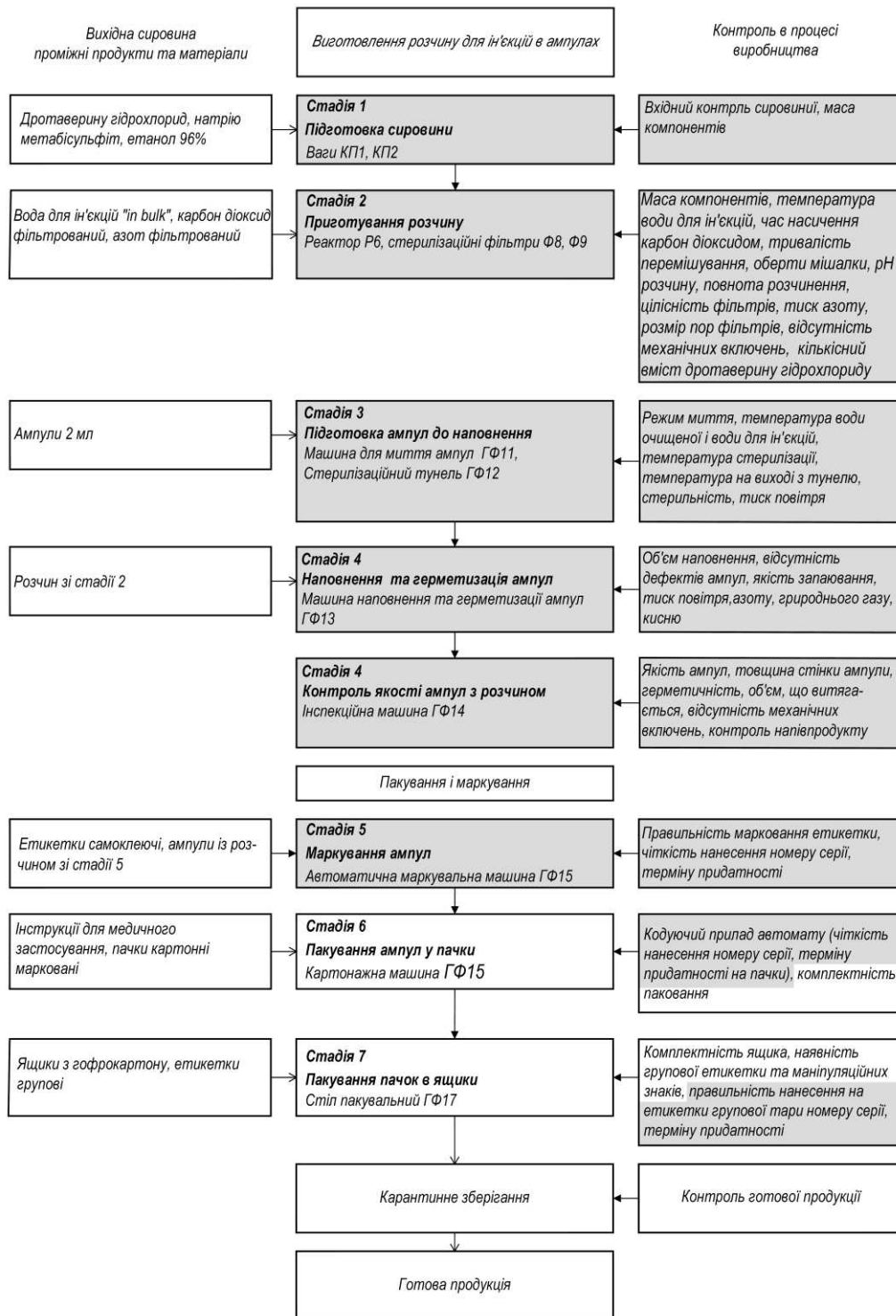


Рисунок 3.2 – Технологічна схема виробництва

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 05/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату <u>XXXX</u>
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: <u>XXXXXX</u>

3.3 Короткий опис технології одержання препарату

Перед початком процесу виробництва, відповідно до відповідно до СТП 3-01-002 «Санітарна підготовка виробництва» проводять санітарну підготовку (очищення, миття та дезобробку) виробничих приміщень і обладнання.

Вхідний контроль сировини, матеріалів, допоміжних матеріалів проводить ВКЯ відповідно вимогам специфікацій СОП 9-09-001 «Порядок вхідного контролю». Після проведених аналізів видається аналітичний листок або сертифікат ВКЯ на кожну серію/партію. В аналітичному листку повинна міститись відмітка «Дозволено для використання у виробництві», яка є підставою для відпуску сировини у виробництво.

Передача сировини у виробничі приміщення здійснюється через «Вантажний тамбур-шлюз». Ідентифікація кожної пакувальної одиниці сировини відбувається згідно СОП 7-09-016 «Порядок ідентифікації сировини при надходженні в цех».

Після проведеної підготовки виробництва, починається перша стадія виробництва розчину для ін'єкцій. Сировину спочатку зважують на вагах потім зважену сировину в закритих ємностях передають до приміщення приготування розчину.

У підготовлений реактор подають частину води для ін'єкцій з «петлі циркуляції», охолоджують при перемішуванні до температури 15-25 °С і насичують карбон діоксидом до рН 3,8-4,2.

Через завантажувальний люк реактора завантажують етанол 96%, включають мішалку і при перемішуванні порціями переносять наважку дротаверину гідрохлориду. Розчин перемішують до повного розчинення компонентів. Вимикають мішалку, відкривають завантажувальний люк реактора і завантажують наважку натрію метабісульфіту. Включають мішалку і перемішують розчин до повного розчинення. Розчин доводять водою для ін'єкцій до заданої маси і ще додатково перемішують.

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 06/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату <u>XXXX</u>
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: <u>XXXXXX</u>

Візуально контролюють повноту розчинення компонентів розчину і повідомляють ВКЯ про готовність розчину. ВКЯ відбирає середню пробу приготованого розчину на аналіз. До отримання результатів аналізу розчин зберігають в реакторі.

Після отримання позитивних результатів розчин передається на фільтрування. За допомогою надлишкового тиску фільтрованого азоту розчин передається на фільтрувальну установку, що складається з двох фільтрів - картриджів, яка включає фільтр попереднього очищення з розміром пор 0,45 мкм, фільтр для тонкої очистки розчину з розміром пор 0,22 мкм. Фільтрований розчин поступає в збірник, де відбирають пробу для контролю якості напівпродукту.

Далі розчин за допомогою фільтрованого азоту передають на стадію наповнення та герметизації ампул. Наповнення їх розчином і герметизацію здійснюють на автоматичній лінії наповнення і герметизації ампул.

Розчин із збірника під тиском інертного газу передається на автомат через два вбудованих в автомат патронних фільтри з розміром пор 0,2 мкм і наповнюється в ампули, які одразу герметизуються.

Наповнені ампули збираються в контейнери, куди вкладаються етикетки з найменуванням препарату, номером серії, дати виготовлення та передаються на стадію контролю якості ампул з розчином, де проводиться контроль механічних включень та інших видів браку. Перевірка проводиться на інспекційній машині. Кондиційні ампули передаються на маркування і пакування.

Якісні ампули маркуються самоклеючими етикетками та поступають на пакування.

Картонажна машина пакує по 5 ампул в пачки марковані, а на пакувальному столі проводять пакування у групову тару уручну. Упакована продукція маркується груповою етикеткою та передається на карантинний склад. При одержанні з ВКЯ сертифікату якості продукцію відвантажують на склад готової продукції.

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 07/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва

Санітарно-гігієнічну підготовку виробництва наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2 – Санітарно-гігієнічна підготовка виробництва

Назва об'єкту підготовки	Відповідність вимогам	Контроль
1	2	3
Повітря венти- ляційне	СТП 4-08-002 «Системи підготовки повітря» СОП 4-08-001 «Системи підготовки повітря. Технічне та сервісне обслуговування. Саніта- рна підготовка»	СОП 7-09-044 «Порядок мік- робіологічного контролю пові- тря приміщень різних класів чистоти»
Технологічне обладнання	СОП 3-14-001 «Санітарна підготовка. Ваги» СОП 3-14-002 «Санітарна підготовка. Техноло- гічне оснащення, допоміжний інвентар та нала- годжувальний інструмент» СОП 3-14-007 «Санітарна підготовка. Автомат наповнення та герметизації ампул» СОП 3-14-008 «Санітарна підготовка. Картона- жний автомат» СОП 3-14-009 «Санітарна підготовка. Техноло- гічні ємкості»	СОП 7-09-046 «Порядок мік- робіологічного контролю пове- рхонь обладнання» СОП 7-09-049 «Мікробіологі- чна чистота. Контроль. Поряд- док робіт»
Персонал	СТП 3-01-001 «Спеціальний та захисний одяг. Норми використання та підготовки» СОП 3-03-008 «Порядок обробки рук персо- налу дезінфікуючими засобами»	СОП 7-09-048 «Порядок мік- робіологічного контролю рук (рукавичок) персоналу»
Комплект одягу та ЗІЗ	СТП 3-01-001 «Спеціальний та захисний одяг. Норми використання та підготовки»	СОП 7-09-047 «Порядок мік- робіологічного контролю зми- вів з технологічного одягу» СОП 7-09-048 «Порядок мік- робіологічного контролю рук (рукавичок) персоналу»
Система підго- товки води	СТП 4-08-003 «Системи підготовки води» СОП 4-08-004 «Системи підготовки води. Тех- нічне та сервісне обслуговування. Заміна фільт- рів»	СОП 7-09-052 «Порядок від- бору проб та контроль води очищеної» СОП 7-09-009 «Контроль води очищеної та води для ін'єкцій»
Приготування та використання миючих, дезін- фікуючих засо- бів	СОП 3-03-001 «Порядок приготування, викори- стання та зберігання робочих розчинів миючих і дезінфікуючих засобів»	СОП 7-09-059 «Мікробіологіч- ний контроль дезінфікуючих засобів. Порядок робіт»

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 08/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату <u>XXXX</u>
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: <u>XXXXXX</u>

Продовження таблиці 3.2

1	2	3
Приміщення виробничі	СОП 3-03-013 «Контроль кількості аерозольних частинок в повітрі виробничих приміщень» СОП 4-15-018 «Система постійного моніторингу концентрації аерозольних часток в повітрі виробничих приміщень. Порядок робіт » СОП 5-01-001 «Контроль навколишнього середовища» СОП 7-04-014 «Контроль перепадів тиску між приміщеннями різного класу чистоти»	СОП 7-09-044 «Порядок мікробіологічного контролю приміщень різних класів чистоти» СОП 7-09-045 «Порядок мікробіологічного контролю поверхонь приміщень»

3.5 Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу

1. Виробнича рецептура.
2. Досьє виробничої дільниці.
3. Технологічна інструкція / Протокол виготовлення серії (ТІ/ПВС); Інструкції по пакуванню/Протокол пакування серії (ІП/ППС);
4. Інструкції з експлуатації обладнання.
5. Інструкції з очищення обладнання.
6. СОП «Порядок роботи апаратника на приготуванні розчину для ін'єкцій».
7. СОП «Порядок роботи апаратника на наповненні та герметизації ампул (лінія наповнення та герметизації ампул)».
8. СОП «Порядок роботи апаратника на пакуванні (картонажна машина) та пакування пачок у ящики».
9. СОП «Порядок роботи апаратника на інспекційній машині».
10. СОП «Порядок розробки та заповнення формулярів протоколів виготовлення серій».
11. СОП «Порядок присвоєння номеру серії і терміну придатності продукції».

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 09/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату <u>XXXX</u>
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: <u>XXXXXX</u>

12. СОП «Порядок поведінки з відходами та їх утилізації».

13. СОП «Порядок замовлення цехом та передачі зі складу на виробництво сировини та матеріалів».

14. СОП «Порядок пересування сировини зі складу в чисту зону виробництва».

Основні заходи з охорони праці та пожежної безпеки при проведенні технологічного процесу здійснюється у відповідності до вимог інструкцій з охорони праці (за професією).

1. Інструкція з техніки безпеки, промислової санітарії, та пожежної безпеки, електробезпеки цеху РЛЗ.

2. Інструкція з охорони праці слюсарів по ремонту обладнання.

3. Інструкція з охорони праці апаратника приготування розчинів.

4. Інструкція з охорони праці оператора лінії наповнення та герметизації ампул.

5. Інструкція з охорони праці апаратника інспекційної машини.

6. Інструкція з охорони праці оператора маркувальної машини.

7. Інструкція з охорони праці оператора картонажної машини.

8. Інструкція з охорони праці прибиральниць виробничих приміщень.

9. Інструкція з охорони праці при приготуванні дезінфікуючих розчинів.

10. Інструкція з охорони праці при обробці виробничих приміщень і устаткування дезінфікуючими розчинами.

3.6 Характеристика і 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 фак-

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 10/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

торів у відповідності з вимогами НАПБ В.01.051-99/191 Правила пожежної безпеки для підприємств по виробництву лікарських засобів. Температурний режим зберігання пакувальних матеріалів - (18-20)°С, відносна вологість повітря - 60%. Температурний режим зберігання - (12-15)°С, відносна вологість – 60%.

Сировина та матеріали надходять від постачальника в неушкодженому пакуванні і мають етикетку з зазначенням: виробника, назви сировини (матеріалу), номера серії (партії), кількістю в серії (партії), дати виготовлення, терміну придатності та умов зберігання.

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

Таблиця 3.3 – Характеристика сировини, матеріалів, напівпродуктів

Найменування	Категорія і номер НД	Показники, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
1. Основна сировина			
Дротаверину гідрохлорид	Pharmacopoea Hungarica 7, с. 355	Опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, сторонні домішки, вода, втрата в масі при висушуванні, сульфатна зола, важкі метали, кількісне визначення, остаточна кількість органічних розчинників, мікробіологічна чистота, бактеріальні ендотоксини, пакування, маркування, умови зберігання, строк придатності	Діюча речовина
Натрію метабісульфіт	ДФУ 2 вид, Т 2, 2014, с. 482	Опис, розчинність, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, тіосульфати, важкі метали, кількісний вміст, мікробіологічна кислота, пакування, маркування, умови зберігання, строк придатності	Стабілізатор
Етанол 96%	ДФУ 2 вид, Т 2, 2014, с. 233	Опис, розчинність, ідентифікація, прозорість, кольоровість, кислотність або лужність, відносна щільність, оптична щільність, летючі домішки, сухий залишок, кількісне визначення, мікробіологічна чистота, антимікробна активність, пакування, маркування, умови зберігання, строк придатності	Солюбілізатор

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 11/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4
Вода для ін'єкцій «in bulk»	ДФУ 2 вид, Т 2, 2014, с.125	Опис, нітрати, алюміній, важкі метали, бактеріальні ендотоксини, загальний органічний вуглець, питома електропровідність	Розчинник
2. Матеріали			
Ампули скляні 2 мл	ТУ 13-0281	Маркування, зовнішній вигляд, цілісність	Первинне пакування
Інструкції з медичного застосування		Зовнішній вигляд, маркування	Для комплектності
Пачка маркована з картону	ТУ 13-0281020-97-90	Зовнішній вигляд, цілісність, розмір, графічне оформлення, якість друку, маркування	Вторинне пакування
Ящик з гофрокартону	ГОСТ 17768-90	Розмір, зовнішній вигляд, графічне оформлення, маркування	Групово тара
Мембрани фільтруючі Optiseal «Aervent»	НТД виробника	Зовнішній вигляд, цілісність, діаметр пор 0,2 мкм, маркування	Для фільтрації повітря та газів
Патрони фільтруючі Dominick hunter	НТД виробника	Зовнішній вигляд, цілісність, діаметр пор 0,45 та 0,22 мкм, маркування	Для фільтрації розчину
Етикетка-самонаклейка	ТУУ 21521832.001-98	Зовнішній вигляд маркування, цілісність бобіни	Для маркування ампул
3. Допоміжна сировина			
Азот газоподібний	ГОСТ 9293-74 особливої чистоти.	Відсотковий вміст кисню не більше 0,014%, відповідне маркування балону	Для створення надлишкового тиску
Карбон діоксид	ГОСТ 8050-85	Відповідність ГОСТ, маркування балона	Для обробки розчину
Миючий засіб	ДСТУ 4221-2003	Зовнішній вигляд, маркування	Для санітарної обробки
Біонол	НТД виробника	Зовнішній вигляд, маркування	Для приготування дезрозчинів
Перекис водню 30%	ДФУ 2 вид, Т 2, 2014, с.133	Зовнішній вигляд, масова частка перекису водню, масова концентрація сірчаної кислоти, масова концентрація оцтової кислоти, масова концентрація нелеткого залишку, вміст арсену	Для приготування розчинів антисептиків

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 12/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXXX

Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4
4. Напівпродукти			
Розчин не фільтрований	Відповідно до МКЯ	Прозора безбарвна рідина зеленувато-жовтого кольору. Вміст дротаверину гідрохлориду в 1 мл препарату має складати від 0,0190 до 0,0210 г. рН має бути від 3,0 до 5,0. При УФ-спектрі максимум довжини хвилі повинен бути від 220 нм до 420 нм.	Розчин у реакторі на стадії 2
Розчин фільтрований	Відповідно до МКЯ	Розчин повинен бути прозорим. Розчин повинен бути безбарвним Відсутність механічних включень.	Розчин у збірнику на стадії 3
Розчин в ампулах	Відповідно до МКЯ	Прозора безбарвна рідина зеленувато-жовтого кольору. Вміст дротаверину гідрохлориду в 1 мл препарату має складати від 0,0190 до 0,0210 г. рН має бути від 3,0 до 5,0. При УФ-спектрі максимум довжини хвиль повинен бути від 220 нм до 420 нм. Об'єм, що витягається не менше 2 мл.	Розчин у збірнику на стадії 4

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

3.7 Підготовка приміщень до роботи

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

Підготовку приміщень провести відповідно до графіка прибирань згідно з вимогами СОП 3-03-010 «Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництві ін'єкційних лікарських засобів».

Приготування дезінфікуючих розчинів провести згідно з СОП 3-03-001 «Порядок приготування, застосування та зберігання робочих розчинів миючих і дезінфікуючих засобів».

АТ «Фармак»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 13/14
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

Номер за схемою	Назва приміщення	Дата, зміна	Вид прибирання	Прізвище Підпис виконавця
	Приміщення зберігання сировини		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
	Приміщення зважування		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
	Приміщення приготування розчину		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
	Приміщення виготовлення, наповнення та герметизації ампул		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
	Приміщення інспекції ампул		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
	Приміщення маркування і пакування		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	

Заповнити ідентифікаційні картки «Приміщення оброблено» згідно СОП 1-03-001 «Організація робіт у виробничих підрозділах».

Викликати лаборанта МБК для відбору проб згідно з СОП «Порядок мікробіологічного контролю поверхонь чистих приміщень, технологічного обладнання та інвентарю виробництва стерильних лікарських засобів»

МБК проведено ☐ Так ☐ Ні

Протокол аналізу _____

від «__» _____ 202__ р.

Заповнити ідентифікаційні картки «Приміщення в роботі».

Майстер _____ / _____ /

Дата _____

(П.І.Б.)

(підпис)

3.8 Підготовка обладнання та його очищення після роботи

Перед початком роботи слюсарю ремонтнику разом з апаратником перевірити наявність та цілісність заземлення, огорож на усіх рухомих частинах обладнання, стан ущільнювальних прокладок на фланцевих з'єднаннях, наявність та цілісність теплоізоляції на парових комунікаціях, справність КВП, блокувань безпеки, справність та ефективність роботи припливно-витяжної вентиляції. Перевірити роботу усіх механізмів обертання на холостому ходу. Апаратник повинен отримати у майстра ідентифікаційні картки, приготувати індивідуальні засоби захисту.	Результати перевірки. Готовність	Дата	Підпис
	Так ☐ Ні ☐		

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ

Для того, щоб забезпечити всі показники якості готової парентеральної продукції необхідно виконувати низку вимог, що пред'являються до документації, проведення технологічного процесу, чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного обладнання, вентиляційних систем та чистоти технологічних середовищ (повітря), умови підготовки основної сировини і допоміжних матеріалів для зниження до мінімуму ризику забруднення мікроорганізмами, частинками і пірогенами. Повинні виконуватися вимоги до персоналу, який бере участь у процесі виробництва і виробничої санітарії. Виконання цих правил залежить, перш за все, від належної кваліфікації, освіти, рівня практичної підготовки і виробничої дисципліни робітників [11-16, 18].

Виробництво ін'єкційних лікарських засобів на АТ «Фармак» планується проводити у виробничій будівлі на 3 поверсі, у приміщеннях з класом чистоти D, C та чистими зонами A/B.

Основні конструкційні елементи цеху ІЛЗ (стіни, стеля) виготовлено з гіпсокартонних листів, які закріплені на металевому каркасі або залізобетонній основі та пофарбовані високоякісною емаллю. Підлога – бетонна, покриття в залежності від класу чистоти – рулонне вінілове типу «Tarkett» або наливна з використанням акрилових або епоксидних смол. Вікна – пластикові з двокамерним склопакетом. Колони – збірні залізобетонні з поперечним перетином 400 мм на 400 мм або 400 мм на 600 мм.

Матеріали, якими оздоблено внутрішні поверхні приміщень, мають забезпечувати гладкість поверхонь, відсутність шорсткості, виконані з негорючих зносостійких і стійких до впливу дезрозчинів матеріалів, придатних для миття та обробки миючими та дезінфікуючими засобами. Внутрішнє покриття поверхонь виробничих приміщень відповідає вимогам СНиП 3-04-01-87 «Ізоляційні і оздоблювальні покриття».

Для того, щоб провести технологічний процес виробництва парентеральних лікарських засобів необхідно починати з підготовки виробництва. До неї відносять

підготовку виробничого повітря, виробничих приміщень, обладнання, персоналу та технологічного одягу.

Всі приміщення у цеху ін'єкційних лікарських засобів на АТ «Фармак» діляться на класифіковані і некласифіковані. Характеристика виробничих приміщень АТ «Фармак» приведена у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 - Характеристика виробничих та допоміжних приміщень цеху №5 дільниці №2 РЛЗ в ампулах і флаконах

Номер приміщення	Найменування	Клас чистоти
228	Матеріальний шлюз	D
229	Матеріальний шлюз	L/D
230	Приміщення підготовки ампул та флаконів, обкатки флаконів	D (A)
231	Персональний шлюз	L/D
233	Персональний шлюз 1	L/D
234	Персональний шлюз 2	C/B
235	Персональний шлюз 3 (зворотній)	B
236	Чистий коридор	B
237	Приміщення наповнення ампул та флаконів, запайки ампул та уку- порки флаконів	B(A)
238	Приміщення приготування та фільтрації розчинів	B(A)
239	Матеріальний шлюз	B/C
240	Передаточна камера	B
241	Приміщення завантаження стерилізатора	C(B)
242	Приміщення підготовки компонентів і завантаження мийної ма- шини	C
243	Чистий коридор	C
244	Матеріально-персональний шлюз	C
245	Приміщення приготування розчинів	C(B)
246	Приміщення чистого обладнання	C
247	Приміщення CIP/SIP реакторів	C
248	Приміщення інвентарю для прибирання	C
249	Матеріальний шлюз 1	L/D
250	Матеріальний шлюз 2	D/C
251	Персональний шлюз 1	L/D
252	Персональний шлюз 2	D/C
253	Приміщення базової станції CIP (дільниця №2)	L
225	Приміщення вивантаження стерилізатора	L
226	Приміщення завантаження стерилізатора	D
227	Приміщення базової станції CIP (дільниця №3)	L
232	Офіс	L
254	Тамбур ліфту	L
255	Сходи	L
256	Коридор	L
257	Тамбур ліфту	L
258	Тамбур	L
259	Сходи	L

Номер приміщення	Найменування	Клас чистоти
260	Тамбур	L
261	Машинна зала	L
262	Серверна	L
263	Серверна	L
265	Гардеробна жіноча	L
266	Гардеробна чоловіча	L
267	Приміщення інвентарю для прибирання	L
268	Персональний шлюз	L
269	Коридор	M
270	Службове приміщення	M
271	Кабінет технологів	M
272	Кабінет заступника начальника цеху	M
273	Кабінет начальника цеху	M
274	Душова	M
275	Сан. вузол жіночий	M
276	Сан. вузол чоловічий	M
277	Кабінет інженера по нормуванню	M
278	Кабінет механіка цеху	M
279	Комора	M
280	Тамбур	M
281	Сходи	M
282	Машинна зала	M
283	Кімната прийому їжі	M
284	Тамбур ліфту	M
285	Технічний коридор	M
286	Тамбур	M
287	Сан. вузол жіночий	M
288	Сан. вузол жіночий	M
289	Умивальник жіночий	L
290	Душова жіноча	M
291	Сан. вузол чоловічий	M
292	Умивальник чоловічий	L
293	Душова чоловіча	M
294	Резерв	M
295	Сервісна зона (продуктового стерилізатору)	M
296	Приміщення отримання кисню	L
297	Сервісна зона стерилізатору, дільниця №2	M
298	Сервісна зона стерилізатору, дільниця №1	M

Клас чистого приміщення визначається кількістю мікроорганізмів і часток у 1 м³ повітря, що подається [15]. Оскільки повітря виробничих приміщень є потенційним джерелом забруднення лікарських засобів, тому його очищення одне з відповідальних завдань підготовки виробництва. На АТ «Фармак» у зону класу А та приміщення з класами чистоти В та С подається повітря, яке пройшло триступін-

чату систему фільтрації, в приміщення з класом чистоти D – двоступінчасту фільтрацію. Забір повітря здійснюється з атмосферного повітря, яке одразу потрапляє на перший ступінь очищення. На першому ступені очищення встановлені фільтри попереднього фільтрації повітря «PREFIL» класу G3 та G4, які очищають повітря від крупних механічних часток. На другому ступені – фільтри типу «MULTISACK» класу F6-F9, які встановлено безпосередньо перед розподільним блоком і призначені для тонкої фільтрації повітря від бактерій і твердих домішок при концентрації пилу $0,5 \text{ мг/м}^3$. На третьому ступені фільтрації для подачі повітря в приміщення класу A та B використовують стерилізаційні повітряні фільтри типу «HEPA» з класом H10-H14, які встановлено безпосередньо перед входом повітря у чисте приміщення. Між приміщеннями низького та більш високого класу чистоти зберігається перепад тиску 10 Па, між класифікованим та некласифікованим цей перепад становить 15 Па [15]. Відпрацьоване повітря теж проходить очищення через фільтри тонкого очищення для захисту навколишнього середовища від шкідливих забруднень.

Приміщення забезпечені трубопроводами, які мають відповідне маркування. По ним відбувається подача стиснутого повітря, інертного газу, карбону діоксиду, води різного ступеня очищення та ін. Забезпечення виробництва водою очищеною здійснюється від центральної загальноцехової установки отримання води. Водопідготовка проводиться методом зворотного осмосу з наступним ультрафіолетовим знезараженням води. Якість води очищеної повинна відповідати вимогам ДФУ. Забезпечення виробництва водою для ін'єкцій здійснюється від багатоступінчастої дистильційної установки отримання води 2000-S5S фірми «PHARMATEC» виробництва Німеччини. Якість води для ін'єкцій має відповідати вимогам ДФУ.

Підготовка виробничих приміщень та обладнання до технологічного процесу включає у себе очищення приміщень та обладнання від залишків попередньої сировини і матеріалів, з наступною мийкою та обробкою дезрозчинами. Для зони класу чистоти A і приміщень з класом чистоти B, C та D санітарна підготовка включає в себе очищення та миття повністю всього приміщення та обладнання, з їх об-

робкою дезінфікуючими засобами [15]. Щоденна та щотижнева санітарна підготовка приміщень та обладнання виконується незалежно від виробництва. При переході з виробництва одного препарату на інший завжди виконується щотижнева санітарна підготовка. Для санітарної підготовки приміщень використовують спеціальні миючі засоби та дезрозчини. Кожного кварталу перелік цих засобів змінюється. Для миття обладнання використовують воду для ін'єкцій, а дезінфікуючу обробку проводять спиртом етиловим 76 %, перекисом водню 3% та ін.

Технологічний одяг персоналу проходить прання окремо для кожного класу чистоти кожен раз після закінченні зміни і потім стерилізують в автоклаві. Для кожного класу чистоти існує свій комплект спеціального технологічного одягу, до якого пред'являються певні вимоги. Рукавиці під час роботи регулярно обробляються дезінфікуючим засобом – «Стерилліум» або «Біонол».

У чистих приміщеннях перебуває тільки необхідна кількість працівників. Персонал повинен мати відповідну кваліфікацію, бути навченим правилам поведінки в чистих приміщеннях, регулярно проходити медичні огляди та інструктажі. У чистих приміщеннях персоналу заборонено носити ювелірні прикраси та інші вироби, які можуть накопичувати забруднення. Контроль і інспектування технологічного процесу виробництва здійснюється ззовні чистих зон – із технічного коридору. Всі чисті приміщення розташовані таким чином, що вони не контактують із зовнішньою стіною будинку. Вхід персоналу у чисті приміщення здійснюється тільки через повітряні шлюзи.

План ділянки №2 цеху ІЛЗ з взаємним розташуванням виробничих та допоміжних приміщень, технологічного обладнання, що бере участь у виробничому процесі зображені на рисунку 4.1.

Як видно з плану, розташування технологічного обладнання виконано суворо за ходом технологічного процесу, що виключає перехресні шляхи сировини та напівпродуктів, та зводить до мінімуму ризик перехресної контамінації. Рух персоналу та сировини між приміщеннями відбувається лише через перехідні та вантажні шлюзи.

Таким чином, на підприємстві дотримуються всіх правил та вимог GMP, які пред'являються до вентиляційного повітря, виробничих приміщень та обладнання, робочого персоналу та технологічного одягу.

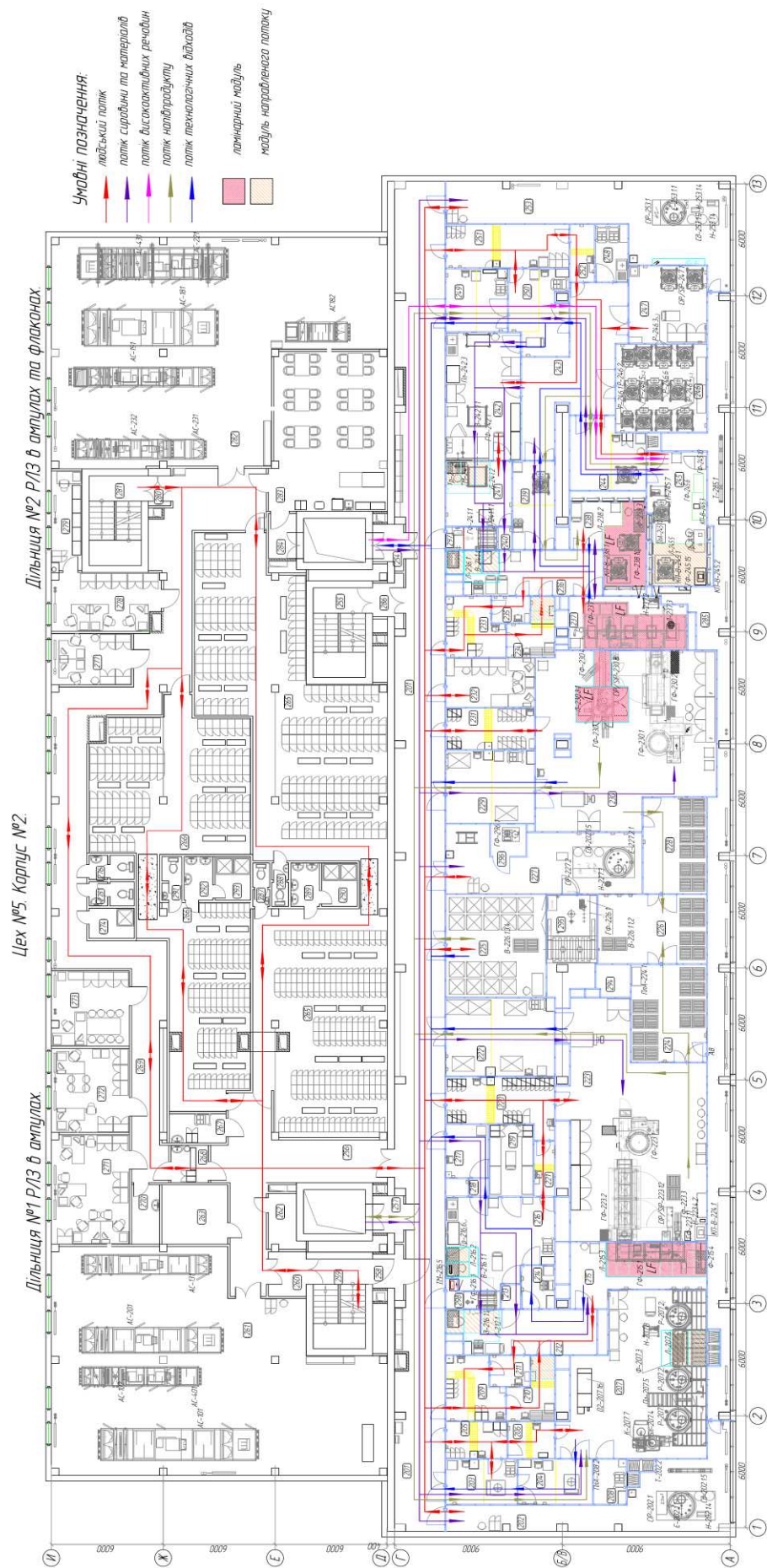


Рисунок 4.1 – План виробничої дільниці

5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУЦІЇ

Забезпечення якості – поняття, що охоплює всі питання, які окремо або разом мають вплив на якість продукції. Це сукупність організаційних заходів, які проводяться з метою гарантії відповідності якості лікарських засобів їх призначенню.

Валідація – це дії, що у відповідності до принципів GMP доводять, що будь-яка методика, процес, обладнання діяльність чи система дійсно проведуть до очікуваних результатів. Вона полягає у документальному підтвердженні відповідності обладнання, умов виробництва, технологічного процесу, якості напівпродукту і готової продукції діючим регламентам або вимогам нормативної документації [14].

Валідації підлягають: кожний новий технологічний процес перед його впровадженням у виробництво; технологічні процеси одержання продукції, що серійно виробляється; технологічне та лабораторне обладнання; процеси очистки обладнання, комунікацій та ін.; чисті приміщення, зони та ін.; процеси санітарної обробки приміщень та ін.; інженерні системи, що безпосередньо впливають на якість напівпродукту та готового продукту (забезпечення чистим повітрям, водою, паром, інертним газом, стисненим повітрям та ін.); системи водопідготовки; аналітичні методи [14].

Валідація технологічного процесу – документальне підтвердження того, що процес, який проводиться у межах параметрів, що встановлені, може здійснюватися ефективно і з результатами, що можна відтворити, та приводить до отримання лікарського засобу, що відповідає попередньо встановленим специфікаціям і характеристикам якості. Валідація технологічного процесу може бути перспективною, супутньою, ретроспективною та повторною [14].

Перспективна валідація – проводиться на виробництві, що вперше вводиться або реконструюється, перед його пуском. При перспективній валідації обов'язкове проведення всіх стадій кваліфікації, валідації процесів і аналітичних методів.

Супутня валідація – проводиться аналогічно перспективній під час серійного виробництва, що не було валідоване раніше. При супутній валідації обов'язкове

проведення всіх стадій кваліфікації і валідації процесів і аналітичних методів.

Ретроспективна валідація – валідація процесів і аналітичних методів проводиться під час серійного виробництва нестерильних лікарських засобів (не валідованого раніше) на основі аналізу попередньо одержаних документально підтверджених даних.

Повторна валідація (ревалідація) – валідація, що проводиться в плановому порядку і терміни, встановлювані підприємством, у випадках зміни документації і/або умов виробництва, які можуть вплинути на якість напів- і готового продукту.

Валідація технологічних процесів проводиться з використанням зразків не менш як трьох серій реального продукту з метою доведення та надання реального свідчення того, що процес (у межах встановлених параметрів) є повторюваним та приводить до очікуваних результатів при виробництві напівпродукту або готового продукту належної якості [14].

Валідацію процесу виробництва планується проводити до виробництва лікарського засобу, отже, вона буде перспективною. У даному розділі дипломного проекту розглядається перспективна валідація виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» на АТ «Фармак», оскільки даний лікарський засіб виробляється на АТ «Фармак», але у процес його виробництва було впроваджено нове критичне технологічне обладнання та нове первинне пакування.

Метою валідації є надання документальних доказів, які підтверджують, що процес виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» на АТ «Фармак» володіє повторюваністю і дозволяє одержувати готовий продукт необхідної якості.

Валідацію технологічного процесу виробництва розчину «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл в ампулах по 2 мл наведено у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1 – Контрольовані параметри при валідації

Об'єкт		Критерій	Метод випробування	Періодичність	Примітка
Стадія	Критичний параметр				
1	2	5	4	5	6
Підготовка сировини	Наявність аналітичних листків на сировину з відміткою про відповідність	Відповідність маркуванню	Візуальний	Кожну серію	
	Маса компонентів: Дротаверину гідрохлорид Натрію метабісульфіт Етанол 96%	5,4306 кг 0,2715 кг 17,9753 кг	Фізичний	Кожну серію	
Приготування розчину	Охолодження води для ін'єкцій в реакторі при перемішуванні	20±5 °C	Фізичний	Кожну серію	
	Перемішувати розчин при охолодженні	18±5 хв.	Фізичний	Кожну серію	
	Час насичення вуглекислотою	до рН 3,8-4,2	Потенціометричний	Кожну серію	
	Завантажити етанол 96%	17,9753 кг	Фізичний	Кожну серію	
	Перемішати	10±5 хв.	Хронометричний	Кожну серію	
	Завантажити дротаверину гідрохлорид	5,4306 кг	Фізичний	Кожну серію	
	Перемішати	10±5 хв.	Хронометричний	Кожну серію	
	Завантажити натрію метабісульфіт	0,2715 кг	Фізичний	Кожну серію	
	Додати залишок води для ін'єкцій	до 273,8853 л	Фізичний	Кожну серію	
	Перемішати	10±5 хв.	Хронометричний	Кожну серію	
	Число обертів мішалки реактора	400 об/хв.	На пульті управління	Кожну серію	
	рН розчину	3,0-5,0	Потенціометричний	Кожну серію	
	Повнота розчинення	Відсутність видимих частинок	Візуально	Кожну серію	
	Тиск азоту	Не більше 0,05 МПа	Манометричний	Перед початком фільтрації	
	Цілісність фільтрів для фільтрування розчинів	Має бути цілісним	Тест на дифузію, тест на точку бульбашки	Кожну серію на початку та в кінці фільтрування	
	Розмір пор фільтрів	0,22 мкм 0,45 мкм	Візуально за маркуванням на фільтрі	Перед початком фільтрації	
	Відсутність механічних включень	Мають бути відсутніми	Візуальний	Після проведення фільтрації	
	Кількісний вміст дротаверину гідрохлориду	від 0,0190 до 0,0210 г/мл	Спектрофотометричний	Кожну серію	

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5	6
Наповнення та герметизація ампул	Тиск повітря	Не більше 0,5 МПа	Манометричний	Перед початком роботи	
	Температура води	6 °С	Фізичний	Перед початком роботи	
	Об'єм наповнення	2,15 мл	На пульті управління Фізичний	Кожну серію перед початком наповнення	
Контроль якості ампул з розчином	Якість ампул	Правильна форма ампули, відсутність напливів	Візуально	Кожну серію	
	Герметичність	Мають бути герметичні	Фізичний	Кожну серію	
	Об'єм що витягається	Не менше 2 мл	Фізичний	Кожну серію кожні 20 хв	
	Відсутність механічних включень	Відсутність механічних включень	Фізичний	Кожну серію	
	Контроль напівпродукту:				
	Кількісний вміст дротаверину гідрохлориду	від 0,0190 до 0,0210 г/мл	Спектрофотометричний	Кожну серію	
	рН розчину	3,0-5,0	Потенціометричний	Кожну серію	
	Наявність механічних включень: - видимі частинки - невидимі частинки	Мають бути відсутні Середня кількість частинок на одну ампулу не повинна перевищувати 6000 в.о. для частинок з розміром 10 мкм і більше та 600 в.о. для частинок 25 мкм і більше	Фізичний	Кожну серію	
	Прозорість розчину	Повинен бути прозорим	Візуальний	Кожну серію	
	Кольоровість розчину	Рідина зеленувато-жовтого кольору	Візуальний	Кожну серію	

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5	6
	Стерильність розчину	Повинен бути стерильним	Мікробіологічний	Кожну серію	
	Аномальна токсичність розчину	Має бути відсутня	Біологічний	Кожну серію	
	Бактеріальні ендотоксини, пірогени	Мають бути відсутні	Біологічний	Кожну серію	
	Об'єм, що витягається	Не менше 2 мл	Фізичний	Кожну серію	
Маркування ампул	Правильність маркування етикетки, якість друку	Маркування відповідає оригінал-макету. Нанесено чітко.	Візуально	Кожну серію	

Таким чином, валідаційні дослідження спрямовані на оцінку дій персоналу, показує правильність методик щодо здійснення операцій технологічного процесу (відповідність можливостям і призначенню обладнання). Результати валідаційних випробувань показують правильність ведення технологічного процесу. Валідація допомагає виявити і оцінити найбільш критичні операції, невідповідність яких може спричинити непоправний наслідок, тим самим попереджаючи одержання неякісного лікарського засобу і може гарантувати якість продукції.

АТ «Фармак»	ТЕХНОЛОГІЧНІ ІНСТРУКЦІЇ	Сторінка 01/07
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Розрахунок завантаження

Майстру зміни виконати розрахунок завантаження і видати завдання для зважування. Перерахунок дротаверину гідрохлориду на технічну масу (X) проводити за формулою:

$$X = (5,4306 \cdot 100) / P = \text{_____ кг};$$

де 5,4306 – кількість дротаверину гідрохлориду за регламентом, кг;

P – кількісний вміст дротаверину гідрохлориду в субстанції згідно з протоколом аналізу вхідного контролю, %.

Підготовка сировини

Процес проводити у приміщенні 321 «Приміщення зважування» (клас чистоти D, локальна зона класу C). Зважування та завантаження речовин проводити обережно, запобігаючи пилоутворенню.

Найменування сировини	Зважити, кг		Обладнання	Прізвище Підпис виконавця
	Регламент	Фактично		
Дротаверину гідрохлорид	5,4306		КП1	
Натрію метабісульфіт	0,2715		КП1	
Етанол 96%	17,9753		КП2	

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

Зважені компоненти передають на стадію приготування розчину.

АТ «Фармак»	ТЕХНОЛОГІЧНІ ІНСТРУКЦІЇ	Сторінка 02/07
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

Приготування розчину

Процес проводити у приміщенні «Приміщення приготування розчинів» (клас чистоти С) у реакторі Р6 згідно інструкції з експлуатації.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)				
Порядок виконання робіт	Індекс обладнання за схемою	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Подати до реактора воду для ін'єкцій	Р6	не менше 247 л	_____ л	
Включити мішалку	Р6	400 об/хв.	_____ об/хв.	
Провести охолодження води для ін'єкцій	Р6	не більше 20±5°C	_____ °C	
Проводити охолодження протягом	Р6	18±5 хв.	з _____ до _____	
Провести барботаж карбон діоксидом	Р6	до рН 3,8-4,2	з _____ до _____	
Завантажити етанол 96%	Р6	17,9753 кг	_____ кг	
Перемішати	Р6	10±5 хв.	з _____ до _____	
Завантажити дротаверину гідрохлорид	Р6	5,4306 кг	_____ кг	
Перемішати	Р6	10±5 хв.	з _____ до _____	
Завантажити натрію метабісульфіт	Р6	0,2715 кг	_____ кг	
Додати залишок води для ін'єкцій	Р6	до 273,8853 л	_____ л	
Перемішати	Р6	10±5 хв.	з _____ до _____	
Контролювати повноту розчинення компонентів	Р6	Так ☐ Ні ☐		
В ході процесу контролювати:				
Число обертів мішалки	Р6	400 хв ⁻¹	_____ хв ⁻¹	
Визвати лаборанта для відбору проб розчину на контроль у ВКЯ згідно СРМ «Порядок відбору проб розчину для ін'єкцій»				
Пробу відібрав _____ у кількості _____ (П.І.Б., підпис)				
Протокол аналізу № _____ від _____ (додається до ПВС)				
Розчин придатний для фільтрування	Так ☐ Ні ☐		Підпис майстра	
Кінець роботи (дата, час, зміна _____)				

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

Після приготування розчин піддають фільтрації.

АТ «Фармак»	ТЕХНОЛОГІЧНІ ІНСТРУКЦІЇ	Сторінка 03/07
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

Фільтрування розчину

Процес проводити у приміщенні 301 «Приміщення приготування розчинів» (клас чистоти С) з реактора Р6 через фільтри Ф8, Ф9 у збірник 310.

Перед початком роботи слюсарю ремонтнику перевірити герметичність з'єднань.	Результати перевірки. Готовність	Дата	Підпис
	Так ☐ Ні ☐		
Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Цілісність фільтру до фільтрування	Так ☐ Ні ☐		
Розмір пор фільтрувальних елементів 0,45/0,22 мкм	Так ☐ Ні ☐		
Подати на систему фільтрів розчин у кількості	не менше 270 л.	_____ л.	
Подати тиск азоту	0,05 МПа	_____ МПа	
Перевіряти кожні 20 хв. відсутність механічних частинок	Так ☐ Ні ☐		
	Так ☐ Ні ☐		
Кількість фільтрованого розчину	не менше 269,7770 л	_____ л	
Цілісність фільтру після фільтрування	Так ☐ Ні ☐		
Кінець роботи (дата, час, зміна _____)			

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

Дата _____ /

АТ «Фармак»	ТЕХНОЛОГІЧНІ ІНСТРУКЦІЇ	Сторінка 04/07
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

Стадія 3 Наповнення та герметизація ампул

Процес проводити у приміщенні «Приміщення наповнення та герметизації ампул» (клас чистоти В), у автоматичній лінії для наповнення та герметизації ампул ГФ 11, ГФ 12, ГФ13 з локальною зоною класу А.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Отримати розчин на стадію	не менше 267,4570 кг	_____ кг	
Налаштування обладнання на дозу препарату 2,15 мл			
Завантажити ампули у бункер машини			
Включити автоматичну лінію та встановити наступні параметри:			
- встановити матрицю для ампул 2 мл	2 мл	_____ мл	
- подати стерильне підтримуюче стисле повітря під тиском	0,5 МПа	_____ МПа	
- під тиском інертного газу передати розчин зі збірника 310 до автомату для фасування в ампули	0,05 МПа	_____ МПа	
Провести наповнення та герметизацію ампул, контролюючи:			
Точність дозування	не менше 2,15 мл	_____ мл	
Відсутність дефектів у місті запаювання	Так ☐ Ні ☐		
Отримати ампули з розчином у кількості	123312 шт.	_____ шт.	
Браковані ампули	не більше 722 шт.	_____ шт.	
Ампули, що передаються на стадію контролю якості ампул з розчином	не менше 123312 шт.	_____ шт.	
Кінець роботи (дата, час, зміна _____)			

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

Дата _____ /

АТ «Фармак»	ТЕХНОЛОГІЧНІ ІНСТРУКЦІЇ	Сторінка 05/07
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

Контроль якості ампул з розчином

Процес проводити у приміщенні «Приміщення інспекції ампул» на автоматичній інспекційній машині ГФ14.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Встановити на пульті управління інспекційної машини параметри процесу:			
Доза наповнення	Не менше 2,0 мл	_____ мл	
Напруга струму надвисокої частоти для перевірки на герметичність	35±1 кВ	_____ кВ	
Встановити об'єм наповнення ампул для перевірки	2,0 мл	_____ мл	
Завантажити еталонні зразки зображень для перевірки на механічні включення	для ампул 2 мл	_____ мл	
Кількість ампул отриманих на стадію	Не менше 123312 шт.	_____ шт.	
Контрольному майстру зробити вибірку з перевірених машиною ампул для контролю: наявності механічних включень, герметичності ампул, об'єму розчину	Мають бути відсутні Мають бути герметичні Об'єм, що витягається не менше 2 мл	Так ☐ Ні ☐ Так ☐ Ні ☐ Так ☐ Ні ☐	
Кількість бракованих ампул з розчином	Не більше 2039 шт.	_____ шт.	
Кількість якісних ампул	Не менше 121273 шт.	_____ шт.	
Контролеру ВКЯ відібрати пробу напівпродукту згідно СОП «Порядок відбору проб ампул з розчином» Час відбору _____, кількість проби _____ Протокол аналізу № _____ від _____ (додається до ПВС)		(ПБ, посада)	
Напівпродукт забезпечити етикетками «Карантин» до одержання результатів ВКЯ			
Кінець роботи (дата, час, зміна _____)			
Протокол аналізу напівпродукту за наступними параметрами:			
Об'єм, що витягається	Не менше 2,0 мл		
Наявність механічних включень	Мають бути відсутні		
Кількісний вміст дротаверину гідрохлориду	від 0,0190 до 0,0210 г/мл		
рН розчину	3,0-5,0		
Прозорість розчину	Має бути прозорим		

АТ «Фармак»	ТЕХНОЛОГІЧНІ ІНСТРУКЦІЇ	Сторінка 07/07
Цех №5	ДРОТАВЕРИНУ ГІДРОХЛОРИД, розчин для ін'єкцій 20 мг/мл в ампулах	Код препарату XXXX
Дільниця РЛЗ в ампулах та флаконах №2	Розмір серії: 120000 ампул по 2 мл	Номер серії: XXXXXX

Пакування пачок в ящики

Процес проводити у приміщенні «Приміщення маркування та пакування», пакування проводиться уручну на пакувальному столі ГФ17.

Початок роботи (дата, час, зміна _____)			
Порядок виконання робіт	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис ви- конавця
Уручну провести пакування пачок у ящики:			
Пачки картонні з ампулами	не менше 24000 шт	_____ шт	
Ящики	241 шт	_____ шт	
Етикетки групові	245 шт	_____ шт	
Перевірити:			
Маркування ящика: Графічне оформлення етикетки групової	відповідає затвердженому зразку	Так ☐ Ні ☐	
Серія та термін придатності		Так ☐ Ні ☐	
Комплектність ящика: Пачок в ящику	100 шт	_____ шт	
Кількість готових ящиків	не менше 240 шт	_____ шт	
Ящики по мірі заповнення перевозити на візку на склад карантинного зберігання та встановлювати на піддони			
Продукцію забезпечити етикетками маркувальними з відміткою «Карантин»			
Після закінчення пакування заповнити лист руху пакувальних матеріалів			
Внести в етикетки на приміщення та обладнання дані про завершення виробництва – «Роботи закінчені. Підлягає очищенню»			
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)			

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

Дата _____ /

ВИСНОВОК

Підсумком проєктованих заходів у даній роботі було досягнуто поставленої мети – організація виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» 20 мг/мл в ампулах по 2 мл в умовах дільниці №2 РЛЗ в ампулах і флаконах цеху №5 на АТ «Фармак», що було обґрунтовано в огляді літератури.

В процесі проєктування було проведено всі необхідні технологічні розрахунки, а саме: розрахунок матеріального балансу, кількості основного та допоміжного обладнання, розрахунок витрати електроенергії, води очищеної, води для ін'єкцій і т.д. За результатами розрахунків було підібрано технологічне обладнання та складені технологічна і апаратурна схеми виробництва.

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. Подпружников, 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. Регулювальні 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. Automatic custom machines for Blow/Fill/Seal (B/F/S) machinery. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://www.weilerengineering.com>.

27. Spasmodic Medicines. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://patient.info/digestive-health/irritable-bowel-syndrome-leaflet/antispasmodic-medicines>.

28. Spasticity Causes, Symptoms and Treatments. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://www.webmd.com/pain-management/pain-management-spasticity#1>.

29. Technology of aseptic packaging. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://www.brevettiangela.com/technology/the-principle/>.

30. Unsere bottelpack anlagen zur aseptischen abfüllung von flaschen und ampullen. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://www.rommelag.com/de/engineering/produkte/bfs-aseptik-abfuellanlagen/>

31. Universal packing machines for liquids, powders and semi-solids in unit dose. Електронний ресурс. Режим доступу: <https://www.farmores.com/product-category/thermoforming-machines/packing/packing-liquids-powders-semi-solids-single-dose/?lang=en>.

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

Олега ОНОФРІЙЧУКА

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Організація виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах по 2 мл на АТ «Фармак», м. Київ»
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 розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах по 2 мл на АТ «Фармак» з урахуванням наявного на підприємстві обладнання та плану виробничих приміщень дільниці №2 РЛЗ в ампулах та флаконах; річний обсяг виробництва – 240000 паковань; основний апарат – реактор для приготування розчину, виробник «ТЕСНіпох».

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 _____

Олег ОНОФРІЙЧУК

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
Онофрійчук Олег Сергійович	Організація виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах по 2 мл на АТ «Фармак», м. Київ	Organization of production of solution for injections "Drotaverine hydrochloride" in ampoules of 2 ml at JSC "Farmak", Kyiv	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

№ 124954 від « 28 » грудня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Онофрійчука Олега Сергійовича, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Організація виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах по 2 мл на АТ «Фармак», м. Київ / Organization of production of solution for injections "Drotaverine hydrochloride" in ampoules of 2 ml at JSC "Farmak", Kyiv», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

Голова комісії,
професор



Інна ВЛАДИМИРОВА

10%

13%

ВІДГУК

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

Олега ОНОФРІЙЧУКА

**на тему: «Організація виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину
гідрохлорид» в ампулах по 2 мл на АТ «Фармак», м. Київ»**

Актуальність теми. Спастичний біль є одним з найпоширеніших видів болю. Для такого болю характерні спалахи спазмів, коли в один момент може досить сильно спазмувати в животі, практично знерухомлюючи людину, а через мить біль відступає. Спастичний біль може бути практично непомітним, але в деяких випадках спазми настільки сильні, що навіть знеболюючі засоби не справляються і тому для полегшення больового синдрому рекомендується використання універсальних спазмолітиків, дієвих при будь-яких видах спазму, оскільки вони не замаскують картину «гострого живота», проте полегшать стан хворого. Одним з найефективніших спазмолітиків є активний фармацевтичний інгредієнт – дротаверину гідрохлорид, який входить до складу проєктованого лікарського засобу, він дійсно є універсальним для всіх органів, непосмугована мускулатура яких спазмована. Отже, тема випускної кваліфікаційної роботи є актуальною.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. В даній випускній кваліфікаційній роботі проведено обґрунтування організації виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» на АТ «Фармак». Доцільність проєктованих заходів підтверджена відповідними розрахунками.

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

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

Олега ОНОФРІЙЧУКА

на тему: «Організація виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину
гідрохлорид» в ампулах по 2 мл на АТ «Фармак», м. Київ»

Актуальність теми. Для полегшення больового синдрому рекомендується використання універсальних спазмолітиків, дієвих при будь-яких видах спазму, оскільки вони не замаскують картину «гострого живота», проте полегшать стан хворого. Одним з найефективніших спазмолітиків є активний фармацевтичний інгредієнт – дротаверину гідрохлорид, він дійсно є універсальним для всіх органів, непосмугована мускулатура яких спазмована. Його призначають при спазмах гладкої мускулатури, пов'язаних з захворюваннями біліарного тракту: холецистолітіаз, холангіолітіаз, холецистит, перихолецистит, холангіт, папіліт; спазмах гладкої мускулатури при захворюваннях сечового тракту: нефролітіаз, уретролітіаз, пієліт, цистит, тенезми сечового міхура.

Таким чином, організація виробництва розчину для ін'єкцій спрямована на отримання якісного конкурентоспроможного вітчизняного лікарського засобу, є актуальним завданням

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 розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах по 2 мл на сучасному обладнанні в умовах дільниці №2 рідких лікарських засобів в ампулах та флаконах АТ «Фармак» та у відповідності до вимог GMP.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.
Обґрунтовано впровадження у виробництво розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» на АТ «Фармак». 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 Олега ОНОФРІЙЧУКА 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. Січкарь 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. Січкарь 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 розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах по 2 мл на АТ «Фармак», м. Київ»

здобувача вищої освіти випускного курсу ТФПм19(4,6з)дв групи НФаУ 2024 року випуску Олега ОНОФРІЙЧУКА

(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 Олега ОНОФРІЙЧУКА

(прізвище, ім'я)

на тему: «Організація виробництва розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах по 2 мл на АТ «Фармак», м. Київ»

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 Олег ОНОФРІЙЧУК 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 розчину для ін'єкцій «Дротаверину гідрохлорид» в ампулах по 2 мл на АТ «Фармак», м. Київ»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Олег ОНОФРІЙЧУК 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 Олег ОНОФРІЙЧУК 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 /