

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ
«ІНОЗИН» НА ПрАТ «ЛЕКХІМ-ХАРКІВ», М. ХАРКІВ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи ТФПм19(5,5з)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Володимир КЛІЩ

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
промислової технології ліків та косметичних засобів,
к.фарм.н., доцент Євген БЕЗРУКАВИЙ

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри аптечної
технології ліків, к.фарм.н., доцент Михайло МАРЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

Обґрунтовано доцільність і можливість упровадження у виробництво розчину для ін'єкцій «Інозин» в умовах ПрАТ «Лекхім-Харків». Проведено аналіз технології, розрахунок і підбір основного та допоміжного обладнання, розрахунок матеріального балансу. Наведено технологічну і апаратурну схеми виробництва, план виробничих приміщень та заходи забезпечення якості.

Робота складається з наступних частин: вступ, аналітичний огляд, технологічні розрахунки, виробнича рецептура, характеристика виробничої ділянки, валідація та контроль якості готової продукції, опис технологічного процесу, перелік використаних літературних джерел, загальний обсяг роботи 77 сторінок, містить 8 таблиць, 4 рисунки, 31 джерело літератури, 1 додаток.

Ключові слова: інозин, розчин, стерильність, вимоги GMP.

ANNOTATION

The feasibility and possibility of implementing the production of the injectable solution "Inosine" under the conditions of PJSC «Lekhim-Kharkiv» have been substantiated. The study includes an analysis of technology, calculation and selection of primary and auxiliary equipment, and material balance calculations. Technological and equipment diagrams, a layout of production facilities, and quality assurance measures have been provided.

The work consists of the following sections: introduction, analytical review, technological calculations, manufacturing formula, description of the production site, validation and quality control of the finished product, description of the technological process, and a list of references. The total volume is 77 pages, including 8 tables, 4 figures, and 31 references, 1 application.

Keywords: inosine, solution, sterility, GMP requirements.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД.....	7
2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ.....	20
2.1. Розрахунок матеріального балансу серії	20
2.2. Визначення і розрахунок обладнання.....	21
2.3. Розрахунок електроенергії, води, пари, інертного газу	40
2.4. Характеристика основного апарату	44
3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	48
3.1. Характеристика готової продукції	48
3.2. Схема виробництва	49
3.3. Короткий опис технології одержання препарату	51
3.4. Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва....	52
3.5. Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу	55
3.6. Контроль сировини, яка використовується у виробництві	56
3.7. Підготовка приміщень до роботи.....	57
3.8. Підготовка обладнання та очищення обладнання після роботи ...	58
4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ.....	61
5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ	64
6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	68
ВИСНОВОК.....	76
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	78
ДОДАТКИ.....	82

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота;
ВКЯ – відділ контролю якості;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДВД – досьє виробничої ділянки;
ДФУ – державна фармакопея України;
ІЛФ – ін'єкційна лікарська форма;
ІІ – інструкції з пакування;
МБК – мікробіологічний контроль;
НД – нормативний документ;
ПВС – протокол виготовлення серії;
ППС – протокол пакування серії;
ПрАТ – приватне акціонерне товариство;
СОП – стандартна операційна процедура;
ТІ – технологічна інструкція;
ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю;
АISI – American iron and steel institute;
EMA – European medicines agency;
FDA – food and drug administration;
GMP – good manufacturing practices;
RABS – restricted access barrier systems.

ВСТУП

Сучасний фармацевтичний ринок України характеризується динамічним розвитком виробництва лікарських засобів, орієнтованих на задоволення потреб системи охорони здоров'я та споживачів щодо безпеки, ефективності та якості продукції. Особливого значення набуває розвиток внутрішнього виробництва ін'єкційних лікарських форм, оскільки вони є невід'ємною складовою лікарського забезпечення в стаціонарах та клініках, забезпечуючи швидке надходження активних речовин у системний кровотік та відповідний терапевтичний ефект. Одним із таких препаратів є розчин для ін'єкцій «Інозин», який використовується з метою нормалізації метаболічних процесів в організмі, покращення енергозабезпечення клітин, підтримання функціональної активності серцевого м'яза та інших життєво важливих органів.

ПрАТ «Лекхім-Харків» (м. Харків) є одним із провідних вітчизняних фармацевтичних підприємств, що спеціалізується на виробництві широкого спектра лікарських засобів, включаючи ін'єкційні форми. Завод має відповідну матеріально-технічну базу, кваліфікований персонал, а також впроваджені елементи належної виробничої практики (GMP), що дозволяє організувати випуск продукції, яка відповідає міжнародним стандартам якості. Наявність сертифікованого обладнання, виробничих дільниць із сучасними системами вентиляції та кондиціонування повітря, фільтраційно-стерилізаційними лініями, а також упроваджена система забезпечення якості створюють оптимальні умови для організації виробництва розчину для ін'єкцій «Інозин».

Організація виробництва препарату «Інозин» на ПрАТ «Лекхім-Харків» сприятиме розширенню асортименту вітчизняних лікарських засобів, зниженню залежності від імпорتنих поставок та зміцненню фармацевтичної незалежності України. Враховуючи тенденції ринку, що свідчать про збільшення попиту на серцево-судинні та метаболічні препарати, введення в

господарську діяльність компанії нової лікарської форми здатне підвищити конкурентоспроможність підприємства, забезпечити його сталий розвиток та розширити ринки збуту, в тому числі за кордоном. Крім того, впровадження ефективної та економічно доцільної технології дозволить оптимізувати виробничі процеси, скоротити витрати ручної праці, знизити собівартість продукції та підвищити продуктивність.

Перспективи розвитку виробництва розчину «Інозин» пов'язані з підвищенням його доступності для населення, розширенням сфери застосування у медичній практиці, а також із потенційним збільшенням експортного потенціалу. Створення умов для стабільного та якісного випуску цього розчину сприятиме не лише задоволенню внутрішніх потреб охорони здоров'я України, але й стане одним із елементів стратегічного розвитку фармацевтичної галузі держави.

Отже, метою кваліфікаційної роботи є впровадження та адаптація процесу виробництва розчину «Інозин» для ін'єкцій на ПрАТ «Лекхім-Харків», спрямовані на забезпечення високої якості готового продукту, підвищення економічної ефективності виробництва, дотримання вимог GMP, створення сучасних умов виробництва, розширення кола споживачів продукції підприємства.

1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

«Інозин» належить до числа важливих лікарських засобів, які широко застосовуються в медичній практиці для корекції та підтримки метаболічних процесів в організмі, особливо у випадках кардіологічних захворювань та періодів реабілітації після важких серцево-судинних подій. Цей препарат привертає увагу тим, що його вплив поширюється на клітинний рівень, де він здатний стимулювати біоенергетичні процеси, забезпечувати синтез нуклеотидів, покращувати транспорт кисню та нормалізувати окисно-відновні реакції. Завдяки цьому він сприяє ефективнішому функціонуванню серцевого м'яза, посилює стійкість організму до гіпоксії та допомагає нормалізувати метаболізм у періоди, коли тканини відчувають гострий дефіцит кисню. Застосування інозину у вигляді ін'єкційного розчину є особливо цінним у стаціонарній практиці, де надзвичайно важливо забезпечити швидке та контрольоване надходження активної речовини в кровотік. Таким чином, ін'єкційні форми інозину мають суттєве терапевтичне значення в інтенсивній терапії ішемічної хвороби серця, реабілітації після інфаркту, лікуванні кардіоміопатій, корекції метаболічних порушень у клітинах печінки та загалом у ситуаціях, коли необхідно швидко стабілізувати стан пацієнта [6, 7, 9].

Фармакологічна дія інозину базується на його здатності стимулювати синтез нуклеотидів та підвищувати рівень АТФ – ключової молекули енергозабезпечення клітини. Ця особливість дозволяє ефективніше використовувати ресурси організму, швидше відновлювати пошкоджені тканини, підтримувати іонні градієнти крізь клітинні мембрани та забезпечувати правильне функціонування іонних насосів. Такий вплив сприяє не лише корекції кардіологічних патологій, а й може бути корисним при певних порушеннях функцій печінки, коли орган потребує додаткової підтримки для поліпшення метаболічних параметрів. Однією з ключових переваг інозину є його відносно широка терапевтична широта та добра переносимість, що додає йому привабливості з точки зору безпеки

застосування у клінічній практиці. Стабільний попит на цей препарат зумовлений тим, що він поєднує ефективність та прийнятний профіль безпеки [6, 7, 9, 20].

Сучасний стан ринку інозину в Україні формується під впливом глобальних тенденцій розвитку фармацевтичної галузі та реальних потреб системи охорони здоров'я. Зростання кількості серцево-судинних захворювань, які нерідко ускладнюються хронічною недостатністю кровопостачання та метаболічними дисфункціями, призводить до підвищення потреби у кардіопротекторних та метаболічних препаратах. Ці обставини стимулюють внутрішнє виробництво інозину, адже він може стати одним із ключових засобів підтримки серця та інших органів у критичних станах. Існує також загальнодержавна тенденція до імпортозаміщення, підвищення ролі вітчизняних виробників, оптимізації асортименту лікарських засобів і посилення їх доступності для населення. Враховуючи наявність імпортованих аналогів, вітчизняні виробники інозину отримують конкурентну перевагу завдяки більшій гнучкості у формуванні ціни, оперативності постачань, здатності швидко реагувати на зміни попиту. Ця гнучкість є важливим чинником, оскільки дозволяє пристосовувати виробничі потужності до конкретних потреб регіонів, своєчасно забезпечувати лікарні та аптеки необхідними препаратами та підтримувати цінову стабільність [6, 17].

У міжнародному контексті інозин не належить до найбільш відомих препаратів, що формують глобальний фармацевтичний ринок, однак його присутність у кардіологічній та відновній медицині цілком виправдана. Світова практика засвідчує, що окремі препарати з метаболічними та кардіопротекторними властивостями відіграють важливу допоміжну роль у лікуванні, особливо за умов комплексної терапії. У цій ніші інозин тримає позиції, конкуруючи з іншими метаболітами та засобами, які покращують метаболізм і трофіку тканин. Для українського підприємства ПрАТ «Лекхім-Харків» опанування технології виробництва інозину відкриває перспективи не лише для задоволення внутрішнього попиту, а й для розширення горизонтів

експорту, зокрема на ті ринки, які готові сприймати якісні та доступні метаболічні препарати, вироблені згідно з міжнародними стандартами GMP [30].

Технологічні особливості виробництва ін'єкційного інозину базуються на комплексному підході до забезпечення стерильності, стабільності та якості розчину. Кожен етап виробничого ланцюга впливає на кінцевий результат: починаючи з ретельної підготовки води для ін'єкцій, яка повинна відповідати жорстким фармакопейним критеріям, і закінчуючи стерильним розливом готового розчину в ампули з дотриманням усіх правил асептики. Мікробіологічний контроль, тестування на відсутність пірогенів, відповідність показникам прозорості, рН, концентрації діючої речовини – все це забезпечується застосуванням точних методів контролю та використанням обладнання, яке мінімізує ризики контамінації. Сучасне промислове виробництво орієнтується на повну валідацію процесів, автоматизацію критичних етапів, застосування мембранних фільтрів для очищення, а також на впровадження системи чистих кімнат з контрольованою атмосферою. Такий підхід дозволяє надати препарату стабільні характеристики, забезпечити його відповідність вимогам фармакопеї та очікуванням регуляторних органів [3-5, 10, 12, 13, 19, 21, 22, 27, 31].

В українській практиці виробництва ін'єкційних розчинів спостерігається тенденція до збільшення рівня автоматизації, впровадження сучасного обладнання та інформаційних систем, що дозволяють контролювати кожен виробничий крок у режимі реального часу. Ця тенденція ґрунтується на усвідомленні важливості дотримання GMP, що передбачають суворий контроль за умовами довкілля, чистотою поверхонь, якістю повітря, води та всіх допоміжних речовин. Принцип «чистих приміщень», регулярна валідація обладнання, тестування репрезентативних зразків з різних етапів виробництва, контроль стабільності препарату протягом терміну придатності – все це складається у єдину систему гарантування якості. Такий підхід має фундаментальне значення, адже саме асептика і стерильність постають

наріжним каменем для ін'єкційних форм. У ситуаціях, коли недотримання стандартів може призвести до введення в організм пацієнта продукту, що не відповідає жорстким вимогам безпеки, вагомість досконалості технологічних процесів стає беззаперечною [8, 11, 12, 13, 14].

Окрім технологічних і якісних аспектів, важливим чинником впровадження виробництва інозину є економічна і логістична доцільність. Використання вже наявного парку обладнання ПрАТ «Лекхім-Харків» сприятиме оптимізації витрат, зниженню собівартості продукції, швидшому виходу на ринок. Налагоджені поставки сировини, стабільні канали збуту та правильна організація виробничого циклу дадуть змогу досягти стійкої економічної ефективності. Мінімізація відходів, ефективне використання допоміжних матеріалів, підвищення енергоефективності підприємства й контроль над водокористуванням та утилізацією стічних вод створюють умови, за яких виробництво буде не тільки прибутковим, а й екологічно збалансованим. З часом можна розвинути більш тісну співпрацю з науково-дослідними інститутами та науковими центрами, що дозволить вдосконалювати формулу ін'єкційного розчину, виявляти нові комбінації допоміжних речовин, оптимізувати профіль стабільності або знаходити рішення, які можуть підвищити біодоступність інозину чи розширити сфери його застосування.

Крім того, постійне вдосконалення технологій виробництва, навчання персоналу та відповідність GMP сприятимуть підвищенню рівня довіри з боку медичної спільноти, регуляторних органів і пацієнтів. Результатом стане зростання репутації підприємства, зміцнення його позицій у фармацевтичній галузі та розширення експортного потенціалу. Таким чином, впровадження виробництва ін'єкційного розчину інозину – це не одноразова дія, а динамічний процес, що охоплює технологічні новації, постійний моніторинг якості, реагування на запити ринку, підвищення кваліфікації працівників і формування позитивного іміджу. Розв'язання кожної з цих задач зумовлене необхідністю відповідати сучасним фармацевтичним реаліям, вимогам

фармакопей, а також очікуванню пацієнтів, які сподіваються на отримання якісних та безпечних препаратів за доступною ціною [12, 13, 16, 27].

Оскільки ін'єкційна форма інозину часто застосовується у гострих та невідкладних станах, одним із пріоритетів може стати вдосконалення швидкодіючих і стабільних препаратів із подовженим терміном придатності. У цій площині актуальним є проведення тривалих досліджень стабільності продукту за різних умов зберігання та транспортування, випробування різноманітних компонентів, які впливають на хімічну стабільність інозину, а також пошук оптимальних режимів стерилізації, що гарантуватимуть відсутність мікробіологічних забруднень, збереження фармакологічної активності та відповідність вимогам фармакопей. Вдале поєднання допоміжних речовин, буферних систем та антиоксидантів дозволить покращити біодоступність препарату, зменшити ризики утворення нерозчинних осадів чи випадіння кристалів, а також забезпечити відтворюваність параметрів якості від серії до серії [12, 13, 16, 27].

Окремою тематикою є питання щодо впровадження комплексних систем моніторингу критичних параметрів процесу: температурного режиму, рівня вологості, диференціального тиску, мікробіологічного навантаження повітря та поверхонь у чистих приміщеннях, якості води для ін'єкцій тощо. Сучасні фармацевтичні підприємства дедалі частіше використовують автоматизовані SCADA-системи (Supervisory Control And Data Acquisition), які надають оперативний доступ до інформації про стан виробництва в реальному часі, дозволяють відстежувати будь-які відхилення від встановлених норм і оперативно реагувати на них. Такий підхід забезпечує підвищену прозорість процесів, поліпшує керованість виробництвом і слугує додатковою гарантією стабільності якості ін'єкційного розчину [24, 28, 29, 31].

Слід також врахувати важливість розробки інноваційних форматів упаковки, адже саме вона має значний вплив на зручність застосування препарату у лікувальних закладах. Вибір матеріалів для ампул та флаконів, впровадження матеріалів із підвищеною стійкістю до механічних пошкоджень

та перепадів температур, використання системи простежуваності (наприклад, QR-кодів або RFID-міток), що дозволяють відстежувати рух кожної серії продукції від виробничого цеху до кінцевого споживача – все це сприяє підвищенню безпеки пацієнта, мінімізує ризик фальсифікації ліків, оптимізує логістику та постачання. Залучення інновацій у пакуванні може зробити продукт більш привабливим для медичного персоналу та споживача, а також сприяти міжнародному визнанню [21, 24, 28, 29, 31].

Не менш важливою складовою є інтеграція у виробничий цикл принципів «Lean Manufacturing» та «Six Sigma», які дозволяють підвищити продуктивність, скоротити втрати, мінімізувати дефекти і стабілізувати процеси. Впровадження цих управлінських підходів стає дедалі актуальнішим для підприємств, які прагнуть досягти світового рівня якості та продуктивності. Завдяки впровадженню систем безперервного вдосконалення, аналізу статистичних даних, запобіганню появі дефектів уже на ранніх стадіях і стимулюванню раціоналізаторських пропозицій від персоналу, компанія «Лекхім-Харків» зможе не лише оптимізувати процеси виробництва інозину, а й закріпити свою позицію серед лідерів вітчизняної фармацевтичної індустрії [24, 28, 29, 31].

Перспективним напрямом може бути також розширення досліджень з метою створення комбінованих препаратів, у яких інозин буде поєднуватися з іншими активними речовинами, що доповнюють його фармакологічний профіль. Наприклад, потенційними партнерами для комбінації могли б стати кардіопротекторні, вазодилатуючі, гепатопротекторні чи інші метаболічно активні сполуки. Такий підхід дозволить розробити нові терапевтичні стратегії, підвищити ефективність та зменшити кількість ін'єкцій для пацієнта, що особливо важливо у випадках, коли необхідно забезпечити комплексну підтримку організму при складних або хронічних захворюваннях [26, 30].

Необхідно розглянути соціальні та етичні аспекти, пов'язані з виробництвом ін'єкційного інозину. Адже фармацевтичне підприємство, яке прагне посісти вагоме місце не лише на національному, а й на міжнародному

рівні, має дбати не лише про економічний успіх чи дотримання технологічних норм, але й про відповідальність перед суспільством та пацієнтами. Поширення принципів корпоративної соціальної відповідальності у фармацевтичній галузі обумовлене тим, що лікарські засоби безпосередньо впливають на здоров'я та якість життя людей. Таким чином, виробник інозину повинен враховувати етичні чинники при прийнятті управлінських рішень, встановленні цін, визначенні умов доступу до препарату та прийнятті маркетингових стратегій.

Важливим аспектом є розвиток програм фармацевтичного нагляду (фармаконагляду) за використанням інозину. Після впровадження у клінічну практику, препарат має перебувати під постійним наглядом для виявлення можливих побічних ефектів, оцінки ступеня безпеки та ефективності у довгостроковій перспективі. Це потребує налагодженої комунікації з лікарями, медичним персоналом, пацієнтами, а також ефективної системи збору, аналізу та інтерпретації даних. Результати фармаконагляду дозволяють своєчасно виявляти рідкісні негативні реакції, коригувати інструкції з медичного застосування, вдосконалювати способи введення чи умови зберігання, а за потреби – оновлювати фармакопейні статті та реєстраційну документацію [26, 28].

Слід зазначити, що успішне впровадження виробництва інозину може стати каталізатором для формування нових бізнес-моделей та партнерств. Наприклад, стратегічні альянси з дистриб'юторами та логістичними компаніями забезпечать стабільне постачання препарату до різних регіонів країни та за її межі. Співпраця з міжнародними фармацевтичними фірмами може вивести продукцію на зовнішні ринки, де цінуються препарати, що відповідають стандартам GMP та характеризуються оптимальним співвідношенням ціни та якості. Додатково, налагодження зворотного зв'язку з медичною спільнотою сприятиме кращому розумінню потреб клінічної практики, формуванню рекомендацій щодо включення інозину в терапевтичні протоколи та розробленню нових лікарських форм або дозувань.

Приділяючи увагу питанням якості та безпеки, потрібно враховувати й зміну регуляторного поля. Міжнародна гармонізація стандартів, постійне оновлення рекомендацій ВООЗ, Європейської медичної агенції (EMA), Управління з контролю за харчовими продуктами та ліками США (FDA) та інших авторитетних організацій вимагають від виробників гнучкості, готовності до періодичних аудитів та інспекцій. Вчасна адаптація до змін в нормативній базі, удосконалення внутрішніх стандартних операційних процедур, розробка чіткої документальної системи та постійний моніторинг якості допоможуть підтримувати репутацію надійного виробника [27, 28, 29].

Впровадження виробництва інозину може сприяти стійкому розвитку локальної фармацевтичної інфраструктури. Розширення асортименту вітчизняних ін'єкційних препаратів стимулює вдосконалення науково-технічної бази вищих навчальних закладів та наукових центрів, формує попит на спеціалістів нових напрямів, підвищує якість підготовки кадрів у профільних університетах, заохочує проведення наукових досліджень у галузі біофармації, фармакології, інженерії та управління якістю. Така синергія між промисловістю, освітою та наукою стає підґрунтям для створення інноваційної екосистеми, яка забезпечує довгострокову конкурентоспроможність українського фармацевтичного сектору [1, 17].

Класична технологія виробництва розчину для ін'єкцій в ампулах, який після розливу стерилізується у первинному пакуванні, має на меті отримати стерильний, апірогенний та стабільний лікарський засіб, готовий до застосування. Такий процес зазвичай охоплює кілька послідовних стадій, проте всі вони тісно взаємопов'язані й утворюють єдиний технологічний ланцюг. Спочатку готується вода для ін'єкцій, яка має відповідати жорстким фармакопейним вимогам щодо чистоти та стерильності. Зазвичай воду отримують з очищеної води, пропускаючи її через систему дистиляції або комбіновані системи на основі зворотного осмосу та ультрафільтрації [3, 22].

Для приготування розчину інозину потрібен реактор, оснащений мішалкою та системою контролю температури та тиску. Таке обладнання

може бути виготовлене з нержавіючої сталі (AISI 316L), іноді з використанням скляних чи емальованих конструкційних елементів, залежно від фізико-хімічних властивостей сировини. При розчинення активного фармацевтичного інгредієнту та допоміжних речовин необхідно забезпечити відповідний режим перемішування, контроль рН, температури й тиску. Можуть використовуватися різні типи мішалок: пропелерні, лопатеві, гвинтові чи магнітні. Для контролю рН встановлюють датчики іон-селективного типу, а температуру регулюють через теплову теплообмінну оболонку або вбудовані нагрівальні/охолоджувальні елементи. Залежно від складу розчину до нього додають буферні системи (наприклад, фосфатні, цитратні чи ацетатні) й антиоксиданти, які допомагають утримувати оптимальний рівень кислотності та запобігати окисним процесам. Доцільним є застосування речовин, що підтримують стабільність препарату (наприклад, натрію гідрокарбонат чи інші коригувальні агенти для досягнення потрібного рН), а також коректорів тонічності (хлорид натрію, глюкоза, маніт), які забезпечують ізотонічність розчину [22, 24].

При створенні ін'єкційних розчинів дедалі поширенішою стає практика використання сучасних допоміжних речовин, що дають змогу не лише коригувати рН або ізотонічність, а й підтримувати стабільність діючої речовини протягом усього терміну придатності. До найпоширеніших належать такі групи: допоміжні речовини для регуляції осмолярності (натрію хлорид, глюкоза, сорбіт, маніт, декстроза), буферні системи (фосфати, цитрати, ацетати), антиоксиданти (сульфіт натрію, метабісульфіт натрію, аскорбінова кислота, токофероли), стабілізатори (полівінілпіролідон, циклодекстрини, макроголи), а також поверхнево-активні речовини для поліпшення розчинності (полісорбати) чи профілактики адсорбції діючої речовини на стінках ємності (наприклад, у розчинах білкових препаратів). Перед включенням такої допоміжної речовини в рецепт проводять фізико-хімічні дослідження, випробування на сумісність і мікробіологічні тести [22, 24].

Після завершення процесу розчинення та перевірки відповідності параметрам специфікації (рН, прозорість, відсутність механічних домішок, концентрація діючої речовини) відбувається фільтрація. Для цього встановлюють фільтраційні установки з кількома послідовними ступенями очищення, зазвичай спершу попередньої фільтрації (0,45 мкм) для видалення великих частинок, а потім тонкої або стерилізаційної (0,22 мкм). У промислових умовах застосовують мембранні фільтри різного типу: целюлозні, поліефірсульфонові, поліпропіленові. Після фільтрації отриманий розчин направляють у проміжну ємність – збірник з умонтованим клапаном захисту від переповнення, яка зберігає рідину в асептичних умовах до моменту розливу [22].

Розлив відбувається в ампули з допомогою спеціалізованих автоматичних чи напівавтоматичних машин. Сучасні лінії комплектують системами ламінарного потоку класу А, що створює стерильні умови біля відкритого капіляру ампули та забезпечує мінімальний контакт оператора з відкритим продуктом. Для цього в чистих зонах встановлюють бар'єрні системи (RABS – Restricted Access Barrier Systems) або ізолятори, які створюють контрольоване стерильне середовище з повітряним потоком класу А. Ампули виготовляють переважно зі скла (типів I або II), оскільки воно має добру хімічну стійкість щодо більшості лікарських речовин. Існують також полімерні ампули, які використовують для окремих препаратів, але скло залишається основним матеріалом. Устаткування для розливу може мати різну продуктивність – від кількох тисяч до десятків тисяч ампул на годину. Машини забезпечують дозування відповідно до встановлених норм (типові обсяги 1, 2, 5 або 10 мл), герметизацію верхньої частини ампули полум'ям (газове, лазерне чи інше джерело нагріву) та проведення первинного візуального контролю якості герметизації [13, 22, 24].

Після наповнення ампул розчином вони підлягають проведенню поточного контролю на наявність механічних включень та герметичність – це є одним із ключових етапів забезпечення якості ін'єкційних лікарських

засобів. У сучасній фармацевтичній практиці використовують кілька різновидів контролю, що відрізняються ступенем автоматизації, продуктивністю та точністю виявлення дефектів. Перш за все існують інспекційні машини автоматичного типу, які працюють на основі оптичних систем високої роздільної здатності та алгоритмів розпізнавання зображень. Такі машини можуть одночасно відстежувати велику кількість параметрів, включно з наявністю механічних часток, помутнінь, оптичних артефактів та порушеннями герметичності. За допомогою високошвидкісних камер та електронних сенсорів обладнання аналізує ампули під різними кутами освітлення, обертає їх довкола власної осі та зіставляє з еталонним зображенням. Основною перевагою цього методу є значна продуктивність, оскільки автоматизована лінія здатна перевіряти тисячі ампул за годину. Окрім цього, використання програмного забезпечення дає змогу зменшити людський фактор та підвищити об'єктивність, тоді як недоліками можуть бути висока вартість обладнання, складність встановлення та обслуговування, а також потреба в ретельному налаштуванні оптичної системи, щоб уникнути хибних позитивних результатів [13, 22, 24].

Напівавтоматичні інспекційні машини поєднують ручні та автоматизовані елементи. Зазвичай оператор завантажує ампули на певну конвеєрну ділянку, де вони частково перевіряються вбудованою оптичною системою або підсилювальними лупами, які дозволять оператору краще візуально проконтролювати ампулу або флакон. У разі виявлення потенційно дефектної ампули машина зупиняється і відбраковує її на окремий бункер, після чого оператор проводить додатковий ручний огляд. Така технологія має перевагу в тому, що не вимагає настільки дорогого обладнання, як повністю автоматизовані лінії, і залишає можливість втручання оператора у спірних випадках. Водночас швидкість перевірки нижча, ніж у повністю автоматизованих системах, а ризик людської помилки при вторинному огляді залишається доволі високим [22].

Третім методом є візуальний контроль оператором, під час якого працівник оглядає ампули на світлому та темному фоні з використанням лупи чи без неї, а також здійснює оцінку герметичності за зовнішніми ознаками: цілісністю горловини, відсутністю мікротріщин та слідів витікання розчину. Такий спосіб досі зустрічається на виробництвах із невеликою продуктивністю або в умовах, коли немає змоги встановити дороге обладнання. Його перевага полягає у відносній простоті та гнучкості, адже досвідчений оператор здатний визначити нестандартні дефекти, які можуть залишитися непоміченими електронікою. Проте якість результатів значною мірою залежить від людського фактору: при великому обсязі ампул оператор швидко втомлюється, втрачає концентрацію, що призводить до підвищеного ризику пропуску дефектів. Швидкість ручного контролю також обмежена, а дотримання стандартів GMP вимагає чіткого документування процесу та створення максимально зручних умов (наявність якісного джерела світла, необхідної контрастної панелі, належної ергономіки робочого місця) [13, 22].

Таким чином, автоматизовані системи демонструють високу продуктивність і точність, але коштують дорого і потребують професійного обслуговування. Напівавтоматичні машини є компромісним рішенням для середніх обсягів виробництва, даючи змогу реалізувати базові елементи автоматизованого контролю з меншими капіталовкладеннями, проте все одно залежать від кінцевої оцінки оператором. Ручний контроль залишається найпростішим, але й найбільш уразливим до помилок методом, через що рекомендований переважно у невеликих серіях або як додаткова опція для підтвердження сумнівних результатів автоматичної перевірки. Усі ці способи можуть поєднуватися на одному виробництві залежно від масштабів та специфіки препарату, а також від вимог регуляторних органів щодо безпеки та якості ін'єкційних форм.

Кінцева стерилізація розчину в ампулах відбувається в автоклавах, що працюють за принципом насиченої водяної пари під тиском $0,111 \pm 0,02$ МПа та температурою 120 ± 1 °C. Автоклави можуть бути горизонтальні або

вертикальні, камерні або тунельного типу. На великих фармацевтичних підприємствах зазвичай встановлюють великогабаритні камери з автоматикою, що дозволяє керувати температурними та часовими параметрами, а також вести документацію кожного циклу стерилізації. Після стерилізації ампули охолоджують до кімнатної температури й передають на стадію вторинного пакування. Там виконується маркування, розміщення ампул у блістерах або коробках, а також контроль відповідності до специфікації. У рамках контролю якості перевіряють герметичність ампул, відсутність сторонніх частинок, відповідність параметрам стабільності (рН, відсутність осаду, колір, прозорість, концентрацію діючої речовини та ін.) [3-5, 13, 22, 23].

Отже, впровадження у виробництво ін'єкційного розчину «Інозин» на ПрАТ «Лекхім-Харків» – це підбір високоякісної сировини, узгодження з фармакопейними вимогами, застосування сучасних методів очищення та контролю, впровадження та дотримання вимог GMP, оптимізація економічних параметрів виробництва, пильна увага до екологічних питань, забезпечення належного навчання персоналу, встановлення прозорих відносин з постачальниками та споживачами, вивчення ринкової кон'юнктури та потенціалу збуту на внутрішньому та зовнішніх ринках. Враховуючи всі ці чинники, впровадження виробництва інозину стає перспективним стратегічним кроком, який принесе довгострокову користь не лише самому підприємству, а й українській фармацевтичній галузі та системі охорони здоров'я загалом. Така ініціатива сприятиме формуванню сильної бази для майбутнього розвитку фармацевтичної промисловості країни, підвищенню конкурентоспроможності її продукції, удосконаленню стандартів якості та наближенню до найкращих світових практик.

2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

2.1. Розрахунок матеріального балансу серії

Головна мета матеріальних розрахунків полягає у визначенні потрібної кількості сировини та матеріалів для забезпечення запланованого обсягу виробництва, обчисленні втрат і оцінці ефективності виробничого процесу [21, 22].

Вихідні дані для розрахунків: обсяг технологічної серії становить 487,6 л розчину, що відповідає 92 000 ампул або 9 200 пакувань готового продукту, у кожному з яких міститься 10 ампул по 5 мл (розрахунки проводяться з урахуванням рекомендованої норми наповнення ампул – 5,3 мл). Щорічно передбачено виготовлення 14 серій, що дорівнює 1 288 000 ампулам. Для визначення кількості сировини і матеріалів, необхідних для забезпечення такого обсягу продукції, а також для оцінки втрат і відходів виробничого процесу, проводять розрахунки матеріального балансу.

Матеріальний баланс являє собою співвідношення між кількістю початкових матеріалів і кількістю отриманої продукції, відходів та виробничих втрат [21].

Основними характеристиками технологічного процесу є витратний коефіцієнт, вихід та технологічна втрата. Витратний коефіцієнт визначається як відношення загальної кількості використаних матеріалів до обсягу готової продукції. Вихід – це відсоткове співвідношення обсягу отриманого продукту до початкової кількості матеріалів. Технологічна втрата – це відношення незворотних втрат до початкової кількості матеріалів, виражене у відсотках.

Розрахунок матеріального балансу дозволяє проаналізувати правильність організації технологічного процесу, а також порівняти ефективність його реалізації на різних етапах виробництва [21].

У табл. 2.1 наведено матеріальний баланс виробництва серії розчину для ін'єкцій «Інозин» 20 мг/мл в ампулах по 5 мл.

Таблиця 2.1

Матеріальний баланс серії препарату

Витрачено				Отримано			
Найменування сировини і матеріалів	Кількість			Найменування готового продукту, втрат і відходів	Кількість		
	кг	л	шт.		кг	л	шт.
Сировини:				Готового продукту:			
1. Гексаметилентетрамін	1,004	-	-	Ампул з розчином Інозин 20 мг/мл по 5 мл	498,815	487,6	92000
2. Інозин	10,355	-	-	У пачках №10 з інструкцією	-	-	9200
3. Розчину натрію гідроксиду 1 М (с=1,04 г/см ³), в т.ч:	4,805	4,62	-	У ящиках з груповою етикеткою по 50 пачок	-	-	184
Натрію гідроксиду	0,194	-	-	Втрат:			
Води для ін'єкцій	4,611	-	-	Розчину	12,685	12,4	-
4. Води для ін'єкцій	495,336	до 500,0	-				
Матеріалів:				Відходів:			
Ампул	-	-	94411	Ампул	-	-	2411
Етикеток самоклеючих	-	-	92101	Етикеток самоклеючих	-	-	101
Інструкцій	-	-	9221	Інструкцій	-	-	21
Скарифikatorів ампульних	-	-	9221	Скарифikatorів ампульних	-	-	21
Пачок	-	-	9221	Пачок	-	-	21
Ящиків	-	-	184	Ящиків	-	-	-
Етикеток групових	-	-	201	Етикеток групових	-	-	17
Всього:	511,5 с=1,023 кг/л	500,0	-	Всього:	511,5 с=1,023 кг/л	500,0	-

Показники ефективності технологічного процесу:

1. Витратний коефіцієнт – $511,5/498,815 = 1,025$.
2. Вихід серії препарату – $(498,815/511,5) \cdot 100\% = 97,52\%$.
3. Втрати основної сировини – 2,48%, втрати ампул – 2,55%.

2.2. Визначення і розрахунок обладнання

2.2.1. Вибір обладнання

Забезпечення умов, що мінімізують ризик мікробної контамінації ін'єкційних розчинів, значною мірою залежить від правильного вибору та

використання обладнання, яке реалізує технологічні процеси [13, 22].

Промислове виробництво ін'єкційних препаратів досягло високого рівня розвитку завдяки застосуванню сучасних машин, апаратів, а також поточкових механізованих і автоматизованих ліній, які захищають продукт від забруднення за рахунок використання бар'єрних та ізоляційних технологій. Важливим фактором ефективності роботи цеху є раціональне розташування машин, яке має враховувати принципи організації виробничого потоку. Ця організація є одним із ключових аспектів забезпечення високої продуктивності та якості роботи виробничих приміщень [22].

У цьому розділі розглядається обґрунтування вибору обладнання, необхідного для виробництва розчину «Інозин» для ін'єкцій в ампулах. Під час вибору як основного, так і допоміжного обладнання враховувалися особливості вже наявного устаткування, яке використовується для виготовлення інших препаратів. Це дозволяє оптимізувати виробничі витрати та скоротити час на впровадження технологічного процесу.

Для виготовлення розчину «Інозин» необхідно використовувати обладнання, підібране з урахуванням запропонованого річного обсягу виробництва, який становить 14 технологічні серії, що еквівалентно 1288 тис. ампул. Одна технологічна серія препарату передбачає виготовлення 500 літрів розчину. Вибір обладнання також враховував результати розрахунків матеріального балансу, а також технічні й виробничі можливості підприємства. Обране устаткування систематизоване відповідно до етапів технологічного процесу, забезпечуючи оптимальний контроль якості та стабільність продукції.

Зважування компонентів є ключовим етапом у технологічному процесі, який потребує високої точності для забезпечення відповідності складу готового розчину розрахунковим параметрам. Вибір ваг здійснюється з урахуванням нижньої та верхньої меж зважування, залежно від маси кожного компонента. Згідно з даними матеріального балансу, необхідно зважити такі кількості компонентів: 10,355 кг інозину, 1,004 кг гексаметилентетраміну та

0,194 кг натрію гідроксиду. Для виконання цього завдання пропонується використовувати прецизійні ваги моделі XP 32000L, які забезпечують високу точність вимірювання.

Ваги XP 32000L мають діапазон зважування від 0,02 до 32 000 г, що дозволяє одночасно зважувати як невеликі, так і великі кількості компонентів без втрати точності. Ця модель відповідає високому класу точності, необхідному для фармацевтичного виробництва, забезпечуючи мінімальні похибки у вимірюваннях. Виробником ваг є компанія «Mettler-Toledo AG Laboratory & Weighing Technologies» (Швейцарія), яка має багаторічний досвід у розробці лабораторного обладнання. Завдяки своїм характеристикам ці ваги ідеально підходять для зважування компонентів у процесі виробництва розчину «Інозин», гарантуючи відповідність матеріального балансу та стабільність складу кінцевого продукту.

У виробництві парентеральних лікарських засобів якість води для ін'єкцій є одним із найважливіших чинників, що впливають на безпеку та ефективність кінцевого продукту. Для забезпечення необхідних стандартів передбачено систему, яка дозволяє отримувати, зберігати та розподіляти воду для ін'єкцій, запобігаючи розвитку мікроорганізмів. Ключовим елементом цієї системи є постійна циркуляція води через замкнутий контур, або петлю циркуляції, з підтриманням температури в межах 75-85 °C. Такий температурний режим запобігає утворенню біоплівки і забезпечує стерильність води протягом усього виробничого процесу.

Ця система також включає вискоєфективні фільтраційні мембрани, дистиляційне або комбіноване обладнання для отримання води, а також резервуари зі спеціальним покриттям для зберігання, які витримують високі температури та мають мінімальний ризик контамінації. Постійна циркуляція та автоматизований контроль параметрів (температури, тиску, провідності) гарантують відповідність води для ін'єкцій усім фармакопейним вимогам та стандартам GMP.

На підприємстві забезпечення виробництва водою очищеною

здійснюється за допомогою загальноцехової установки підготовки води, яка базується на технології зворотного осмосу із подальшим ультрафіолетовим знезараженням. Цей метод дозволяє отримати воду високої чистоти, що відповідає встановленим нормативним документам (НД). Основу установки становлять кілька ступенів фільтрації та обробки води, кожен з яких виконує певну функцію для забезпечення відповідності води фармакопейним стандартам.

На першому етапі водопідготовки використовуються механічні дискові фільтри, які видаляють грубі домішки, а також керамічні фільтри з функцією автоматичної промивки для забезпечення тривалої роботи без втрати продуктивності. Далі вода проходить через вугільні фільтри, що видаляють органічні домішки, хлор і хлорпохідні, забезпечуючи захист наступних етапів обробки.

Для пом'якшення води застосовуються два вузли пом'якшення, які знижують вміст солей жорсткості, зменшуючи ризик утворення накипу на мембранах установки зворотного осмосу. Основним етапом очищення є система зворотного осмосу, оснащена мембранами з функцією автоматичної промивки. Ця система забезпечує високу ефективність видалення розчинених солей, важких металів і мікроорганізмів. Установку доповнює система рециркуляції концентрату та очищеної води, яка знижує витрати ресурсів і підвищує екологічну ефективність.

Для забезпечення додаткової чистоти та стерильності вода проходить через систему фільтрації, після чого обробляється ультрафіолетовим випромінюванням для знезараження та запобігання розвитку мікроорганізмів. Додатково до складу установки входить електроіонізатор, який забезпечує фінальне доведення якості води до необхідного рівня, циркуляційні насоси, що підтримують стабільність потоку, і засоби автоматичного регулювання, які контролюють усі ключові технологічні параметри, такі як тиск, температура, провідність і витрати.

Загальна продуктивність установки становить 4,7 м³/год, що дозволяє

ефективно забезпечувати потреби виробництва водою очищеною для технологічних процесів. Така багатоступенева система гарантує надійність, стабільність і відповідність води всім вимогам до якості для фармацевтичного виробництва.

До складу установки, яка забезпечує підготовку води для ін'єкцій, входить широкий спектр обладнання, яке забезпечує ефективність і стабільність технологічного процесу. У комплекті передбачено теплообмінники, які підтримують необхідний температурний режим у системі та запобігають утворенню біоплівки. Генератор чистої пари виконує ключову роль у стерилізації та додатковому очищенні, гарантуючи відповідність води вимогам стерильності.

Контрольно-вимірювальні прилади, встановлені в системі, забезпечують точний моніторинг параметрів роботи, таких як температура, тиск, провідність і витрати. Для транспортування та підтримання циркуляції використовуються насоси, які забезпечують постійний потік води в системі. Зберігання води здійснюється в баку місткістю 5000 л, виготовленому з високоякісної неіржавіючої сталі. Бак оснащений лічильником води та витратоміром, що дозволяє контролювати обсяг води для ін'єкцій у реальному часі.

Система водопроводів виконана з полірованої неіржавіючої сталі марки AISI 316L, яка має високу корозійну стійкість і відповідає санітарно-гігієнічним вимогам до фармацевтичного обладнання. Полірована поверхня труб мінімізує утворення забруднень і забезпечує легкість очищення. Робота всієї установки організована в автоматичному режимі, що включає системи самодіагностики та автоматичного регулювання, які зменшують ризик людських помилок і забезпечують безперервність процесу.

Ця установка забезпечує не лише високу якість води для ін'єкцій, але й підвищує ефективність виробничих процесів завдяки оптимізації ресурсів, автоматизації роботи та мінімізації витрат часу на обслуговування.

Воду для ін'єкцій, яка використовується у виробництві розчину «Інозин», отримують на зазначеній установці у відділенні водопідготовки.

Після очищення вода надходить у резервуар для зберігання, звідки її по системі трубопроводів транспортують до реактора, призначеного для приготування розчину.

Проведення розрахунку наповнення реактора з урахуванням коефіцієнта його заповнення здійснюється за загальноприйнятою формулою:

$$V_k = V_{\text{повн}} \cdot K_z, \quad (2.1)$$

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

V_k – корисний об'єм реактора, л;

K_z – коефіцієнт заповнення реактора.

Цей реактор належить до ємнісних апаратів першої групи, оснащених перемішувальним пристроєм, призначеним для приготування нев'язких розчинів без утворення піни. У зв'язку з цим коефіцієнт його заповнення становить 0,75-0,85, тоді:

$$1000 \text{ л} \cdot (0,75-0,85) = 750 - 850 \text{ л}.$$

Таким чином, оптимальне заповнення реактора становить від 750 до 850 л. Оскільки необхідно приготувати близько 500 л розчину, використання цього реактора є доцільним і ефективним.

Тривалість приготування розчину становить 0,67 години, а з урахуванням додаткових операцій цей час збільшується до 0,7 години.

Для фільтрації азоту, який використовується під час передачі розчину, пропонується застосовувати фільтр Orpiseal «Arvent» із затримуючою здатністю 0,2 мкм. Як фільтрувальний матеріал використовуються ультратонкі волокна з політетрафторетилену. Ефективна фільтрувальна площа складає 0,177 м². Виробником є компанія «Domnick Hunter» з Великобританії. Фільтрацію стислого повітря здійснюють за допомогою аналогічних повітряних фільтрів.

Фільтрацію розчину пропонується здійснювати за допомогою установки «Domnick Hunter», яка використовується на підприємстві. Ця установка складається з двох послідовно змонтованих патронних фільтрів: «Prepor Pes» із затримуючою здатністю 0,45 мкм для попередньої фільтрації та із

затримуючою здатністю 0,22 мкм для фінішної фільтрації розчину. Каркаси фільтрів виготовлені з поліпропілену, корпус – із нейлону, а фільтроутримувачі виготовлені з неіржавіючої сталі марки 316L.

Перед початком фільтрації всі фільтри проходять автоматизоване тестування на пристрої «Palltronic Flowstar» від компанії «Pall», який використовує метод «Forward Flow Pressure Test». У разі виникнення спірних результатів додатково застосовується метод «Bubble Point», що забезпечує точність і надійність перевірки фільтрів.

Підготовлений розчин із реактора подається для фільтрації за допомогою тиску, створеного азотом. Процес попередньої фільтрації здійснюється через патронний фільтр із затримуючою здатністю 0,45 мкм. Як матеріал фільтра використані ультратонкі поліпропіленові волокна, що забезпечують пористість із діаметром пор 0,45 мкм. Продуктивність фільтра становить 600 л/год при робочому тиску 0,05 МПа, що дозволяє ефективно видаляти грубі домішки перед наступними етапами очищення.

Фінішна фільтрація проводиться під тиском азоту через патронний фільтр із затримуючою здатністю 0,22 мкм. Як матеріал фільтра використовується ультратонкий поліефірсульфат. Фільтр забезпечує продуктивність 600 л/год при робочому тиску 0,05 МПа, що дозволяє досягти високого рівня очищення розчину перед наступними стадіями.

Передача розчину з реактора через фільтри у збірник фільтрованого розчину, а далі до автомату наповнення та герметизації, здійснюється за допомогою технологічної лінії передачі розчину. Лінія виготовлена зі сталі марки 316L, яка забезпечує необхідну корозійну стійкість і відповідність санітарним нормам. Виробником технологічної лінії є ТОВ «Гермес-Оптіма» (Україна).

Час, необхідний для повної фільтрації 500 л розчину, дорівнює:

$$500 : 600 = 0,83 \text{ години.}$$

Профільтрований розчин збирається за допомогою азоту у збірник з корисним об'ємом 1000 л, виготовлений із неіржавіючої сталі. Збірник

оснащено оболонкою для охолодження/нагріву, а також пробовідбірником. Він розрахований на робочий тиск до 0,7 МПа, що забезпечує безпечне використання в умовах виробничого процесу.

Для розрахунку наповнення збірника використовується коефіцієнт заповнення, який для ємкісних апаратів 2 групи, призначених для зберігання нев'язких розчинів, становить 0,9-0,95, отже:

$$1000 \text{ л} \cdot 0,9 = 900,0 \text{ л};$$

$$1000 \text{ л} \cdot 0,95 = 950,0 \text{ л}.$$

Отже, оптимальне заповнення збірника становить від 900 до 950 л. Оскільки приготовано 500 л розчину, використання цього збірника є доцільним і відповідає умовам ефективного використання обладнання.

Збірники для зважування сировини виготовляються з nereакційних матеріалів, що забезпечує їхню хімічну інертність і запобігає контамінації речовин. Вони повинні бути оснащені кришками для захисту від забруднень. На кожному збірнику обов'язково прикріплюється етикетка, яка містить назву речовини, номер серії та інші необхідні відомості для ідентифікації.

Розрахунок корисного об'єму таких збірників виконується за тією ж методикою, що й для збірника фільтрованого розчину, з урахуванням коефіцієнта заповнення. Ці збірники вже наявні на підприємстві, що спрощує організацію процесу зважування та зберігання сировини.

Для приготування 500 л розчину необхідно 0,7 години, а на його фільтрацію витрачається 0,83 години. Таким чином, сумарний час, витрачений на ці стадії, становить 1,53 години.

Під час приготування розчину одночасно здійснюється підготовка ампул до наповнення. У сучасній фармацевтичній практиці спостерігається тенденція до зменшення обсягу зон з очищеним повітрям, максимальної інтеграції технологічних операцій і мінімізації впливу персоналу на якість продукції. Одним із ефективних рішень цих завдань є застосування сучасних автоматизованих ліній ампулювання, які забезпечують високу точність і стерильність процесу.

Для підготовки ампул до наповнення пропонується використовувати автоматичну лінію ампулювання, вироблену компанією Rota-Verpackungstechnik GmbH & Co. KG (Німеччина). Лінія має продуктивність до 18 тисяч ампул на годину і забезпечує ефективність та якість процесу завдяки інтегрованим функціональним вузлам.

До складу лінії входять:

1. Машина для зовнішнього та внутрішнього миття ампул, яка забезпечує очищення ампул перед наступними технологічними операціями.
2. Стерилізаційний тунель, що виконує функцію стерилізації ампул, створюючи стерильні умови для подальшого наповнення.
3. Машина для шприцевого наповнення та герметизації ампул, яка забезпечує точне дозування розчину та герметичне запечатування.
4. Два лінійні накопичувачі, що оптимізують потік ампул між етапами та забезпечують рівномірність роботи всієї лінії.
5. Пульти керування, які дозволяють автоматизувати процес і контролювати параметри роботи лінії.

Ця лінія відповідає сучасним вимогам до стерильності, точності та продуктивності, що робить її оптимальним вибором для підготовки ампул у виробництві розчину «Інозин».

Зовнішнє та внутрішнє миття ампул здійснюється за допомогою машини, яка проводить обробку у кілька циклів: душирування ампул, обробка ультразвуком, шприцеве миття та обдування ампул повітрям. Обробка виконується на 16 позиціях, що забезпечує ретельну очистку ампул. Машина має такі технічні характеристики: споживання води – 200 л/год; споживання електроенергії – 21,0 кВт/год; максимальна продуктивність – 20000 ампул/год, для ампул об'ємом 5 мл – 18000 ампул/год; рівень шуму – не більше 70 дБ; ступінь захисту оболонки – IP54; габаритні розміри – 2541x2286x1200 мм.

Машина виготовлена компанією Rota-Verpackungstechnik GmbH & Co. KG (Німеччина) і забезпечує високу якість очищення завдяки сучасним технологічним рішенням. Її конструкція включає всі необхідні вузли для

ефективного миття ампул, оптимізуючи підготовчі процеси для подальших виробничих операцій.

Автомат для шприцевого миття ампул відрізняється низкою переваг, які забезпечують його ефективність та відповідність сучасним стандартам GMP. Повна автоматизація процесу дозволяє проводити внутрішнє та зовнішнє миття ампул без участі оператора, що мінімізує ризик людської помилки та підвищує якість очищення. Застосування ультразвукової обробки значно покращує видалення навіть найдрібніших частинок і забруднень.

Машина оснащена системою аварійного захисту, яка включає аварійні клапани, канал для розвантаження тиску та звукову сигналізацію. Це забезпечує надійність роботи та оперативне реагування на будь-які позаштатні ситуації.

Особливу увагу приділено конструктивному розділенню механічних частин машини (таких як двигун редуктора, важелі) від елементів, що контактують із рідинами (насос для рециркуляції очищеної води, водяні та повітряні фільтри, клапани тощо). Таке рішення виключає ризик забруднення рідин і повністю відповідає вимогам належної виробничої практики (GMP), забезпечуючи високу якість обробки ампул.

Ампули подаються до машини через стрічковий конвеєр, виготовлений із неіржавіючої сталі, що забезпечує його довговічність і відповідність гігієнічним вимогам. Ампули завантажуються на конвеєр безпосередньо з коробок або металевих касет. Переривчастий рух ланцюгів забезпечує поступове пересування ампул через низку зон-станцій, де виконуються різні етапи обробки.

На першій зоні ампули проходять обробку у ванні з ультразвуковою дією, яка ефективно видаляє дрібні частинки забруднень. Далі вони переміщуються на станцію зовнішнього миття, де очищується зовнішня поверхня ампул. Наступна станція призначена для внутрішнього миття, після чого ампули обдуваються стерильним повітрям, що видаляє залишки рідини.

Після завершення обробки ампули надходять до накопичувача, звідки

вони передаються на наступний етап – сушку або стерилізацію, залежно від вимог технологічного процесу. Така організація забезпечує послідовність і ефективність всіх операцій із підготовки ампул.

Уся вода, що використовується для миття ампул, проходить через систему фільтрації, яка здатна затримувати частинки розміром 0,45 або 0,22 мкм, залежно від вимог конкретного етапу очищення. Аналогічно, у трубопроводах, через які подається стисле повітря та інертний газ, встановлені фільтри з такою самою затримуючою здатністю. Це забезпечує чистоту середовища та мінімізує ризик контамінації під час миття, обдування або транспортування ампул.

Необхідний для миття ампул час (τ), визначимо за формулою:

$$\tau = \frac{A}{a} \quad (2.2)$$

де A – загальна кількість ампул, що піддаються миттю, шт;

a – продуктивність машини для відповідного розміру ампули, шт/год.

Для однієї серії препарату потрібно приблизно 94 411 ампул, що визначено на основі даних матеріального балансу. З урахуванням продуктивності машини для обробки ампул (18 000 ампул/год для ампул об'ємом 5 мл), повна обробка необхідної кількості ампул займе:

$$94411/18000 = 5,25 \text{ год.}$$

Сушка та депірогенізація ампул виконується в тунелі стерилізації, який працює за принципом ламінарного потоку повітря. Конструкція тунелю розділена на три зони: сушіння, стерилізація та охолодження, кожна з яких виконує специфічні функції для підготовки ампул до наповнення.

У зоні сушки забезпечується нагрівання ампул до температури 180-220 °С, що сприяє видаленню залишків вологи. У зоні стерилізації температура піднімається до 360 °С, що дозволяє не тільки стерилізувати ампули, але й видалити пірогени. Зона охолодження забезпечує зниження температури повітря до 20-23 °С, що дозволяє ампулам досягти безпечної температури для подальших технологічних операцій.

Тунель обладнаний низкою пристроїв для моніторингу та контролю процесу. Регулятори тиску забезпечують постійний контроль роботи вентиляторів. Термометри опору показують температуру в зонах сушки та стерилізації, а також температуру повітря на виході з тунелю. Диференціальні датчики тиску визначають швидкість повітряного потоку в зоні стерилізації, що є критично важливим для підтримання ефективності процесу.

Автоматичний регулятор швидкості стрічки дозволяє точно встановлювати час перебування ампул у зоні стерилізації, забезпечуючи відповідність технологічним вимогам. Крім того, пристрій реєструє всі параметри, включно зі зміною температури повітря, швидкістю його руху та швидкістю транспортувальної стрічки. Такий комплексний підхід забезпечує високий рівень стерильності ампул і їх готовність до наступних етапів виробництва.

Тунель стерилізації, використовуваний для сушіння та депірогенізації ампул, має максимальну продуктивність 20 тисяч ампул на годину, а для ампул об'ємом 5 мл – 18 тисяч ампул на годину. Встановлена потужність становить 87,0 кВт. Максимальна температура нагрівання досягає 360 °С, а мінімальна температура охолодження – 15 °С. Витрата води на охолодження складає 500 л/год. Температура ампул на виході становить 25-28 °С, що відповідає безпечним параметрам для подальших етапів виробництва.

Рівень шуму не перевищує 70 дБ, що забезпечує відповідність вимогам щодо умов праці. Тунель виготовлено компанією Rota-Verpackungstechnik GmbH & Co. KG (Німеччина) і він включає повітряний фільтр, контрольно-вимірювальні прилади та пульт управління. Таке оснащення дозволяє точно контролювати всі параметри процесу та забезпечувати якість обробки ампул.

Час, необхідний для сушіння однієї серії ампул, становить 5,25 години. При цьому операції миття та сушіння ампул виконуються одночасно, що дозволяє оптимізувати виробничий процес і зменшити загальну тривалість підготовчого етапу.

Висушені ампули транспортуються в перший лінійний накопичувач,

який виконує роль сполучної ланки між тунелем стерилізації та автоматом для наповнення і запаювання ампул. Накопичувач забезпечує подачу ампул у вертикальному напрямку через передавач до направляючих машини для шприцевого наповнення. Другий лінійний накопичувач дозволяє ефективно оптимізувати потік ампул на етапі наповнення та герметизації.

Для ампулювання розчину пропонується використовувати машину для шприцевого наповнення та запаювання ампул, вироблену компанією Rota-Verpackungstechnik GmbH & Co. KG (Німеччина). Наповнення здійснюється шприцевим методом, який забезпечує точне дозування розчину. Герметизація ампул виконується за допомогою газових пальників із відтяжкою капілярів ампул, що гарантує високу якість запаювання та відповідність готового продукту технологічним і нормативним вимогам.

Ампули з тунелю стерилізації транспортуються за допомогою подаючого транспортера на живильну станцію машини для наповнення та закупорювання. Цей етап забезпечує безперервний потік ампул до технологічної лінії, що гарантує ефективність і послідовність процесу наповнення та герметизації.

Це обладнання є високотехнологічним і перспективним як з технічної, так і з технологічної точки зору. Машина забезпечує максимальну продуктивність і високу точність дозування ($\pm 0,01$ для доз понад 1 мл). Всі дозуючі шприци працюють синхронно, що гарантує точність і стабільність процесу. Перед наповненням розчин додатково фільтрується, що підвищує ступінь захисту від мікробної контамінації. У разі необхідності ампули можуть бути насичені інертним газом для забезпечення збереження препарату.

Процес запаювання ампул проводиться в два етапи: попереднє прогрівання стебел ампул, після чого відбувається їх запаювання з використанням природного газу і кисню. Для рівномірного прогрівання і якісної відтяжки капілярів ампули отримують обертальний рух.

Автомат оснащений системою автоматичного регулювання швидкості руху стрічки з можливістю блокування. Якщо швидкість транспортера

знижується через збільшення маси ампул на сполучному транспортері, сигнал з потенціометра надходить до мікропристрою, який відповідно зменшує швидкість стрічок тунелю стерилізації та мийної машини. Вихідний накопичувач служить кінцевою ланкою автоматичної лінії та використовується для зняття запаяних ампул з вузла запаювання.

Машина має продуктивність до 18 000 ампул на годину для ампул місткістю 5 мл. Для наповнення і запаювання ампул серії препарату витрачається 5,25 години. Наповнені та запаяні ампули вивантажуються в лотки, у кожен з яких вкладається етикетка із зазначенням найменування препарату, номера серії та даних апаратника. Лотки з ампулами встановлюються на стелаж-візок і передаються на наступну стадію – стерилізацію.

На стадії стерилізації ампул із розчином пропонується використовувати фармацевтичний стерилізатор прохідного типу вакуумно-паровий моделі Unisteri HP IL SPS IL 336-2FD, виробництва компанії BMT Medical Technology s.r.o. (Чехія). Час стерилізації розчину становить 30 хвилин. Повний цикл стерилізації, включаючи контроль ампул на герметичність, промивку, сушку, а також основні та допоміжні операції (завантаження і вивантаження), займає 2 години.

Контроль на механічні включення виконується переглядом ампул на чорному та білому фоні під освітленням потужністю 60 Вт, що забезпечує якісну перевірку на відсутність сторонніх часток. Процес проводиться одразу після стерилізації ампул з розчином та проводиться одночасно на 8 установках перегляду ампул. Загальна тривалість процесу складає 2,6 години.

Для маркування ампул пропонується автомат для нанесення самоклеючих етикеток CVC 350 A, вироблений компанією CVC Technologies INC (США). Його продуктивність становить 450 етикеток на хвилину або 27 тисяч ампул на годину. Споживана потужність пристрою – 5,0 кВт. Автомат підтримує нанесення етикеток із висотою від 10 до 60 мм, а котушки мають зовнішній діаметр до 400 мм і внутрішній діаметр 44/75 мм.

Завдяки продуктивності 27 тисяч ампул на годину автомат CVC 350 A забезпечує швидке та якісне маркування, що відповідає потребам промислового виробництва.

Час, необхідний для маркування серії ампул складе:

$$92000/27000 = 3,4 \text{ год.}$$

Перед початком роботи апаратник перевіряє стан робочих вузлів, функціонування автомата в холостому режимі та якість маркування на окремих ампулах. Нанесення етикетки здійснюється в процесі руху ампул у гніздах барабана, де пристрій наклеює етикетку на корпус ампули. На етикетці вказується назва препарату, його концентрація, номер серії та об'єм. Після маркування ампули транспортуються до стадії пакування в блістери.

Для пакування ампул у пачки пропонується використовувати автоматичну блістерну машину nMX Partena та горизонтальну картонуючу машину PVX/2, вироблені компанією Camrack Sp. z.o.o. (Італія). Автомати працюють паралельно, але час роботи визначається за автоматом з меншою продуктивністю.

Продуктивність блістерного автомата становить 130 блістерів/хв, а картонуючого – 160 блістерів/хв. Пакування ампул по 5 мл у пачки по 10 ампул розраховуємо за меншою продуктивністю – 130 блістерів/хв.

Для визначення часу роботи автоматів при серійному випуску ампул (92000 ампул) розрахунок проводиться так:

$$9200 / 130 \cdot 60 = 1,18 \text{ год.}$$

Пакування пачок із ампулами в ящики здійснюється на пакувальному столі. Загальний час, необхідний для виконання цієї операції, становить 1,53 години, що дозволяє ефективно завершити стадію пакування та підготувати продукцію до транспортування чи зберігання.

2.2.2. Специфікація та апаратурна схема виробництва

Розроблена апаратурна схема виробництва розчину «Інозин» складена відповідно до затвердженої нормативної документації і зображена на рис. 2.1. Усі технологічні етапи організовані відповідно до вимог GMP, що забезпечує

якість і стабільність готового продукту.

Специфікація обладнання, необхідного для виробництва розчину «Інозин» для ін'єкцій, наведена у табл. 2.2. Вона включає детальний перелік технічних засобів, що використовуються на кожному етапі процесу, із зазначенням їх характеристик та виробників.

Таблиця 2.2

Специфікація обладнання

Позиція	Позначення	Найменування	К-ть	Примітка
1	2	3	4	5
КП 1	XP 32000L	Електронні ваги. Діапазон зважування: 0,02–32 кг. Дискретність: 1 г. Клас точності: високий. Габарити: 500x280x680 мм. Виробник: Mettler-Toledo AG Laboratory & Weighing Technologies, Швейцарія.	1	AISI 316L
З 2		Збірник для зважування сировини. Ручне завантаження та вивантаження. Об'єм: 2 л, 5 л. Виробник: завод «Харпластмасс», м. Харків.	за потр.	Поліетилен
З 3		Ємкість для приготування розчину об'ємом 5 л.	1	Скло
Ф 5	Optiseal "Air-VENT"	Фільтр для азоту та стисненого повітря. Фільтрувальний матеріал: мембрана PTFE (політетрафторетилен). Розмір пор: 0,2 мкм. Ефективна фільтрувальна площа: 0,177 м². Габарити: висота 210 мм, діаметр 67 мм. Виробник: «Domnick Hunter», Великобританія.	1	AISI 316L
Р 4		Реактор для приготування розчинів. Тип: вертикальний, циліндричний із теплообмінною оболонкою, еліптичною кришкою та днищем. Загальна місткість: 1000 л, корисна: 850 л. Мішалка: турбінна (електромагнітна), 400 об/хв. Максимальна робоча температура: 135 °С. Робочий тиск: -0,1-0,3 МПа. Споживана потужність: 0,55 кВт. Оснащення: лічильник води, система управління, внутрішнє освітлення. Завантаження води: самопливом або насосом; сировини: вручну через підйомник. Вивантаження: самоплив або під тиском азоту/стисненого повітря. Габарити: діаметр 1,1 м, висота 2,317 м. Виробник: ТОВ «Інтерпромтех», Україна.	1	Поверхні, що контактують з розчином - AISI 316L, теплообмінна оболонка - AISI 304
		Підйомник для сипких речовин, стаціонарний. Максимальна вантажопідйомність: 150 кг. Висота підйому: 3 м. Комплектується двома ємностями. Виробник: ТОВ «Інтерпромтех», Україна.	1	AISI 304
Ф 6	PP	Система фільтрації. Комплектація: 2 патронних фільтроелементи «PP-0,45» і «PP-	2 1	Фільтроутримувачі AISI

Продовж. табл. 2.2

1	2	3	4	5
		0,22» з розміром пор 0,45 мкм і 0,22 мкм. Продуктивність: 600 л/год. Виробник: «Domnick Hunter», Великобританія.		316L
37		Збірник фільтрованого розчину. Об'єм: 1000 л. Оснащення: мірне скло. Завантаження та вивантаження: під тиском стисненого повітря або азоту. Робочий тиск: до 0,7 МПа. Габарити: діаметр 900 мм, висота 2490 мм. Виробник: ТОВ «Інтерпромтех», Україна.	1	AISI 316L
ГФ 8.1	TYP RUR E16	Машина для внутрішнього та зовнішнього миття ампул. Операції: душирування, ультразвукова обробка, шприцеве миття, обдування повітрям. Позицій обробки: 16. Споживання води: 200 л/год. Споживана потужність: 21,0 кВт/год. Продуктивність: до 20 тис. ампл./год, для ампул 5 мл – 18 тис. ампл./год. Рівень шуму: ≤ 70 дБ. Ступінь захисту оболонки: IP54. Габарити: 2541x2286x1200 мм. Виробник: Rota-Verpackungstechnik GmbH & Co. KG, Німеччина. Склад обладнання: 1. Насос для рециркуляції води. 2. Фільтри: рециркуляційної води, повітряний. 3. Контрольно-вимірювальні прилади, пульт управління.	1	AISI 316L/ AISI 304
ГФ 8.2	TYP TSQ U03	Тунель стерилізації з ламінарним потоком повітря для сушіння та стерилізації скляних ампул. Продуктивність: до 20 тис. ампл./год, для ампул 5 мл – 18 тис. ампл./год. Встановлена потужність: 87,0 кВт. Максимальна температура нагрівання: 360 °С, мінімальна температура охолодження: 15 °С. Витрата води на охолодження: 500 л/год. Температура ампул на виході: 25–28 °С. Рівень шуму: ≤ 70 дБ. Габарити: 4355x1740x2350 мм. Виробник: Rota-Verpackungstechnik GmbH & Co. KG, Німеччина. Комплектація: повітряний фільтр; контрольно-вимірювальні прилади; пульт управління.	1	AISI 316L/ AISI 304
ГФ 8.3	TYP AVR E08	Машина для шприцевого наповнення та герметизації ампул з ламінарним потоком. Діаметр ампул: до 23 мм. Довжина ампул: до 150 мм. Кількість позицій обробки: 8. Продуктивність: до 20 тис. ампл./год, для ампул 5 мл – 18 тис. ампл./год. Споживана потужність: 5,0 кВт. Тиск природного газу: 0,07 МПа. Тиск кисню: 0,07 МПа. Габарити: 2480x2160x1850 мм. Висота робочої поверхні: 900 $\pm$ 30 мм. Виробник: Rota-Verpackungstechnik GmbH & Co. KG, Німеччина.	1	AISI 316L/ AISI 304

1	2	3	4	5
		Комплектація: ламінарна установка; фільтри; контрольно-вимірювальні прилади; пульт управління.		
	MVF 2	Ламінарний модуль «STERIL» з вертикальним потоком повітря. Клас чистоти: А. Оснащення: передфільтр, фільтр тонкого очищення «HEPA». Ступінь очищення: 99,995%. Швидкість потоку: 0,40 м/с. Габарити: 3720x900x1100 мм. Виробник: Rota-Verpackungstechnik GmbH & Co. KG, Німеччина.	1	AISI 316L/ AISI 304
ГФ 9	Unisteri HP IL SPS IL 336-2FD	Стерилізатор вакуумно-паровий прохідного типу з програмним забезпеченням. Призначення: стерилізація гострою парою, перевірка герметичності ампул, миття та вакуумна сушка. Робоча температура: 20–145 °С. Робочий тиск: 0,1–0,25 МПа. Розміри камери: 1,4x0,95x2,15 м. Завантаження: механізоване. Місткість камери: 140 касет (47 600 ампул по 5 мл). Споживана потужність: 7,0 кВт. Габарити: 2,2x3,25x2,75 м. Управління: програмна система SPS (Siemens Simatic). Виробник: BMT Medical Technology s.r.o., Чехія. Комплектація: збірник; циркуляційний насос; фільтр стислого повітря (0,2 мкм); рама із зрошувальними соплами; контрольно-вимірювальні прилади; замочні та блокуючі пристрої.	1	AISI 304
З 9.1		Збірник для забарвленого розчину метиленового синього. Використовується в комплекті з вакуумно-паровим стерилізатором. Завантаження та вивантаження: насосом. Виробник: BMT Medical Technology s.r.o., Чехія.	1	AISI 316L
ГФ 10	API 1000	Установка перегляду ампул на механічні включення. Потужність освітлення: 60 Вт. Споживана потужність: 1,3 кВт. Габарити: 1800x865x1595 мм.	8	Збірна конструкція
З 11		Збірник для відходів бракованих ампул. Місткість: до 50 кг. Виробник: завод «Харпластмасс», м. Харків.	за потр.	Поліетилен
ГФ 12.1	CVC 350 A	Автомат для нанесення самоклеючих етикеток. Продуктивність: 450 етикеток/хв (72 тис./год). Споживана потужність: 5,0 кВт. Формат етикетки: висота 10–60 мм. Діаметр котушки: зовнішній – 400 мм, внутрішній – 44/75 мм. Виробник: CVC Technologies INC, США.	1	AISI 304

1	2	3	4	5
ГФ 12.2	nMX Partena	Автомат термоформувальний для пакування ампул у блістери. Продуктивність: до 130 пачок/хв. Споживана потужність: 1,5 кВт. Габарити: 2350x1600x800 мм. Виробник: Camrack Sp. z.o.o., Італія.	1	AISI 304
ГФ 12.3	PVX/2	Горизонтальний картонажний автомат для пакування блістерів та інструкцій у пачки. Продуктивність: до 16 пачок/хв. Споживана потужність: 1,5 кВт. Габарити: 2350x1600x800 мм. Виробник: Camrack Sp. z.o.o., Італія.	1	AISI 304
ГФ 13		Стіл пакувальний. Габарити: 1500x650x700 мм. Виробництво: ПрАТ «Лекхім-Харків», м. Харків.	1	Поліетилен низького тиску 20508-007, AISI 304

2.2.3. Розрахунок часу технологічного процесу виробництва

Розрахунок тривалості окремих технологічних операцій по стадіям технологічного процесу отримання розчину для ін'єкцій «Інозин» наведено у пункті 2.2.2. даного розділу. У табл. 2.3 наведено тривалість стадій технологічного процесу і загальний час отримання серії продукту.

Таблиця 2.3

Тривалість технологічного процесу виробництва

Стадії технологічного процесу	Тривалість окремих стадій, год.	Тривалість з урахуванням паралелізації процесу, год.
Санітарна підготовка виробництва	2,0	2,0
Приготування розчину	0,7	5,25
Фільтрація розчину	0,83	
Підготовка ампул до наповнення	5,25	
Сушка і стерилізація ампул	5,25	
Наповнення і герметизація ампул	5,25	
Стерилізація ампул з розчином та перевірка на герметичність	2,0	2,0
Перевірка на механічні вклучення	2,6	2,6
Маркування ампул	3,4	3,4
Пакування ампул у блістери	1,18	
Пакування блістерів у пачки	1,18	
Пакування пачок в ящики	1,53	
Всього		15,25

Таким чином, тривалість технологічного процесу виробництва розчину для ін'єкцій «Інозин» складає 15,25 год. за рахунок паралелізації процесів

виробництва на стадіях приготування і фільтрації розчину, які проходять паралельно стадіям підготовки ампул до наповнення, сушки і стерилізації ампул та стадії наповнення і герметизації. Крім цього проводяться паралельно стадії маркування і пакування ампул з розчином.

2.3. Розрахунок електроенергії, води, пари, інертного газу

2.3.1. Розрахунок витрати води

У процесі виробництва препарату використовуються різні типи води залежно від ступеня очищення: для приготування розчину застосовується вода для ін'єкцій; для миття ампул – вода очищена; для охолодження ампул у тунелі стерилізації – технічна (рециркуляційна) вода; для санітарної підготовки виробництва – технічна, демінералізована та очищена вода.

1. Річна потреба у воді для ін'єкцій для приготування розчину визначається на основі даних матеріального балансу. Витрата розраховується залежно від обсягів виробництва:

$$V_{д/і} = V \cdot N; \quad (2.3)$$

де V – вода для виготовлення однієї серії продукту, 495,336 л;

N – кількість серій на рік, 14.

Таким чином:

$$V_{д/і} = 495,336 \cdot 14 = 6934,704 \text{ л або } 6,93 \text{ м}^3$$

2. Вода очищена для миття ампул.

Машина для миття ампул споживає 200 л/год очищеної води згідно з технічними характеристиками. Її продуктивність для ампул ємністю 5 мл становить 18 000 ампл./год. Для миття та сушіння 94411 ампул, що необхідні для однієї серії препарату, потрібно 5,25 години. Розрахунок тривалості роботи машини наведено в пункті 2.2.1. Загальний об'єм води, необхідний для підготовки ампул на одну серію розчину, складає:

$$V_{очищена} = F \cdot T; \quad (2.4)$$

де F – кількість води очищеної на миття ампул, л/год.;

T – час роботи машини, год.

$$V_{\text{очищена}} = 200 \cdot 5,25 = 1050 \text{ л або } 1,05 \text{ м}^3$$

Річне споживання води очищеної дорівнює:

$$V_{\text{очищена}} = 1,05 \cdot 14 = 14,7 \text{ м}^3$$

3. Оскільки споживання води тунелем становить 500 л/год, а тривалість роботи стерилізаційного тунелю збігається з часом роботи машини для миття ампул, що дорівнює 5,25 години. Для охолодження ампул у стерилізаційному тунелі річна потреба води становить:

$$0,5 \cdot 5,25 = 2,63 \text{ м}^3$$

$$2,63 \cdot 14 = 36,82 \text{ м}^3$$

4. Для забезпечення санітарної підготовки ділянки з виробництва ін'єкційних розчинів (включаючи санітарну обробку обладнання та приміщень) за даними регламенту витрата води становить 1,48 м³/тис. ампул. Оскільки одна серія препарату складає 92 000 ампул, то річний випуск визначається кількістю серій, і загальна потреба води для підготовки виробництва розраховується так:

$$92 \cdot 1,48 = 136,16 \text{ м}^3/\text{серію}$$

$$136,16 \cdot 14 = 1906,24 \text{ м}^3/\text{рік}$$

2.3.2. Розрахунок витрати електричної енергії

Витрата електричної енергії розраховується для виробництва однієї серії та для річного випуску препарату. Річний обсяг виробництва розчину «Інозин» становить 1 288 000 ампул, що відповідає 14 серіям. Для подальших розрахунків необхідно враховувати споживану потужність обладнання на різних стадіях виробництва та тривалість його роботи для кожної серії, а потім масштабувати ці дані до річного обсягу виробництва.

Розрахунок витрати електричної енергії проводиться для основного обладнання за формулою:

$$N = N_a \cdot \tau; \tag{2.5}$$

де N_a – споживана потужність обладнання, кВт;

τ – тривалість роботи обладнання, год.

Розрахунок тривалості роботи апаратів наведено в пункті 2.2.2. цієї кваліфікаційної роботи, де детально визначено час роботи кожного апарата відповідно до його продуктивності на всіх стадіях технологічного процесу виробництва розчину «Інозин».

1. Реактор із мішалкою Р 4. Потужність мішалки становить 0,55 кВт. Загальний час перемішування розчину складає 0,67 год, що визначає відповідну витрату електроенергії.:

$$0,67 \cdot 0,55 = 0,37 \text{ кВт}$$

2. Автомат для шприцевого миття ампул ГФ 8.1. Споживана потужність становить 21,0 кВт. Тривалість роботи автомата – 5,25 год, що визначає витрату електроенергії:

$$5,25 \cdot 21,0 = 110,25 \text{ кВт}$$

3. Стерилізаційний тунель з ламінарним потоком ГФ 8.2. Споживана потужність становить 87,0 кВт. Тривалість роботи – 5,25 год, що визначає витрату електроенергії:

$$5,25 \cdot 87,0 = 456,75 \text{ кВт}$$

4. Автомат для наповнення ампул ГФ 8.3. Споживана потужність становить 5,0 кВт. Тривалість роботи – 5,25 год, що визначає витрату електроенергії:

$$5,25 \cdot 5,0 = 26,25 \text{ кВт}$$

5. Стерилізатор паровий для стерилізації та контролю ампул на герметичність ГФ 9. Споживана потужність становить 7,0 кВт, а тривалість роботи 2,0 години, що визначає витрату електроенергії:

$$2,0 \cdot 7,0 = 14,0 \text{ кВт}$$

6. Автомат для маркування ампул ГФ 12.1. Споживана потужність становить 5,0 кВт. Тривалість роботи – 3,4 год, що визначає витрату електроенергії:

$$3,4 \cdot 5,0 = 17,0 \text{ кВт}$$

7. Термоформувальний (блістерний) автомат ГФ 12.2. Споживана потужність – 1,5 кВт, час роботи становить – 1,18 години, що визначає витрату

електроенергії:

$$1,18 \cdot 1,5 = 1,77 \text{ кВт}$$

8. Автомат для пакування блістерів та інструкцій у картонну пачку ГФ 12.3. Споживана потужність становить 1,5 кВт. Час роботи – 1,18 год, що визначає витрату електроенергії:

$$1,18 \cdot 1,5 = 1,77 \text{ кВт}$$

Сумарна витрата електроенергії для отримання однієї серії готової продукції визначається за витратою основним обладнанням:

$$0,37 + 110,25 + 456,75 + 26,25 + 14,0 + 17,0 + 1,77 + 1,77 = 628,16 \text{ кВт}$$

Річна потреба електроенергії при виробництві розчину для ін'єкцій «Інозин»:

$$628,16 \cdot 14 = 8794,24 \text{ кВт.}$$

2.3.3. Розрахунок витрати стислого повітря

Стиснене повітря у виробництві ін'єкційного препарату «Інозин» використовується на стадіях підготовки та наповнення ампул із витратою 0,1 м³ на 1000 ампул, а також на стадії пакування, де витрата становить 0,01 м³ на 1000 ампул згідно з регламентом. Отже:

$$0,1 \cdot 92,0 = 9,2 \text{ м}^3$$

$$0,01 \cdot 92,0 = 0,92 \text{ м}^3$$

Річне споживання стислого повітря для виробництва річного обсягу препарату визначається сумарною витратою на стадіях підготовки, наповнення та упаковки ампул відповідно до річного випуску продукції:

$$(9,2 + 0,92) \cdot 14 = 141,68 \text{ м}^3$$

2.3.4. Розрахунок витрати інертного газу (азоту)

Азот застосовується у виробництві на стадії приготування розчину для його передачі через каскад фільтрів грубого та тонкого очищення, а також на стадії наповнення ампул для продування ампул до та після наповнення. Відповідно до регламентних норм підприємства, витрата азоту становить 0,2 м³ на 1000 ампул. Таким чином:

$$92,0 \cdot 0,2 = 18,4 \text{ м}^3$$

2.3.5. Розрахунок витрати природного газу і кисню

Природний газ та кисень застосовуються у виробничому процесі на стадії ампулювання в машині для наповнення та запаювання ампул. Відповідно до норм витрат, встановлених на підприємстві, споживання на 1000 ампул становить: природного газу – 0,025 м³, кисню – 0,1 м³. Отже:

$$\text{природного газу } 92,0 \cdot 0,025 = 2,3 \text{ м}^3;$$

$$\text{кисню } 92,0 \cdot 0,1 = 9,2 \text{ м}^3.$$

2.4. Характеристика основного апарату

Реактор для приготування розчинів, вироблений ТОВ «Інтерпромтех» (Україна), є сучасним технологічним обладнанням, яке забезпечує виконання основних завдань на стадії приготування розчинів у виробництві ін'єкційних препаратів. Він являє собою вертикальний циліндричний апарат із теплообмінною оболонкою, еліптичною кришкою та днищем, що забезпечує надійність та ефективність процесу. Загальна місткість реактора становить 1000 л, з яких корисна місткість дорівнює 850 л, що є оптимальним для виробництва серії розчину об'ємом 500 л.

Перемішувальний пристрій турбінного типу з електромагнітним приводом, який здійснює до 400 обертів на хвилину, забезпечує рівномірне перемішування розчину без утворення піни чи зон застою. Електромагнітний привід мішалок у реакторах має значні переваги, що роблять його ефективним та надійним вибором для використання у фармацевтичному виробництві.

Завдяки безконтактній передачі руху через магнітне поле забезпечується повна герметичність конструкції, що виключає ризик контамінації продукту і втрат стерильності. Ця особливість дозволяє використовувати привід у середовищах, де герметичність є критичною умовою технологічного процесу. Відсутність зношуваних ущільнень у конструкції забезпечує довговічність обладнання, мінімізує ризики витоків і значно знижує витрати на технічне обслуговування, оскільки немає потреби в регулярній заміні ущільнень.

Завдяки стійкості до високого тиску та температур електромагнітний привід підходить для роботи в широкому діапазоні умов, що робить його універсальним рішенням для різних технологічних процесів. Конструкція приводу гарантує практично безшумну роботу і мінімальні вібрації, що позитивно впливає на стабільність перемішування і захищає обладнання від зносу. Магнітна передача руху дозволяє досягти плавності обертання мішалки, забезпечуючи однорідність розчину без зон застою. Додатковою перевагою є енергоефективність приводу, яка сприяє зниженню виробничих витрат. Крім того, електромагнітний привід повністю відповідає стандартам належної виробничої практики (GMP), забезпечуючи високий рівень чистоти процесу і відповідність суворим вимогам фармацевтичної галузі. Ці характеристики роблять електромагнітний привід незамінним елементом обладнання у виробництві стерильних та високоякісних продуктів.

Реактор оснащений додатковим обладнанням: лічильником води, системою управління та внутрішнім освітленням, що забезпечує контроль та зручність експлуатації. Завантаження компонентів може здійснюватися самопливом або насосом (для води) та вручну через підйомник (для сировини), а вивантаження розчину – самопливом або під тиском азоту/стисненого повітря. Габарити реактора становлять 1,1 м у діаметрі та 2,317 м у висоту, що дозволяє інтегрувати його в стандартні виробничі приміщення.

Обраний реактор є оптимальним для виробництва розчинів завдяки високій точності контролю параметрів процесу, стабільності роботи та відповідності вимогам GMP. Використання турбінної мішалки забезпечує однорідність розчину, а конструктивні особливості апарату виключають ризик контамінації продукту.

Аналогічне обладнання, наприклад, реактори від компаній «Pfaudler» (Німеччина) або «Büchi» (Швейцарія), мають вищу вартість і складність в обслуговуванні, проте не надають значних переваг у продуктивності для обсягів виробництва, запланованих для даного процесу.

Обраний реактор від ТОВ «Інтерпромтех» забезпечує оптимальне

співвідношення продуктивності, якості та вартості. Його технічні характеристики відповідають вимогам до виробництва розчину «Інозин» в умовах фармацевтичного підприємства, а також гарантують надійну роботу з мінімальними експлуатаційними витратами. Завдяки своїй універсальності, енергоефективності та відповідності міжнародним стандартам, цей апарат є найкращим вибором для організації виробництва на зазначеній стадії.

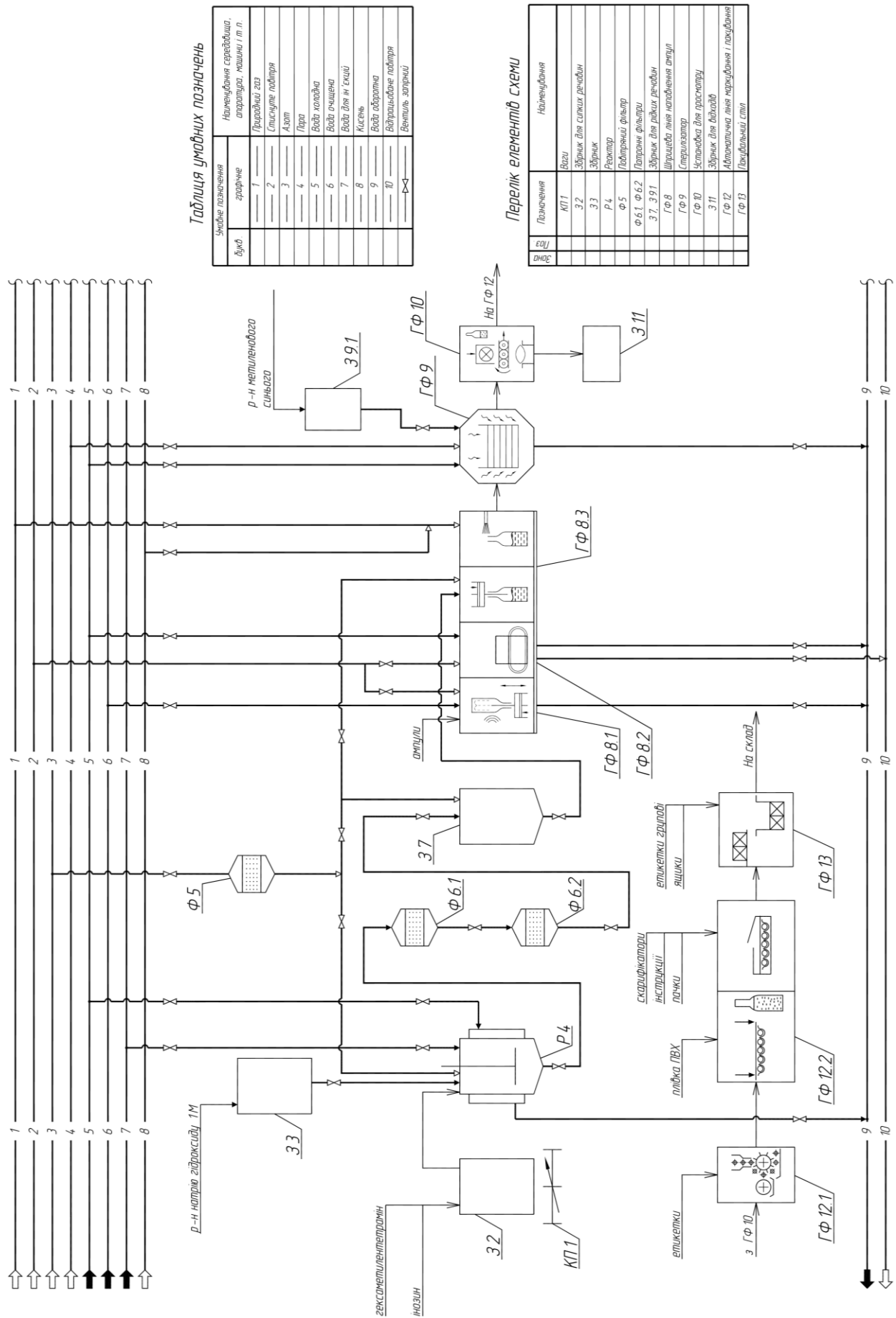


Рис. 2.1. Апаратурна схема виробництва

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 01/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату 10/62
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: 14321

3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

3.1. Характеристика готової продукції

Розчин для ін'єкцій «Інозин» 20 мг/мл в скляних ампулах по 5 мл.

Solutio Inosinum pro injectionibus.

НД, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України.

Склад препарату наведено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Склад препарату

Сировина	Код	НД	Склад на 1 л розчину		Маса компонентів, кг (для одержання серії готового продукту)
			г	%	
Інозин	04.278	СП 8.07.207	20,0	2,0	1,004
Гексаметилентетрамін	04.252	СП 8.04.163	2,0	0,2	10,355
1 М розчин натрію гідроксиду	04.235	СП 8.04.330	до рН від 7,9 до 8,0		4,805
Вода для ін'єкцій	04.258	СП 8.04.220	до 1 л	до 100	до 500,0 л
Всього					511,5

Опис. Прозора безбарвна рідина. Має бути стерильним. рН 7,9-8,0. Кількість інозину в 1 мл препарату має бути від 0,0195 до 0,0205 г, вміст гексаметилентетраміну повинен становити від 0,0018 до 0,0022 г.

Хімічна формула інозину наведена на рис. 3.1.

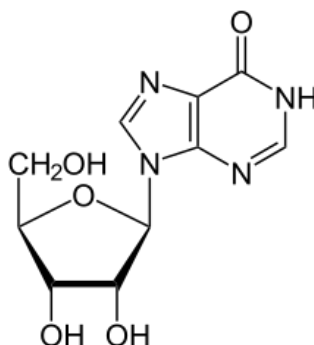


Рис. 3.1. Хімічна формула інозину

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 02/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату <u>10/62</u>
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: <u>14321</u>

Пакування. Розчин фасується в ампули ємністю 5 мл, виготовлені з нейтрального скла типу ІІ-5В або ІІ-5С УСП-1 згідно з ТУУ 00480945-005-98. По 10 ампул разом із ампульним скарифікатором за ТУ 64-1-994-79 упаковують у картонні пачки відповідно до ОСТУ 64-071-89 з картону для споживчої тари марки А. До кожної пачки додається інструкція із застосування, виготовлена з паперу для етикеток за ГОСТ 7625-86. Групова та транспортна упаковка виконується відповідно до ГОСТ 17768-90.

Термін придатності: 2 роки.

Зберігання: в сухому, захищеному від світла місці.

Фармакологічна дія: активізує окислювально-відновні реакції на клітинному рівні, сприяє покращенню коронарного кровообігу, має антигіпоксичний і антиаритмічний ефекти.

3.2. Схема виробництва

Технологічна схема виробництва наведена на рис. 3.2.

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 03/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату 10/62
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: 14321

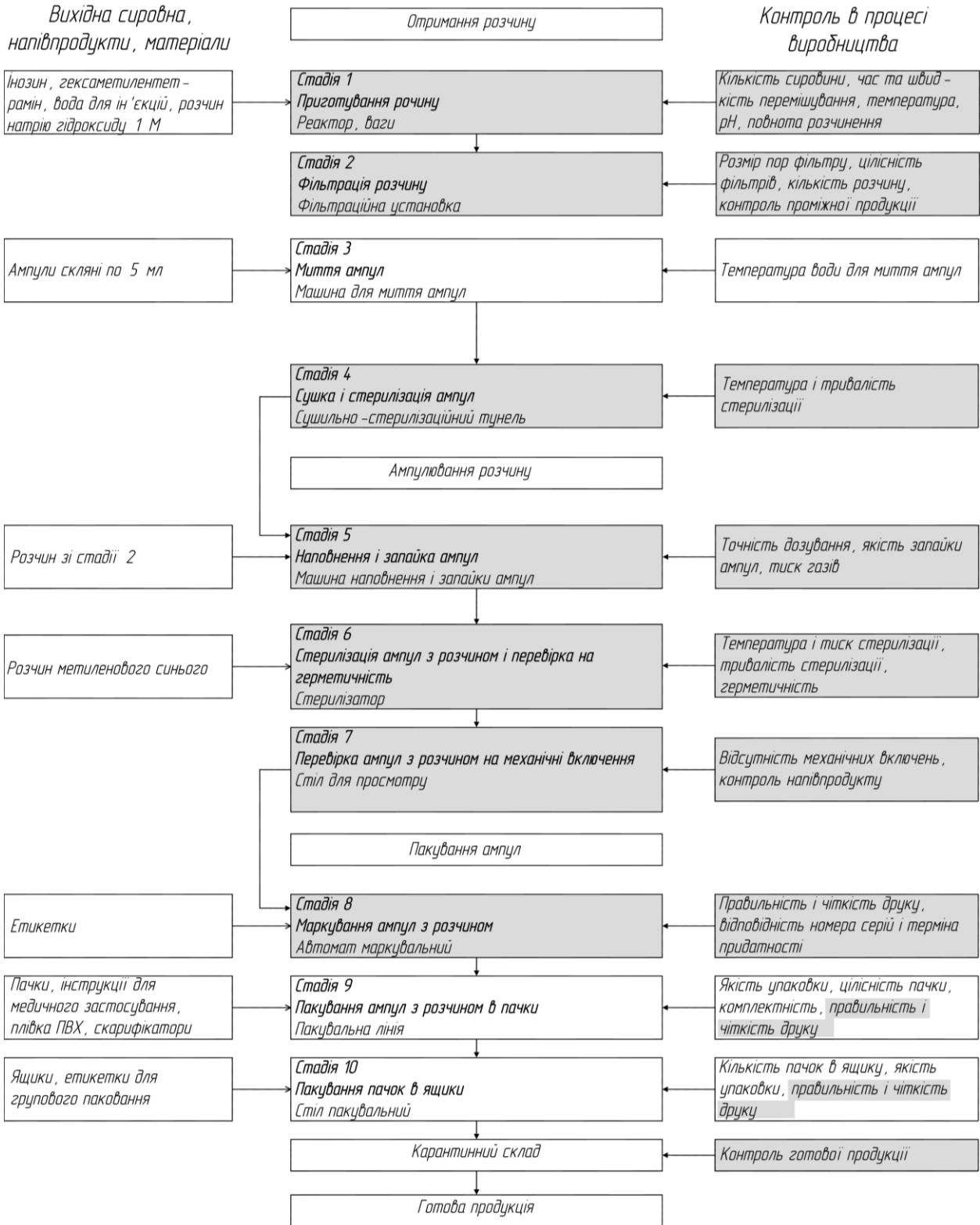


Рис. 3.2. Технологічна схема виробництва

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 04/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату <u>10/62</u>
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: <u>14321</u>

3.3. Короткий опис технології одержання препарату

Вхідний контроль сировини та матеріалів здійснюється згідно з СОП «Прийом сировини, що надходить на склад. Порядок відбору проб», та СОП «Прийом пакувальних матеріалів на склад. Порядок відбору проб», з урахуванням положень «Методичних рекомендацій щодо порядку надходження вихідної сировини і матеріалів для первинного пакування на склад підприємства».

Виробництво препарату організоване відповідно до Технологічної інструкції та Протоколів виготовлення серій (ТІ/), Інструкції з пакування та Протоколів пакування серій (ІП/ППС), а також згідно з досьє дільниці стерильних лікарських форм (ДВД).

Сировина надходить зі складу із сертифікатами якості ВКЯ, інформація про неї фіксується в Журналі переміщення сировини. Матеріали також надходять із сертифікатами якості, а дані про них записуються в Журнал переміщення матеріалів.

Процес одержання розчину передбачає зважування всіх компонентів лікарського засобу на вагах. Відважені компоненти завантажуються у реактор, додається вода для ін'єкцій, і проводиться розчинення. Після повного розчинення компонентів додається 1М розчин натрію гідроксиду для досягнення рН 7,8-8,6. Потім розчин передається на фільтрування за допомогою азоту. Профільтрований розчин направляється у ВКЯ для контролю.

Паралельно проводиться підготовка ампул до наповнення: внутрішнє та зовнішнє миття, сушка, стерилізація, охолодження. Підготовлені ампули надходять на автомат шприцевого наповнення, де вони заповнюються профільтрованим розчином та герметизуються за допомогою газового

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 05/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату 10/62
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: 14321

пальника. Герметичні ампули завантажують до стерилізатора, вмикають режим стерилізації та подають до нього розчин метиленового синього. Після закінчення процесу стерилізації ампули передаються на перевірку механічних включень.

Отримані нефасовані ампули передаються у відділ контролю якості для проведення випробувань. Серії маркуються етикеткою «Карантин», після чого ампули фасуються та пакуються згідно з вимогами НД.

Контроль напівпродуктів здійснюється відповідно до технологічної схеми виробництва та специфікацій. Контроль якості готової продукції виконується у відповідності до НД, що регламентують вимоги до лікарських засобів.

3.4. Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва

Санітарно-гігієнічну підготовку виробництва наведено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Санітарно-гігієнічна підготовка виробництва

Назва об'єкту підготовки	Відповідність вимогам	Контроль
1	2	3
Повітря	СОП «Порядок підготовки повітря для чистих приміщень виробництва ін'єкційних розчинів»	Контроль вмісту мікроорганізмів у повітрі проводиться за допомогою пробоотримувачів повітря, які забезпечують осадження частинок на поживні середовища. Для цього використовуються аспіратори, здатні пропускати певний об'єм повітря через стерильні чашки Петрі, наповнені агаром. Після збору проб чашки інкубують у відповідних умовах (температура, вологість, тривалість), щоб забезпечити ріст мікроорганізмів. Після завершення інкубації проводять підрахунок колоній, що утворилися, та оцінюють кількість КУО (колонієутворюючих одиниць) на кубічний метр повітря. Результати порівнюють із встановленими нормативами для певного класу чистоти приміщень. Даний контроль проводиться регулярно, а також після проведення санітарної обробки або ремонтних

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 06/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату 10/62
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: 14321

Продовж. табл. 3.2

1	2	3
		робіт у приміщеннях. Контроль кількості часток у повітрі проводиться за допомогою лічильників часток, які використовують метод лазерної дифракції. Прилад вимірює кількість частинок певного розміру (наприклад, 0,5 мкм і 5,0 мкм) у заданому об'ємі повітря. Забір повітря здійснюється через зонд, що розташовується у критичних зонах виробництва або робочих ламінарних блоках. Лічильник реєструє кількість частинок і порівнює результати з граничними значеннями для відповідного класу чистоти. Контроль здійснюється на різних етапах роботи виробничих приміщень: під час технологічного процесу, у стані «оперативного спокою» та після санітарної обробки. У разі перевищення нормативів вживаються коригувальні заходи, що включають додаткове очищення системи вентиляції, перевірку ефективності фільтрів або корекцію технологічних процесів.
Приміщення	СОП «Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництві стерильних лікарських засобів»	Процедура здійснюється відповідно до вимог GMP і локальних нормативних документів підприємства. Першим етапом контролю є підготовка інструментів і середовищ. Для збору проб використовують стерильні тампони, пластини з поживним середовищем (наприклад, триптиказний соєвий агар), контактні чашки Петрі або пробовідбірники для поверхонь. Усі інструменти та середовища повинні відповідати нормативним вимогам і бути підготовлені в умовах стерильності.
Обладнання	«Інструкція з очистки обладнання, що застосовується на дільниці виробництва стерильних лікарських засобів»	Пробовідбір здійснюється зі стандартних контрольних точок, визначених у схемі моніторингу чистих приміщень і обладнання. До таких точок належать робочі поверхні, контактні частини обладнання, інвентар, дверні ручки, стіни та підлога чистих приміщень. Для зняття проб використовуються тампони або контактні пластини, які прикладаються до поверхні на встановлений час (зазвичай 5 секунд) із застосуванням рівномірного тиску. Тампони після збору проб поміщають у стерильні контейнери з буферним розчином для подальшого транспортування в мікробіологічну лабораторію. Зібрані проби інкубують у відповідних умовах: зазвичай при температурі 30-35 °C протягом 48-72 годин. Після завершення інкубації проводиться підрахунок колонієутворюючих одиниць (КУО), які вирости на поживному середовищі. Результати порівнюють із встановленими граничними значеннями для певного класу чистоти.
Персонал	СОП «Підготовка персоналу до роботи в чистих	Процедура регламентується внутрішніми стандартними операційними процедурами (СОП) підприємства, а також загальноприйнятими нормами належної виробничої практики (GMP). Для відбору проб використовують стерильні контактні

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 07/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату 10/62
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: 14321

Продовж. табл. 3.2

1	2	3
	приміщеннях стерильних виробництв»	пластини, чашки Петрі з поживним середовищем або тампони. Відбір проб з одягу персоналу здійснюється у визначених контрольних точках, таких як манжети, передня частина халату, область передпліч. Зняття проб проводиться контактними пластинами, які прикладаються до зазначених ділянок із легким натиском на декілька секунд. З рук персоналу проби беруть стерильними тампонами, змоченими у фізіологічному розчині. Тампони знімають зразки з долонь, кінчиків пальців та міжпальцевих зон, після чого їх поміщають у стерильні контейнери. Зібрані проби доставляються в мікробіологічну лабораторію, де їх інкубують у відповідних умовах. Зазвичай інкубація проводиться при температурі 30-35 °C протягом 48-72 годин для виявлення аеробних мікроорганізмів. Після завершення інкубації здійснюється підрахунок колонієутворюючих одиниць (КУО), що виросли на поживному середовищі.
Технологічний одяг	СОП «Підготовка технологічного одягу до роботи в чистих приміщеннях стерильних виробництв»	Процес підготовки передбачає ретельне очищення, стерилізацію та правильне зберігання одягу, щоб мінімізувати ризик мікробної контамінації під час роботи. Технологічний одяг, включаючи халати, комбінезони, чоботи, шапки та рукавички, після використання підлягає збору в окремі контейнери для забрудненого одягу, які доставляються до пральні. Першим етапом підготовки є миття та очищення одягу. Після очищення одяг висушується у спеціальних сушильних установках, що обладнані НЕРА-фільтрами. Наступним етапом є стерилізація. Для цього одяг поміщається в автоклави або спеціалізовані парові стерилізатори. Стерилізація проводиться при певних температурах (зазвичай 121-134 °C) та тиску, залежно від типу тканини і конструкції одягу. Після стерилізації технологічний одяг упаковується у стерильні пакети або контейнери, що забезпечують його збереження у стерильному стані до моменту використання.
Системи підготовки води	СОП «Методи і порядок санації систем підготовки води»	Теплова санація. Цей метод передбачає нагрівання води в системі до високих температур (80-95 °C) для знищення мікроорганізмів і забезпечення стерильності. Хімічна санація. Передбачає використання спеціальних хімічних речовин, таких як розчини перекису водню, гіпохлориту натрію, лимонної кислоти або інших дезінфікуючих засобів, залежно від матеріалів системи. Ультрафіолетове (УФ) опромінення. Застосовується як додатковий метод санації для зниження бактеріального навантаження в системах водопідготовки. Озонування. Використовується для санації резервуарів і трубопроводів шляхом подачі озонованої води, що забезпечує потужний дезінфікуючий ефект.

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 08/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату 10/62
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: 14321

Продовж. табл. 3.2

1	2	3
Приготування та застосування миючих і дезінфікуючих розчинів	СОП «Порядок приготування і застосування миючих і дезінфікуючих розчинів»	Обирається миючий або дезінфікуючий засіб, який відповідає типу поверхні, що обробляється (нержавіюча сталь, пластик, скло тощо), та характеру забруднення (органічні чи неорганічні залишки). Засіб має бути затвердженим для використання в конкретному виробничому процесі. Підготовка води. Для приготування миючих або дезінфікуючих розчинів використовується вода очищена або демінералізована, яка відповідає внутрішнім нормативам. Розведення миючого або дезінфікуючого засобу. Засіб додається у воду у відповідності до інструкції виробника. Використовуються мірні пристрої для забезпечення точного дозування. Розчин ретельно перемішується для повного розчинення засобу. Контроль параметрів розчину. Перевіряється концентрація, рН і температура готового розчину. Результати документуються у відповідному журналі.

Дані мікробіологічного контролю (МБК) документуються у відповідних протоколах, які зберігаються в архіві досьє серій в окремих папках. У протоколи виготовлення серій (ПВС) та пакування серій (ППС) вносяться відомості про дати проведення МБК.

3.5. Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу

1. Технологічна інструкція/Протокол виготовлення серії (ТІ/ПВС);
2. Інструкція з пакування/Протокол пакування серії (ІП/ППС);
3. Інструкції з експлуатації обладнання;
4. Інструкції з очищення обладнання;
5. СОП «Порядок поводження з відходами та їх знищення»;
6. СОП «Порядок надання номеру серії та терміну придатності продукції»;

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 09/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату <u>10/62</u>
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: <u>14321</u>

7. СОП «Порядок розробки та заповнення формулярів протоколів виготовлення серій»;

8. СОП «Правила маркування та порядок роботи з ідентифікаційними картками»;

9. СОП «Прийом пакувальних матеріалів на склад. Порядок відбору проб»;

10.СОП «Прийом сировини, що надходить на склад. Порядок відбору проб».

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

12.СОП «Порядок обліку, зберігання та знешкодження друкованих пакувальних матеріалів»;

13.СОП «Порядок передачі готової продукції з цеху на склад та порядок передачі продукції, яка не відповідає за якістю зі складу в цех»;

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

Відповідальність за виконання вимог регламенту, інструкцій і протоколів покладається на працівників виробничої дільниці відповідно до їхніх посадових і робочих інструкцій. Під час проведення технологічного процесу та пакування відповідальні особи вносять відповідні записи до протоколів виготовлення серії.

3.6. Контроль сировини, яка використовується у виробництві

Інформація про контроль якості сировини наведена у табл. 3.3.

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 10/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату 10/62
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: 14321

Таблиця 3.3

Контроль сировини, яка використовується у виробництві

Найменування	Код	НД	№ серії (партії)	Протокол аналізу ВКЯ	
				№	Дата видачі
Інозин	04.278	СП 8.07.207	486	486/24	24.12.2024
Гексаметилентетрамін	04.252	СП 8.04.163	189	189/24	20.12.2024
1 М розчин натрію гідроксиду	04.235	СП 8.04.330	229	229/24	23.12.2024
Вода для ін'єкцій	04.258	СП 8.04.220	144	144/24	21.12.2024

Перевірів майстер дільниці ІЛФ _____ / _____ / _____
(П.І.Б.) (підпис) (дата)

У процесі виробництва матеріали для прибирання, допоміжні речовини та засоби індивідуального захисту застосовуються відповідно до стандартної операційної процедури (СОП) «Порядок приготування і застосування миючих і дезінфікуючих розчинів».

3.7. Підготовка приміщень до роботи

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

Підготовка приміщень здійснюється згідно із затвердженим графіком прибирань, відповідно до вимог СОП «Підготовка виробничих приміщень до роботи на виробництві стерильних лікарських засобів». Приготування дезінфікуючих розчинів виконується відповідно до положень СОП «Порядок приготування і застосування миючих і дезінфікуючих розчинів».

Номер за схемою	Назва приміщення	Дата, зміна	Вид прибирання	Прізвище Підпис виконавця
323	Склад сировини		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
324	Підготовки сировини		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
340	Маркування та пакування		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 11/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату 10/62
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: 14321

341	Склад пакувальних матеріалів		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
370	Приготування розчину		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	
376	Наповнення та герметизації		☐ Щоденне ☐ Щотижневе	

Зробити записи в графу «Прибирання».

Ідентифікаційні картки «Приміщення оброблено» необхідно заповнювати відповідно до вимог СОП «Правила маркування та порядок роботи з ідентифікаційними картками».

МБК проведено: ☐Так ☐Ні

Протокол аналізу

від «__» _____ 20__ р.

від «__» _____ 20__ р.

від «__» _____ 20__ р.

Заповнити ідентифікаційні картки «Приміщення в роботі».

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

3.8. Підготовка обладнання та очищення обладнання після роботи

Перед початком роботи слюсар-ремонтник спільно з апаратником має перевірити наявність та цілісність заземлення, стан огорожень рухомих частин обладнання, справність ущільнювальних прокладок на фланцевих з'єднаннях, наявність і цілісність теплоізоляції на парових комунікаціях, функціонування контрольно-вимірювальних приладів (КВП), блокувань безпеки, а також ефективність роботи припливно-витяжної вентиляції в приміщенні виробництва стерильних лікарських форм. Окрім цього, слід перевірити роботу всіх механізмів обертання на холостому ході. Апаратник повинен отримати у майстра ідентифікаційні картки та підготувати засоби індивідуального захисту.	Результати перевірки. Готовність	Дата	Підпис
	Так ☐ Ні ☐		

ПрАТ «Лекхім-Харків»	ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА	Сторінка 13/13
Дільниця ін'єкційних лікарських форм	ІНОЗИН розчин для ін'єкцій по 5 мл №10	Код препарату 10/62
	Розмір серії: 9200 паковань №10	Номер серії: 14321

Назва обладнання та допоміжних засобів	Індекс обладнання та допоміжних засобів	Дата, зміна, час очистки	Прізвище Підпис виконавця
Ваги	☐ КП1		
Реактор	☐ Р4		
Фільтри	☐ Ф5, Ф6.1, Ф 6.2		
Автомат наповнення і герметизації	☐ ГФ8.3		
Пакувальний автомат	☐ ГФ12		
Збірники	☐ 32, 33, 37, 39.1, 311		

Під час переходу на виробництво іншого препарату необхідно викликати лаборанта відділу контролю якості (ВКЯ) для відбору проб промивних вод з метою проведення аналізу. ☐ Так ☐ Ні

Необхідно заповнити та прикріпити на обладнанні ідентифікаційні картки «Обладнання очищено» відповідно до вимог СОП «Правила маркування та порядок роботи з ідентифікаційними картками». У разі переходу на виробництво іншого препарату до протоколу виготовлення серії (ПВС) слід додати результати аналізу промивних вод.

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

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ

Планування приміщень для виробництва розчину для ін'єкцій «Інозин» здійснена з урахуванням вимог Належної виробничої практики (GMP) для забезпечення якості та стерильності продукції. Приміщення поділені за функціональним призначенням на виробничі, санітарні та побутові зони, що відповідають вимогам чистоти класів А, С і D, контрольовані приміщення та приміщення без встановленого класу чистоти [12, 13].

Розподіл приміщень за класами чистоти здійснено відповідно до технологічних вимог виробництва розчину для ін'єкцій «Інозин», що включає стерилізаційну фільтрацію розчину перед фасуванням в ампули та стерилізацію розчину в первинному пакуванні. Такий підхід дозволяє забезпечити лінійність процесу та уникнути ризиків перехресної контамінації.

Зона D. Проводяться процеси первинної підготовки сировини і її зважування, підготовки ампул до наповнення, а також слугує бар'єром між зовнішнім середовищем і чистими зонами. Це гарантує контроль на етапах, де стерильність не є критичною, але потрібна мінімізація контамінації.

Зона C. Забезпечує високий рівень чистоти на етапах приготування, фільтрації розчину та роботи з напівпродуктами, а також створює оточуюче середовище для локальної зони А в приміщенні наповнення та герметизації ампул.

Зона А. Реалізує найвищий рівень стерильності для процесів, що потребують абсолютної чистоти в односпрямованому (ламінарному) потоці повітря.

Такий розподіл приміщень і дотримання класів чистоти дозволяють забезпечити якість і стерильність розчину «Інозин», відповідно до вимог GMP. Вибір та планування зон мінімізують ризики контамінації на кожній стадії виробництва, створюючи умови для випуску якісного та безпечного препарату.

Характеристика виробничих приміщень представлена в табл. 4.1. План

виробничих і допоміжних приміщень, задіяних в процесі виробництва ін'єкційного розчину «Інозин» наведено на рис. 4.1.

Таблиця 4.1

Характеристика виробничих приміщень

Найменування приміщень	Технологічні блоки	Клас чистоти	Категорія	Клас зон	Додаткові вимоги
Карантинний склад	322	нк	-	-	-
Склад сировини	323	нк	В	П-ІІ	-
Підготовки сировини, D	324	D	В	П-ІІ	-
Передавальний шлюз	324а	нк/D	-	-	-
Передавальний шлюз	324б	D/C	-	-	-
Ліфтовий коридор	326	нк	-	-	-
Ліфтовий коридор	327	нк	-	-	-
Кабінет начальника цеху	336	нк	-	-	-
Приміщення майстрів цеху	337	нк	-	-	-
Слюсарна майстерня	339	нк	-	-	-
Приміщення маркування та пакування	340	нк	В	П-ІІа	-
Склад пакувальних матеріалів	341	нк	В	П-ІІа	-
Склад матеріалів	343	нк	В	П-ІІа	-
Приміщення набору ампул в блоки	344	нк	-	-	-
Лабораторія	345	нк	-	-	-
Приміщення перегляду ампул	346	нк	-	-	-
Побутові приміщення	354	нк	-	-	-
Приміщення приготування розчину	370	С	В	П-ІІ	-
Передавальний шлюз	370а	нк/С	-	-	-
Перехідний шлюз	371	нк/С	-	-	-
Приміщення зберігання інвентарю для прибирання	372	С	В	П-ІІ	-
Приміщення зберігання інвентарю для прибирання	373	D	В	П-ІІ	-
Приміщення миття і стерилізації ампул	374	D	Д	-.	-
Передавальний шлюз	374а	нк/D	-	-	-
Передавальний шлюз	374б	D/C	-	-	-
Перехідний шлюз	375	нк/D	-	-	-
Приміщення наповнення і герметизації ампул	376	С(А)	Г	-	-
Перехідний шлюз	377	D/C	-	-	-
Технічний коридор	379	нк	-	-	-
Передавальний шлюз	380а	D/C	-	-	-
Стерилізації ампул з розчином №1	381	D	-	-	-
Стерилізації ампул з розчином №2	382	нк	-	-	-
Перехідний шлюз	383	нк/D	-	-	-

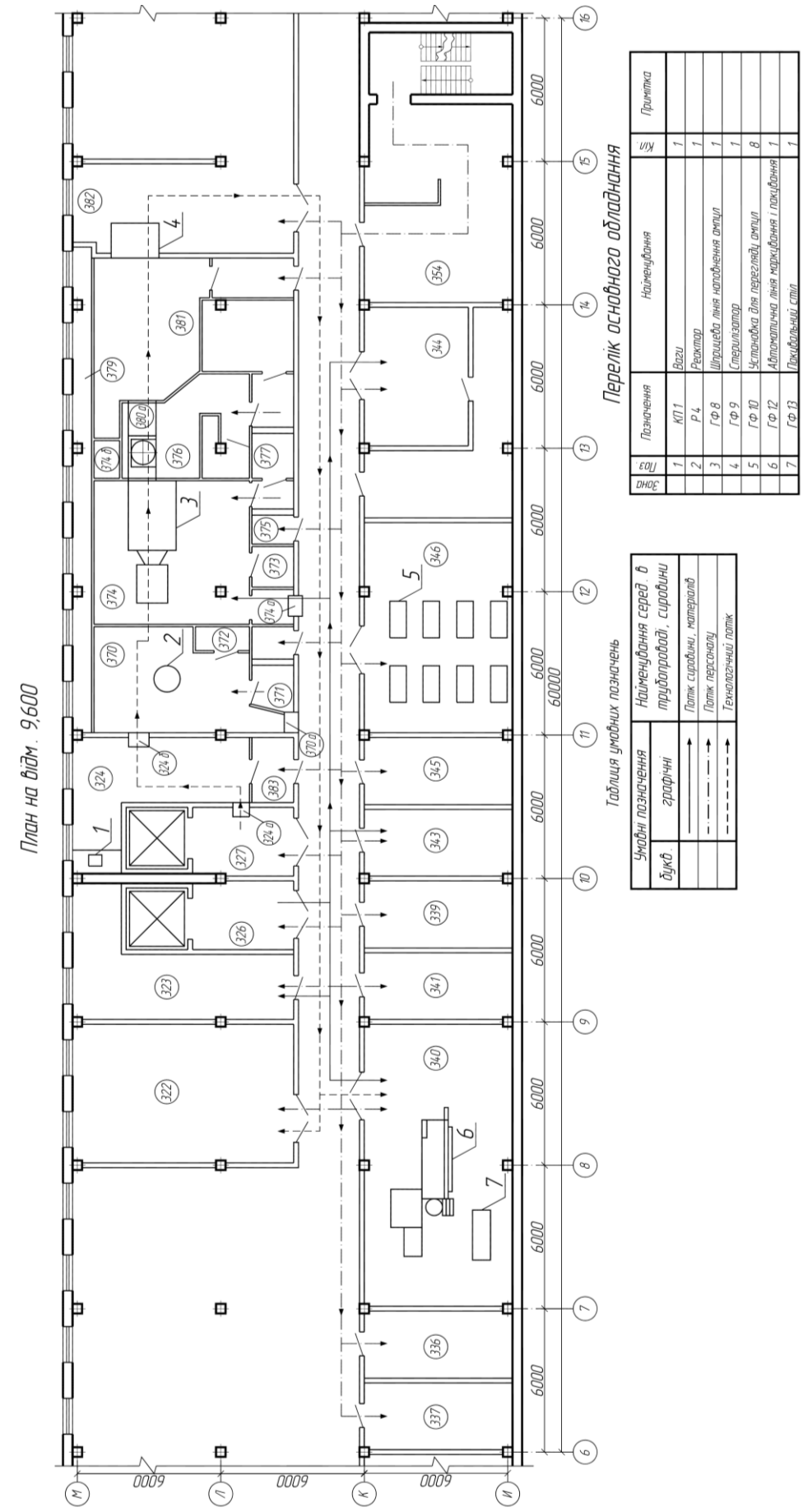


Рис. 4.1. План виробничих приміщень

5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ

При організації виробництва розчину для ін'єкцій «Інозин» проводиться перспективна валідація, яка є необхідним етапом перед початком серійного виробництва, оскільки препарат впроваджується вперше і всі технологічні процеси, обладнання та допоміжні системи потребують документального підтвердження їхньої стабільності та ефективності [19].

На першому етапі перспективної валідації розробляється валідаційний план, який включає перелік усіх критичних процесів, методів і обладнання, що підлягають оцінці. Це охоплює процеси приготування розчину, стерилізаційної фільтрації, наповнення та герметизації ампул, а також стерилізації готових ампул у первинному пакуванні. План визначає параметри, які будуть контролюватися (температура, рН, швидкість перемішування, тиск, час тощо), частоту відбору проб і методи аналізу [12, 13].

Під час перспективної валідації виконується виробництво кількох пробних серій препарату (зазвичай три послідовні серії). Ці серії виготовляються в умовах, максимально наближених до реального виробництва, з використанням усіх затверджених технологічних інструкцій і специфікацій. На кожній стадії проводиться ретельний контроль параметрів процесу та якості проміжної і готової продукції. Наприклад, для розчину «Інозин» аналізують концентрацію активної речовини, відсутність механічних включень, стерильність, рівень пірогенності, герметичність ампул і стабільність розчину [10, 16, 19].

Ключовим завданням є підтвердження відтворюваності всіх критичних параметрів процесу. Наприклад, для стадії стерилізаційної фільтрації перевіряється, що всі проби розчину після фільтрації відповідають критеріям стерильності. Для стадії наповнення та герметизації оцінюється точність дозування та якість запаювання ампул.

Результати перспективної валідації документуються у валідаційних звітах, які містять всі дані, висновки та рекомендації. Це може включати

рекомендації щодо оптимізації параметрів процесу або обладнання [19].

Після успішного завершення перспективної валідації та затвердження результатів підприємство отримує право розпочати серійне виробництво з впевненістю у стабільності процесів і якості продукції, що відповідає вимогам GMP.

Валідація технологічного процесу виробництва розчину для ін'єкцій «Інозин» 20мг/мл в ампулах по 5 мл наведено у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Валідація технологічного процесу виробництва

Об'єкт		Критерій	Метод випробування	Періодичність	Примітка
Стадія	Критичний параметр				
1	2	5	4	5	6
Приготування розчину	Швидкість перемішування	400 об/хв.	Встановлюють на пульті керування реактора	На початку роботи реактора	-
	Тиск азоту	Не більше 0,05 МПа	Встановлюють на пульті керування реактора	На початку роботи реактора	-
	Вага сировини: - гексаметилентетра- мін - інозин - 1 М р-н натрію гідроксиду - вода для ін'єкцій	1,004 кг 10,355 кг 4,805 кг до 500,0 л	Фізичний	Кожну серію	-
	Охолодження води для ін'єкцій	До температури 35-40°C	Фізичний	Під час проведення процесу	-
	Барботажа розчину азотом	Тиск азоту не більше 0,05 МПа Час барботування не менше 5 хвилин	Встановлюють на пульті керування реактора	Під час проведення процесу	-
	Додавання розчину натрію гідроксиду	До рН розчину від 7,9 до 8,0	Потенціометричний	По завершенню розчинення компонентів	-
Фільтрування розчину	Розмір пор фільтра	0,22 мкм 0,45 мкм	Візуально за маркуванням на фільтрі	Перед початком фільтрації	-
	Тиск азоту	Не більше 0,10 МПа	Фізичний	Перед початком фільтрації	-
	Цілісність фільтрів	Мають бути	За допомогою	Перед і після	-

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4	5	6
		не пошкоджені ми	тестсистеми «Microcheck»	проведенням фільтрації	
	Відсутність механічних включень	Мають бути відсутніми	Візуальний	Після проведення фільтрації	
	Кількісний вміст інозину	0,0195 до 0,0205 г/мл	Спектрофотометричний, аналітичний	Після проведення фільтрації	
Наповнення та герметизація	Доза наповнення	5,3 мл	Встановлюють на пульті керування наповнюючої машини	Перед початком наповнення	-
	Тиск азоту	Не більше 0,05 МПа	Встановлюють на пульті керування наповнюючої машини	Перед початком наповнення	-
	Якість запаювання	Цілісність капіляра, відсутність гачків	Фізичний	Під час проведення процесу	-
	Тиск природного газу	Не більше 0,25 МПа	Фізичний	Під час проведення процесу	-
	Тиск кисню	Не більше 0,3 МПа	Фізичний	Під час проведення процесу	-
	Об'єм, що витягається	Не менше 5 мл	Фізичний	Під час проведення процесу	-
Стерилізація	Час стерилізації	30 хв	Встановлюють на пульті керування стерилізатора	Перед початком стерилізації	-
	Температура стерилізації	119-121 °C	Встановлюють на пульті керування стерилізатора	Перед початком стерилізації	-
	Тиск	0,11 МПа	Встановлюють на пульті керування стерилізатора	Перед початком стерилізації	-
Перевірка на механічні включення	Герметичність	Розчин не фарбований метиленовим синім	Фізичний	Під час проведення процесу	-
	Відсутність механічних включень	Повинні бути відсутні	Візуально	Кожну одиницю	-
	Контроль напівпродукту:			Після проведення	-

Продовж. табл. 5.1

1	2	3	4	5	6
				процесу	
	pH	7,9-8,0	Потенціометричний	Після проведення процесу	-
	Кількісний вміст інозину	0,0195 до 0,0205 г/мл	Хімічний	Після проведення процесу	-
	Сторонні домішки	Не більше 0,3 %	Хімічний	Після проведення процесу	-
	Прозорість та кольоровість	Повинен бути прозорим та безбарвним	Візуальний	Після проведення процесу	-
	Об'єм, що витягається	Не менше 5 мл	Фізичний	Після проведення процесу	-
	Стерильність	Повинен бути стерильним	Мікробіологічний	Після проведення процесу	-
	Аномальна токсичність	Має бути відсутня	Біологічний	Після проведення процесу	-
	Апірогенність	Має бути відсутня	Біологічний	Після проведення процесу	-

6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Перед початком роботи на всіх стадіях використовувати засоби індивідуального захисту і спеціальний одяг відповідно до СОП, перевірити справність обладнання і вимірювальних приладів.

У збірник 3 2 зважують на вагах КП 1 послідовно інозин в кількості 10,355 кг (при регламентних показниках: втрата маси при висушуванні – 1%, кількісний вміст субстанції в перерахунку на суху речовину – 98%) і гексаметилентетрамін 1,004 кг. При інших показниках якості інозину майстер проводить перерахунок маси інозину по формулі:

$$M = \frac{500 \cdot 20 \cdot 100 \cdot 100}{1000 \cdot (100 - B) \cdot W}; \quad (6.1)$$

де 20 – маса інозину по НД, г;

B – втрата маси при висушуванні субстанції, %;

W – кількісний вміст субстанції в перерахунку на суху речовину, %;

100 – коефіцієнт перерахунку відсотків;

1000 – коефіцієнт перерахунку грам в кілограм.

Вода очищена і вода для ін'єкцій надходить по трубопроводах з централізованих установок, виготовлена відповідно до «Інструкції з експлуатації установки отримання води очищеної і води для ін'єкцій» підприємства і повинна відповідати вимогам ДФУ. Детально підготовка води розглянута в пункті 2.2.1 даної кваліфікаційної роботи.

Приготування розчину. Приготування розчину здійснюється в приміщеннях С класу чистоти. З контуру води для ін'єкцій за допомогою дозуючої системи (витратоміру) в реактор Р 4 закачують 450 л води для ін'єкцій і охолоджують до 30-35 °С. До нижнього штуцера реактора підключають азот і проводять барботування азотом протягом 5 хв. Азот заздалегідь фільтрують на фільтрі Ф5 з діаметром пор 0,2 мкм.

Наважку інозину (10,355 кг) порціями завантажують через люк в реактор Р 4 при перемішуванні і барботажі. Розчин перемішують протягом 15 хвилин.

Уручну завантажують наважку гексаметилентетраміну (1,004 кг) через люк в реактор Р 4. Розчинення компонентів йде при безперервному перемішуванні протягом ще 15 хв.

Уручну в реактор через люк при перемішуванні порційно додають розчин натрію гідроксиду 1 М (4,62 л) для стабілізації розчину і перемішують 10 хвилин. Відбирають пробу на аналіз рН розчину. При значенні рН нижче 7,9 необхідно додавати порціями по 200 мл решту розчину натрію гідроксиду 1 М і після кожного додавання перемішувати розчин 2-3 хвилини і відбирати пробу для визначення рН. Після отримання необхідного значення рН, доводять водою для ін'єкцій об'єм розчину до 500 л.

Після встановлення рН розчину (7,9-8,0) при перемішуванні відібрати контрольну пробу розчину на аналіз. Розчин контролюють по опису, прозорості, кольоровості, рН, вмісту інозину і гексаметилентетраміну. У разі відхилень або невідповідності результатів аналізу необхідно заповнити протокол відхилень і встановити коригуючі дії. Якщо вміст інозину і гексаметилентетраміну в розчині нижчий або вищий за норму, то в приготований розчин додають розрахункову кількість або сировини, або води для ін'єкцій.

При отриманні позитивних результатів аналізу розчин піддають фільтруванню.

Фільтрація розчину. Приготований розчин фільтрують на фільтраційній установці через фільтри патронного типу під тиском 0,08-0,10 МПа, який створюється азотом. Азот заздалегідь очищають, пропускаючи через фільтр Ф 5 з діаметром пор – 0,2 мкм. Спочатку розчин поступає на передфільтрацію у фільтр Ф 6.1 з діаметром пор 0,45 мкм і послідовно розчин подається на фільтр Ф 6.2 з розміром пор 0,22 мкм для стерилізаційної фільтрації. Стерильний фільтрат надходить в герметичний збірник З 7, вихід якого з'єднується з входом машини наповнення і герметизації ампул ГФ 8.3.

Допускається не більше 24 годин зберігання розчину в герметично-закритому реакторі при температурі не вище 25 °С.

До і після закінчення фільтрації систему перевіряють на цілісність фільтру. Припиняють подачу азоту, скидають надмірний тиск, перекривають матеріальну лінію, демонтують фільтраційну установку і передають на миття.

Реактор і збірник піддають обробці, вказаній в інструкціях. Промивну воду контролюють на відсутність в ній інозину і рН.

Миття ампул. На мийній машина ГФ 8.1 встановлюють деталі форматів під ампули відповідного об'єму (5 мл) і проводять необхідне регулювання. Перевіряють наявність в системі очищеної води і стислого повітря. Потім відповідно до інструкції включають установку, приводять в дію вентилятори односпрямованого потоку повітря, включають генератор ультразвукових коливань. Встановлюють задану продуктивність машини на індивідуальному пульті і приступають до завантаження на ампул з лотків в накопичувач, одночасно відбраковуючи ампули з явними відхиленнями від лінійних розмірів.

Первинну обробку ампул проводять в спеціальній ємності з водою очищеною одночасно з обробкою ультразвуком. Потім ампули надходять на станцію зовнішнього і внутрішнього миття водою очищеною за допомогою форсунок.

Ампули, заповнені водою і оброблені ультразвуком для видалення забруднень за допомогою спеціального шнека подаються в затискачі барабану мийної машини, повертаються на 180° і подаються капілярами вниз на внутрішнє і зовнішнє миття. Режим миття ампул: обробка ультразвуком (температура води очищеної (50-60) °С; внутрішнє і зовнішнє миття проточною водою очищеною (внутрішній поверхні при температурі води (60-90) °С, зовнішній поверхні при температурі води (50-60) °С); продування стерильним повітрям (тиск 0,03-0,05 МПа); обполіскування водою для ін'єкцій (внутрішні поверхні при температурі води (60-90) °С, зовнішній поверхні при температурі води (50-60) °С; продування стерильним повітрям (тиск 0,03-0,05 МПа).

Стисле повітря заздалегідь фільтрується через фільтр тонкого очищення.

Вода очищена фільтрується через патронний фільтр для тонкого очищення.

Проміжний контроль ампул на зміст механічних включень проводить ВКЯ. Ампули після миття не повинні містити механічних включень.

Сушка і стерилізація ампул. Сушка і стерилізація ампул здійснюється в приміщенні D класу чистоти в тунелі стерилізації ГФ 8.2, який входить в комплект автоматичної лінії. Тунель стерилізації складається з трьох зон: сушки, стерилізації і охолодження ампул. в тунелі створюється односпрямований стерильний потік повітря. Температура гарячого повітря – 120-360 °С. Температура ампул на виході – 25-28 °С.

ВКЯ відбирає контрольну пробу для перевірки стерильності і механічних включень. Ампули після стерилізації мають бути стерильними і не містити механічних включень. Термін використання стерильних ампул 24 години.

Наповнення і герметизація ампул. Операції по наповненню ампул препаратом і їх герметизацію здійснюють на автоматичній машині для шприцевого наповнення і запаювання ампул ГФ 8.3, в приміщенні С класу чистоти з локальною зоною А. Наповнення здійснюють в ампули місткістю 5 мл, контролюючи калібрувальним шприцом норму заповнення – 5,3 мл.

Оператор після заповнення системи розливу розчином, витіснення повітря і встановлення об'єму наповнення, укріплює голки для наповнення в утримувачі розливної машини.

Встановлюють за допомогою регулюючого трансформатора на індивідуальному пульті управління машини необхідну продуктивність залежно від властивостей наповнюваного розчину, об'єму, витримки лінійних розмірів ампул, товщини стінок ампул, включають її в роботу. Швидкість подачі ампул до машини встановлюється автоматично. Під час наповнення періодично кожні 1,5 години, перевіряють правильність дозування згідно.

Приводять в дію вузол заміщення повітря в ампулах азотом, який складається з 8 голок для заповнення ампул азотом перед наповненням і перед запаювання ампул, а також вузол запаювання ампул, що складається з

пальників попереднього нагріву і пальників запаювання. Азот, що надходить з трубопроводу, фільтрується через мембрани з діаметром пор 0,2 мкм через фільтр Ф 5.

Під час роботи стежать: за якістю запаювання ампул, не допускаючи здуття, гачків; за справністю всіх з'єднань, не допускаючи витoku газу.

Залежно від довжини і діаметру стебла ампули, товщини скла ампули, регулюють притоку газокисневої суміші: тиск природного газу 0,2-0,25 МПа, тиск кисню 0,25-0,3 МПа, тиск азоту 0,03-0,05 МПа. Якість запаювання має відповідати наступним вимогам: запаяні ампули мають бути герметичними; запаяний кінець капіляра повинен мати сферичну форму без видимих опуклостей і западин; капіляр ампули не має бути зміщений щодо корпусу ампули.

Запаяні ампули збираються в накопичувач, а потім формуються в лотки по 340 штук. У кожен лоток вкладають талон із зазначенням найменування препарату, серії. Лотки встановлюються в пересувний стелаж-візок і передаються на стадію стерилізації ампул з розчином.

Фільтраційну установку азоту машини наповнення і герметизації перевіряють на цілісність фільтру.

Після закінчення наповнення машину вимикають, демонтують знімні частини і передають на миття, обробляють відповідно до інструкцій. Промивні води перевіряють на відсутність інозину і рН.

Стерилізація ампул з розчином і перевірка на герметичність. Стерилізацію ампул з розчином проводять в стерилізаторі ГФ 9 вакуумно-паровому прохідного типу з програмним забезпеченням. У комплект автоклава входить збірник з розчином метиленового синього для перевірки ампул на герметичність і пристрій для промивки ампул.

Стелаж-візок з лотками завантажують в камеру стерилізатора, герметизують стерилізатор, встановлюють програму і вмикають. Стерилізація розчину інозину в ампулах здійснюється при температурі 119-121 °С протягом 30 хвилин. Після закінчення процесу спалахує індикатор «Процес завершено».

Відкривають вентиль «Атмосфера» і піднімають тиск в камері.

Перевірку герметичності проводять розчином метиленового синього 0,025% при вакуумі 0,07 МПа протягом 10 хвилин. Після закінчення процесу контрольну рідину перекачують з камери автоклаву в збірник З 9.1. У камері стерилізатора проводять також промивку і сушку ампул від залишків фарбника водою очищеною при температурі 50-60 °С.

Після закінчення процесу стелаж з ампулами вивантажують. Вкладають післяопераційний лист, в якому вказано найменування препарату, номер серії і номер завантаження в автоклав. У журналі реєстрації стерилізації вноситься запис з вказівкою номера серії, номери завантаження, кількості лотків, час почала і закінчення процесу. Діаграма процесу стерилізації прикладається до протоколу виробництва серії.

Лотки з ампулами переміщують у відділення проміжного зберігання. Контролер ВКЯ відбирає проби на контроль розчину згідно СОП. Після проходження контролю ампули надходять на операцію контролю розчину на механічні включення.

Перевірка ампул з розчином на механічні включення. На підприємстві здійснюється триразовий контроль ампул на механічні включення – внутрішньоцеховий суцільний (100%), внутрішньоцеховий вибірковий і вибірковий, здійснюваний контролером ВКЯ.

Суцільний контроль ампул з розчином на механічні включення проводять переглядачів на установках перегляду ампул ГФ 10 неозброєним оком в затемненому приміщенні на чорно-білому екрані, освітленому електричною лампою матового кольору потужністю 60 Вт відповідно до інструкції. Також переглядачі проводять відбракування негерметичних ампул з контрастним розчином. Відбраковані ампули збираються в спеціальні ємності З 11 і передаються на утилізацію. Бракують ампули: механічні включення, ампули з явно вираженим недостатнім об'ємом розчину. Під час технологічного процесу обов'язково проводяться записи в Технологічні інструкції Протоколу виготовлення серії.

Лотки з якісними ампулами і талонами переглядача передають на стадію маркування і пакування готової продукції.

Маркування ампул з розчином. Здійснюється на автоматі ГФ 12.1 для нанесення самоклеючих етикеток. Перед початком роботи апаратник перевіряє справність робочих вузлів, роботу автомату на холостому ході, якість наклейки етикеток і напису на окремих ампулах.

Нанесення етикетки на ампули проводиться на шляху руху ампул в гніздах барабану при підведенні до пристрою, який наклеює етикетку на корпус ампули, де вказана назва препарату, його концентрація, номер серії і об'єм. Ампули з нанесеним маркуванням поступають на пакування в полімерні блістери.

Ампули надходять до термоформувального автомату ГФ 12.2, де відбувається формування блістера і вкладання в нього маркованих ампул з розчином. По транспортеру ампули у блістерах надходять до картонажного автомату.

Ампули з препаратом в блістерах надходять в живильник пакувального автомату ГФ 12.3. Автомат пакує блістери з ампулами і інструкцію з медичного призначення в картонну пачку, а також наносить на бічну сторону пачки номер серії і термін придатності. Оператор контролює кількість ампул в пачці і правильність маркування.

Для пакування пачок в ящики по 50 штук використовують пакувальний стіл ГФ 13, сполучений з автоматом ГФ 12.3 накопичувачем і транспортерною стрічкою. На пакувальному столі для пакування пачок в ящики оператором здійснюється формування ящика і укладання блоками пачок, закриття ящики і обклеювання клейкою стрічкою з логотипом підприємства. На ящик наклеюється групова етикетка з необхідними даними про препарат. Оператором контролюється комплектність групового пакування і його маркування.

Маркувальний і пакувальні автомати комплектуються в лінію, з'єднуючись між собою накопичувачами, які компенсують різницю у

продуктивності автоматів і забезпечують безперервність матеріального потоку через лінію.

Серія продукції, яка пройшла повний технологічний цикл, маркована і упакована у відповідність з вимогами нормативної документації і специфікацій, представляється на контроль в ВКЯ згідно СОП. При прийомі серії готової продукції контролером ВКЯ вибірково перевіряються: показники якості, їх відповідність вимогам НД, якість пакування і маркування.

Одночасно від кожної серії контролером ВКЯ відбираються зразки продукції для зберігання в архіві ВКЯ впродовж всього терміну придатності препарату плюс рік у відповідності з «Норми відбору проб субстанцій і ГЛЗ».

На період контролю відповідності НД готову продукцію передають в приміщення карантинного зберігання до моменту отримання Сертифікату якості. При карантинному зберіганні продукція зберігається в піддонах пересувних стелажів з ідентифікаційною картою «КАРАНТИН» в умовах визначених НД.

При отриманні позитивних результатів аналізу досьє серії і відповідності всіх показників якості продукції вимогам НД видається Сертифікат якості ВКЯ з визначенням «Дозволено до реалізації». Препарат переводять на склад готової продукції. Досьє серії зберігають не менше 5 років після видачі сертифікату.

ВИСНОВОК

У кваліфікаційній роботі розглянуто організацію виробництва лікарського засобу «Інозин» у формі розчину для парентерального застосування концентрацією 20 мг/мл в ампулах по 5 мл, на виробничій базі ПрАТ «Лекхім-Харків». Особливу увагу приділено технологічним аспектам виробництва, характеристиці лікарського засобу та забезпеченню відповідності вимогам належної виробничої практики.

В аналітичному огляді розкрито основні характеристики лікарських засобів для парентерального застосування, зокрема специфічні вимоги до виробництва. Наведено детальну характеристику проєктованого препарату «Інозин», включаючи його фармакологічні властивості, призначення, переваги над аналогами та актуальність для медичної практики. Проведено аналіз сучасних технологій виробництва парентеральних лікарських засобів і обладнання, яке використовується на різних етапах виробничого процесу.

У роботі здійснено розрахунок матеріального балансу і визначення кількості сировини, води для ін'єкцій, води очищеної та інших допоміжних матеріалів, необхідних для виробництва серії препарату. Розраховано параметри основного та допоміжного обладнання, зокрема його продуктивність, споживання електричної енергії, інертного газу (азоту) та інших ресурсів. Виконано розрахунок тривалості кожної стадії технологічного процесу, що дозволило оптимізувати його структуру та визначити загальний час виробництва серії лікарського засобу.

Розроблено технологічну схему виробництва розчину для ін'єкцій, яка деталізує послідовність технологічних стадій, включаючи приготування розчину, фільтрацію, наповнення ампул, їхню герметизацію, стерилізацію та перевірку якості. Складено апаратурну схему, яка демонструє взаємозв'язок між основним та допоміжним обладнанням, його технічні характеристики та функціональні особливості.

Наведено планування виробничих приміщень цеху стерильних лікарських форм, що відповідає класам чистоти А, С і D згідно з вимогами

GMP. Розглянуто питання оптимального розміщення зон та потоків, зокрема приміщень для підготовки сировини, виробничих зон, санітарно-побутових приміщень, складів та зон контролю якості. Описано організацію технологічного процесу з урахуванням мінімізації ризиків контамінації та забезпечення високих стандартів стерильності.

Таким чином, виконана кваліфікаційна робота не лише демонструє можливість організації виробництва розчину «Інозин» на базі ПрАТ «Лекхім-Харків», але й забезпечує глибокий аналіз усіх аспектів, пов'язаних із виробничим процесом, відповідно до сучасних вимог фармацевтичної галузі. Це сприяє підвищенню ефективності, якості продукції та конкурентоспроможності підприємства на ринку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Верховна Рада України : офіційний веб-портал парламенту України. URL: <http://rada.gov.ua/>. (дата звернення: 10.12.2024).
2. Вимоги до виконання кваліфікаційної роботи : метод. рек. для здобувачів вищої освіти, що навчаються за освітньою програмою «Технології фармацевтичних препаратів» / Є. В. Гладух та ін. Харків : НФаУ, 2021. 110 с.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
4. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
5. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
6. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 10.12.2024).
7. Дзяк Г. В. Сучасні підходи до метаболічної терапії в кардіології. *Український кардіологічний журнал*. 2018. № 5. С. 29–35.
8. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт. – уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
9. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.12.2024).
10. Лікарські засоби. Випробування стабільності : Настанова 42-3.3:2004

/ Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 60 с.

11. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : Настанова 42-3.6:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 12 с.

12. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2020. 338 с.

13. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Додаток 1. Виробництво стерильних лікарських засобів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2023. 89 с.

14. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : Настанова 42-3.2:2004. / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 42 с.

15. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : Настанова 42-01-2003 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2003. 42 с.

16. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. 33 с.

17. Міністерство охорони здоров'я України : офіційний сайт. URL: <https://moz.gov.ua/> (дата звернення: 10.12.2024).

18. Настанова з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів : Настанова 42-3.4:2004 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2004. 27 с.

19. Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ : Моріон, 2016. 25 с.

20. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія" : Наказ 03.07.2006 № 436. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/282-06#Text> (дата звернення: 10.12.2024).

21. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.

22. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів ВНЗ : у 2 ч. / В. І. Чуєшов та ін. 2-ге вид., перероб. і допов. Харків : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 2. 638 с.

23. Фармацевтична енциклопедія. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua> (дата звернення: 10.12.2024).

24. Denninghof M., Wang Y., Dunn M. J., Fang Y. Advances in aseptic processing technologies for injectable drug products. *Journal of Pharmaceutical Innovation*. 2019. Vol. 14(3). P. 222–230. DOI:10.1007/s12247-019-09374-0.

25. European Pharmacopoeia. 10rd ed. / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Strasbourg : EDQM, 2020. 4000 p.

26. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. / ed. by L. L. Brunton. New York : McGraw-Hill Education, 2018. 1440 p.

27. ICH Q10 Pharmaceutical Quality System. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2008. URL: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> (Date of access: 10.12.2024).

28. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products PE 009-15. 2021. URL: <https://www.picscheme.org> (Date of access: 10.12.2024).

29. PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products PE 009-14. Geneva : Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2018. 232 p.

30. Sweetman S. C. Martindale: The Complete Drug Reference. 39th ed. London : Pharmaceutical Press, 2017. 4500 p.

31. World Health Organization. WHO Good Manufacturing Practices (GMP) for Pharmaceutical Products: main principles. *WHO Technical Report Series*. №. 986, Annex 2. Geneva : WHO, 2014. 45 p.

ДОДАТКИ

«Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (27 листопада 2024 р., м. Харків)

ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОРГАНІЗАЦІЇ ВИРОБНИЦТВА ІН'ЄКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ НА СУЧАСНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

Кліщ В. В., Безрукавий Є. А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Організація виробництва ін'єкційних розчинів на сучасних підприємствах є однією з найважливіших складових фармацевтичної галузі, яка забезпечує населення життєво необхідними препаратами. Ін'єкційні форми ліків вимагають особливо високих стандартів якості, адже вони вводяться безпосередньо в організм і повинні гарантувати стерильність, стабільність і безпечність. У цьому контексті актуальним є впровадження сучасних технологій, які дозволяють забезпечити ефективність виробництва та відповідність міжнародним стандартам, таким як GMP (Good Manufacturing Practice). Дослідження технологічних аспектів виробництва є необхідним для оптимізації процесів та забезпечення конкурентоспроможності продукції.

Мета дослідження. Метою дослідження є аналіз існуючих технологічних процесів виробництва ін'єкційних розчинів на прикладі сучасного фармацевтичного підприємства, зокрема ПрАТ «Лекхім-Харків», для їх оптимізації та забезпечення високої якості продукції, економічної ефективності та відповідності сучасним нормативним вимогам.

Методи дослідження. У дослідженні застосовувалися методи системного аналізу технологічних процесів, нормативно-правовий аналіз для оцінки відповідності стандартам GMP, а також методи моделювання з використанням графічних систем автоматизованого проектування для оцінки ефективності впровадження інноваційних рішень. Емпіричну основу склали дані підприємства ПрАТ «Лекхім-Харків» щодо виробництва розчинів для ін'єкцій.

Основні результати. Виробництво ін'єкційного розчину включає декілька ключових етапів, кожен з яких має вирішальне значення для забезпечення якості та безпеки кінцевого продукту. Перший етап – підготовка сировини – передбачає очищення та перевірку вхідних компонентів, таких як активний фармацевтичний інгредієнт та допоміжні матеріали. У рамках цього етапу важливо забезпечити високий ступінь чистоти води, яка використовується для приготування розчинів, оскільки вода є основним компонентом ін'єкційного препарату. Другий етап – приготування розчину – виконується в спеціалізованих змішувальних ємностях – реакторах, виготовлених з матеріалів, які не взаємодіють з компонентами препарату. Точність дозування активної речовини та допоміжних компонентів забезпечується за допомогою сучасних вагових систем і дозаторів. Третій етап – стерилізаційна фільтрація розчину та фінішна стерилізація – є критично важливими для забезпечення стерильності розчину. Фільтрація здійснюється через мембранні фільтри, які затримують мікроорганізми та частинки, а стерилізація проводиться методами парового нагріву або з використанням газових стерилізаторів, що відповідають міжнародним стандартам.

Одним із найважливіших напрямків у підвищенні ефективності виробництва є автоматизація. На ПрАТ «Лекхім-Харків» використовуються високопродуктивні автоматизовані лінії для всіх ключових етапів виробництва.

Наприклад, системи автоматичного фасування розчину в первинне пакування забезпечують точне дозування препарату в ампули або флакони, що виключає відхилення у концентрації діючої речовини. Автоматизовані лінії також включають вбудовані системи моніторингу параметрів, таких як температура, тиск і швидкість фільтрації. Це дозволяє своєчасно виявляти будь-які відхилення від заданих параметрів і оперативно коригувати процес. Застосування роботизованих маніпуляторів для закупорювання флаконів значно знижує ризик контамінації, оскільки зменшується необхідність контакту оператора з продукцією. Така інтеграція автоматизованих систем дозволяє досягти не тільки високої якості продукції, але й суттєво скоротити тривалість циклу виробництва.

На підприємстві введена багаторівнева система контролю якості, яка охоплює всі етапи виробництва. Контроль починається з перевірки вхідної сировини, зокрема, її відповідності сертифікатам якості. На етапі приготування розчину здійснюється контроль фізико-хімічних параметрів, таких як рН, осмолярність, концентрація активних компонентів та інші показники відповідно до Державної фармакопеї України і інших стандартів якості. Окремо перевіряється ефективність фільтрації та стерилізації шляхом проведення мікробіологічних тестів. Наприклад, проводяться тести на стерильність шляхом висівання проб препарату на спеціальні живильні середовища. На етапі розливу та закупорювання здійснюється контроль герметичності пакування і відсутності механічних включень у розчині за допомогою вакуумного тестування або з використанням автоматичних інспекційних машин. Усі результати контролю фіксуються у відповідних протоколах, які є невід'ємною частиною фармацевтичної системи документації. Це дозволяє не лише гарантувати якість продукції, але й забезпечувати її простежуваність на випадок будь-яких претензій або зворотного зв'язку від споживачів.

Сучасні фармацевтичні підприємства активно впроваджують інноваційні рішення у виробничі процеси. Зокрема, використання сучасних мембранних фільтрів із підвищеним ступенем утримання мікроорганізмів дозволяє покращити якість фільтрації без значного збільшення витрат. У сфері стерилізації підприємство застосовує сучасні автоклави з багатоступеневим контролем параметрів стерилізації. Ці автоклави дозволяють регулювати температурні режими для різних типів продукції, що знижує ризик руйнування активних компонентів препарату.

Завдяки комплексному підходу до технологічних процесів, підприємство не лише досягає високих стандартів якості, але й сприяє сталому розвитку галузі.

Висновки. Впровадження сучасних технологічних рішень у виробництві ін'єкційних розчинів є необхідною умовою для забезпечення конкурентоспроможності підприємств фармацевтичної галузі. Досвід ПрАТ «Лекхім-Харків» демонструє, що автоматизація, контроль якості та дотримання міжнародних стандартів значно підвищують ефективність виробничих процесів та якість продукції. Подальші дослідження у цьому напрямку мають бути спрямовані на пошук нових методів оптимізації виробництва та зниження його негативного екологічного впливу.