

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему «Організація виробництва «Діаліпон» розчину для
ін'єкцій 3% по 20 мл №5 в ампулах на АТ «Лекхім» м. Харків»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм18(5,5з)-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технологія фармацевтичних препаратів

Анастасія ТАТАРІНОВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
технологій фармацевтичних препаратів

к.фарм. н., доцент **Ніна НІКОЛАЙЧУК**

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
промислової фармації та економіки д.ф.н., професор

Олег ШПИЧАК

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі наведено результати проведених техніко-економічних досліджень і обґрунтування організації виробництва розчину для інфузій лікарських препаратів, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси на АТ «Лекхім-Харків», що дозволить підприємству розширити номенклатуру продукції, що випускається, а також підвищить конкурентоспроможність підприємства на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Робота складається з наступних частин: вступ, огляд літератури, технологічна розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідації, опису технологічного процесу, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 76 сторінок, містить 12 таблиць, 4 рисунків, 48 джерел літератури.

Ключові слова: розчини для інфузій, організація виробництва, технологічний процес, вимоги GMP, готова продукція, лікарський препарат

ANNOTATION

The work presents the results of technical and economic studies and the rationale for the organization of the production of a solution for infusions of drugs that affect the digestive system and metabolic processes at JSC "Lekhim-Kharkiv", which will allow the enterprise to expand the range of products produced, as well as increase the competitiveness of the enterprise on the domestic pharmaceutical market.

The work consists of the following parts: introduction, review of the literature, technological calculations, production recipe, characteristics of the production site, validation, description of the technological process, general conclusions, a list of used literary sources, the total volume of the work is 76 pages, contains 12 tables, 4 figures, 48 literature sources.

Key words: solutions for infusions, production organization, technological process, GMP requirements, finished products, medicinal product

ЗМІСТ

	Вступ	5
1	Аналітичний оглід	8
1.1	Етіологія болю та принципи лікування.....	8
1.2	Виробництво інфузійних розчинів	9
1.3	Технологічні аспекти одержання парентеральних форм	14
2	Технологічні розрахунки	23
3	Виробнича рецептура	34
4	Характеристика виробничої ділянки.....	50
5	Валідація та контроль якості готової продукції	62
6	Опис технологічного процесу	68
	Висновки	76
	Список використаної літератури	77
	Додатки	81

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГМР- належна виробнича практика

АТ – акціонерне товариство

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ВМС – високомолекулярні сполуки

ГПМК – гострі порушення мозкового кровообігу

ГЦН – гостру церебральну недостатність

ДН - діабетична нейропатія

ДР – допоміжні речовини

ДФУ – Державна фармакопея України;

ІТ- інтенсивна терапія

ЛР – лікарська речовина

ЛФ – лікарська форма

НВП – належна виробнича практика

ЦД - цукровий діабет

ЧМТ – черепно-мозкова травма

ВСТУП

Актуальність теми. Головними причинами, що викликають гостру церебральну недостатність (ГЦН), є важка черепномозкова травма (ЧМТ) і гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Це дуже поширена і важка патологія, яка супроводжується високою летальністю і вимагає негайного проведення комплексу екстрених заходів. Проблема лікування хворих з ГЦН, що знаходяться в критичному стані, залишається однією з найбільш актуальних і складних в сучасній інтенсивній терапії (ІТ). Це пояснюється зростаючою поширеністю такої патології, високим відсотком інвалідизації і значною смертністю. Інсульт — одна з головних причин інвалідності дорослого працездатного населення, а до роботи повертаються не більше 10% хворих, що перенесли інсульт. Нині 1/3 пацієнти з інсультом складають особи працездатного віку. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, інсульт є головною причиною інвалідизації що залишилися в живих пацієнтів.

Усе це обґрунтовує необхідність пошуку нових методів лікування. Сучасний підхід до ІТ передбачає застосування первинною і вторинною церебропротекції. До методів первинної церебропротекції відносять стабілізацію гемодинаміки, адекватну оксигенацію (штучна вентиляція легенів), адекватну перфузію як головного мозку, так і тканин організму (реперфузія зони ішемії і забезпечення адекватної перфузії інших тканин). До методів вторинної церебропротекції відносять препарати, що покращують енергетичний обмін клітин, мають метаболічну, трофічну, антиоксидантну і антигіпоксантичну дію. До таких сполук відноситься альфа-ліпоєва кислота, яка є коензимом в процесі окислювального декарбоксилювання альфа-кетокислот і відіграє важливу роль в енергетичному обміні клітини. У амідній формі (ліпоамід) є есенціальним кофактором мультиензимних комплексів, що каталізують декарбоксилювання альфа-кетокислот в циклі Кребса. Альфа-ліпоєвій кислоті властиві антитоксичні і антиоксидантні властивості, вона також здатна відновлювати інші антиоксиданти. Альфа-ліпоєва кислота чинить вплив на обмін холестерину, бере участь в регуляції ліпідного і вуглеводного обміну,

покращує трофіку нейронів внаслідок антиоксидантної, дезинтоксикаційної і гепатопротекторної дії. Тому виробництво препарату Діаліпон являється досить актуальним.

Мета дослідження. Метою нашої роботи є дослідження доцільності організації виробництва препарату «Діаліпон» розчину для інфузій 3% по 20 мл № 5 в ампулах на АТ «Лекхім» м. Харків, створення умов проведення технологічного процесу відповідно до вимог належної виробничої практики (НВП), що пред'являються до виробництва стерильних лікарських форм, що дозволить забезпечити високу якість препарату при його порівняно недорогій вартості, розширення номенклатури заводу та отримання прибутку.

Задачі дослідження. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- Проаналізувати ринок препаратів що впливають на систему травлення та метаболічні процеси;
- обґрунтувати доцільність виробництва інфузійного розчину проаналізувавши виробничі потужності підприємства;
- вивчити технологію одержання препарату та апаратурне оснащення для виробництва стерильних лікарських форм.

Об'єкт дослідження – препарат «Діаліпон» розчин для ін'єкцій 3% по 20 мл № 5 в ампулах

Предмет дослідження – організація виробництва інфузійного розчину що впливає на систему травлення та метаболічні процеси.

Визначення основних показників якості препарату та проектування приміщень для виробництва даного препарату.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі задач були використані загальноприйняті методи дослідження:

Практичне значення отриманих результатів (за наявності) – дослідження, орієнтовані на виробництво готової продукції для розширення ринку препаратів що впливають на систему травлення та метаболічні процеси та визначення їх технологічних параметрів;

Елементи наукових досліджень (за наявності) – досліджено умови виробництва інфузійного розчину «Діаліпон» на виробничих потужностях АТ «Лекхім», м. Харків;

Апробація результатів дослідження і публікації (за наявності)

участь у конференції « IV Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE», 6-7 грудня 2023 рік, м. Харків.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, шести розділів, загальних висновків, списку використаної літератури та доповнень. Зміст роботи викладено на __ сторінках основного тексту і містить __ таблиць і __ рисунків.

1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Етіологія та принципи лікування

Діабетична нейропатія (ДН) вважається частим ускладненням цукрового діабету (ЦД), частота її корелює з тривалістю захворювання. Статистичні дані про поширеність ДН перебувають в межах від 10 до 100%, що пов'язано з відсутністю чітких діагностичних критеріїв цієї патології. Частота ДН залежить від методу діагностики ураження нервової системи. Показано, що за маніфестації ЦД у 3,5-6,1% хворих уже наявні певні ознаки ДН; через 5 років від початку захворювання вони виявляються в 12,5-14,5% хворих, через 10 років — у 20-25%, через 15 років — у 23-27%, через 25 років — у 55-65%. При застосуванні електрофізіологічних методів дослідження ураження функції периферичних нервів діагностується в 70-90% хворих [1, 4].

Патогенез ДН складний. Провідного значення надають метаболічним порушенням (хронічна гіперглікемія, активація поліолового шляху обміну глюкози, зниження рівня міоїнозиту, глікування білків, посилення окислювального стресу, утворення аутоімунних комплексів) і судинним ураженням за наявності генетичної схильності [1, 3].

У зв'язку з цим лікування ДН становить досить складне завдання. Застосування судинорозширювальних, знеболювальних, протисудомних засобів і вітамінотерапії дає незначний ефект [2, 5]. У дослідженні DCCT [4] показано, що на тлі інтенсивної інсулінотерапії з досягненням задовільного контролю захворювання кількість випадків ДН зменшується на 60%. Але навіть за інтенсивної інсулінотерапії лише в 5% пацієнтів досягається нормальний рівень глікованого гемоглобіну, що є необхідною умовою ефективної профілактики діабетичних ускладнень.

Упродовж останніх 5 років опубліковано багато праць, що доводять ефективність тіоктової (альфа-ліпоєвої) кислоти [3, 5]. Тіоктова кислота вважається не тільки симптоматичним засобом, адже вона зменшує окислювальний стрес, вона здатна запобігти утворенню кінцевих продуктів глікування, збільшує ендоневральний кровоплин, що супроводжується значним збільшенням швидкості прове-

дення по нервах. Важливе значення має також ефект посилення засвоєння глюкози й зниження інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2-го типу.

Застосування Діаліпону в комплексному лікуванні хворих з ГЦН є ефективним, оскільки прискорює відновлення при неврологічних розладах, зменшує період госпіталізації, покращує якість життя і знижує летальність.

Застосування Діаліпону безпечно, він добре поєднується з іншими методами терапії, не має виражених лікарських взаємодій і може бути рекомендований до включення в протокол базової терапії лікування ГЦН.

Вітчизняний фармацевтичний ринок може запропонувати досить обмежену кількість ідеально збалансованих інфузійних розчинів, в той час як сучасна інфузійна терапія вимагає створення збалансованих багатокomпонентних інфузійних розчинів, які забезпечували би комплексну фармакологічну дію. Нами проведено порівняльний системний аналіз асортименту інфузійних розчинів вітчизняного та зарубіжного виробництва, їх склад та особливості застосування. Встановлено, що протягом останніх років в сучасній інфузійній терапії окреслилися наступні тенденції — поява нових препаратів і поступове витіснення рутинних простих інфузійних середовищ — відомих інфузійних засобів, ефективність яких сьогодні вважається низькою, а рівень безпечності — недостатнім

Метою даного дослідження було вивчення можливості впровадження у виробництво препарату Діаліпон на виробничих потужностях АТ «Лекхім» що дасть змогу покращити медикаментозне забезпечення лікування діабетичної нейропатії у хворих на ЦД 1-го типу.

1.2. Виробництво інфузійних розчинів

Препарати для парентерального введення (ін'єкційні та інфузійні) випускають в рідкому або сухому (для введення розчиняються у відповідних розчинниках) вигляді. Препарати знаходяться в спеціальних контейнерах: флаконах, ампулах, пляшках, шприцах та ін. Контейнер для фармацевтичного використання являє собою виріб, який містить продукцію. Закупорювальний пристрій є частиною контейнера. Контейнер сконструйований таким чином, щоб із нього можна було

вилучити лікарський засіб способом, зазначеним в інструкції із застосування. Контейнер забезпечує різний ступінь захисту залежно від природи лікарського засобу і ризиків з боку навколишнього середовища, повинен приводити до мінімальних втрат компонентів лікарського препарату. Між контейнером та його вмістом не повинно відбуватися хімічної або фізичної взаємодії, що призводить до зміни якості лікарського засобу відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ) та інших нормативних документів (НД).

Існує кілька характеристик контейнерів відповідно до вимог ДФУ:

- одnodозовий контейнер, який містить кількість лікарського препарату, призначену для одноразового введення;
- багатодозовий контейнер, який містить дві або більше доз лікарського препарату;
- щільно закупорений контейнер, який захищає вміст від забруднення ззовні твердими частинками і рідинами, а також захищає від втрат вмісту контейнера при використанні, зберіганні та транспортуванні в звичайних умовах;
- повітрoneпроникний контейнер, неpronикний для твердих речовин, газів і рідин при використанні, зберіганні та транспортуванні в звичайних умовах; якщо контейнер повинен відкриватися більше одного разу, він повинен бути сконструйований таким чином, щоб після повторного закупорювання зберігалась повітрoneпроникність;
- герметично закупорений контейнер, закупорений за допомогою розплавлення матеріалу контейнера;
- контейнер з контролем першого розкриття – закритий контейнер, забезпечений пристроєм контролю розкриття контейнера;
- контейнер, захищений від дітей – закритий контейнер, забезпечений системою закупорювання, яка виключає розкриття контейнера дітьми.

Скляні контейнери для фармацевтичного використання являють собою вироби зі скла, які безпосередньо контактують з лікарськими препаратами. Існує кілька видів скляних контейнерів:

Ампули – тонкостінні скляні контейнери різної ємності (1, 2, 3, 5, 10, 20 і 50 мл), які після наповнення продукцією герметизують запаюванням. Амбула складається з розширеної частини – корпусу та одного або двох капілярів, які служать для наповнення і вилучення вмісту ампул. Вміст ампули необхідно вилучати тільки один раз після розкриття ампул. Ампули повинні відповідати вимогам за формою і геометричними розмірами, зазначеним у НД. У наш час широко використовуються ампули для шприцевого наповнення. Ампули отримують зі скляного дроту.

Флакони, пляшки, шприци і карпули – контейнери з різною товщиною стінок, контейнери з пробками зі скла або іншого матеріалу, наприклад, пластичних матеріалів або еластомерів. Вміст можна вилучати окремими порціями за один або кілька разів. Контейнери для людської крові та компонентів крові – циліндричні контейнери з різною товщиною стінок різної ємності з безбарвного і прозорого нейтрального скла. 57 Якість скла.

Безбарвне скло має високу світлопроникність у видимій області спектра. Забарвлене скло отримують додаванням невеликої кількості оксидів металів, підібраних відповідно до необхідного спектрального поглинання.

Нейтральне скло являє собою скло, яке містить значну кількість бору або оксиду алюмінію, або оксидів лужноземельних металів. Завдяки своєму складу нейтральне скло характеризується високою термічною стійкістю і дуже високою гідролітичною стійкістю.

Силікатне скло отримують на основі кремнію діоксиду, який містить оксиди лужних металів, переважно оксид натрію, і оксидів лужноземельних металів, переважно оксид кальцію. Завдяки своєму складу силікатне скло характеризується середньою гідролітичною стійкістю. Для підвищення хімічної стійкості до складу скла вводять оксиди бору (B_2O_3) і алюмінію (Al_2O_3). Для збільшення термічної стійкості – оксид магнію (MgO). Введення до складу скла різних співвідношень бору, магнію та алюмінію підвищує ударну міцність і знижує крихкість.

До скла для виготовлення ампул висувають такі вимоги: - безбарвність і прозорість для контролю відсутності механічних включень і оцінки зміни якості

розчинів препарату; - легкоплавкість для можливості герметизації ампул запаяванням; - водостійкість; - механічна міцність; - термічна стійкість (відсутність руйнування при зміні температури (при стерилізації ампул)) – термічно стійкі ампули не повинні руйнуватися при перепадах температури при стерилізації: різні види скла повинні витримувати перепади від 110 до 160 °C; - хімічна стійкість, що забезпечує стабільність лікарського засобу. Хімічна стабільність скляних контейнерів для фармацевтичного використання визначається гідролітичною стійкістю, тобто стійкістю до вивільнення розчинних мінеральних речовин у воду у визначених умовах контакту внутрішньої поверхні контейнера з водою. Гідролітична стійкість визначається шляхом титрування лугу, який виділяється у водний розчин. Такі характеристики, як лугостійкість і водостійкість, визначаються титриметрією, вимірюванням рН або використанням індикатора (оцінка зміни його забарвлення). Важливим тестом є визначення залишкової напруги, яка утворюється за рахунок нерівномірного нагрівання різних частин скляного дроту в процесі отримання ампул. Залишкову напругу визначають за допомогою поляризаційно-оптичного методу за різницею ходу променів у зразку. Відповідно до гідролітичної стійкості скляні контейнери класифікуються так:

- контейнери зі скла I класу – виготовлені з нейтрального скла і мають високу гідролітичну стійкість внаслідок складу самого скла;
- контейнери зі скла II класу – зазвичай виготовлені із силікатного скла і мають високу гідролітичну стійкість внаслідок відповідної обробки поверхні скла;
- контейнери зі скла III класу – виготовлені зазвичай із силікатного скла і мають помірну гідролітичну стійкість;
- контейнери зі скла IV класу – виготовлені зазвичай із силікатного скла і мають низьку гідролітичну стійкість.

Контейнери зі скла I класу є придатними для всіх лікарських форм, призначених як для парентерального, так і для непарентерального використання, а також для людської крові та компонентів крові. Контейнери зі скла II класу є придатними для кислих і нейтральних водних лікарських препаратів для парентерального застосування. Контейнери зі скла III класу є придатними для неводних лікарських

препаратів для парентерального застосування, для порошків для парентерального застосування, а також для лікарських препаратів для непарентерального застосування. Контейнери зі скла IV класу придатні для твердих лікарських препаратів, не призначених для парентерального застосування, а також для деяких рідких або м'яких препаратів, не призначених для парентерального застосування

Лікарські засоби для парентерального застосування (парентеральні лікарські засоби) – стерильні лікарські засоби, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини. Для виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування використовують допоміжні речовини, наприклад, такі, що забезпечують ізотонічність лікарського засобу відносно крові, регулюють рН, покращують розчинність діючих речовин, запобігають їх розкладанню, забезпечують відповідні антимікробні властивості лікарських засобів. Ці речовини не мають негативно впливати на основну терапевтичну дію лікарського засобу або у використовуваних концентраціях не мають чинити токсичну дію або надмірне місцеве подразнення.

Лікарські засоби для парентерального застосування можна класифікувати як ін'єкційні лікарські засоби; внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби; концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних лікарських засобів; порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних лікарських засобів. При розробці лікарських засобів для парентерального застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, необхідно підтвердити ефективність вибраних консервантів. Метод визначення і критерії оцінки ефективності консервантів мають відповідати вимогам статті ДФУ.

Лікарські засоби для парентерального застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, що забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і росту в них мікроорганізмів, відповідно до вимог статті ДФУ. Вода, використовувана у виробництві лікарських засобів для парентерального застосування, має відповідати вимогам до води для ін'єкцій «in bulk» (ДФУ).

1.3. Технологічні аспекти одержання парентеральних форм

Технологія виготовлення парентеральних лікарських препаратів – багатостадійне виробництво, яке включає як основні, так і допоміжні процеси. Виготовлення розчинів для ін'єкцій треба проводити в приміщеннях визначених класів чистоти. Процес виробництва розчинів включає кілька стадій: розчинення, ізотоніювання, стабілізація, введення консервантів, фільтрування, наповнення первинної упаковки, за необхідності ліофілізація, герметизація, контроль готової лікарської форми.

Розчинення. Як розчинники використовують воду для ін'єкцій та комплексні розчинники: неводні розчинники, як індивідуальні, так і суміші. Як комплексні розчинники можуть бути використані етанол, гліцерин, пропіленгліколь, спирт бензиловий, бензилбензоат та ін. Усі розчинники мають бути дозволені до медичного використання. Для виготовлення ін'єкційних розчинів використовують суміші неводних розчинників (водно-гліцеринові, спиртоводно-гліцеринові, суміші рослинних масел з бензилбензоатом та ін.), які мають значно більші розчинні властивості порівняно з кожним окремим розчинником. Суміш розчинників використовують при виробництві ряду біотехнологічних продуктів: вітамінів, антибіотиків, гормонів та ін.

Ізотоніювання. Серед ін'єкційних розчинів особливу групу складають ізотонічні розчини, під якими розуміють розчини з осмотичним тиском, рівним осмотичному тиску рідин організму (плазми крові, лімфи, спинномозкової рідини та ін.). Осмотичний тиск розчинів є наслідком теплового руху молекул розчиненої речовини, що прагне зайняти якомога більший об'єм. В організмі він підтримується на постійному рівні дією саморегуляторів. Осмотичний тиск плазми крові в нормі знаходиться на рівні $72,52 \cdot 10^4$ Н/м² або 7,4 атм. Розчини з меншим тиском є гіпотонічними, з більшим – гіпертонічними, рівним – ізотонічними. При введенні в кров гіпертонічного розчину вода виходить з клітини, яка зневоднюється, – настає плазмоліз, при якому еритроцити зморщуються. При введенні гіпотонічного розчину рідина переходить всередину клітини до моменту вирівнювання концентрації. Клітина набухає, клітинна оболонка при цьому може лопнути, а клітина – загинути. Даний процес називається лізісом, а для еритроцитів – гемолізом. Крім того, внутрішньом'язове і підшкірне

введення неізотонічних розчинів викликає біль, причому він тим сильніший, чим більш різкою є осмотична різниця. Ізотонічність розчину розраховують такими методами: на основі закону Вант-Гоффа; кріоскопічний метод на основі закону Рауля; метод еквівалентів лікарських речовин за хлоридом натрію. Найпростішим способом є розрахунок з використанням ізотонічного еквіваленту (Е) за хлоридом натрію. Він показує, яка кількість натрію хлориду в рівному об'ємі та рівних умовах створює такий осмотичний тиск як і 1 г лікарської речовини. Існує таблиця ізотонічних еквівалентів за хлоридом натрію для ряду речовин.

Стабілізація. При виготовленні та зберіганні лікарських засобів нерідко спостерігається зміна їх властивостей, що проходить із різною швидкістю і ступенем прояву. Це пов'язано зі зменшенням вмісту АФІ або зниженням їх фармакологічної активності, зміною властивостей лікарської форми. Подібні зміни впливають на термін придатності препаратів, який може коливатися від кількох годин (розчини антибіотиків) або днів (розчини ферментів) до кількох років. Процеси, які відбуваються у препаратах, можна умовно класифікувати на фізичні, хімічні та біологічні. Умовність полягає в їх взаємозв'язку: хімічні перетворення (гідроліз, окисно-відновні, фотохімічні перетворення, полімеризація та ін.) можуть стати причиною зміни фізичних властивостей (укрупнення частинок дисперсної фази, розшарування, зміна консистенції, випаровування, сублімація та ін.), тоді як фізичні зміни стають причиною небажаних хімічних процесів. Біологічні процеси супроводжуються як хімічними, так і фізичними перетвореннями. Біологічні процеси обумовлені життєдіяльністю мікроорга 65 нізмів, що призводить до небажаних хімічних перетворень діючих речовин, а іноді до зміни зовнішнього вигляду лікарської форми.

Стабільність лікарських препаратів залежить від багатьох факторів: температури виготовлення і зберігання, освітленості, складу навколишнього середовища, допоміжних речовин і упаковки. Використовувані в наш час методи стабілізації лікарських засобів – хімічний та фізичний – застосовуються в комплексі, доповнюючи один одного. Хімічні методи ґрунтуються на додаванні хімічних речовин: стабілізаторів, антиоксидантів та консервантів.

Фізичні методи основані на захисті АФІ речовин від несприятливих умов зовнішнього середовища, використанні АФІ високого ступеня очищення, сучасного технологічного обладнання, неводних розчинників, ампулюванні у струмі інертних газів, зневодненні препаратів. Таким чином, стабільність препарату – це здатність біологічно активної речовини зберігати фізико-хімічні властивості і фармакологічну активність протягом певного терміну зберігання, передбаченого НД.

Хімічні методи стабілізації основані на пригніченні процесу розкладання АФІ за рахунок зв'язування або нейтралізації тих хімічних сполук, які активують деструкцію АФІ. Такі сполуки знаходяться в розчині в незначних кількостях або переходять в розчин з упаковки скла при його технологічній обробці або зберіганні.

Стабільність ін'єкційних розчинів насамперед залежить від якості вихідних розчинників та АФІ, класу і марки скла ампул і флаконів, наявності кисню у воді і розчинах, рН, температури і часу стерилізації, наявності іонів важких металів, умов зберігання. Стабілізатори можуть уповільнювати або прискорювати небажані хімічні реакції, створювати певні значення рН розчинів, підвищувати розчинність АФІ або утримувати їх у завислому стані. Стабілізатори повинні характеризуватися: терапевтичною індиферентністю, хорошою розчинністю у використаному розчиннику, ефективністю у застосовуваних концентраціях, хімічною чистотою і доступністю. Стабілізатори можуть бути представлені різними групами хімічних і біологічних сполук: емульгаторами, наприклад, поверхнево-активними речовинами (дозволяють отримувати стійкі емульсії та суспензії), загусниками, наприклад, полісахаридами (покращують в'язкість дисперсних систем шляхом згущення), регуляторами рН, наприклад, кислота хлористоводнева, натрію гідроксид, буферні суміші (підтримання рН на необхідному рівні) і ряд інших.

Самостійним питанням отримання лікарських препаратів є методи стерилізації: інвентарю, первинної упаковки, ряду розчинів, скляних і металевих ємностей, окремих вузлів обладнання та ін. Усі процеси стерилізації мають пройти валідацію. Особливу увагу цьому питанню слід приділяти, якщо обраний спосіб

стерилізації не описаний у чинних виданнях Європейської Фармакопеї, ДФУ чи іншої відповідної фармакопеї або коли він використовується для продукції, що не є простим водним чи масляним розчином. За можливості термічна стерилізація має бути способом вибору.

Одержання води очищеної Отримання «Води очищеної» відповідно до вимог ДФУ здійснюється на установці отримання води очищеної з використанням таких послідовно з'єднаних функціональних блоків:

А) Блок попередньої підготовки води, який складається з сітчастого фільтра механічного очищення (рівень фільтрації – 100 мкм), який необхідний для видалення з води піску, окалин, іржі та інших завислих частинок.

Б) Мембранний блок, який складається з фільтра для видалення заліза (наповнювачі – гравій, кварцовий пісок, гідроантрацит) в комплекті з автома 75 тичним клапаном керування; фільтра катіонообмінного пом'якшення води – пом'якшувач (наповнювач – Na-катіонообмінна смола) в комплекті з автоматичним клапаном керування, сольовим баком для таблетованої кухонної солі і станцією дозування луку з насосом.

В) Блок автоматичного керування роботою установки, який складається з контролера, який забезпечує роботу установки в автоматичному режимі і має вбудовану рідкокристалічну панель; установки УФ-знезараження; насоса; рулонного зворотноосмотичного елемента; дроселя концентрату; дроселя рециркуляції; датчика електропровідності і температури; датчика електропровідності.

Г) Система зберігання води очищеної з кільцевим трубопроводом, яка складається з накопичувальної ємності для зберігання води очищеної з кільцевим трубопроводом; фільтра дихання; кондуктометра; насоса багатоступеневого відцентрового для очищеної води. Якість вихідної питної води, яка подається на установку, повинна відповідати ДСТУ «Вода питна». Якість води очищеної має відповідати вимогам ДФУ, контролюватися згідно з графіком ВКЯ, відбір проб проводиться з точки споживання. Отриману воду очищену подають на стадії: Отримання води для ін'єкцій; Підготовка технологічного одягу; Приготування розчинів

антисептиків; Підготовка технологічного обладнання, посуду і допоміжного матеріалу до роботи в «чистих» приміщеннях; Підготовка первинної упаковки.

Одержання води для ін'єкцій Воду для ін'єкцій, що відповідає вимогам ДФУ, отримують, наприклад, на установці «Milli-Q» (фірми «Millipore») з води очищеної. Установка «Milli-Q» являє собою блок з послідовно з'єднаних змінних елементів: - пакет Q-Gard – для видалення іонів і органічних молекул з води, що надходить; - лампа УФ 185 нм – для знищення бактерій і для зменшення рівня органічних молекул у воді; - картридж Quantum – для видалення рівнів іонів і органічних молекул, які відслідковуються; - фільтр Millipak Express 40 – для видалення всіх частинок і бактерій з розміром більше 0,22 мкм; - ультрафільтр BioPak – для видалення бактерій, нуклеаз (RNases, DNases) і ендотоксинів (пірогенів) з води. Воду очищену, що надходить з накопичувальної ємності з показниками якості, що відповідають вимогам ДФУ, питомою електропровідністю не більше 10 мкСм · см⁻¹ (при 20 °C) і рН 5,0-7,0 (потенціометрично), збирають у збірник і далі воду очищену подають на «Milli-Q» для отримання води для ін'єкцій, що відповідає вимогам ДФУ. Вода для ін'єкцій контролюється згідно з графіком ВКЯ, відбір проб проводиться з точки споживання. Отриману воду для ін'єкцій подають на стадії: Підготовка «чистих» приміщень; Підготовка технологічного обладнання, посуду і допоміжного матеріалу до роботи в «чистих» приміщеннях; Підготовка первинної упаковки (флаконів / ампул); Отримання інфузійного або ін'єкційного препарату.

Стерилізація флаконів / ампул. Флакони / ампули зі стадії мийки (підготовка флаконів здійснюється в приміщенні класу чистоти D) надходять на стерилізацію в стерилізаційний тунель, який має три зони: 1 – зона нагрівання до температури стерилізації; 2 – зона стерилізації продувкою гарячого повітря – 296±5 °C; 3 – зона охолодження. Після стерилізації і охолодження флакони / ампули контролюють: - на стерильність у мікробіологічній лабораторії ВКЯ: флакони / ампули повинні бути стерильними, визначення проводять відповідно до СОП; - на вміст механічних включень (кожну партію): в змивах з внутрішньої поверхні флаконів / ампул не повинно бути видимих неозброєним оком механічних включень,

визначення проводять відповідно до СОП. Стерильні флакони / ампули маркують ідентифікаційними етикетками із зазначенням номера партії флаконів, дати стерилізації і передають на стадію наповнення флаконів препаратом.

Отримання розчину препарату для ін'єкцій або інфузій

При виробництві препаратів використовують сировину, що пройшла вхідний контроль у ВКЯ на відповідність НД. При виробництві препаратів використовують допоміжні речовини, які мають різний вміст основної речовини і вологи, що вимагають перерахунку на 100 % ваги. На вагах у тарі для наважок зважують розрахункові кількості АФІ та допоміжних речовин. Матеріали повинні бути забезпечені етикетками із зазначенням назви, номера серії і маси речовини. Приготування розчинів лікарського препарату, що містять гідрофільні АФІ. Отримані компоненти розчиняють у воді для ін'єкцій (або в іншому необхідному розчиннику) в регламентованій послідовності (стабілізатори, консерванти, компоненти для ізотонічності та ін.). Завантаження АФІ ведуть при постійному перемішуванні і рекомендованій температурі розчинника. Перемішування розчину ведуть до повного розчинення компонентів.

Стерилізуюча фільтрація. Ємність з напівпродуктом переносять до приміщення стерилізуючої фільтрації і поміщають до напірної ємності. Кришку ємності щільно закривають. На штуцер напірної ємності з розчином препарату надягають шланг, що йде від вхідного штуцера капсули для освітлюючої та стерилізуючої фільтрації одноразової системи з діаметром пор 0,22 мкм. До другого відведення напірної ємності під'єднують шланг від лінії стисненого повітря і створюють тиск в ємності $0,1 \pm 0,01$ МПа, контролюючи його за манометром. Стиснене повітря, яке подається в напірну ємність, стерилізують за допомогою фільтруючого елемента, наприклад, Мідісарт-2000 з утримуючою здатністю 0,22 мкм. Перед початком роботи капсулу для стерилізуючої фільтрації перевіряють на цілісність мембрани методом визначення «точки бульбашки» або іншим методом згідно з НД. Перші порції відфільтрованої емульсії в кількості 50 ± 2 мл, які пішли на промивку капсули, збирають окремо. Після заповнення і промивання фільтра відбирають пробу фільтрату на стерильність. Потім продовжують фільтрацію в стерилі-

льну ємність. В кінці фільтрації знову відбирають пробу на визначення стерильності препарату. Після закінчення фільтрації проводять контроль цілісності мембрани. При виявленні порушення цілісності мембрани весь профільтрований препарат підлягає повторній фільтрації на резервному фільтрі (в складі одноразової системи), що витримує зазначений тест. Ємність з препаратом маркують ідентифікаційною етикеткою із зазначенням назви препарату, номера серії, дати стерилізуючої фільтрації і передають на стадію наповнення первинної упаковки у флакони / ампули.

Препарат після стерилізуючої фільтрації і перед наповненням первинної упаковки повинен відповідати таким показникам: стерильність, кількісне визначення, рН, прозорість / кольоровість та ін. Усі дані з ведення технологічного процесу отримання препарату заносять в робочі журнали, технологічні протоколи. Розчин передають на стадію наповнення флаконів і ампул.

Наповнення флаконів і ампул на машині асептичного дозування розчинів. Наповнення напівпродукту проводять на апараті для асептичного наповнення розчину препарату в приміщенні класу чистоти В зоні А при включеному ламінарі. Точність об'єму розливу контролюють каліброваним мірним шприцом згідно з «Інструкцією з контролю точного розливу препарату». У процесі розливу відбирають флакони / ампули: на початку, всередині і в кінці розливу на контроль стерильності. У разі виробництва препарату в рідкому вигляді ампули і флакони герметизують. Розлив препаратів у вигляді суспензій проводять при постійному перемішуванні для їх рівномірного розподілу з метою гомогенності препарату при наповненні, наприклад, сорбованих або цілісноклітинних вакцин. Для наповнення препаратів використовують різну первинну упаковку, яку постійно вдосконалюють. Препарат після стерилізуючої фільтрації і перед розливом повинен відповідати показникам НД. Для розливу препаратів, необхідно використовувати обладнання шприцевого наповнення в асептичних умовах. При цьому неприпустимою є термічна стерилізація флаконів і ампул з продуктом після наповнення у зв'язку з їх термолабільністю. Для розливу лікарських форм АФІ основною вимогою є точність дозування. Переважно дозування проводять за суворо заданим об'ємом. У

наш час багато фірм виробляють різні види обладнання для автоматичного дозування препаратів в ампули або флакони. Добре зарекомендували себе апарати фірм: Bosch (Німеччина) Cozzoli (США), King (Велика Британія) Concept GmbH (Німеччина) та ін.

Готову продукцію маркують статусною етикеткою «Карантин» і передають на склад, де її зберігають в сухому, захищеному від світла місці при температурі, зазначеній в НД з отримання результатів аналізу ВКЯ.

. Контроль парентеральних препаратів При виробництві внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, які містять дисперговані частинки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір частинок та його контроль. Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби – стерильні водні розчини або емульсії з водою як дисперсійним середовищем. Вони зазвичай ізотонічні з кров'ю. Вони переважно призначені для застосування у великих об'ємах. Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби не містять ніяких антимікробних консервантів. Розчини для внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів оцінюють у відповідних умовах спостереження, при цьому вони мають бути прозорими і практично вільними від частинок. Емульсії для внутрішньовенних інфузій не мають виявляти ознак розшарування. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні. Багатодозові водні ін'єкційні лікарські засоби містять прийнятний антимікробний консервант у необхідній концентрації, за винятком лікарських засобів, що мають достатню антимікробну дію. При випуску лікарських засобів для парентерального застосування у багатодозовому контейнері необхідно зазначити запобіжні заходи щодо його введення і особливо щодо зберігання між відбором доз. Водні лікарські засоби, які готують в асептичних умовах і які не можуть бути піддані термічній стерилізації, мають містити певні антимікробні консерванти у відповідних концентраціях. Методики контролю якості (МКЯ) на готові лікарські форми для ін'єкцій та інфузій мають містити такі розділи: - опис; - розчинність (для ліофілізованих препаратів); - ідентифікація; - показники якості розчину (прозорість, кольоровість, рН); - механічні включен-

ня (невидимі частинки – лікарські засоби для застосування людиною, розчини для ін'єкцій або інфузій мають витримувати випробування на механічні включення); - розмір частинок (для суспензій) – для підшкірних і внутрішньом'язових ін'єкцій допустимі більш високі межі вмісту невидимих механічних частинок; - супровідні домішки – залишкові кількості органічних розчинників; - неорганічні аніони (хлориди, сульфати, нітрати і т.д.); - неорганічні катіони (залізо та ін.); - важкі метали; - втрата в масі при висушуванні або вода (для ліофілізованих препаратів); - стерильність; - пірогени (або бактеріальні ендотоксини) – проводять випробування на бактеріальні ендотоксини або, якщо немає інших зазначень, випробування на пірогени, рекомендації з граничної концентрації бактеріальних ендотоксинів зазначені в нормативних документах (НД); - кількісне визначення та біологічна активність та ін.; - пакування, маркування, транспортування в зберігання.

Препарат «Діаліпон», що пропонуються до випуску повинні відповідати вимогам ДФУ .

2 ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

Основною метою технологічних розрахунків є встановлення необхідної кількості сировини, матеріалів, енергетичних витрат, кількості основного та допоміжного обладнання для забезпечення заданого об'єму випуску продукції.

2.1 Розрахунок матеріального балансу

Дані для розрахунків: об'єм технологічної серії інфузійного розчину Діаліпон складає– 1000 пачок №5, тобто 5000 ампул по 20 мл. Кількість серій - 10 .

Матеріальний баланс - це співвідношення кількості вихідних матеріалів, до кількості отриманого готового продукту, відходів виробництва матеріальних витрат.

Загальний матеріальний баланс наведено в таблиці 2.1

Таблиця 2.1 – Матеріальний баланс серії

Витрачено		Отримано	
Найменування сировини	Кількість, кг	Найменування кінцевого продукту втрат	Кількість, кг/шт
меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти*	5,908	Розчин Діаліпон 3% по 20 мл в амп	100,0/5000
меглюмін	0,5903	Втрати:	
поліетиленгліколь 300	2,2704	Напівпродукту розчину для ін'єкцій	1,20
Вода для ін'єкцій	до 101,200л	Напівпродукту розчину для ін'єкцій в ампулах	60
Разом	101,200	Разом	101,200

* 1 мл розчину містить меглюмінової солі альфа-ліпоєвої кислоти 58,382 мг, що у перерахуванні на 100 % речовину відповідає 30 мг альфа-ліпоєвої кислоти.

У таблиці 2.1 наведено дані матеріального балансу. Витратний коефіцієнт сировини, матеріалів розраховуємо за формулою

$$K_p = \frac{G_{\text{исх.}}}{G_{\text{гот.пр.}}} \quad (2.1)$$

де K_p витратний коефіцієнт;

$G_{исх.}$ - Кількість вихідної сировини, матеріалів;

$G_{гот.пр.}$ кількість отриманого готового продукту

$$K_{вир} = 101,2/100 = 1,012$$

2.2 Розрахунок і вибір основного та допоміжного обладнання

2.2.1 Вибір обладнання

У цьому розділі приводиться вибір і обґрунтування устаткування, необхідного для виробництва Діаліплн розчину для інфузій, які планується випускати на АТ «Лекхім-Харків».

Для виробництва розрахованого обсягу випуску готового продукту необхідно розрахувати кількість устаткування. Кількість апаратів розраховується з урахуванням їх продуктивності, місткості, режиму роботи, коефіцієнта заповнення і т. д.

На стадії 1 Підготовка сировини за даними матеріального балансу нам необхідно зважити сировину меглюмінова сіль альфа-ліпоевої кислоти* 5,908 кг та поліетиленгліколь 300 - 2,2704 кг з наявного на заводі технологічного обладнання обираємо терези циферблатні межі зважування: від 0,1 кг. до 10 кг завод-виробник: «Mettler toledo», Швейцарія.. Також необхідно зважити меглюмін 0,5903 кг обираємо ваги спеціальні з границями зважування: 0,1 – 1,50 кг виробництва фірми Mettler Tolledo, Швейцарія.

На стадії 2 мийки, сушки та стерилізації ампул використовується автоматична лінія миття, стерилізації, наповнення і запаювання ампул. Максимальна продуктивність для ампул 5 мл - 12000 амп/година. Виробник «Rota», Німеччина.

На стадії 3 Приготування розчину використовується реактор фірми «KATES», Польща. Реактор обладнаний магнітною мішалкою(100 об/хв) та рубашкою робочим об'ємом 200л з нержавіючої сталі AISI 316L.

На стадії 4 фільтрація розчину, використовується сбірник виробництва «REMOIN», Італія об'ємом 200л з нержавіючої сталі AISI 316L

На стадії 5 Наповнення та запаювання ампул обираємо автоматична лінія миття, стерилізації, наповнення і запаювання ампул. Максимальна продуктивність для ампул 5 мл - 12000 амп/година. Виробник «Rota», Німеччина.

На стадії 6 перевірка ампул на герметичність та механічні включення обираємо машина для контролю ампул Діаметр оброблюваних об'єктів до 25 мм, довжина - до 130 мм. Кількість позицій обробки - 1. Продуктивність до 24000 амп / год . Виробник «Fedegary», Італія.

На стадії 7 обираємо машину для нанесення самоклеючих етикеток на ампули. Діаметр оброблюваних об'єктів до 25 мм, довжина - до 140 мм. Кількість позицій обробки - 1. Продуктивність до 24000 амп / год . Споживана потужність 3,0 кВт. Розміри 2205x1550x1850 мм. Виробник: «CVC», Італія

На стадії 8 та 9 обираємо автоматичну картонажну машину РМХ Продуктивність до 24000 амп / год.

2.2.2 Специфікація та апаратурна схема виробництва

Апаратурна схема виробництва наведена на рисунку 2.1 Специфікація обраного обладнання наведена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Специфікація обладнання

Позиція	Позначення	Найменування	Кількість	Маса, кг	Примітки
1	2	3	4	5	6
КП-2	РН-10Ц13У	Терези. Тип: циферблатні. Межі зважування: від 0,1 кг. до 10 кг. Ціна розподілу: 1 м Допустима похибка: від 0,5% до 1,0% Габаритні розміри, мм: 500x280x680. Завод-виробник: «Mettler toledo», Швейцарія.	1		Нерж. сталь 12X18H10T ОЗП10/005
КП-1	RG403-S/A	Прецизійні ваги. Межа зважування 410 г, дискретність 1 мг. Розмір чашки ваг 128x128 мм. Забезпечені семісегментним флуоресцентним дисплеєм. Виробник: «Mettler Toledo», Швейцарія.	1		AISI 316L
БП		Збірники для сипучих речовин. Виробник ЗАТ «Інтерхім», м.Комсомольськ.	По потр		Поліетилен

Продовження таблиці 2.2.

P-5	P101	Реактором для приготування розчину з сорочкою з нижнім вивантаженням продуктів об'ємом 200 л. Забезпечений магнітною мішалкою (діам. 155мм), душируючим пристроєм $D=30$ мм, пропускною спроможністю 2,7 м3/година при тиску 1 бар, ультразвуковим датчиком рівня рідини. Частота обертання задається частотним перетворювачем. Максимальне число оборотів $5,5 \text{ з}^{-1}$. Завантаження води самопливно, сировини - вручну. $T_{\text{макс.}}=165 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $P_{\text{макс.}}=0,3 \text{ МПа}$. . Виробництво фірми «OLSA» Італія	1		AISI 316L
Ф-7	Optiseal "AERVE NT"	Фільтр для стерильної фільтрації газів. Патронний фільтродержатель типу Адванта. Фільтруючий матеріал PTFE (політетрафторетилен). Розмір пор 0,2 мкм. Ефективна фільтруюча площа 0177 м2. Розмір 210х67 мм. Виробник: фірма «Domnik Hunter», США.	3		AISI 316L
Ф-6	YF07 301 00	Фільтр попереднього фільтрації розчинів. Тип патронний. Продуктивність 150 л / год. Розмір патрона, мм: 250х69. Діаметр пор 0,45 мкм. Фільтруюча поверхня 0,7 м2. Максимальний робочий тиск 3,5 бар, при 25 ° С. Габаритні розміри: 230х67 мм. Виробник: фірма «Domnik Hunter», США.	1		AISI 316L
З-8		Збірка для стерильного розчину. Номінальний об'єм 200 л. Виробник «REMOIN», Італія	1		Н/сталь 12X18H10T
ГФ-9	AWU 16015	Автоматична лінія миття, стерилізації, наповнення і запаювання ампул. Максимальна продуктивність для ампул 5 мл - 12000 амп/година. Виробник «Rota», Німеччина.	1	2000	AISI 316L
ГФ-11	AFV 8010	Автоматична лінія миття, стерилізації, наповнення і запаювання ампул. Максимальна продуктивність для ампул 5 мл - 12000 амп/година. Виробник «Rota», Німеччина..	1	2100	AISI 316L
Ф-10	YF05 04015 00	Фільтр для стерильної фільтрації розчинів. Тип патронний, діаметр пір 0,22 мкм. Продуктивність 150 л / год. Розмір патрона: висота 230 мм, діаметр 67 мм. Фільтруюча поверхня 0,7 м2. максимальний робочий тиск 3,5 бар. Виробник: фірма «Domnik Hunter», США.	1		AISI 316L

Продовження таблиці 2.2.

1	2	3	4	5	6
ГФ-12	API 1000	Машина для контролю ампул Діаметр оброблюваних об'єктів до 25 мм, довжина - до 130 мм. Кількість позицій обробки - 1. Продуктивність до 24000 амп / год .. Споживана потужність 3,0 кВт. Розміри 2650x1570x1200 мм. Виробник: «Breveti», Італія.	1	1200	AISI 316L
ГФ-13	ESA102 5	Етикетувальний автомат. Подача і вивантаження ампул в касетах. Продуктивність - 6500 амп/година Виробник «CVC», Італія	1	850	AISI 316L
ГФ-14	К 360/N	Стіл для упаковки. Габаритні розміри: 2000x1200x850 мм. Виробник ЧП «Фарм-маш», м. Харків.	1		AISI 304

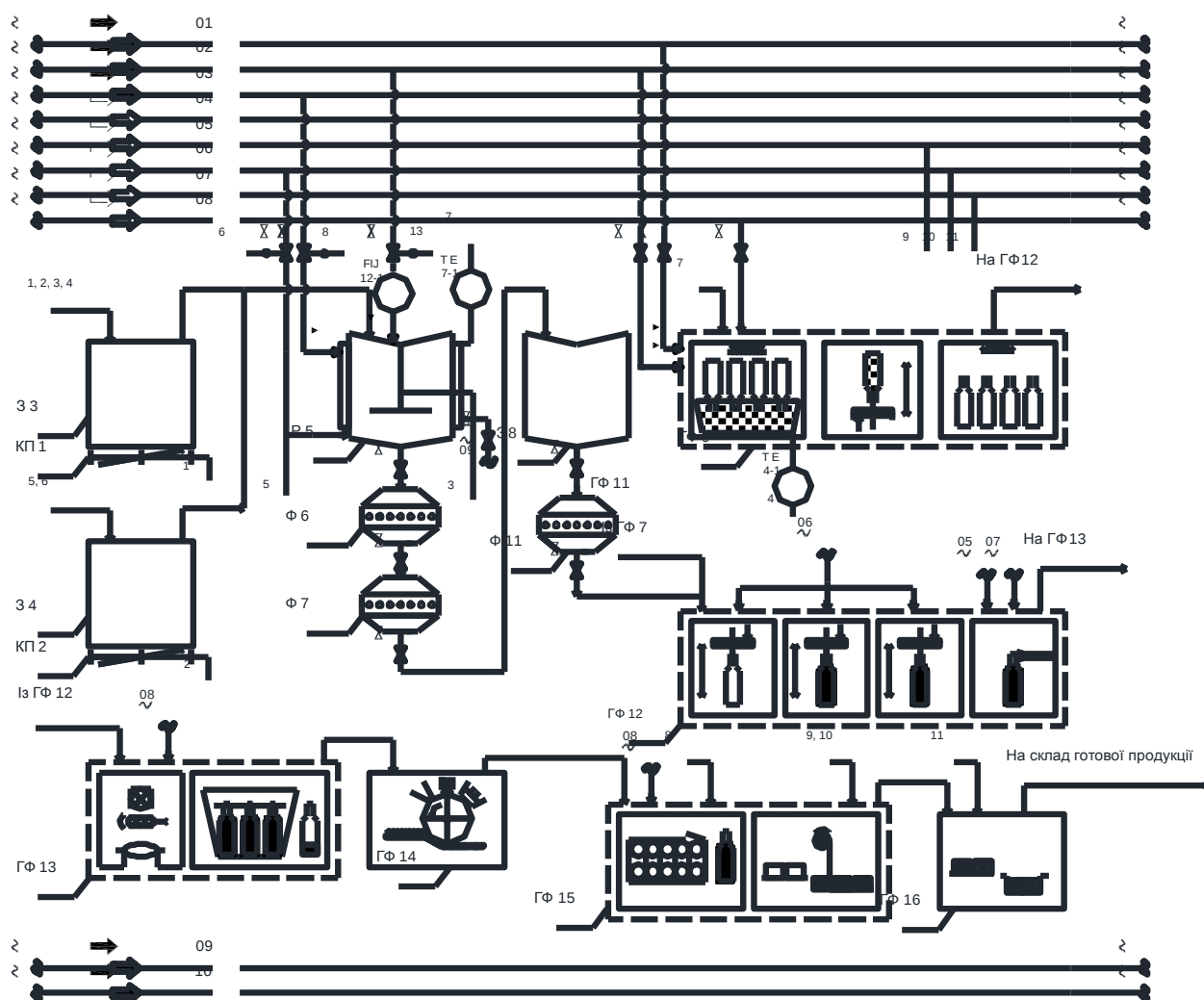


Рисунок 2.1. Апаратурна схема виробництва

2.3.1. Розрахунок споживання електроенергії

Розрахунок споживання електроенергії при виробництві цього препарату виконують з використанням формули:

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

де N - потужність електричного двигуна або машини, кВт;

τ - час роботи двигуна машини або апарату в процесі виготовлення серії продукту, год;

A - кількість одиниць однотипного устаткування, шт.

1. Для зважування сировини використовуються ваги. Потужність мікросхеми вагів - 0,02 кВт. Загальний час зважування 1,7 год. Електроенергія, споживана вагами, складе:

$$N_1 = 0,02 * 1,7 * 2 = 0,068 \text{ кВт/год.}$$

2. Для приготування розчину використовується реактор з магнітною мішалкою. Потужність електродвигуна мішалки - 0,5 кВт. Час роботи мішалки - 2 год. Споживана електроенергія:

$$N_2 = 0,5 * 2 * 1 = 1 \text{ кВт(ч.}$$

3. Набір ампул в касети здійснюється на перевантажувальному пристрої. Потужність електродвигуна - 0,12 кВт. Час роботи - 6,5 год. Споживана електроенергія:

$$N_3 = 0,12 * 6,5 * 1 = 0,78 \text{ кВт/год.}$$

4. Мойка і стерилізація ампул. Потужність електродвигуна миття з-ставляєт - 1,1 кВт, електродвигуна транспортера - 1,5 кВт, електричних тенов - 15 кВт. Час роботи машини - 10,5 год. Споживана електроенергія:

$$N_4 = (1,1 + 1,5 + 15) * 10,5 * 1 = 184,8 \text{ кВт/год.}$$

5. Наповнення і запаювання ампул. Потужність електродвигуна машини наповнення і запаювання - 1,1 кВт, потужність електродвигуна передавального пристрою (шнека) - 0,18 кВт. Час роботи - 10,5 год. Споживана електроенергія:

$$N_5 = (1,1 + 0,18) * 10,5 * 1 = 13,44 \text{ кВт/год.}$$

6. Контроль на герметичність проводять в автоклаві. Потужність електродвигуна автоклава - 40 кВт. Час роботи - 1,7 год. Споживана електроенергія:

$$N_6 = 40 * 1,7 * 1 = 68 \text{ кВт/год.}$$

7. Перегляд ампул. Використовуються лампи потужністю 0,06 кВт. Час перегляду - 12 год. Споживана електроенергія:

$$N_7 = 0,06 * 12 * 7 = 5,04 \text{ кВт/год.}$$

8. Маркіровка ампул. Потужність електродвигуна машини для маркіровки ампул - 0,25 кВт. Час роботи - 6 год. Споживана електроенергія:

$$N_8 = 0,25 * 14 * 1 = 3,5 \text{ кВт/год.}$$

Сумарне споживання електроенергії при виготовленні серії препарату складе:

$$N = \sum N_i = 0,068 + 1 + 0,78 + 184,8 + 13,44 + 68 + 5,04 + 3,5 = 276,628 \text{ кВт/год.}$$

Таким чином, видно, що організовуване виробництво вимагає не дуже великих витрат електроенергії.

2.3.2. Розрахунок споживання води для ін'єкцій

У проектованому виробництві препарату вода для ін'єкцій використовуватиметься на різних стадіях.

1. Витрата води для ін'єкцій для приготування ін'єкційного розчину розраховується за даними матеріального балансу:

- кількість води $d_{\text{ін}}$ для приготування серії розчину розраховується за даними матеріального балансу $V_c - 232,485 - 24,4991 = 207,9859 \text{ л.}$
- кількість ампул в одній серії $A_c - 50000 \text{ шт.}$
- річний обсяг виробництва розчину в ампулах $A - 3,5 * 106 \text{ шт.}$

Кількість серій в рік N рівна:

$$N = A/A_c = 3,5 * 106 / 100 * 103 = 35 \text{ серій.}$$

Витрата води для ін'єкцій на річний обсяг виробництва розчину складе:

$$V_1 = V_c * N = 207,9859 * 35 = 7279,5 \text{ л} = 7,2795 \text{ м}^3.$$

2. Витрата води для ін'єкцій для миття ампул.

На стадії миття і стерилізації ампул вода для ін'єкцій використовується для фінішного миття ампул. Витрата води $d_{\text{ін}}$ відповідно до даних технічного паспорта $V_p - 300 \text{ л/год}$ і щоб почала працювати станція оборотної води в неї треба по-

дати 40 л води. Час роботи машини в процесі виготовлення однієї серії t_c - 10,5 год. Витрата води на миття ампул для виготовлення серії складає:

$$V_c = V_{\Pi} * t_c = 300 * 10,5 = 3150 \text{ л} = 3,15 \text{ м}^3 + 0,04 \text{ м}^3 = 3,19 \text{ м}^3.$$

Витрата води для ін'єкцій на річний обсяг виробництва :

$$V_2 = 3,19 * 35 = 111,65 \text{ м}^3.$$

3. Для санітарної підготовки виробництва витрата води для ін'єкцій розраховується, виходячи з регламентних норм на одну серію по аналогічному виробництву V_c - 3,0 м³. Витрата води для ін'єкцій на річний обсяг виробництва :

$$V_3 = 3 * 35 = 105 \text{ м}^3.$$

Сумарна витрата води для ін'єкцій при виробництві серії препарату складе:

$$V(= v_1 + v_2 + v_3 = 0,2079859 + 3,19 + 3 = 6,398 \text{ м}^3.$$

Витрата води для ін'єкцій на річний випуск препарату складе:

$$V_{\Sigma} = 6,398 * 35 = 223,93 \text{ м}^3.$$

2.3.3 Розрахунок балансу стислого повітря.

Очищене стисле повітря використовується на стадії миття і стерилізації ампул для продування ампул. Витрата повітря, виходячи з регламентних даних на аналогічне виробництво, складає - 0,08 м³ на 1000 ампул по 2 мл. Витрата повітря на виготовлення однієї серії складає:

$$V_c = (0,08 * 105374) / 1000 = 8,43 \text{ м}^3.$$

На річний випуск препарату :

$$V = 8,43 * 35 = 295,05 \text{ м}^3.$$

2.3.4. Розрахунок балансу інертного газу

У проектованому виробництві в якості інертного газу пропонується використовувати азот, який витрачається на наступне :

1. Азот подається в реактор і збірку для фільтрації розчину (створення тиску в лінії). Виходячи з регламентних даних на аналогічне виробництво, витрата азоту складає 0,03 м³/год і спочатку для створення необхідного тиску в реакторі необхідно подати 0,330 м³ азоту. Час фільтрації розчину - 10,5 год. Кількість азоту складе:

$$V_1 = 0,03 * 10,5 = 0,315 + 0,330 = 0,645 \text{ м}^3.$$

2. На стадії наповнення і запаювання азот використовується для продування ампул перед наповненням, і після наповнення. Виходячи з регламентних даних на аналогічне виробництво, витрата азоту складає - 0,04 м³/год. Час проведення стадії - 10,5 год. Кількість азоту складає:

$$V_2 = 0,04 * 10,5 = 0,42 \text{ м}^3.$$

Загальна витрата азоту на приготування серії препарату :

$$V_c = 0,645 + 0,42 = 1,065 \text{ м}^3.$$

Річна витрата азоту :

$$V = 1,065 * 35 = 37,275 \text{ м}^3.$$

2.3.5. Розрахунок балансу суміші природного газу і кисню

Суміш природного газу і кисню в проектованому виробництві подається на стадію наповнення і запаювання ампул для здійснення процесу запаювання. Кисень і природний газ подаються в співвідношенні 1:3. З даних технологічного регламенту на аналогічне виробництво, витрата газової суміші складає - 0,0038 м³/год. час запаювання складає 10,5 год. Витрата суміші на виготовлення серії продукту складе:

$$V_c = 0,0038 * 10,5 = 0,0399 \text{ м}^3.$$

На річний випуск препарату :

$$V = 0,0399 * 35 = 1,3965 \text{ м}^3.$$

2.4 Розрахунок основного апарату з елементами конструктивних розрахунків

2.4.1 Технологічний розрахунок реактору

Для виробництва Діаліпон розчину для ін'єкцій обрано реактор для приготування розчину з сорочкою з нижнім вивантаженням продуктів об'ємом 200 л. Забезпечений магнітною мішалкою (діам. 155мм), душируючим пристроєм Д=30 мм, пропускною спроможністю 2,7 м³/година при тиску 1 бар, ультразвуковим датчиком рівня рідини. Частота обертання задається частотним перетворювачем. Максимальне число оборотів 5,5 с⁻¹ Завантаження води самопливно, сировини -

вручну. $T_{\text{макс.}}=165^{\circ}\text{C}$, $P_{\text{макс.}}=0,3\text{ МПа}$. . Виробництво фірми «OLSA» Італія на стадії приготування розчину.

Число операцій β , яке може бути проведено за добу в одному апараті:

$$\beta = \frac{t \times n}{\tau},$$

де τ – час проведення процесу, год;

n – кількість робочих змін за добу;

t – тривалість робочої зміни, год.

Час проведення процесу складається з тривалості основного процесу (τ_o) та тривалості допоміжних операцій (τ_d). Тривалість допоміжних операцій складається з часу підготовки реактора, заповнення його речовинами та спорожнення. За регламентом τ_d дорівнює 35 хв. Таким чином:

$$\tau = \tau_o + \tau_d,$$

$$\tau = 25 + 35 = 60 \text{ хв.} = 1 \text{ год.}$$

$$\beta = \frac{8 \times 2}{1} = 16$$

Число операцій α , яке має бути проведено за добу для забезпечення заданої продуктивності:

$$\alpha = \frac{V_c}{V_p},$$

де V_c – об'єм речовини, яка переробляється за добу, л.;

V_p – робочий об'єм апарату, л.

$$V_p = V \times \varphi,$$

де V – номінальний об'єм реактору, л;

φ – коефіцієнт заповнення.

$$V_p = 250 \times 0,6 = 150 \text{ л.}$$

$$\alpha = \frac{125,5}{150} = 0,84$$

Необхідна кількість робочих апаратів:

$$m_p = \frac{\alpha}{\beta},$$

$$m_p = \frac{0,84}{16} = 0,0525$$

Кількість реакторів, яка необхідна з урахуванням запасу потужності:

$$m = m_p \times (1 + 0,01 \times \delta),$$

де δ – запас потужності, дорівнює 5-15%.

$$m = 0,0525 \times (1 + 0,01 \times 15) = 0,06$$

Таким чином вистачить одного реактора.

Перевірити номінальний об'єм реактора можна за формулою:

$$V = \frac{V_c \times \tau \times (1 + 0,01 \delta)}{t \times n \times m \times \varphi},$$

$$V = \frac{125,5 \times 1 \times (1 + 0,01 \times 15)}{8 \times 2 \times 0,06 \times 0,6} = 250 \text{ л.}$$

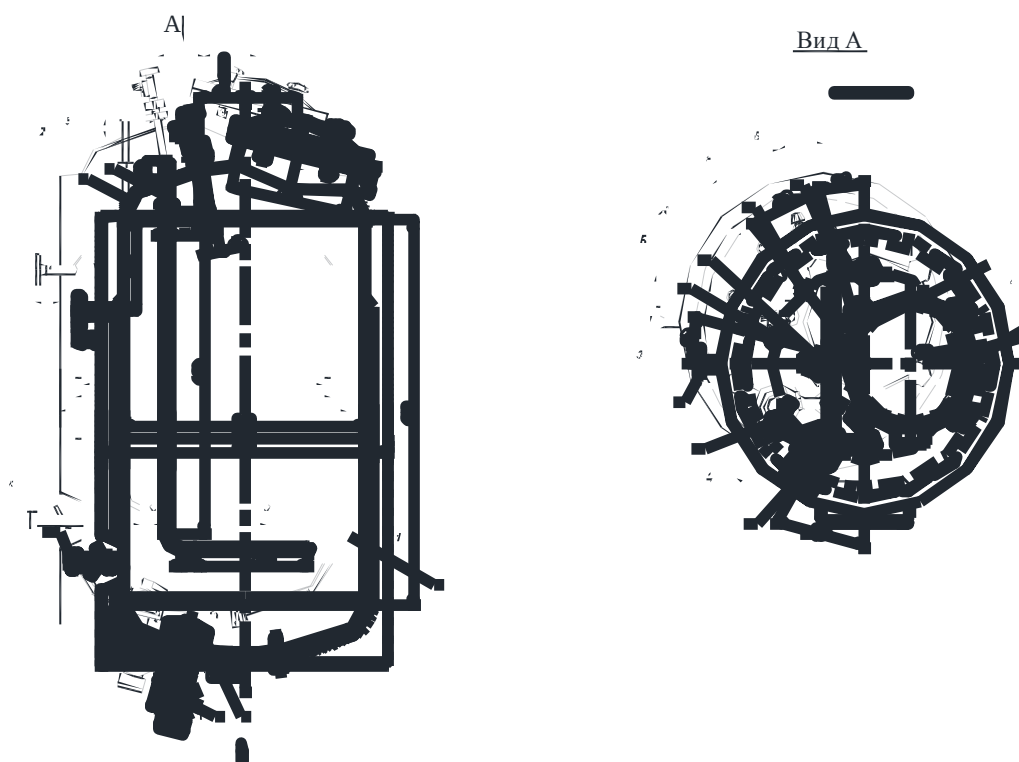


Рисунок 2.2 Реактор для приготування розчину фірми «OLSA» Італія .

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії:1000 уп	Номер серії: 45678

3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

3.1 Характеристика готової продукції

В цьому підрозділі представлена характеристика готової продукції:

Найменування готової продукції : Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл №5 в амп.

Категорія – лікарський засіб;

Реєстраційне посвідчення : UA/7061/01/01

Таблиця 3.1 - Склад і співвідношення інгредієнтів на одну ампулу

Сировина	Код	МКЯ	Склад на одну ампулу		Маса компонентів для отримання серії готового продукту, кг
			г	%	
меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти*	01/14	СП Х.ХХ.ХХХ	0,292	3	5,908
меглюмін	02/36	СП Х.ХХ.ХХХ	0,002	0,3	0,5903
поліетиленгліколь 300	02/58	СП Х.ХХ.ХХХ	0,05	1	2,2704
Вода для ін'єкцій	02\43	СП Х.ХХ.ХХХ	до 5мл	100	до 101,200л

Короткий опис зовнішнього вигляду лікарського засобу і фармакологічні властивості продукції:

Розчин для інфузій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина жовтого кольору.

Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси.

Код АТХ А16А Х01

Фармакологічні властивості.

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : <u>454</u>
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: <u>45678</u>

Фармакодинаміка.

Тіоктова кислота – це ендogenous речовина, що за дією подібна до вітамінів, виконує функцію коферменту та бере участь в окиснювальному декарбоксилюванні а-кетокислот. Унаслідок гіперглікемії, що виникає при цукровому діабеті, відбувається приєднання глюкози до матричних білків кровоносних судин та утворення так званих «кінцевих продуктів прискореного гліколізування». Цей процес призводить до зниження ендоневрального кровотоку та ендоневральної гіпоксії/ішемії, що, у свою чергу, призводить до посиленого утворення кисневмісних вільних радикалів, які пошкоджують периферичні нерви. Також було відзначено зниження рівня антиоксидантів, таких як глутатіон, у периферичних нервах.

Тіоктова кислота – речовина, подібна до вітамінів, але яка утворюється в організмі і виконує функцію кофермента при окиснювальному декарбоксилюванні а-кетокислот. Спричинена цукровим діабетом гіперглікемія призводить до відкладення глюкози на матричних протеїнах кровоносних судин та утворення кінцевих продуктів прогресуючого глікозилювання. Цей процес призводить до зменшення ендоневрального кровотоку та ендоневральної гіпоксії/ішемії, пов'язаних із підвищеним утворенням вільних кисневих радикалів, які пошкоджують нерв, а також до збіднення у периферичних нервах такого антиоксиданту як глутатіон. У дослідженнях на щурах тіоктова кислота таким чином впливала на біохімічний процес, спричинений цукровим діабетом, який був спровокований стрептозотоцином, що зменшувалось утворення кінцевих продуктів прогресуючого глікозилювання, покращувався ендоневральний кровотік, підвищувався фізіологічний вміст глутатіону, який діє в ураженому діабетичним процесом нерві подібно до дії антиоксиданту на вільні радикали.

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : <u>454</u>
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: <u>45678</u>

Ці ефекти, що спостерігаються в експерименті, свідчать про те, що тіоктова кислота може покращувати функцію периферичних нервів. Це стосується сенсорних порушень, які мають місце при полінейропатії і можуть проявлятися у вигляді дизестезій, парестезій, таких, наприклад, як відчуття печіння, біль, відчуття оніміння або повзання мурашок. Дослідження, направлене на вивчення ефективності застосування тіоктової кислоти для симптоматичного лікування діабетичної полінейропатії, підтвердило дані про сприятливі ефекти тіоктової кислоти на такі досліджувані симптоми як парестезія, відчуття печіння, оніміння та біль.

Фармакокінетика.

Тіоктова кислота значною мірою піддається ефекту першого проходження через печінку. У системній біодоступності наявні значні індивідуальні коливання. Тіоктова кислота біотрансформується шляхом окиснювання бокового ланцюга та кон'югації, 80-90 % її метаболітів виводяться нирками. Період напіввиведення тіоктової кислоти становить 25 хвилин, а загальний кліренс у плазмі крові – 10-15 мл/хв/кг. Після 30-хвилинної інфузії 600 мг тіоктової кислоти її вміст у плазмі крові становить близько 20 мкг/мл. У сечі знаходиться лише незначна кількість виведеної інтактною речовини.

Після перорального застосування тіоктова кислота швидко абсорбується. У результаті значного пресистемного метаболізму абсолютна біодоступність тіоктової кислоти становить приблизно 20%. Унаслідок швидкого розподілу у тканинах період напіврозпаду тіоктової кислоти у плазмі крові становить приблизно 25 хвилин. Відносна біодоступність тіоктової кислоти при пероральному застосуванні твердих лікарських форм становить понад 60% пропорційно до питного розчину.

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в ампл.	Код препарату : <u>454</u>
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: <u>45678</u>

Максимальна концентрація у плазмі крові приблизно 4 мкг/мл була виміряна приблизно через 30 хвилин після перорального застосування 600 мг тіоктової кислоти. У сечі виявляється лише незначна кількість речовини у незміненому стані. Біотрансформація здійснюється за рахунок окиснювального скорочення бокового ланцюга (β -окиснення) та/або S-метилуванням відповідних тіолів. Тіоктова кислота *in vitro* реагує з комплексами іонів металів, наприклад з цисплатином, та утворює помірно розчинні комплекси з молекулами цукрів.

Показання для застосування. Використовують з профілактичною та лікувальною метою в комплексній терапії діабетичних полінейропатій, захворювань печінки (гепатити, цироз), отруєнь солями важких металів, грибами, хронічних інтоксикаціях.

Спосіб застосування та дози. Дозу і тривалість лікування визначає лікар індивідуально.

При інтенсивних парестезіях рекомендується внутрішньовенне введення препарату у дозі від 10 до 20 мл на добу, що відповідає 300-600 мг тіоктової кислоти на добу. Розчин для інфузій застосовувати протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст ампули розводити у 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, причому тривалість інфузії повинна становити не менше 30 хвилин. Через чутливість діючої речовини до світла розчин для інфузії готувати безпосередньо перед введенням та захищати від дії світла, наприклад за допомогою алюмінієвої фольги. Приготовлений розчин для інфузій можна зберігати протягом 6 годин за умови захисту від дії світла.

Для подальшої терапії використовувати пероральні форми препарату Діаліпон® у дозі 300-600 мг тіоктової кислоти на добу.

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : <u>454</u>
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: <u>45678</u>

Умови та термін зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 мл або 20 мл ампулі; по 5 або 10 ампул у пачці.

По 5 ампул у блістері; по 1 або 2 блістери у пачці.

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в ампл.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

3.2 Схема виробництва

Технологічна схема виробництва представлена на рисунку 3.1

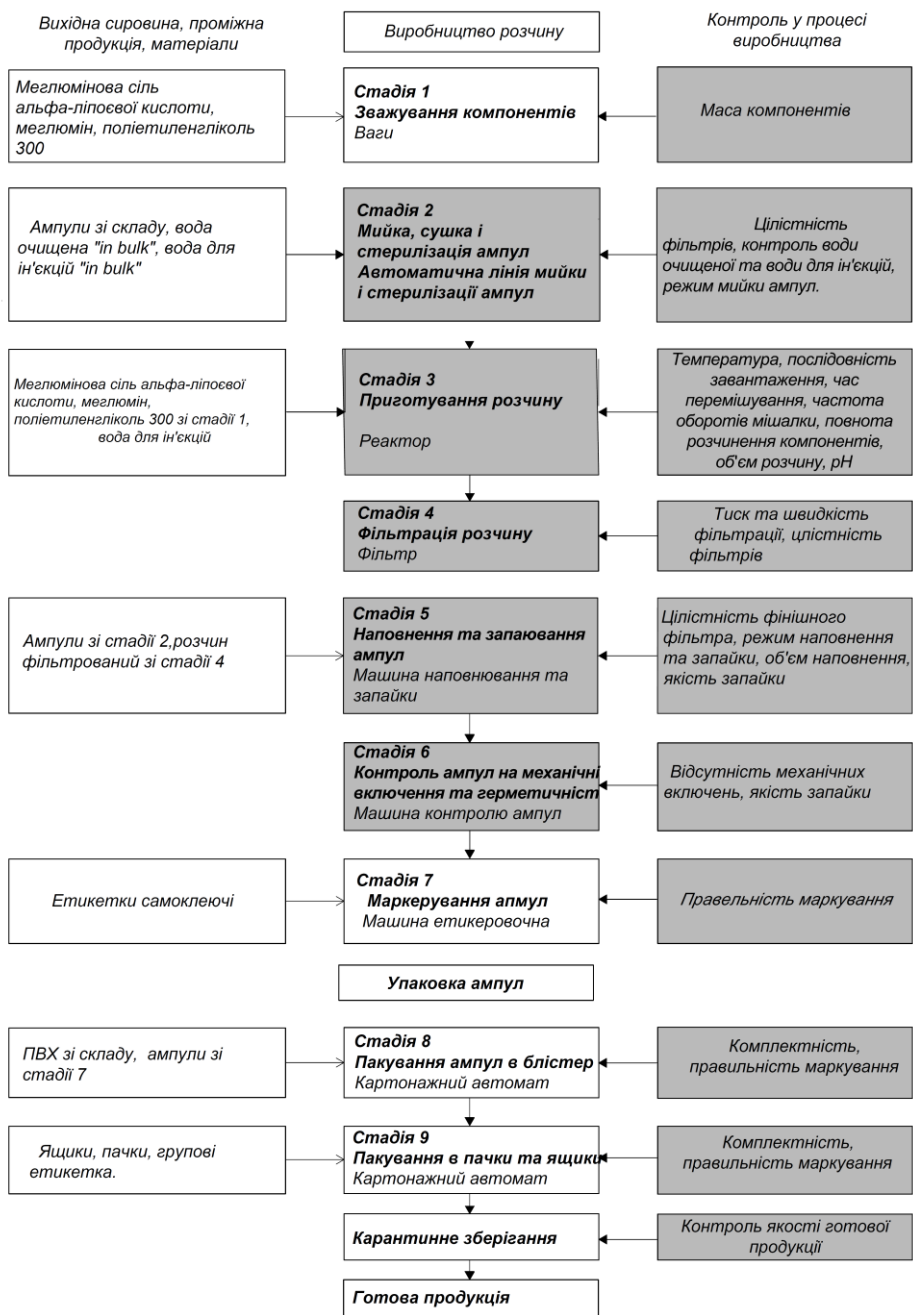


Рисунок 3.1 Технологічна схема виробництва

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в ампл.	Код препарату : <u>454</u>
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: <u>45678</u>

3.3 Короткий опис технології одержання препарату

Виробництво препарату здійснюється згідно Технологічній інструкції/Протоколів виготовлення серій (ТІ/ПВС) і Інструкції з пакування/Протоколів пакування серій (ІУ/ПУС), а також відповідно до технічного регламенту ділянки виробництва парентеральних ЛЗ [31].

Сировина, яка надходить до виробництва повинна супроводжуватися сертифікатом якості, на упаковках є етикетки із зазначенням найменування сировини, відповідними МКЯ, кваліфікації, дати виготовлення. Забороняється використання сировини без аналізу і дозволу ВКЯ на використання його у виробництві

На терезах КП 1 зважують 5,908 кг меглюмінової солі альфа-ліпоєвої кислоти 2,0704 кг, поліетиленгліколь 300 в індивідуальні збірники. На терезах КП 2 зважують , 0,5903 кг меглюміну, також в індивідуальні збірники. Всі збірники маркуються і передаються на стадію готування розчину.

Як розчинник для приготування розчину для ін'єкцій використовується вода для ін'єкцій. Якість води для ін'єкцій контролює ВКЯ, показники якості фіксуються в протоколі серії

Воду для ін'єкцій одержують на установці Fine Aqua.

Підготовка ампул до наповнення.

На даній стадії здійснюють зовнішню і внутрішню мийку ампул, а також їх сушку і стерилізацію.

Ампули подаються в ємність з водою з включеним ультразвуком. Зовнішня мийка ампул здійснюється зворотньою водою для ін'єкцій. Внутрішня частина ампул миється водою для ін'єкцій. Далі ампули сушать стислим повітрям.

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : <u>454</u>
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: <u>45678</u>

Після мийки ампули надходять у вхідну зону тунелю, де вони піддаються продування ламінарним потоком повітря з температурою 80°C, що запобігає їх можливе забруднення. Для уникнення попадання в ампули механічних частинок, забороняється відкривати захисну огорожу вхідної зони тунелю.

У зоні стерилізації ампули піддаються продування ламінарним потоком повітря температурою 380 °C. Повітря в цій зоні нагрівається нагрівальними елементами, його температура автоматично контролюється терморегуляторами. Після проходження зони стерилізації ампули потрапляють в зону охолодження, в якій вони обдуваються потоком повітря з температурою 20°C. Охолоджені до 28°C ампули надходять з тунелю в бокс наповнення і запаювання, і подаються на вхідний шнек машини.

Приготування та очистка розчину.

Приготування розчину проводиться в реакторі Р5 об'ємом 250 л обладнаного, магнітною мішалкою і лічильником води, що подається.

Приготування розчину Діаліплін для ін'єкцій. В реактор Р-5 набрати воду для ін'єкцій температурою 60°C. Загрузити необхідну кількість поліетиленгліколь 300 перемішати 20 хв. До розчину додати відважену наважку меглюмінової солі альфа-ліпоевої кислоти. Перемішати 10хв.

До рубашки реактора Р-5 подати воду захоложену. Охолодити полупродукт до 25°C. До охолодженого розчину внести відважений меглюмін. Перемішати 10 хвилин.

Фільтрація розчину. Розчин фільтрують через фільтри PROPER PES фірми Domnick Hunter з діаметром пор 0,45мкм, 0,2мкм та фінішна фільтрація через фільтр поліцай з діаметром пор 0,2мкм.

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

Отриманий розчин подається на наповнення та запайку в ампули.

Запаянні та наповненні ампули перевіряють на герметичність та на відсутність механічних домішок.

Ампули Діаліпон 3% по 20 мл фасують та пакують у відповідності з МКЯ.

Контроль напівпродуктів проводять у відповідності з технологічною схемою виробництва за відповідними специфікаціями.

Контроль якості готової продукції – згідно МКЯ ЛЗ. Показники якості готової продукції повинні відповідати вимогам МКЯ ЛЗ.

3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва

У вигляді таблиці (таблиця 3.2) проводиться опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва (повітря, приміщення, обладнання, персонал, технологічний одяг, система підготовки води та ін.).

Таблиця 3.2 – Санітарно-гігієнічна підготовка повітря

Назва об'єкту підготовки	Відповідність вимогам	Контроль
1	2	3
Повітря	СОП «Порядок підготовки повітря для чистих приміщень»	СОП «Порядок проведення контролю вмісту мікро-організмів у повітрі чистих виробничих приміщень» СОП «Порядок проведення контролю кількості часток у чистих приміщеннях і ламі-нарних зонах»

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

Продовження таблиці 3.2

1	2	3
Приміщення	СОП «Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництві нестерильних лікарських засобів»	СОП «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти поверхонь чистих приміщень, технологічного обладнання і інвентарю виробництва нестерильних лікарських засобів»
Обладнання	Інструкція з очищення обладнання, яке використовується на дільниці виробництва готових лікарських засобів у вигляді таблеток	
Персонал	СОП «Підготовка персоналу до роботи у чистих приміщеннях нестерильних виробництв» СОП «Правила поведінки технічного обслуговуючого персоналу і відвідувачів на виробництві стерильних і нестерильних лікарських засобів» СОП «Порядок обробки рук персоналу перед роботою у чистих приміщеннях»	СОП «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти одягу та рук персоналу нестерильних лікарських засобів»
Технологічний одяг	СОП «Підготовка технологічного одягу до роботи у чистих приміщеннях нестерильних виробництв»	СОП «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти технологічного одягу персоналу нестерильних лікарських засобів»
Система підготовки води	СОП «Методи і порядок санації систем підготовки води»	СОП «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти системи підготовки води»
Приготування і використання миючих і дезінфікуючих розчинів	СОП «Порядок приготування і застосування миючих і дезінфікуючих розчинів»	СОП «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти миючих і дезінфікуючих розчинів»

Результати мікробіологічного контролю (МБК) фіксують у протоколах МБК, які зберігають в архіві досьє серій в окремих папках. В ПВС і ПУС заносять дати проведення МБК.

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : <u>454</u>
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: <u>45678</u>

3.5 Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу

1. Технологічна інструкція/Протокол виготовлення серії (ТІ/ПВС); Інструкція по упаковці/Протокол пакування серії (ІУ/ППС);
2. Інструкція з експлуатації устаткування;
3. Інструкція по очищенню устаткування;
4. СОП «Правила маркування і порядок роботи з ідентифікаційними картками»;
5. СОП «Порядок розробки і заповнення формулярів протоколів виготовлення серій»;
6. СОП «Порядок привласнення номеру серії і терміну придатності продукції»;
7. СОП «Порядок поводження з відходами і їх знищення»;
8. СОП «Порядок замовлення цехом і передачі із складів у виробництво сировини і матеріалів»;
9. СОП «Порядок передачі готової продукції з цеху на склад і порядок передачі продукції, що не відповідає за якістю із складу в цех»;
10. СОП «Порядок обліку, зберігання і знешкодження друкарських пакувальних матеріалів»;
11. СОП «Порядок переміщення сировини із складу в чисту зону виробництва».

Основні заходи по охороні праці та пожежної безпеки при проведенні технологічного процесу здійснюються відповідно до вимог інструкцій по охороні праці :

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : <u>454</u>
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: <u>45678</u>

1. Інструкція по техніці безпеки, промсанітарії і пожежній безпеці по цеху № 1;

2. Інструкція по охороні праці слюсарів по ремонту устаткування;

3. Інструкція по охороні праці апаратника змішування;

4. Інструкція по охороні праці машиніста фасувально-пакувальної машини;

5. Інструкція по охороні праці пакувальника продукції медичного призначення;

6. Інструкція по охороні праці з електробезпеки для не електротехнічного персоналу;

7. Інструкція по наданню першої медичної допомоги.

Інструкції із попередження мікробіологічної контамінації:

1. Інструкція із проведення контролю мікробної контамінації рук персоналу та технологічного одягу;

2. Інструкція контролю мікробної контамінації повітря, апаратури, комунікацій та виробничого приміщення;

3. План з локалізації аварійної ситуації;

4. Інструкція із попередження мікробіологічної контамінації продукції в процесі виробництва;

5. Інструкції із попередження мікробіологічної контамінації при зберіганні та транспортування продукції, допоміжних речовин, сировини та таропакувальних засобів;

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка хх/хх
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

Відповідальність за дотримання вимог даного регламенту/інструкцій/протоколів покладається на персонал виробничої ділянки згідно посадових і робочих інструкцій. Одночасно з проведенням технологічного процесу і процесу упаковки відповідний персонал робить записи в протоколах виготовлення серії згідно вимог СОП 06.00.14.

3.6 Характеристика та контроль сировини, яка використовується у виробництві

«Порядок замовлення цехом та передачі зі складу у виробництво сировини та матеріалів»

Таблиця 3.7 – Характеристика сировини, матеріалів і напівпродуктів

Найменування	Код	Категорія і номер НД	Показники обов'язкові для перевірки	Примітка
меглюмінова сіль альфаліпоєвої кислоти	01/14	СП Х.ХХ.ХХХ	Колір, кількість склад, волога	
меглюмін	02/36	СП Х.ХХ.ХХХ	Колір, кількість склад, волога	
поліетиленгліколь 300	02/58	СП Х.ХХ.ХХХ	Колір, кількість склад,	
Ампула	04/15	СП Х.ХХ.ХХХ	Зовнішній вигляд, марка скла	
Плівка ПВХ	03/24	СП Х.ХХ.ХХХ	-----	
Пачки з картону для споживацької тари або картону коробочного (типу хром-ерзац)	03/15	СП Х.ХХ.ХХХ	Правельність маркування, розміри пачки	
Інструкції з медичного використання з паперу етикеточного або харчового	04/18	СП Х.ХХ.ХХХ	Відповідність маркування	
Ящики з гофрокартону	06/01	СП Х.ХХ.ХХХ	Відповідність маркування	
Етикетки з паперу етикеточного або харчового	03/22	СП Х.ХХ.ХХХ	Відповідність маркування	
Лента-скотч з логотипом (зелена)	06/04	СП Х.ХХ.ХХХ	-----	

Відповідність перевірів майстер _____ / _____ / _____

(П.І.Б.)

(підпис)

(дата)

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в ампл.	Код препарату : <u>454</u>
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: <u>45678</u>

Матеріали для прибирання, допоміжні речовини і засоби індивідуального захисту використовуються відповідно до СОП «Порядок приготування і застосування миючих і дезінфікуючих розчинів».

3.7 Підготовка приміщень до роботи

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

Підготовку приміщення провести відповідно до графіка прибирань згідно з вимогами СОП «Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництвах нестерильних лікарських засобів».

Приготування дезінфікуючих розчинів провести у відповідності з СОП «Порядок приготування і застосування миючих і дезінфікуючих розчинів»

Таблиця 3.8 – Підготовка виробничих приміщень до роботи

Номер за схемою	Назва приміщення	Дата, зміна	Вид прибирання	Прізвище Підпис виконавця
332	Приміщення для зберігання оперативного запасу сировини (контр.)		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
326	Грузовий тамбур-шлюз (контр.)		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
328	Тамбур-шлюз кл.Д		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
327	Приміщення мийки та стерилізації ампул кл.Д		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
3231	Приміщення приготування дез. Засобів кл.Д		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
329	Тамбур-шлюз кл.С		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
343	Приміщення наповнення та запаювання ампул кл.В		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
341	Коридор кл.С		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
335	Приміщення зажування кл.С		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

336	Приміщення мийки кл.С	☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
337	Приміщення підготовки та стерилізації кл.С	☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
340	Приміщення приготування розчинів	☐ Щоденне ☐ Щотижневе	

Зробити записи в графу «Прибирання».

Заповнити ідентифікаційні картки «**Приміщення оброблено**» згідно з СОП «Правила маркування і порядок роботи з ідентифікаційними картками».

3.8 Підготовка обладнання та очищення обладнання після роботи

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

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка хх/хх
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

Підготувати обладнання та допоміжні засоби згідно з вимогами інструкції з очистки обладнання

Дата, час, зміна: _____		
Назва обладнання та допоміжних засобів	Індекс обладнання та допоміжних засобів	Прізвище Підпис виконавця
Ваги	☐ КП 1	
Ваги	☐ КП 2	
Збірник	☐ Р-6	
Машина наповнення та запайки	☐ ГФ-9	
Ультрозвукова мийна машина	☐ ГФ-7	
Реактор з оболонкою	☐ Р-5	
Машина для перевірки ампул на герметичність та відсутність механічних включень	☐ ГФ-10	
Машина для маркування	☐ ГФ-11	
РМХ(блістерна-картонажна машина)	☐ ГФ-12	

Заповнити ідентифікаційні картки **«Обладнання оброблено»**.

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

МБК проведено: Так Ні Протокол аналізу

від «__» _____ 202_р.

від «__» _____ 202_р.

від «__» _____ 202_р.

Заповнити ідентифікаційні картки **«Приміщення в роботі»**.

Майстер _____ / _____ / Дата _____

(П.І.Б.)

(підпис)

4 ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ

Однією з умов виробництва якісної фармацевтичної продукції є забезпечення якості препарату за рахунок виконання вимог GMP.

Для забезпечення усіх показників якості готової продукції повинні виконуватися вимоги, що пред'являються до проведення технологічного процесу, чистоти виробничих приміщень, роботи технологічного устаткування, вентиляції і чистоти повітря, системі підготовки основної сировини і допоміжних матеріалів з метою звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частками і пірогенними речовинами.

Пред'являються також певні вимоги до персоналу, технологічного одягу, виробничій санітарії [21].

Санітарна підготовка виробництва Санітарна підготовка виробництва включає комплекс заходів з очищення, вологого прибирання, дезінфекції поверхонь приміщень і обладнання, які спрямовані на досягнення відповідного класу чистоти, на забезпечення випуску високоякісного готового продукту, на попередження мікробного обсіменіння в ході виробництва, в процесі зберігання і транспортування, на створення безпечних умов праці та охорони здоров'я працівників.

Підготовка вентиляційного повітря для «чистих» приміщень Підготовка вентиляційного повітря для «чистих» приміщень здійснюється згідно з НД. Для захисту чистих приміщень від забруднень, що вносяться з менш чистих зон, необхідно: підтримувати в чистих приміщеннях більш високий статичний тиск в порівнянні з сусідніми зонами; підтримувати достатню швидкість потоку повітря в місці розмежування чистої і менш чистої зони. Зворотний рух повітря може становити ризик забруднень. Обмін повітрям у виробничих приміщеннях забезпечується за допомогою триступневих припливних вентиляційних систем з попередньою підготовкою повітря, а також загальнообмінних витяжних систем. Ділянка обслуговується припливною триступеневою вентиляційною системою. Очищення повітря, що подається в приміщення класів чистоти В і D, триступеневе, в зони класу чистоти А – додаткове очищення повітря на установках з ламінарним потоком по-

вітря. На першому ступені очищення відбувається забір повітря з вулиці, його підготовка і подача в камеру змішування. В системі передбачена двоступенева фільтрація повітря (фільтри класу G3 для першого ступеня очищення, F7 – для другого). Система оснащена двома вентиляторами (робочим і резервним), електрокалорифером, секцією шумоглушіння і системою кондиціонування. Третій ступінь очищення призначений для забезпечення повітрям приміщень класу С з зонами А і В. Система оснащена фільтром високої ефективності очищення (фільтри класу H14). Забір попередньо підготовленого повітря проводиться вентилятором з камери змішування, оснащеної секцією шумоглушіння. Для створення зони класу В використовується комплекс обладнання для чистих і особливо чистих приміщень. У комплектацію ламінару входять: вентилятори; фільтри попереднього очищення; фільтри високої ефективності очищення; пристрій для УФ-опромінення. Комплекс змонтований в приміщенні класу чистоти С. За допомогою вентиляторів, розташованих у верхній частині ламінарної камери, відбувається забір повітря з приміщення класу чистоти С. Далі повітря продавлюється послідовно через фільтри класу F7 і H14, розташовані у верхній частині камери, і з визначеною швидкістю надходить в зону В. Розлив препарату у флакони або ампули відбувається в зоні класу А. У зоні класу А проводять технологічні стадії отримання препаратів, які в подальшому не піддаються стерилізуючій фільтрації, наприклад, отримання сорбованих вакцин для профілактики дифтерії, правця, кашлюку, гепатиту В і ряду інших. Зона класу А створюється за допомогою ламінарної камери. Ламінарна камера входить до складу установки для розливу препарату у флакони і включає в себе: вентилятори; фільтри попереднього очищення; фільтри високої ефективності очищення. Повітря продавлюється послідовно через фільтри, розташовані у верхній частині ламінарної камери, і надходить в зону наповнення флаконів (зону А). У зоні А створюється односпрямований (ламінарний потік) повітря, що забезпечує в незамкненій чистій зоні швидкість 0,42–0,46 м/с. Контроль концентрації частинок у чистих приміщеннях і зонах в період експлуатації організовують відповідно до НД «Правила виробництва і контролю якості лікарських засобів» та «Контроль чистоти повітря і класифікація виробничих приміщень». Клас чистоти

виробничих приміщень визначений у НД «Правила виробництва і контролю якості лікарських засобів» (EC Guide to Good Manufacturing Practice) і «Підготовка та нормування чистоти вентиляційного повітря для виробничих приміщень». Контроль температури і вологості повітря у виробничих приміщеннях, а також підпорів повітря здійснює персонал відділу виробництва відповідно до стандартної операційної процедури (СОП). Регулярно, згідно з графіком виробничих робіт фахівець відділу контролю якості (ВКЯ) – мікробіолог – проводить моніторинг виробничого середовища з урахуванням всіх правил GMP. На підставі результатів складаються протоколи і виконуються записи в журналі реєстрації контролю. Збір повітря, для контролю мікробної контамінації (кількість мікроорганізмів, що містяться в 1 м³ повітря) у виробничих приміщеннях, здійснюється за допомогою приладу для бактеріологічного аналізу повітря. Рекомендовані 74 вимоги до мікробіологічної чистоти «чистих» зон і приміщень наведені у табл. 4.1.

Таблиця 4.1 – Характеристика виробничих приміщень.

Найменування приміщень.	Технологічні блоки.	Клас чистоти.	Клас зон.	Категорія.	Додаткові вимоги (допустиме число мікроорганізмів в 1 м ³ повітря)
Приміщення підготовки сировини	Ваги	D	-	B	500
Приміщення приготування розчину	Реактор, фільтри	C	П II	B	100
Приміщення мийки і стерилізації ампул	Машина для мийки ампул, стерилізаційний тунель	D	-	Д	500
Приміщення наповнення і запайки ампул	Машина для шприцевого наповнення і запаювання ампул	A/B	-	Г	1-5
Приміщення маркування і пакування	Машина для маркування, автоматична пакувальна лінія	-	П II-A	B	Не нормується

План цеху приведений на рисунку 4.1.

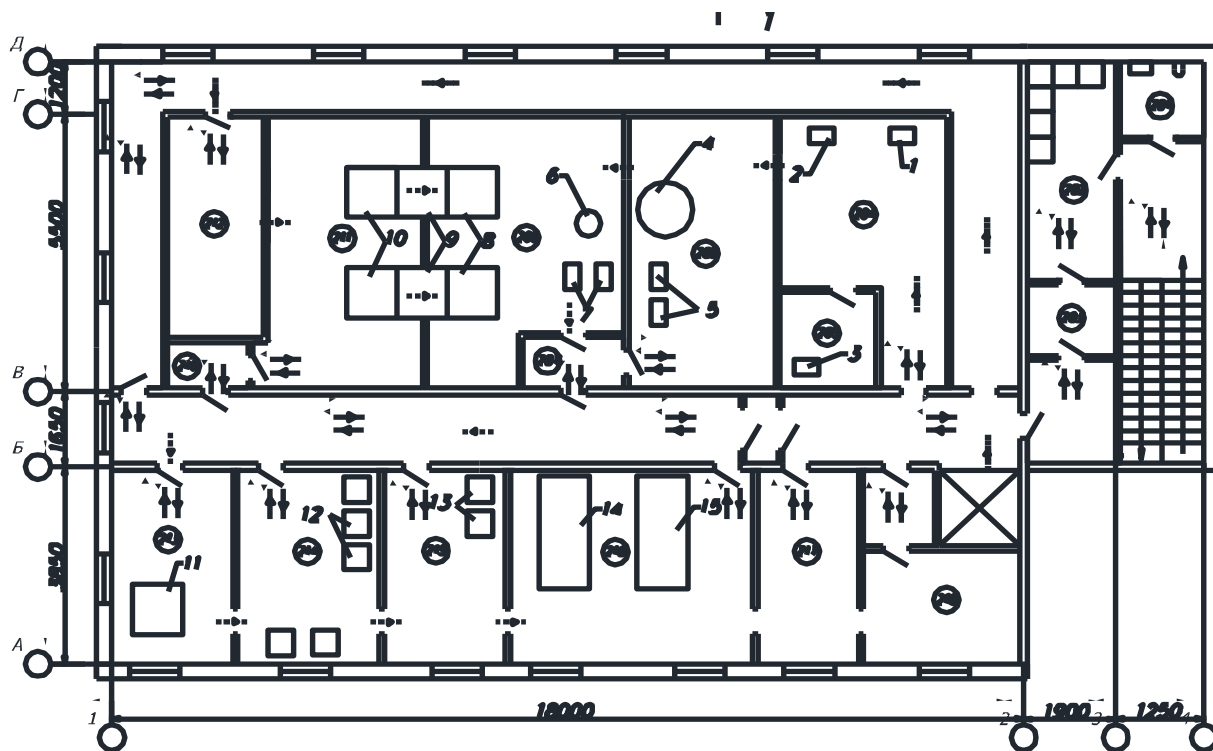


Рисунок 4.1. План цеху ІЛФ

Підготовка технологічного одягу

Підготовка технологічного одягу здійснюється відповідно до СОП «Підготовка технологічного одягу». У комплект технологічного одягу, призначеного для роботи в приміщеннях класу чистоти В та зоні А, входять комбінезон облягаючого силуету, глибокий шолом – капюшон з прорізом для очей і бахіли. Робота повинна проводитися в стерильних одноразових рукавичках з гуми або еластичних полімерів. Кожен комплект технологічного одягу може бути використаний тільки протягом однієї зміни. Потім він передається на обробку. Персонал, який здійснює прання, сушку, упаковку і стерилізацію технологічного одягу, підготовку і стерилізацію рукавичок, повинен працювати в стерильному технологічному одязі з безворсової тканини. Перед пранням проводять огляд стану технологічного одягу, оцінку ступеня його зносу, виявлення пошкоджень, перевірку роботи застібок і поділ одягу за кольорами і приналежністю. За наявності дефектів одяг підлягає ремонту або заміні на новий. Огляд стану технологічного одягу перед пранням або ремонтом проводиться в спеціальному приміщенні класу чистоти С. Прання, полоскання і сушіння одягу проводять в пральній машині згідно з інструкцією. Для прання використовують синтетичні миючі засоби для автоматичних пральних

машин, що характеризуються низькими піноутворюючими властивостями. Масова частка миючого засобу в розчині повинна бути визначена шляхом валідації процесу. Одяг завантажують в пральну машину, заливають воду очищену зі стадії 3, профільтровану через мембранний фільтр з розміром пор 5,0 мкм і засипають миючий засіб. На кожен кілограм одягу повинно припадати не менше 10 л розчину миючого засобу. Рекомендована температура для змішаних тканин 30–35 °С, для нейлону – 50–55 °С, для поліефірних тканин – 60–67 °С. Після закінчення прання одяг слід кілька разів прополоскати протягом 20–30 хв у воді очищеній, профільтрованій через мембранний фільтр з порами розміром не більше 5,0 мкм, спочатку – теплою, потім – холодною водою. Просушений технологічний одяг укладають в мішок для стерилізації, наклеюють індикатор стерилізації і стерилізують в паровому стерилізаторі при температурі 120 ± 1 °С, надмірному тиску 0,10–0,11 МПа протягом 45 ± 1 хв. Контроль параметрів режиму роботи автоклаву проводять візуально за показниками мановакууметра. Після закінчення циклу стерилізації колір індикаторів повинен відповідати стандарту або бути темнішим. Зразок індикатора вклеюють в журнал стерилізації матеріалів. Після стерилізації технологічний одяг вивантажують з автоклава і передають на інші стадії. Підготовлений технологічний одяг контролюють за показниками мікробної контамінації відповідно до СОП лабораторією ВКЯ з періодичністю: 1 раз на два тижні безпосередньо після стерилізації контролюється не менше 2 комплектів від кожного завантаження автоклава – технологічний одяг повинен бути стерильним; 2 рази на тиждень в процесі роботи контролюється технологічний одяг 2–3 чоловік, допускається не більше 2-х колоній неспороутворюючих мікроорганізмів у змивах з технологічного одягу однієї людини, що працює в приміщеннях і зонах класів чистоти А і В. Тривалість зберігання стерильного одягу не більше 24 годин. Відповідно до СОП контроль ступеня виділення частинок тканиною технологічного одягу повинен проводитися не рідше 1 разу на два тижні (на наступний день після прання). Для цього необхідно досліджувати не менше 5 % від усієї партії випраного одягу. Технологічний одяг вважається придатним для використання в приміщеннях і зонах класів чистоти А і В виробництва стерильних лікарських засобів

у тому випадку, якщо з ділянки тканини площею 10 см² під впливом потоку повітря об'ємом 1 л виділяється в середньому не більше 40 часток розміром $\geq 5,0$ мкм. Строк носіння технологічного одягу за ступенем зносу становить від 3 до 6 місяців. Після закінчення зазначеного терміну технологічний одяг замінюють на новий. Можливе використання комерційного одноразового стерильного комплекту одягу.

Приготування розчинів антисептиків Особи, які готують дезінфікуючі розчини, проходять інструктаж, працюють в гумових рукавичках, захисних окулярах, респіраторі типу «Пелюстка». Як антисептики використовують розчини дезінфікуючих засобів (далі – деззасобів) для обробки виробничих приміщень, обладнання, рук і рукавичок персоналу. Використовуються такі миючі та дезінфікуючі розчини: деззасоби Ефект-форте, Септабик, Біодез-екстра, розчини перекису водню різної концентрації, розчини спирту етилового та ін. Не допускається доливання свіжоприготовлених розчинів в ємності, частково заповнені дезрозчином. Антисептики готують в спеціально призначених приміщеннях або обладнаних зонах, оснащених витяжною вентиляцією. Антисептики для «чистих» приміщень готують в контрольованих приміщеннях (приміщеннях, в яких контролюється мікробіологічна забрудненість на рівні класу чистоти D або вище). Для приготування антисептиків використовують градуйовані контейнери. На контейнер наклеюють етикетку із зазначенням назви підприємства, підрозділу і деззасобу, його кількості, дати відмірювання і підпису виконавця. У журналі приготування антисептиків виконують відповідний запис. Сипучі інгредієнти зважують в спеціально виділеній зоні або приміщенні на вагах. Необхідну кількість наважок поміщають в чисті контейнери. Контейнери з інгредієнтами закривають (пробками, кришками, алюмінієвою фольгою). На контейнер наклеюють етикетку зі зазначенням назви підприємства і підрозділу, назви деззасобу, його кількості, дати зважування і підпису виконавця. У журналі приготування антисептиків виконують відповідний запис.

Підготовка персоналу до роботи в «чистих» приміщеннях Вимоги до персоналу. Персонал, що працює в «чистих» приміщеннях виробництва, повинен володіти знаннями і досвідом практичної роботи, необхідними для виробництва сте-

рильних лікарських засобів, у тому числі знаннями з гігієни та основ мікробіології, мати спокійний, врівноважений характер, схильність до підтримки чистоти і порядку в приміщенні, бути заздалегідь готовим до перенесення деяких незручностей, пов'язаних з умовами роботи. Працівники, які тільки стають до роботи, повинні пройти первинне навчання. Періодично, не рідше 1 разу на рік, персонал повинен проходити навчання і перевірку знань, інструктаж з охорони праці та техніки безпеки. Весь персонал, зайнятий безпосередньо на виробництві, включаючи тимчасово працюючих, повинен проходити регулярні медичні огляди. Персонал, який здійснює візуальний контроль препарату у флаконах або ампулах, повинен проходити огляди лікарями-окулістами 1 раз у 6 місяців. До роботи в «чистих» приміщеннях не повинні допускатися носії патогенної мікрофлори, які страждають на алергічні та шкірні захворювання, в тому числі підвищеним відділенням лупи, а також, що палять. Персонал повинен доводити до відома свого керівника про будь-які захворювання (шкірні, гострі респіраторні та ін.), які здатні негативно впливали на якість лікарських засобів. Всі люди, що входять у виробничі приміщення, а також відвідувачі та інспектори повинні суворо дотримуватися правил особистої гігієни, включаючи носіння захисного одягу. Число працівників обмежується мінімально необхідним. Персонал не повинен торкатися незахищеними руками вихідної сировини, допоміжних матеріалів, матеріалів первинної упаковки, частин обладнання, що контактують з препаратом, якщо це не передбачено робочими інструкціями. Правила поведінки персоналу. Персонал повинен суворо дотримуватися правил особистої гігієни, носити технологічний одяг з безворсової тканини. Забороняється: використовувати косметику, носити ювелірні вироби; приймати їжу, пити, палити, а також зберігати їжу і особисті ліки; заносити у виробничі приміщення особисті речі. Вхід і вихід, зайві рухи в «чистому» приміщенні суворо обмежені. Переміщення персоналу всередині приміщення повинні здійснюватися в певному порядку залежно від виконуваних виробничих операцій. Забороняється безцільне ходіння по приміщеннях під час роботи. Слід уникати розмов на сторонні теми. Все усне спілкування з людьми, що знаходяться поза виробничими приміщеннями, має відбуватися через телефон, селектор або

інший переговорний пристрій. Персонал не повинен нахилитися над відкритими флаконами / ампулами. Не можна піднімати і використовувати предмети, що впали на підлогу під час роботи. Підготовка персоналу до роботи в приміщеннях класу чистоти В. Підготовка персоналу здійснюється відповідно СОП «Виробництво лікарських засобів. Персонал фармацевтичних підприємств. Основні положення" У вбиральні, розташованій при вході у виробничу будівлю, співробітники знімають верхній одяг і взуття, надягають перехідний одяг і змінне взуття. Потім вони проходять в приміщення підготовки персоналу, яке доцільно розділити лавою з ячейками для взуття в нижній частині. Лава призначена для умовного поділу етапів підготовки персоналу. У першій частині приміщення підготовки персоналу знімає з себе перехідний одяг, змінне взуття та особисті речі, залишаючи нижню білизну, і розміщує знятий одяг в індивідуальних шафах. Потім приймає душ (за необхідності), надягає індивідуальні тапочки і мие руки. Для миття рук потрібно відкрити крани (рекомендується використовувати змішувачі, які приводяться в дію без допомоги рук) і змочити руки теплою водою. Бажано використовувати рідке мило, поміщене в дозатор. Слід налити мило на долоні, ретельно вимити руки до ліктів і потім насухо витерти рушником одноразового або багаторазового використання або висушити за допомогою повітряної сушарки. При виробництві стерильних лікарських препаратів слід використовувати стерильні рушники з матеріалів, які не виділяють ворс. Потім персонал повинен підійти до лави і сісти на неї. Сидячи на лаві, слід зняти тапочки, помістити їх без допомоги рук в індивідуальну комірku лави, перекинути ноги через лаву, повернутися на 180° і взяти з індивідуальної полиці шафи або стелажа пакети з комплектами технологічного одягу, нижньої білизни (якщо використовується) і взуттям. Упаковку, в яку було загорнуто одяг, слід помістити в ємність з кришкою, що відкривається за допомогою ножної педалі. Друга частина кімнати служить для надягання нижньої білизни (якщо використовується), комплекту технологічного одягу і взуття, а також обробки рук розчинами деззасобів. За необхідності слід надягати рукавички. Одяг слід надягати обережно, щоб він не торкався підлоги, стін та інших предметів. Усі деталі комплекту технологічного одягу повинні вдягатися зверху вниз, заправля-

ючи верхню частину під нижню. Взуття (шкіряні тапки) надягають в останню чергу. У приміщенні підготовки персоналу бажано мати дзеркало, щоб людина могла перевірити, чи правильно вона одягнена. Рекомендується, щоб у приміщенні підготовки персоналу була інструкція (СОП) з перевдягання, що детально описує всі необхідні дії, або порядок підготовки персоналу був зображений у вигляді схеми. При виробництві стерильних лікарських засобів вхід до приміщення, особливо класу чистоти В із зоною А, доцільно здійснювати через повітряний шлюз, класу чистоти С – за необхідності. За необхідності вийти з виробничого приміщення персонал проходить ті ж процедури у зворотному порядку, минаючи повітряний шлюз. Зберігання технологічного одягу, якщо він використовується знову при поверненні до виробничого приміщення, повинно забезпечити його мінімальне забруднення. Він може зберігатися на вішалках у шафах, на вішалках у ламінарному потоці стерильного повітря, в пакетах у шафах або на полицях стелажа. При зберіганні одягу можливе використання УФ-опромінення. Після того як надягнуто весь комплект технологічного одягу, персонал проходить в другу умивальну кімнату, де обробляє руки деззасобами. Для обробки рук використовують деззасоби, наприклад, розчин з масовою часткою Септабіка 0,1 % або розчин спирту етилового з об'ємною часткою 70 % та ін.

Підготовка «чистих» приміщень. Підготовка «чистих» приміщень здійснюється відповідно до СОП «Підготовка виробничих приміщень». Підготовка виробничих приміщень класу чистоти В з локальними зонами класу чистоти А ділиться на щоденну і генеральну. У процесі підготовки використовують: серветки з безворсової тканини, капронової тканини із обробленими краями, губки з пінополіуретану. Для прибирання підлоги використовують ганчірки з забитими краями з тканин пакувального і технічного призначення. Для запобігання появі стійких форм мікроорганізмів деззасоби чергуються. Матеріали та інвентар для обробки приміщень маркують, зберігають в спеціально відведеному місці і використовують суворо за призначенням. Підготовка виробничих приміщень при щоденному і генеральному прибиранні. Щоденне прибирання приміщень класу чистоти В з локальними зонами класу чистоти А проводять в кінці кожної зміни вологим спосо-

бом. Поверхні приміщень протирають дезінфікуючим розчином антисептика з додаванням миючого засобу. Обробку проводять із розрахунку визначених норм антисептика на 1 м². Контроль чистоти виробничих приміщень. Контроль мікробної контамінації поверхонь чистих виробничих приміщень проводять згідно з СОП 1 раз на тиждень після обробки приміщень дезрозчинами і 1 раз на зміну в процесі роботи. У виробничих приміщеннях і зонах класів чистоти А і В поверхні приміщень після обробки повинні бути стерильними. У процесі роботи в змивах з поверхонь приміщень допускається не більше 2 колоній неспороутворюючих мікроорганізмів на 2 паралельних чашках Петрі. Контроль мікробної контамінації повітря зон класу чистоти А проводять 1 раз на тиждень перед початком роботи після обробки, 1 раз на зміну в процесі роботи; контроль мікробної контамінації повітря приміщень класу чистоти В проводять 1 раз на тиждень перед початком роботи після обробки, 2 рази на тиждень в процесі роботи згідно з СОП, з використанням пробовідбірника. Допустима кількість життєздатних мікроорганізмів в 1 м³ повітря в зонах класу чистоти А – менше 1, в приміщеннях класу чистоти В – не більше 10. Можливий контроль мікробної контамінації повітря методом седиментації на чашки Петрі. Допустима кількість життєздатних мікроорганізмів за 30 хв. на двох паралельних чашках у зонах класу чистоти А – менше 1, в приміщеннях класу чистоти В – не більше 2. Контроль мікробної контамінації повітря виробничих приміщень класу чистоти D проводять 1 раз на місяць методом седиментації на чашки Петрі, допускається не більше 100 життєздатних мікроорганізмів. Контроль концентрації аерозольних частинок у повітрі проводять за допомогою лічильника аерозольних частинок відповідно до СОП: 2 рази на тиждень у функціонуючому стані зон класу чистоти А, допускається не більше 3500 частинок розміром $\geq 0,5$ мкм, не повинно бути частинок розміром $\geq 5,0$ мкм в 1 м³ повітря; 2 рази в тиждень у функціонуючому стані приміщень класу чистоти В, допускається не більше 350000 частинок розміром $\geq 0,5$ мкм, не більше 2000 частинок розміром $\geq 5,0$ мкм в 1 м³ повітря. Підготовка технологічного обладнання, посуду і допоміжного матеріалу до роботи в «чистих» приміщеннях. Підготовка технологічного обладнання здійснюється згідно з СОП «Підготовка технологічного обладнання». Для забез-

печення належної безперебійної роботи виробничого устаткування регулярно, відповідно до графіків планово-попереджувальних ремонтів (ППР), проводяться огляди і, за необхідності, поточний ремонт обладнання. За результатами ремонту виконується відповідний запис у журналі здачі / приймання обладнання в ремонт і з ремонту, ставиться відмітка у графіку ППР. Графіки ППР розробляються щорічно групою технічного обслуговування і ремонту, затверджуються відповідальною особою підприємства. До початку і після закінчення ремонтних робіт проводиться очистка обладнання. Перед початком робіт з виробництва перевіряють наявність статусних етикеток і записів про стан обладнання в журналах контролю очищення обладнання, наявність протоколів про відсутність слідів попереднього препарату в змивах з устаткування і мікробіологічного контролю. Результати записують у виробничих картах. Підготовка технологічного обладнання складається з мийки і стерилізації знімних частин (вузлів) або обробки внутрішніх і зовнішніх частин (поверхонь) миючими та деззасобами. Підготовка проводиться до або після проведення технологічного процесу. Контроль якості підготовки обладнання проводять відповідно до СОП. Необхідно чергувати деззасоби для запобігання появи стійких форм мікроорганізмів. Дезрозчини повинні бути стерильними. Щоб уникнути росту мікроорганізмів розбавлені розчини слід зберігати обмежений час в чистих щільно закритих ємностях. До частково порожніх ємностей не можна доливати свіжоприготовлені розчини. Як матеріали для підготовки обладнання рекомендується застосовувати поролонові губки, серветки із обробленими краями з капронових або шовкових тканин. Матеріали та інвентар для обробки обладнання необхідно маркувати, зберігати в спеціальному приміщенні та використовувати тільки за призначенням. Після використання матеріали для обробки протягом 2–3 годин знешкоджують замочуванням у розчині перекису водню (масова частка 6 %), розчині хлораміну Б (масова частка 1 %) або в освітленому розчині хлорного вапна (масова частка 5 %). Підготовка технологічного обладнання у виробничих приміщеннях класів чистоти А і В. Частини (вузли) устаткування, які знімаються, що безпосередньо стикаються з лікарськими речовинами або засобами слід зняти, розібрати і ретельно вимити в розчині миючого засобу (масова частка 0,05 %) при

температурі 60 °С, потім кілька разів обполоснути водою очищеною і водою для ін'єкцій, профільтрованою через мембранний фільтр з порами розміром не більше 5,0 мкм. Промивні води рекомендується контролювати на залишкову кількість діючої речовини. Вимиті частини (вузли) слід зібрати на «чистому» столі в ламінарному потоці стерильного повітря (зона А класу чистоти), загорнути, помістити в бікси і передати на стерилізацію. Стерилізацію знімних частин обладнання рекомендується проводити в прохідному автоклаві при температурі 120 ± 1 °С, надмірному тиску 0,11 МПа (1,1 кгс/см²) протягом 45 хвилин, з подальшим підсушуванням при залишковому тиску 0,07 МПа (кгс/см²) не менше 10 хвилин. Внутрішні частини обладнання слід обробляти розчином миючого засобу при температурі 60 °С, потім кілька разів обполоснути водою очищеною і водою для ін'єкцій, профільтрованою через мембранний фільтр з порами розміром не більше 5,0 мкм, і продути профільтрованим стисненим повітрям. Стерилізацію нерозбірних ділянок технологічного обладнання рекомендується здійснювати гострим паром при температурі 120 ± 1 °С протягом 60 хв. За необхідності внутрішні поверхні протирати серветкою, змоченою спиртом етиловим (об'ємна частка 70 %). Зовнішні поверхні обладнання слід обробляти відповідно до СОП із використанням миючих і деззасобів. Контроль якості підготовки обладнання слід проводити відповідно до СОП. Результати контролю фіксують у протоколі кількісного визначення діючої речовини в змивах обладнання. Фахівець ВКЯ відбирає пробу для аналізу мікробної контамінації обладнання 1 раз на тиждень під час виробничого процесу (зовнішні поверхні) і 1 раз на 2 тижні до початку виробничого процесу після проведення очищення (генерального прибирання та / або обробки деззасобами). Результати мікробіологічних досліджень, оформлені у вигляді протоколів, підшивають в папку «Протоколи мікробіологічного контролю обладнання». Копію протоколу передають на виробництво.

5 ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ

Валідація (Validation) – експертна оцінка і надання документально оформлених доказів у відповідності з принципами GMP, які з високим ступенем достовірності підтверджують, що будь-які методики, процеси, обладнання, продукція (сировина, матеріали, проміжна або готова продукція та ін.), дії або системи дійсно відповідають своєму призначенню і встановленим вимогам, а їх використання приводить до необхідних результатів та забезпечує їх відтворення [21].

Валідація сама по собі не поліпшує якості продукції. Її результати можуть або підвищити ступінь гарантії якості, або вказати на необхідність вдосконалення умов виробництва.

Кожне підприємство-виробник повинно визначити, яка робота з валідації необхідна для доказу того, що у його конкретному випадку усі критичні умови/параметри, що використовуються при виробництві лікарських засобів, знаходяться під контролем [32].

Валідації підлягають:

- технологічні процеси;
- аналітичні методи;
- процеси очистки обладнання, комунікацій та ін.;
- процеси санітарної обробки приміщень та ін.;
- технологічне та лабораторне обладнання;
- інженерні системи, які безпосередньо впливають на якість напівпродукту та готового продукту (забезпечення чистим повітрям, водою, парою, інертним газом, стислим повітрям та ін.);
- «чисті» приміщення і зони, «холодні» кімнати та ін.;
- комп'ютерні системи, які пов'язані з процесом і контролем виробництва.

Валідації не підлягають:

- обладнання, яке не впливає на якість напівпродукту та/або готового продукту;
- інженерні системи, які безпосередньо не впливають на якість продукту, але

забезпечують стабільність процесу виробництва (системи енергозабезпечення, паро- й водозабезпечення та ін.);

- загальні конструктивні елементи будівель та приміщень;
- допоміжні комп'ютерні системи, які безпосередньо не пов'язані з процесом виробництва [39].

Валідація потребує ретельної підготовки та планування різних етапів і стадій. Окрім того, уся робота повинна виконуватися у певній послідовності у відповідності з діючими нормативними та технічними документами. Для планування валідації використовується наступна документація:

- проектна документація, розроблена у встановленому порядку;
- приймально-здавальна документація, що підтверджує завершення будівельно монтажних та пусконаладжувальних робіт;
- регламенти, фармакопейні статті, СОПи, виробничі інструкції, специфікації та сертифікати відповідності (сировина, матеріали, обладнання, конструкції, засоби виміру та ін.).

Обов'язковим елементом планування є розробка форм валідаційних протоколів, звітів, методик. Основним документом планування валідації є валідаційний мастер-план (ВМП). ВМП повинен коригуватися за результатами контролю за змінами на діючому виробництві.

Валідаційний план включає у себе наступні положення, документи, інформацію:

1. Цілі та завдання валідації (політика підприємства у відношенні проведення валідації).
2. Розподіл відповідальності за проведення валідації/кваліфікації, написання та затвердження валідаційних протоколів та ін.,
3. Терміни та визначення.
4. Нормативні посилання.
5. Організаційна структура (сценарій) валідації, включаючи:
 - 5.1. Вид, стадії та етапи валідації/кваліфікації.

5.2. Місце і час проведення робіт. Сторонні організації та/або експерти, що залучаються.

5.3. Форми валідаційних протоколів, звітів, зведених таблиць та ін.

5.4. Калібровка/перевірка засобів виміру.

5.5. Перелік робіт з валідації процесів і кваліфікація умов виробництва (технологічне та лабораторне обладнання, інженерні системи, «чисті» приміщення та ін.). При цьому обґрунтовується виключення окремих об'єктів/процедур валідації.

5.6. Вимоги до персоналу, що бере участь у проведенні валідації.

5.7. Умови періодичного корегування валідаційного плану.

6. Опис підприємства, виробництва/дільниці, процесу, обладнання, інженерних систем, продукту та ін. (у т.ч. даються посилання на інші документи).

7. Перелік методик проведення випробувань (вимірів, відбору проб та ін). Критерії оцінки результатів, критичні умови/параметр.

8. Графік проведення робіт рекомендується оформити у вигляді таблиці з вказівкою: найменування об'єкту валідації/кваліфікації, стадії/етапів, валідаторів, відповідальних за погодження/затвердження протоколів, часу і місця, ідентифікації СОПів, вартості і тому подібне.

9. Необхідні додатки (креслення, схеми та ін.) [39].

Супутня валідація. Проводиться під час серійного виробництва, якщо воно не було валідовано раніше. Під час супутньої валідації обов'язкове проведення всіх стадій кваліфікації (DQ, IQ, OQ, PQ) та валідації процесів та аналітичних методів.

Зміст валідаційного протоколу

Валідаційні протоколи включають в себе наступні положення, інформацію, документи:

1. Об'єкт валідації/кваліфікації та його ідентифікація, дата (період) та місце проведення.

2. Вид, стадія та етап валідації/кваліфікації.

3. Ідентифікація валідаторів (П.І.П., посада, підпис, дата), відомості про залучені організації або експертів.

4. Розподіл відповідальності за підготовку, погодження, затвердження та зберігання протоколів.

5. Терміни та визначення.

6. Процедури та методи валідації/кваліфікації (відповідно з об'єктом).

7. Критерії оцінки умов параметрів.

8. Нормативна документація (ГОСТи, ОСТи, регламенти, МУ та ін.).

9. Відомості про калібровку/півірку засобів вимірювання, що використовуються при проведенні кваліфікації та валідації.

10. Відомості про калібровку/півірку засобів вимірювання (прилади, датчики та ін.), що встановлені в обладнанні, інженерних системах, приміщеннях та ін..

11. Результати перевірки та оцінки тестів (випробувань, вимірювань, відбору проб та ін.).

12. Виявлення відхилень/змін та засоби їхнього корегування.

13. Коментарі та рекомендації (у т.ч. за строками проведення повторної планової валідації/кваліфікації).

14. Висновок за результатами валідації/кваліфікації.

Примітка: при розробці та оформленні валідаційних протоколів необхідно мати на увазі наступне:

- структура валідаційних протоколів повинна бути уніфікована, так як приведений вище рекомендований зміст відноситься до всіх валідаційних протоколів (DQ, IQ, OQ, PQ та PV).

- Результати проведення стадій кваліфікації та валідації процесів повинні оформлюватися під час проведення робіт, цьому форми протоколів, що підлягають заповненню, необхідно розробити раніше.

- На кожній сторінці валідаційного протоколу рекомендується приводити стислу інформацію у вигляді колонтитулу (назва підприємства, найменування протоколу, етап/вид/стадія, код протоколу, нумерація сторінок).

Зміст звіту про проведення валідації

Зміст про проведення валідації включає наступні положення, інформацію, документи:

- 1.Об'єкт валідації та його ідентифікація, дата (період) та місце проведення.
- 2.Мета та вид валідації.
- 3.Ідентифікація валідаторів (П.І.П., посада, підпис, дата).
- 4.Вихідна інформація:

Загальна характеристика об'єкту, що включає критичні параметри.

Перелік документації (регламенти, фармстатті, проектна документація, інструкції, специфікації, сертифікати, паспорти та ін.).

Перелік методик проведення випробувань (вимірювання, відбору проб та ін.) та критеріїв оцінки результатів.

Відомості про залучені організації або експертів.

- 5.Відомості про калібровку/півірку:

Засоби вимірювання (прилади, датчики, ваги та ін.), що встановлені в обладнанні, інженерних системах, приміщеннях та ін.

Засоби вимірювання, що використовуються під час проведення валідації/кваліфікації.

- 6.Документи:

Валідаційні протоколи всіх стадій кваліфікації (DQ, IQ, OQ, PQ) та валідації процесів (PV), або посилання на них з вказівкою місця зберігання.

Протоколи (звіти та ін.) з даними та результатами випробувань, відбору проб та ін.

- 7.Аналіз отриманих результатів, у т.ч. з:

Перевірки критичних умов та параметрів.

Виявлених відхилень (змін), що вимагають дій з корегування.

- 8.Висновок за результатами валідації.

- 9.Строк проведення повторної планової валідації.

Відповідальний за проведення досліджень валідаційних робіт, розробку валідаційних планів, протоколів та звітів є інженер з валідації.

Узгоджує валідаційні документи начальник виробництва, ВКЯ та ВЗЯ.
Затверджує валідаційні документи начальник відділу з валідації (керівник групи).

На фармацевтичному підприємстві повинен бути визначений співробітник, відповідальний за проведення валідації, який формує робочу групу і призначає її керівника. Керівник робочої групи складає план проведення валідації з максимальним урахуванням накопиченої раніше інформації. План повинен бути погоджений усіма зацікавленими підрозділами (проектні, конструкторські, науково-дослідні, виробничі, з контролю за якістю) та затверджено співробітником, відповідальним за проведення валідації. На підставі отриманих результатів керівник робочої групи складає звіт про проведення валідації.

Валідація технологічних процесів є одним з найважливіших елементів системи забезпечення якості при виробництві лікарських засобів і фармацевтичних активних субстанцій .[1]

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка хх/хх
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Стадія 1 Підготовка сировини

РОЗРАХУНОК ЗАВАНТАЖЕННЯ

Майстру зміни виконати розрахунок завантаження і видати завдання для зважування.

Найменування сировини на серію	Вміст основної речовини, % мас.		Розраховано			
	Реглам.	Фактич.	Регламент		Фактично	
			Технічна маса, кг	100 %	Технічна маса, кг	100 %
меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти*	100,0		5,908		5,908	
меглюмін	100,0		0,5903		0,5903	
поліетиленгліколь 300	100,0		2,2704		2,2704	

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

Продовження Стадія 1 Підготовка сировини

ЗВАЖУВАННЯ СИРОВИНИ

Процес проводити у приміщенні № 311 «Приміщення підготовки сировини»

Зважування та завантаження речовин проводити обережно, запобігаючи пилеутворенню.

Найменування сировини	Зважити, кг		Обладнання	Прізвище Підпис виконавця
	Регламент (втрата)	Фактично		
меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти*	5,908	5,908	КП 1	
меглюмін	0,5903	0,5903	КП 2	
поліетиленгліколь 300	2,2704	2,2704	КП 1	

Зважування перевірів майстер _____ / _____ / Дата _____

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

Стадія 2 Мийка, сушка і стерилізація ампул

Процес проводити у приміщенні № 314 «Приміщення мийки ампул».

Початок роботи (дата, час, зміна _____)				
Порядок виконання робіт	Індекс обладнання за схемою	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Завантажено ампул на стадію		101200 шт	101200 шт	
Апаратчику встановити на дисплеї параметри мийки, сушки та стерилізації ампул: - температура води очищеної; - температура води для ін'єкцій - швидкість мийки - ультравук - температура стерилізації	ГФ-9	50 ⁰ С 85 ⁰ С 400 амп/хв 192 Дцб 360 ⁰ С		
Майстер цеха або контролер контролюють воду очищену та воду для ін'єкцій на відсутність механічних включень		відсутні		
Отримано ампул на стадії		не менше 1011975шт	1011975 шт	
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)				

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

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка хх/хх
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в ампл.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

Стадія 3 Приготування розчину

Процес проводити у приміщенні № 313 «Приміщення приготування розчинів».

Початок роботи (дата, час, зміна _____)				
Порядок виконання робіт	Індекс обладнання за схемою	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Набрати води для ін'єкцій в Р- 5(60 ⁰ С)	Р-5	50 л		
Завантажити поліетиленгліколь 300	Р-5	2,2704 кг	2,2704 кг	
Час перемішування	Р-5	20 хв		
Завантажити в Р-5 меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти	Р-5	5,908 кг	5,908 кг	
Час перемішування	Р-5	10 хв		
Охолодити	Р-5	25 ⁰ С		
Завантажити у реактор Р-5 : меглюмін	Р-5	0,5903		
Час переішування	Р-5	10 хв		
Доводять об'єм водою для ін'єкцій	Р-5			
Перемішують	Р-5	15 хв		
Лаборанту ВКЯ відібрати 100 мл розчину для аналізу в лабораторію, для контролю: -рН Кількісне визначення: - меглюмінова сіль альфа-ліпоєвої кислоти - меглюмін		3-4		
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)				

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

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в ампл.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

Стадія 4 Фільтрація розчину

Процес проводити у приміщенні № 313 «Приміщення приготування розчинів».

Початок роботи (дата, час, зміна _____)				
Порядок виконання робіт	Індекс обладнання за схемою	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Апаратчику встановити фільтри Domnick Hunter у систему с діаметром пор: 0,45 мкм 0,2 мкм		№ фільтра _____ № фільтра _____	№ фільтра _____ № фільтра _____	
Подати азот (0,5-3,5 Bar)	P-5	1,5 Bar	_____	
Кількість отриманого розчину	3 8	101,1 л	_____ л	
Контролеру цеху відібрати 100 мл розчину та перевірити на відсутність механічних включень	3 8	відсутні	_____	
Перевірити фільтри на цілісність	3 8		Так ☐ Ні ☐	
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)				

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

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка xx/xx
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в ампл.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

Стадія 5 Наповнення ампул розчином і запайки ампул

Процес проводити у приміщенні № 318 «Приміщення наповнення та запайки ампул».

Початок роботи (дата, час, зміна _____)				
Порядок виконання робіт	Індекс обладнання за схемою	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Зі стадії 2 отримано ампул		Не менше 101742 шт	101742 шт	
Наповнювач ампул перевіряє тиск подачі: -Кисню -Азота -Газу природнього	ГФ-11			
Наповнювач ампул задає на панелі задач: -об'єм наповнення - швидкість наповнення	ГФ-11	5,3 мл 400 амп/хв		
Об'єм наповнювання (три рази в зміну – ВКЯ)		5,2-5,35 мл		
Отримано на стадії		Не менше 101371 шт	101371 шт	
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)				

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

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка хх/хх
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в ампл.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

Стадія 6 Контроль ампул на механічні включення та інші види браку.

Перевірка запаяних ампул на герметичність.

Процес проводити у приміщенні № 304 «Приміщення контролю ампул».

Початок роботи (дата, час, зміна _____)				
Порядок виконання робіт	Індекс обладнання за схемою	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Зі стадії 5 отримано		Не менше 101371 шт	101371 шт	
Апаратчик задає параметри контролю ампул	ГФ-12			
Отримано а стадії ампул		Не менше 101058 шт	101058 шт	
Викликати лаборанта для відбору проб готових ампул на контроль в ВКЯ згідно СОП «Порядок відбору проб ампул» Пробу відібрав _____ у кількості _____ (П.І.Б., підпис) Протокол аналізу № _____ від _____ (додається до ПВС)				
Ампули придатні до фасування		Так ☐ Ні ☐	Підпис майстра	
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)				

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

Стадія 7 Маркіровка ампул з розчином.

Процес проводити у приміщенні № 308 «Приміщення маркіровки ампул».

Початок роботи (дата, час, зміна _____)				
Порядок виконання робіт	Індекс обладнання за схемою	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Зі стадії 6 отримано		Не менше 101058 шт	101058 шт	
Отримано зі складу етикетки самоклійки				
Контроль етикетки- ВКЯ				
Апаратчик задає параметри етикетки: -швидкість	ГФ-13			
Отримано на стадії		Не менше 100466 шт	100466 шт	
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)				

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка хх/хх
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

Стадія 8 Упаковка ампул в блістер. Упаковка блістера в коробки.

Процес проводити у приміщенні № 309 «Приміщення фасовки та упаковки ампул».

Початок роботи (дата, час, зміна _____)				
Порядок виконання робіт	Індекс обладнання за схемою	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Зі стадії 7 отримано маркированих ампул		Не менше 100466шт	100466 шт	
Отримано зі складу: -ПВХ -фальга алюмінієва -інструкція -пачки				
Апаратник задає параметри упаковки: -швидкість -температура запайки фальги алюмінієвой	ГФ-14			
Лаборант ВКЯ контролює комплектність коробки.				
Отримано на стадії упакowanych ампул		Не менше 1002265 шт	102265 шт	
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)				

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

АТ «Лекхім-Харків»	ДПУ 64-31437750-401-2022	Сторінка хх/хх
Цех ІЛЗ	Діаліпон розчин д/інф. 3 % по 20 мл в амп.	Код препарату : 454
Ділянка ІЛЗ	Розмір серії: 1000 уп	Номер серії: 45678

Стадія 9 Упаковка пачек в гофро-ящик

Процес проводити у приміщенні № 309 «Приміщення фасовки та упаковки ампул».

Початок роботи (дата, час, зміна _____)				
Порядок виконання робіт	Індекс обладнання за схемою	Регламент	Фактично	Прізвище Підпис виконавця
Зі стадії 8 отримано ампул в блістері		Не менше 100065 шт	100065 шт	
Отримано зі складу: Гофро-ящика		102	102	
Апаратник задає параметри упаковки пачек в гофро-ящик -швидкість	ГФ-14			
Лаборант ВКЯ контролює комплектність гофро-ящика				
Отримано на стадії гофро-ящиків		Не менше 100 шт	100 шт	
Закінчення роботи (дата, час, зміна _____)				

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

ВИСНОВОК

Проведено дослідження ринку препаратів, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси для лікування коронарного атеросклерозу, гепатиту А, хронічного гепатиту, цирозу печінки, діабетичну поліневропатію, різні інтоксикації, парестезії при діабетичній полінейропатії.

Вивчено технологію одержання препарату та апаратурне оснащення для виробництва.

Проведені необхідні розрахунки матеріального балансу, технологічних витрат, основного і допоміжного устаткування для виробництва серії продукції.

Устаткування розміщене послідовно по ходу технологічного процесу, зручно обслуговується і повністю виключається перехресна контамінація.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. . <https://www.pharmencyclopedia.com.ua>
2. Ahre B., Schweizer A., Dejager S., Villhauer E. B., Dunning B.E., Foley J.E. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011, Sept., Vol. 13 No. 9, p. 775-783
3. Alvarez C., Nunez I ., Torrado J.J., Gordon J., Potthast H., Garcia-Arieta A. Investigation on the possibility of biowaivers for ibuprofen. J Pharm Sei. – 2011. – Vol. 100. №. 6. – P. 2343-2349.
4. BPh <http://nbscience.com/british-pharmacopoeia-2014>
5. Diabetes Drugs and Medication in Development <https://www.diabetes.co.uk/research/diabetes-drugs-in-development.html>
6. Drugs.com // Ferric Oxide Red // <https://www.drugs.com/inactive/ferric-oxide-red-382.html>
7. Eudragit functional polymers for oral solid dosage forms // Evonik Leading Beyond Chemistry // <https://healthcare.evonik.com/en/drugdelivery/oral-drug-delivery/oral-excipients/eudragit-portfolio>
8. European Pharmacopoeia. - 7-ed. - Electronic version. - 3357 p.
9. Formulation and in vitro evaluation of Eudragit S-100 coated naproxen matrix tablets for colon-targeted drug delivery system // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3645356/>
10. KYRON T-314® Polacrilin Potassium // Corel Pharma Chem // <https://www.corelpharmachem.com/products/kyron-t-314/>
11. Natinal Institutes of Health // National Library of Medicine // National Centre for Biotechnology Information // EU Food Improvement Agents // SODIUM CARBOXY MTHYL CELLULOSE, CARBOXY MTHYL CELLULOSE, CELLULOSE GUM // <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32012R0231>
12. Tabletki.ua [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tabletki.ua>.
13. Александров А.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Шацкая О.А., Дроздо-

- ва Е.Н. Тиазолидиндионы: долгая дорога в клинику // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 6. – С. 57-63
14. Аптечний ринок України за підсумками 2018. // Тижневик Аптека. - 2019. - № 5 (926).
 15. ВБН А.22 – ГНД 08.001.98. Склад, порядок розроблення, погодження та затвердження проектної документації для будівництва об'єктів виробництва лікарських засобів та виробів одноразового використання. – К.: Держкоммедбіопром, 1998.
 16. Верховна Рада України. Закон України «Про Лікарські засоби». Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1996, № 22, ст. 86)
<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
 17. Вимоги до виконання кваліфікаційної роботи: Методичні рекомендації для здобувачів вищої освіти, що навчаються за освітньою програмою «Технології фармацевтичних препаратів» / Є.В. Гладух, О.С. Кухтенко, В.І. Чуєшов, А.А. та ін. Х.: НФаУ, 2021. 110 с.
 18. Виробництво ліків, виробництво лікарських препаратів та фармацевтичне виробництво// Допоміжні речовини у виробництві ліків – 2//
<https://www.apteka.ua/article/320536>
 19. ГНД 07.006.98. Загальні вимоги до чистих кімнат (приміщень). – К.: Держкоммедбіопром, 1998.
 20. ГНД 09-001-98 Регламенти виробництва лікарських засобів.
 21. ГОСТ 2. 105 – 95 ЕСКД. Общие требования к текстовым документам.
 22. Державна Фармакопея України. - [1-е вид.] - Х. : РІРЕГ, - 2001. - 556 с.
 23. Державна Фармакопея України. Доповнення 2. - Х. : РІРЕГ, 2008. - 603 с.
 24. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua>.
 25. Джузеппе Д., Сібїлла А., Тереза С. Комбінація фіксованих доз піоглітазону та метформіну при цукровому діабеті 2 типу: науково обґрунтований огляд його місця в терапії, кафедра внутрішньої медицини та терапії, Університет Павії, Італія. 2007:189-198.
 26. Ефективність ранньої комбінованої терапії метформіном і піоглітазоном хво-

- рих на цукровий діабет 2го типу / В. І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал 2 (42) 2012
27. Компендиум. Лекарственные препараты [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>.
 28. Ляпунов Н. А., Соловьев А. С, Стецов В. В. и др. Стандартизация фармацевтической продукции – основа развития фармацевтического сектора Украины // Еженедельник Аптека. – 2012. – № 826 (4).
 29. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: РИА Новая волна, Изд. Умеренков, 2007. – 1206 с.
 30. МВ 64У-1-97 «Виробництво лікарських засобів. Належні правила та контроль якості».
 31. Методики контролю наявності механічних включень в ін'єкційних розчинах./В.Г.Доля//Фармаком. - №1 – 2002. – с. 62-64.
 32. Механические включения в лекарственных средствах для парентерального применения. Сообщение 1. Нормирование содержания механических включений в лекарственных средствах для парентерального применения (обзор)/Е.В.Моисеева, С.А.Валевко, С.В.Шилова//Химико-фармацевтический журнал. Т.35, №12 – 2012. – с. 34-36.
 33. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой.- К.: МОРИОН, 2001.-472с.
 34. Насонова Т. І. Корекція клініко-метаболических порушень у хворих із цереброваскулярними захворюваннями на тлі метаболічного синдрому / Т. І. Насонова // Ендокринологія. - 2015. - Т. 20, № 4. - С. 677-688.
 35. Настанова 42-01-2001. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.
 36. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К.: Моріон, 2010. – 238 с.
 37. НПАОП 24.4 – 7.11 – 83. Технологічний процес виробництва ГЛЗ. Виробництво ін'єкційний розчинів в ампулах. Вимоги безпеки.

38. Огарева О.С., Зилов А.В. Пиоглитазон в клинической практике – оценка эффективности и безопасности // Лечащий врач. – Выпуск 2012, № 11.
39. Правила производства лекарственных средств – GMP Европейского сообщества (GMP EC). М., 1998. – 116 с.
40. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл. – (Серія “Національний підручник”).
41. СТ-Н 42-3.0:2011. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – К.: МОЗ Україна, 2011. – 42 с.
42. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика / А. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – К.: МОЗ України. – 2013. – С. 6-163.
43. СТП 00481212-03-01-2004 «Санитарная подготовка производственных помещений».
44. СТП 00481212-03-02-2004 «Гигиенические требования к персоналу и использованию специальной одежды».
45. Технический регламент на производство ЛС (растворов для инъекций) на участке №4 (ТхР 64-00481212-08-02).
46. Тиазолидиндионы: «герои нашего времени». Александров А.А., Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н. и др. // Лечащий врач. – Выпуск 2012, №
47. Тронько Н.Д., Науменко В.Г. Принципы рациональной терапии сахарного диабета 2-типа. Методические рекомендации // Киев – 2015. – 32 с.
48. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. та ін. / Видання 2-е – Вінниця: Нова Книга, 2011. – 784 с.

ДОДАТКИ



Міністерство
охорони здоров'я
України

Національний
фармацевтичний
університет

ДИПЛОМ I СТУПЕНЯ

нагороджується

**ТАТАРІНОВА
Анастасія**

у секційному засіданні студентського
наукового товариства кафедри
технологій фармацевтичних
препаратів

IV Всеукраїнська науково-практична
конференція з міжнародною участю

YOUTH PHARMACY SCIENCE

Ректор НФаУ,
д. фарм. н., проф



Алла КОТВИЦЬКА

6-7 грудня, 2023 р.,
м. Харків, Україна



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

Анастасії ТАТАРІНОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Організація виробництва «Діаліпон» розчину для ін'єкцій 3% по 20 мл №5 в ампулах на АТ «Лекхім» м. Харків
керівник кваліфікаційної роботи: Ніна НІКОЛАЙЧУК, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «16» жовтня 2023 року № 229.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: січень 2024 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: дослідження технології з метою організації виробництва розчину для інфузій в ампулах на базі підприємства з використанням існуючого обладнання. Розширення номенклатури препаратів.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідація та контроль якості готової продукції, опис технологічного процесу, висновок.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 12, рисунків – 4, схем – 2.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	вересень 2023 р.	вересень 2023 р.
2	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	жовтень 2023 р.	жовтень 2023 р.
3	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	листопад 2023	листопад 2023
4	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	листопад 2023	листопад 2023
5	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	грудень 2023 р.	грудень 2023 р.
6	Ніна НІКОЛАЙЧУК, доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів	грудень 2023 р.	грудень 2023 р.

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. Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів, напівпродуктів.	вересень 2023 р.	виконано
2	Опис технологічного процесу виробництва.	жовтень 2023 р.	виконано
3	Розробка схем технологічного процесу виробництва. Технологічні розрахунки, вибір і розрахунки обладнання, розробка апаратурної схеми виробництва та специфікації обладнання.	листопад 2023	виконано
4	Контроль якості виробництва.	листопад 2023	виконано
5	Оформлення роботи. Рецензування роботи.	грудень 2023 р.	виконано
6	Здача дипломного проекту до ДЕК	січень 2024 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

_____ Анастасія ТАТАРІНОВА

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ніна НІКОЛАЙЧУК

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 6 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Технології фармацевтичних препаратів, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 5 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
Татарінова Анастасія Сергіївна	Організація виробництва «Діаліпон» розчину для ін'єкцій 3% по 20 мл №5 в ампулах на АТ «Лекхім» м. Харків	The organization of the production of "Dialipon" injection solution 3% of 20 ml No. 5 in ampoules at JSC "Lekhim" in Kharkiv	к.фарм.н., доцент закладу вищої освіти кафедри технологій фармацевтичних препаратів Ніколайчук Н.О.	к.фарм.н., професор закладу вищої освіти, завідувач кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ Шпичак О.С.

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**

№ 125433 від « 10 » січня 2024 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Татарінової Анастасії Сергіївни, 6 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Організація виробництва «Діаліпон» розчину для ін'єкцій 3% по 20 мл №5 в ампулах на АТ «Лекхім» м. Харків / The organization of the production of "Dialipon" injection solution 3% of 20 ml No. 5 in ampoules at JSC "Lekhim" in Kharkiv», 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

4%

10%

ВІДГУК

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

Анастасії ТАТАРІНОВОЇ

на тему: «Організація виробництва «Діаліпон» розчину для ін'єкцій 3% по 20 мл №5 в ампулах на АТ «Лекхім» м. Харків»

Актуальність теми. Головними причинами, що викликають гостру церебральну недостатність (ГЦН), є важка черепномозкова травма (ЧМТ) і гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Це дуже поширена і важка патологія, яка супроводжується високою летальністю і вимагає негайного проведення комплексу екстрених заходів. Усе це обґрунтовує необхідність пошуку нових методів лікування. До методів вторинної церебропротекції відносять препарати, що покращують енергетичний обмін клітин, мають метаболічну, трофічну, антиоксидантну і антигіпоксантичну дію. До таких сполук відноситься альфа-ліпоєва кислота, яка є коензимом в процесі окислювального декарбоксилювання альфа-кетокислот і відіграє важливу роль в енергетичному обміні клітини. Альфа-ліпоєвій кислоті властиві антиоксидантні і антигіпоксичні властивості, вона також здатна відновлювати інші антиоксиданти. Тому виробництво препарату Діаліпон являється досить актуальним.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Дослідили можливість розширення номенклатури препаратів провели дослідження, орієнтовані на виробництво твердих лікарських засобів, та визначення технологічних параметрів.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота оформлена у відповідності до вимог ПОЛ «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у НФаУ» ПОЛ А2.2-32-025 від 26.08.2021 р. Результати експериментів статистично оброблені та представлені у роботі у вигляді таблиць та рисунків.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Анастасії ТАТАРІНОВОЇ відповідає всім вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник

Ніна НІКОЛАЙЧУК

«11» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

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

Анастасії ТАТАРІНОВОЇ

**на тему: «Організація виробництва «Діаліпон» розчину для ін'єкцій 3% по 20
мл №5 в ампулах на АТ «Лекхім» м. Харків»**

Актуальність теми. Діабетична нейропатія (ДН) вважається частим ускладненням цукрового діабету (ЦД), частота її корелює з тривалістю захворювання. Статистичні дані про поширеність ДН перебувають в межах від 10 до 100%, що пов'язано з відсутністю чітких діагностичних критеріїв цієї патології. У зв'язку з цим лікування ДН становить досить складне завдання. Застосування судинорозширювальних, знеболювальних, протисудомних засобів і вітамінотерапії дає незначний ефект.

Теоретичний рівень роботи. Для розширення ринку препаратів провели дослідження, орієнтовані на виробництво інфузійних лікарських препаратів.

Обґрунтовано технологію виробництва та проведено необхідні розрахунки.

Пропозиції автора з теми дослідження. Досліджено властивості допоміжних речовин у виробництві ІЛФ, умови виготовлення та обладнання.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. дослідження, орієнтовані на виробництво готової продукції для розширення ринку препаратів що впливають на систему травлення та метаболічні процеси та визначення їх технологічних параметрів;

Недоліки роботи. Слід зауважити, що у тексті зустрічаються граматичні помилки та невдалі вирази.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Анастасії ТАТАРІНОВОЇ за результатами досліджень і виконаному об'ємі може бути представлена до захисту до Екзаменаційної комісії НФаУ.

Рецензент

проф. Олег ШПИЧАК

«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 «Діаліпон» розчину для ін'єкцій 3% по 20 мл №5 в ампулах на АТ «Лекхім» м. Харків

здобувача вищої освіти випускного курсу ТФПм18(5,5з)-01а групи НФаУ 2024 року випуску Анастасії ТАТАРІНОВОЇ

(ім'я, прізвище)

Науковий (-ві) керівник (-ки) к.фарм.н., доц. Ніна НІКОЛАЙЧУК

Рецензент завідувач кафедри промислової фармації та економіки ІПКСФ, д.ф.н., професор Олег ШПИЧАК

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти 6 курсу ТФПс18(5,5з)-01а групи Анастасії ТАТАРІНОВОЇ

(ім'я, прізвище)

на тему «Організація виробництва «Діаліпон» розчину для ін'єкцій 3% по 20 мл №5 в ампулах на АТ «Лекхім» м. Харків»

Голова

завідувач кафедри,
доктор фарм. наук, проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доцент

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувач вищої освіти **Анастасія ТАТАРІНОВА** 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 «Діаліпон» розчину для ін'єкцій 3% по 20 мл №5 в ампулах на АТ «Лекхім» м. Харків»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анастасія ТАТАРІНОВА в процесі роботи провела літературний пошук щодо ринку препаратів що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Досліджено технологію приготування препаратів ПЛЗ. Здобувач вищої освіти Анастасія ТАТАРІНОВА допускається до захисту кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ніна НІКОЛАЙЧУК

«11» грудня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Анастасія ТАТАРІНОВА 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

« 9 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Анна ДРОЗДОВА /