

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОРГАНІЗАЦІЯ ВИРОБНИЦТВА РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ
«АРИТМІЛ» 50 МГ/МЛ В АМПУЛАХ ПО 3 МЛ НА ПрАТ «ЛЕКХІМ-
ХАРКІВ», М. ХАРКІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм20(5,6з)
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Карина ДУШКО

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

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри фарма-
цевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків
ІПКСФ, к.фарм.н., доцент В'ячеслав ШЕВЧЕНКО

АНОТАЦІЯ

У даній кваліфікаційній роботі обґрунтовано доцільність організації промислового виробництва розчину для ін'єкцій «Аритміл». Виконано розрахунки та здійснено вибір основного й допоміжного технологічного обладнання, яке розміщено відповідно до запропонованого плану виробничих приміщень. Розроблено технологічну та апаратурну схеми виробництва препарату.

Кваліфікаційна робота складається з таких структурних розділів: вступ, аналітичний огляд, технологічна частина, висновки, а також перелік використаних літературних джерел. Загальний обсяг роботи становить 70 сторінок, у ній наведено 20 таблиць, 4 рисунки та використано 30 джерел літератури.

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

ANNOTATION

This qualification work substantiates the feasibility of organizing industrial production of the solution for injections "Aritmil". Calculations have been made and the main and auxiliary technological equipment has been selected, which is placed in accordance with the proposed plan of the production premises. A technological and hardware scheme for the production of the drug has been developed.

The qualification work consists of the following structural sections: introduction, analytical review, technological part, conclusions, as well as a list of used literature sources. The total volume of the work is 70 pages, it contains 20 tables, 4 figures and 30 sources of literature are used.

Keywords: amiodarone hydrochloride, injection solution, validation, technological process, finished product, GMP requirements.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ВСТУП | 4 |
| 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД | 6 |
| 2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ..... | 14 |
| 2.1. Розрахунок матеріального балансу серії | 14 |
| 2.2. Визначення і розрахунок обладнання | 20 |
| 2.3 Розрахунок електроенергії, води, природнього й інертного газу | 33 |
| 2.4. Характеристика основного апарату | 37 |
| 3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | 40 |
| 3.1. Характеристика готової продукції | 40 |
| 3.2. Схема виробництва | 42 |
| 3.3 Короткий опис технології одержання препарату..... | 43 |
| 3.4 Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва..... | 45 |
| 3.5 Документація, якою керуються при проведенні технологічного процесу | 48 |
| 3.6 Характеристика і контроль сировини, яка використовується у виробництві | 49 |
| 3.7 Підготовка приміщень до роботи | 50 |
| 3.8 Підготовка обладнання та його очистка після роботи | 52 |
| 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ..... | 54 |
| 5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ | 63 |
| 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ | 65 |
| ВИСНОВОК..... | 69 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... | 71 |
| ДОДАТКИ..... | 74 |

ВСТУП

Актуальність теми. Сучасний етап розвитку фармацевтичної промисловості характеризується підвищеними вимогами до якості, безпеки та ефективності лікарських засобів, особливо стерильних лікарських форм парентерального застосування. Розчини для ін'єкцій належать до найбільш відповідальних лікарських форм, оскільки вводяться безпосередньо у внутрішнє середовище організму та не мають природних бар'єрів захисту від мікробної і механічної контамінації. У зв'язку з цим організація їх промислового виробництва потребує суворого дотримання вимог належної виробничої практики (GMP), застосування спеціалізованого обладнання, контрольованих умов виробництва та ефективної системи контролю якості на всіх стадіях технологічного процесу.

Препарати на основі аміодарону гідрохлориду, широко застосовуються у клінічній практиці для лікування порушень серцевого ритму, що зумовлює стабільну потребу у їх безперервному та якісному виробництві. Тому розробка та обґрунтування організації промислового виробництва розчину для ін'єкцій «Аритміл» є актуальним завданням з точки зору забезпечення потреб системи охорони здоров'я у високоякісних стерильних лікарських засобах.

Мета дослідження. Метою кваліфікаційної роботи є обґрунтування та розробка організації промислового виробництва розчину для ін'єкцій «Аритміл» з аміодарону гідрохлоридом з урахуванням вимог належної виробничої практики, особливостей технологічного процесу та системи контролю якості.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети у роботі передбачено розв'язання таких завдань: проаналізувати нормативно-технічну та наукову літературу щодо виробництва стерильних лікарських засобів у формі ін'єкційних розчинів; обґрунтувати вибір складу та технологічних прийомів приготування розчину для ін'єкцій з аміодарону гідрохлоридом; виконати матеріальні та технологічні розрахунки виробничого процесу; здійснити вибір основного та допоміжного обладнання з урахуванням продуктивності та від-

повідності вимогам GMP; розробити детальний постадійний опис технологічного процесу виробництва; розробити систему контролю якості та валідації технологічного процесу; оцінити вихід готової продукції та рівень технологічних втрат.

Об’єкт дослідження. Об’єктом дослідження є технологічний процес промислового виробництва стерильного розчину для ін’єкцій.

Предмет дослідження. Предметом дослідження є організація та параметри технологічного процесу виробництва розчину для ін’єкцій «Аритміл».

Методи дослідження. У роботі використано методи аналізу та узагальнення науково-технічної літератури і нормативної документації, розрахунково-аналітичні методи при виконанні матеріального балансу та технологічних розрахунків, а також логіко-аналітичний підхід для обґрунтування вибору технологічних рішень і обладнання.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення роботи полягає у можливості використання розроблених технологічних рішень, розрахунків та постадійного опису виробничого процесу при організації або удосконаленні промислового виробництва стерильних розчинів для ін’єкцій, а також у навчальному процесі під час підготовки фахівців фармацевтичного профілю.

Апробація результатів дослідження і публікації. За темою кваліфікаційної роботи опубліковані тези доповіді:

1. Душко К. В., Безрукавий Є. А. Організаційні аспекти впровадження системи належної виробничої практики у виробництві розчинів для ін’єкцій. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 23 жовт. 2025 р.). Харків : Вид-во НФаУ, 2025. С. 237–238.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, шести розділів, висновків, переліку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг роботи становить 70 сторінок, робота містить 20 таблиць, 4 рисунки та 30 використаних джерел.

1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

Об'єктом даної випускної кваліфікаційної роботи є лікарський засіб «Аритміл» 50 мг/мл у формі розчину для ін'єкцій, розфасований в ампули по 3 мл №5.

З огляду на високу поширеність порушень серцевого ритму серед населення, організація промислового виробництва зазначеного препарату на сучасному етапі є актуальним і обґрунтованим завданням. Основними напрямками клінічного застосування препарату є лікування передсердних аритмій, що супроводжуються високою частотою шлуночкових скорочень; тахікардій, асоційованих із синдромом Вольфа-Паркінсона-Вайна; а також документально підтверджених симптоматичних шлуночкових порушень ритму, які призводять до втрати працездатності пацієнтів [7, 9].

Крім того, препарат «Аритміл» використовується у складі заходів серцево-легеневої реанімації у разі зупинки серця, спричиненої фібриляцією шлуночків, яка є резистентною до зовнішньої електроімпульсної терапії [7, 9].

Активним фармацевтичним інгредієнтом даного лікарського засобу є аміодарону гідрохлорид. На фармацевтичному ринку України також представлені вітчизняні препарати-аналоги, що містять зазначену діючу речовину, зокрема Кордарон, Міоритміл, Аміокордин та інші. До складу препарату входить Полісорбат-80, який за своєю хімічною природою є неіоногенною поверхнево-активною речовиною та забезпечує підвищення розчинності аміодарону гідрохлориду у водному середовищі. Бензиловий спирт у складі лікарського засобу виконує функції солюбілізатора та консерванта [7, 8].

Відповідно до анатомо-терапевтичної класифікації (АТС) препарат має код С01ВD01 і належить до групи інгібіторів реполяризації. Антиаритмічний ефект аміодарону зумовлений подовженням третьої фази потенціалу дії, що реалізується переважно за рахунок блокування калієвих каналів мембран кардіоміоцитів, а також кальцієвих каналів. Препарат спричиняє уповільнення провідності через АВ-вузол, зниження автоматизму синусового вузла, част-

ково блокує відкриті та інактивовані натрієві канали й зменшує швидкий вхідний натрієвий потік. Окрім цього, аміодарон неконкурентно блокує α - та β -адренорецептори, переважно в міокарді, що призводить до уповільнення синоатріальної, передсердної та AV-провідності без істотного впливу на внутрішньошлуночкову провідність. Препарат сприяє подовженню рефракторного періоду, зниженню збудливості міокарда та сповільненню проведення імпульсу по додаткових передсердно-шлуночкових шляхах. Антиангінальний ефект аміодарону обумовлений зменшенням споживання кисню міокардом внаслідок зниження частоти серцевих скорочень та загального периферичного судинного опору. При цьому препарат не чинить вираженого негативного інотропного впливу [7, 9].

Препарат «Аритміл» характеризується значним об'ємом розподілу. У перші дні терапії відбувається його інтенсивне накопичення в тканинах організму, зокрема в жировій тканині, печінці, селезінці та легенях. Через декілька днів після початку застосування спостерігається поступове виведення діючої речовини. Формування стабільної концентрації в організмі досягається в інтервалі від одного до кількох місяців і залежить від індивідуальних особливостей пацієнта. Після припинення лікування елімінація препарату триває протягом декількох місяців. У процесі метаболізму в печінці відбувається відщеплення йоду з подальшим його виведенням із сечею у вигляді солей. Основна частина аміодарону та його метаболітів екскретується через кишечник протягом понад 30 діб. Після відміни препарату його фармакологічна дія може зберігатися впродовж декількох днів або тижнів [9].

До основних протипоказань до застосування препарату «Аритміл» належать синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла (за відсутності кардіостимулятора), синоатріальна та AV-блокада, тяжкі порушення провідності без наявності кардіостимулятора, дисфункція щитовидної залози, вагітність, період лактації, бронхіальна астма, а також підвищена чутливість до аміодарону або йоду [9].

Побічні реакції при застосуванні ін'єкційного розчину «Аритміл» можуть проявлятися у вигляді брадикардії, ступінь якої залежить від дози препарату. В окремих випадках можливі зупинка синусового вузла, синоатріальна або AV-блокада, особливо у пацієнтів похилого віку або при наявності дисфункції синусового вузла. З боку травної системи можуть спостерігатися нудота, блювання, порушення смакових відчуттів, функціональні порушення печінки, підвищення активності печінкових трансаміназ, розвиток псевдоалкогольного гепатиту або цирозу [9].

Проектований лікарський засіб представлений на ринку у різних лікарських формах, зокрема у формі таблеток, однак з метою підвищення біодоступності та досягнення швидкого терапевтичного ефекту препарат «Аритміл» випускається у вигляді розчину для парентерального введення в ампулах. Парентеральні лікарські засоби належать до специфічної групи рідких лікарських форм, які вводяться в організм із порушенням цілісності шкірних або слизових покривів за допомогою спеціальних медичних пристроїв. Одним із визначальних показників якості ін'єкційних розчинів є їх стерильність.

Залежно від способу забезпечення стерильності у технології виготовлення розчинів для ін'єкцій розрізняють два принципові підходи: виробництво в асептичних умовах у приміщеннях класів чистоти А і В, а також виробництво з подальшою фінішною стерилізацією готового продукту.

Для гарантування відповідності стерильних лікарських засобів установленим показникам якості необхідно суворо дотримуватися вимог належної виробничої практики (GMP), що регламентують організацію технологічного процесу, рівень чистоти виробничих приміщень, експлуатацію обладнання, параметри вентиляції та чистоти повітря, а також підготовку сировини й допоміжних матеріалів з метою мінімізації ризику мікробної, механічної та пірогенної контамінації. Водночас встановлюються чіткі вимоги до персоналу та дотримання виробничої санітарії, виконання яких значною мірою залежить від рівня кваліфікації, освіти, практичного досвіду та дисципліни працівників [12, 13].

Виробництво ін'єкційних розчинів здійснюється на спеціалізованих дільницях, призначених виключно для цих цілей. Планування та облаштування приміщень мають забезпечувати мінімальний ризик забруднення готової продукції, зокрема за рахунок зменшення зон накопичення пилу, подачі повітря контрольованої чистоти та підтримання підвищеного тиску. За необхідності в таких приміщеннях підтримують регламентовані показники температури та вологості. Подібні виробничі зони класифікують як «чисті», у яких концентрація аерозольних частинок і кількість мікроорганізмів у повітрі підтримуються в строго встановлених межах [12, 13].

Виробництво стерильних лікарських засобів повинно здійснюватися у «чистих» зонах, доступ до яких для персоналу, обладнання та матеріалів організовується через повітряні шлюзи. У таких зонах має підтримуватися необхідний клас чистоти відповідно до вимог GMP, а припливне повітря повинно проходити очищення через фільтри встановленої ефективності. Методи підготовки повітря з необхідними параметрами мають бути валідовані, внесені до технологічного регламенту та дозволені уповноваженим державним органом.

Операції з підготовки компонентів, приготування розчину та наповнення первинного пакування повинні виконуватися в окремих функціональних зонах у межах «чистих» приміщень [12, 13].

Наявність ламінарних потоків та подача стерильного повітря не усувають повністю ризиків контамінації, оскільки персонал, який працює у виробничих приміщеннях, є одним з основних джерел забруднення. У зв'язку з цим у «чистих» приміщеннях допускається перебування мінімальної кількості працівників, визначеної відповідними інструкціями.

Персонал, який входить до виробничих зон, повинен використовувати спеціальний технологічний одяг, що відповідає виконуваним операціям та класу чистоти приміщення. Такий одяг має виконувати захисну функцію, максимально обмежуючи виділення часток, що можуть потрапити до продукції.

Виробництво стерильних лікарських засобів повинно здійснюватися від-

повідно до методик, чітко викладених у технологічних регламентах і виробничих інструкціях, із дотриманням принципів належної виробничої практики, що забезпечує отримання готової продукції належної якості відповідно до вимог реєстраційної та ліцензійної документації.

Поточний контроль у процесі виробництва, який здійснюється безпосередньо у виробничих приміщеннях, не повинен негативно впливати на перебіг технологічного процесу та якість готової продукції.

На всіх етапах технологічного процесу, включаючи стадії, що передують стерилізації, необхідно реалізовувати заходи, спрямовані на мінімізацію мікробної контамінації. Ефективність упровадження нових методик, заміни обладнання або змін технологічного процесу підлягає обов'язковому підтвердженню в ході валідації, яка повинна періодично повторюватися відповідно до затверджених графіків [12, 13].

Важливу роль у забезпеченні умов, що запобігають мікробному обсіменінню ін'єкційних розчинів, відіграє технологічне обладнання, що використовується у виробництві. Це зумовлює низку вимог до його конструкції, вибору матеріалів, форм і типів поверхонь.

Виробниче обладнання не повинно негативно впливати на якість продукції. Усі елементи та поверхні, що контактують з лікарським засобом, мають бути виготовлені з матеріалів, які не вступають у хімічну взаємодію з продуктом, не проявляють адсорбційних властивостей і не виділяють речовин у кількостях, здатних вплинути на якість лікарського засобу [12, 13].

Ключовим елементом у виробництві ін'єкційних розчинів є реактор, у який подають воду для ін'єкцій, діючу речовину та допоміжні компоненти. Забезпечення стабільних і контрольованих параметрів на цій стадії є визначальним чинником якості кінцевого продукту. Сучасний ринок фармацевтичного обладнання пропонує широкий асортимент реакторів, переважно іноземного виробництва, що відрізняються конструктивними особливостями та типом розташування перемішувальних пристроїв. Вибір конкретного типу реактора ви-

значається технологією виготовлення препарату та фізико-хімічними властивостями вихідної сировини. З метою запобігання контамінації реактори повинні мати герметичне закриття кришкою, оснащуватися штуцерами для введення сировини, розчинника та інертного газу, оглядовими вікнами та термодатчиками. Вивантаження продукту здійснюється через нижній випускний патрубков, а заповнення – через трубопровід з використанням вакууму або тиску. З огляду на ризик потрапляння емалі або іонів важких металів у розчин, сучасне виробництво переважно використовує реактори з нержавіючої сталі з електрополірованою поверхнею. Як перемішувальні пристрої застосовують лопатні, пропелерні та турбінні мішалки. Використання мішалок з електромагнітним приводом дозволяє зберегти цілісність днища реактора та істотно знизити ризик контамінації продукту, що є доцільним при виробництві препарату «Аритміл» [22, 25, 26].

Потрапляння механічних частинок або сторонніх включень до ін'єкційних розчинів може спричинити серйозні ураження різних органів і систем організму людини. З метою видалення мікроорганізмів та частинок розміром від 5 до 10 мкм і менше у промисловому виробництві застосовують стерилізаційну фільтрацію. Останніми роками широкого поширення набули капсульні фільтри, які являють собою міні-патрон, герметично запаяний у поліпропіленовий корпус, оснащений повітряними клапанами для підведення та відведення повітря. Невеликий «мертвий» об'єм таких фільтрів забезпечує зменшення втрат продукту, а відсутність металевих елементів та ущільнювальних кілець підвищує їхню хімічну стійкість, що є важливим для технології виготовлення препарату «Аритміл» [22, 25, 26].

Одним із потенційних джерел забруднення ін'єкційних розчинів є стиснуте повітря, яке широко застосовується у виробництві парентеральних лікарських засобів. У зв'язку з цим фільтрація стислого повітря є обов'язковою технологічною операцією. Найбільш ефективним рішенням є поєднання предфільтра та фільтра фінішної очистки з діаметром пор не більше 0,2 мкм, що забезпечує відсутність механічних частинок і стерильність повітря [12, 13].

Стадія наповнення та герметизації ампул є однією з найбільш відповідальних у технології виробництва ін'єкційних лікарських засобів. На сучасних вітчизняних підприємствах перевага надається шприцевому методу наповнення, який характеризується високою точністю дозування, мінімальним проміжком часу між наповненням і герметизацією та іншими технологічними перевагами. Саме тому для виготовлення препарату «Аритміл» доцільним є використання шприцевого методу наповнення [12, 13].

Перспективним напрямом удосконалення виробництва є впровадження сучасних автоматичних ліній ампулювання, які забезпечують високу продуктивність і дозволяють практично повністю виключити ручну працю. Застосування таких поточно-автоматичних ліній сприяє зниженню ризику контамінації, оптимізації виробничого процесу та підвищенню його ефективності.

Кожне фармацевтичне підприємство повинно мати незалежну службу контролю якості та контрольну (іспитову) лабораторію, кадрове та матеріально-технічне забезпечення яких дозволяє проводити всі необхідні випробування. Такі лабораторії мають бути відокремлені від виробничих приміщень та інших лабораторій [12, 13].

У процесі виготовлення ін'єкційних розчинів здійснюється обов'язковий постадійний контроль якості, який передбачає перевірку продукції після кожної технологічної операції з вибракуванням ампул, флаконів або контейнерів, що не відповідають установленим вимогам. Зокрема, після приготування розчину контролюють його якісний і кількісний склад, значення рН, густину та інші показники; після наповнення – вибірково перевіряють об'єм наповнення [12, 13].

Сировина, матеріали, напівпродукти, а також проміжна і готова продукція до прийняття рішення щодо можливості їх використання або реалізації підлягають карантинному зберіганню. Реалізація готової продукції допускається лише після підтвердження її відповідності вимогам якості [12, 13].

Рідкі лікарські засоби для парентерального застосування контролюють

за такими основними показниками якості: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, супутні домішки, витягнутий об'єм, стерильність, пірогени, аномальна токсичність, механічні включення, кількісне визначення діючих речовин, антимікробних консервантів та органічних розчинників [1].

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України всі парентеральні лікарські засоби повинні витримувати випробування на стерильність, у зв'язку з чим процес стерилізації має ключове значення у технології виготовлення ін'єкційних розчинів. Найбільш поширеним методом є термічна стерилізація, яка застосовується для речовин, стійких до дії високих температур. Оскільки діюча речовина препарату «Аритміл» не належить до термолабільних, використання теплової стерилізації в технології його виробництва є можливим і доцільним [1].

Проведений аналіз літературних джерел дає підстави зробити висновок, що організація виробництва препарату «Аритміл» на ПрАТ «Лекхім-Харків» є актуальною та обґрунтованою як з інженерно-технологічної, так і з економічної точки зору, а запропоновані технологічні заходи дозволяють забезпечити стабільну якість готової продукції.

2. ТЕХНОЛОГІЧНІ РОЗРАХУНКИ

Основною метою виконання технологічних розрахунків є визначення необхідних обсягів сировини, допоміжних матеріалів та енергоресурсів, а також встановлення кількості основного і допоміжного обладнання, що забезпечить випуск заданого обсягу готової продукції відповідно до проектної потужності виробництва.

Вихідними даними для проведення розрахунків прийнято: обсяг однієї технологічної серії – 20000 упаковок №5, кількість серій протягом року – 3. Таким чином, річний обсяг виробництва препарату становить 60000 упаковок №5.

Компонентний склад лікарського засобу та співвідношення інгредієнтів, необхідних для приготування 1 л розчину для ін'єкцій «Аритміл», наведені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Склад компонентів препарату на 1,0 л розчину

| № | Найменування інгредієнтів | Кількість | |
|----|-----------------------------|-----------|--------|
| | | г | % |
| 1. | Аміодарону гідрохлорид | 50,00 | 5,00 |
| 2. | Полісорбат-80 | 100,00 | 10,00 |
| 3. | Бензиловий спирт | 20,00 | 2,00 |
| 4. | Вода для ін'єкцій (in bulk) | до 1 л | до 100 |

2.1. Розрахунок матеріального балансу серії

Матеріальний баланс має важливе прикладне значення, оскільки він дає змогу оцінити рівень досконалості та раціональності організації технологічного процесу. Чим меншою є частка втрат і відходів, зафіксованих у матеріальному балансі, тим більш коректно та ефективно реалізується процес виробництва лікарського засобу.

Матеріальний баланс є складовою основи технологічного регламенту та дозволяє об'єктивно оцінити ступінь організації і керованості технологічного

процесу. До основних показників матеріального балансу належать вихід продукції, коефіцієнт витрат та величина технологічних втрат [22, 23].

Для організації виробництва обраного лікарського засобу необхідно визначити об'єм розчину ($V_{\text{гот. прод.}}$, л), який підлягає фасуванню в ампули. Розрахунок зазначеного об'єму здійснюється за формулою (2.1):

$$V_{\text{гот. прод.}} = n_{\text{амп. в пак.}} \cdot n_{\text{пак.}} \cdot V_{\text{норм}}, \quad (2.1)$$

де $n_{\text{пак.}}$ – кількість упаковок в серії, шт;

$n_{\text{амп. в пак.}}$ – кількість ампул в одній упаковці, шт;

$V_{\text{норм}}$ – об'єм наповнення ампул, мл.

З урахуванням встановленої норми наповнення ампул для нев'язкого розчину, яка становить 3,20 мл при номінальному об'ємі 3,0 мл, загальний об'єм розчину, необхідний для виробництва серії, дорівнює:

$$V_{\text{гот. прод.}} = 5 \cdot 3,20 \cdot 20000 = 320,00 \text{ л.}$$

Об'єм вихідного розчину визначають з урахуванням коефіцієнта витрат. Коефіцієнт витрат є величиною, що характеризує відношення кількості вихідної сировини до кількості продукції, фактично отриманої у процесі виробництва, та розраховується за формулою (2.2):

$$K = \frac{V_{\text{вих. прод.}}}{V_{\text{гот. прод.}}} \quad (2.2)$$

де $V_{\text{вих. прод.}}$ – кількість вихідного розчину, л;

K – витратний коефіцієнт.

При організації виробництва обраного препарату у розрахунках використано фактичні коефіцієнти втрат, характерні для аналогічних виробництв ін'єкційних розчинів на підприємстві. Згідно з даними підприємства коефіцієнт витрат за готовим продуктом становить 1,040.

Відповідно до формули (2.2) об'єм вихідного розчину ($V_{\text{вих. прод.}}$, л) становитиме:

$$V_{\text{вих. прод.}} = 1,04 \cdot 320,00 = 332,80 \text{ л.}$$

1. Маса компонентів, що витрачаються на стадії підготовки сировини, визначається за формулою (2.3):

$$m_i = \frac{V_{\text{вих. прод.}} \cdot x_i}{100} \quad (2.3)$$

де x_i – вміст компонента у розчині, %.

Маса компонентів, розрахована на 100 % основної речовини, витраченої на стадії підготовки сировини, становить:

аміодарону гідрохлориду:

$$m_{\text{ам.г/х}} = \frac{332,80 \cdot 5,00}{100} = 16,64 \text{ кг}$$

полісорбат-80:

$$m_{\text{полісорбату-80}} = \frac{332,80 \cdot 10,00}{100} = 33,28 \text{ кг}$$

бензилового спирту:

$$m_{\text{сп.бенз.}} = \frac{332,80 \cdot 2,00}{100} = 6,66 \text{ кг}$$

З урахуванням фактичного вмісту діючих і допоміжних речовин технічну масу сировини, необхідну для приготування однієї серії продукції, визначають аналогічно за формулою (2.3).

Технічна маса аміодарону гідрохлориду:

$$m_{\text{техн.ам.г/х}} = \frac{16,64 \cdot 100}{99,5} = 16,72 \text{ кг}$$

полісорбату-80:

$$m_{\text{техн.полісорбату-80}} = \frac{33,28 \cdot 100}{98,75} = 33,70 \text{ кг}$$

бензилового спирту:

$$m_{\text{техн.сп.бенз.}} = \frac{6,66 \cdot 100}{99,00} = 6,73 \text{ кг}$$

Наступним етапом є розрахунок кількості напівпродуктів на окремих стадіях технологічного процесу. Вихід продукту (η , %) визначається як відношення маси фактично отриманого продукту до маси завантаженої сировини та обчислюється за формулою (2.4):

$$\eta = \frac{m_{i \text{ отр.}}}{m_{i \text{ зав.}}} \cdot 100\%, \quad (2.4)$$

де $m_{i \text{ отр.}}$ – маса компонента отриманого фактично, кг;

$m_{i \text{ зав.}}$ – маса компонента завантаженого на стадію, кг.

2. Згідно з даними підприємства вихід на стадіях приготування та фільтрації розчину для ін'єкцій становить 98,95 %. Таким чином, об'єм профільтрованого розчину (V_2 , л), розрахований за формулою (2.4), дорівнює:

$$V_2 = \frac{332,80 \cdot 98,95}{100} = 329,31 \text{ л}$$

Втрати розчину на зазначених стадіях становлять:

$$332,80 - 329,31 = 3,49 \text{ л.}$$

Для визначення втрат кожного з компонентів застосовується формула (2.5):

$$m_{\text{втрат}} = \frac{V_{\text{втрат}} \cdot x_i}{100} \quad (2.5)$$

де $m_{\text{втрат}}$ – маса втрат компонента, кг;

$V_{\text{втрат}}$ – об'єм втрат розчину, л.

Втрати компонентів на стадіях приготування та фільтрації розчину для ін'єкцій становлять:

аміодарону гідрохлориду:

$$m_{\text{ам.г/х втрат}} = \frac{3,49 \cdot 5,00}{100} = 0,17 \text{ кг}$$

полісорбат-80:

$$m_{\text{полісорбату-80 втрат}} = \frac{3,49 \cdot 10,00}{100} = 0,35 \text{ кг}$$

бензилового спирту:

$$m_{\text{сп.бенз.втрат}} = \frac{3,49 \cdot 2,00}{100} = 0,07 \text{ кг}$$

3. Стадія наповнення та герметизації характеризується виходом напівпродукту на рівні 98,91%. У зв'язку з цим об'єм приготованого розчину (V_3 , л), розрахований відповідно до формули 2.4, становить:

$$V_3 = (329,31 \cdot 98,91) / 100 = 326,31 \text{ л.}$$

Втрати розчину на даній стадії технологічного процесу складають:

$$329,31 - 326,31 = 3,00 \text{ л.}$$

Кількість ампул, необхідна для розфасування отриманого розчину, визначається за формулою 2.6:

$$X_3 = V_3 / V_{\text{норм}}, \text{ ШТ} \quad (2.6)$$

де $V_{\text{норм}}$ - норма наповнення ампул, л.

$$X_3 = 329,31 / 0,0032 = 102908 \text{ шт.}$$

З урахуванням втрат на стадії наповнення та герметизації у кількості 937 шт, на наступну стадію стерилізації та контролю герметичності передається 101971 ампула.

4. Стадія стерилізації та контролю герметичності здійснюється з виходом 99,29%. Об'єм простерилізованого розчину для ін'єкцій, розфасованого в ампули (V_4 , л), відповідно до формули 2.4, становить:

$$V_4 = (326,31 \cdot 99,29) / 100 = 324,00 \text{ л.}$$

Втрати розчину на зазначеній стадії дорівнюють:

$$326,31 - 324,00 = 2,31 \text{ л.}$$

5. Кількість ампул, що надходять на стадію контролю механічних включень (X_4 , шт), розраховується за формулою 2.6:

$$X_4 = 324,00 / 0,0032 = 101250 \text{ шт.}$$

Вихід продукції на даній стадії становить 99,01%. Відповідно до формули 2.4 кількість ампул з розчином, які пройшли контроль механічних включень, становить:

$$X_5 = (101250 \cdot 99,01) / 100 = 100247 \text{ шт.}$$

Кількість ампул, втрачених на цій стадії, дорівнює:

$$101250 - 100247 = 1003 \text{ шт.}$$

6. На стадії маркування ампул з розчином вихід продукції становить 99,80%. Згідно з формулою 2.4 кількість ампул, що передаються на стадію пакування, складає:

$$X_5 = (100247 \cdot 99,80) / 100 = 100046 \text{ шт.}$$

Втрати на стадії маркування становлять:

$$100247 - 100046 = 201 \text{ ампула.}$$

7. Під час пакування промаркованих ампул з розчином у пачки вихід продукції дорівнює 99,96%. Відповідно до формули 2.4 кількість ампул з розчином у пачках, що надходять на стадію пакування в групову тару, становить:

$$X_5 = (100046 \cdot 99,96) / 100 = 100000 \text{ шт.}$$

Втрати ампул на стадії пакування в пачки складають:

$$100046 - 100000 = 46 \text{ ампул.}$$

Вихід на стадії пакування пачок у групову тару становить 100%.

Узагальнені результати розрахунків матеріального балансу технологічної серії наведені у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Матеріальний баланс серії препарату

| Витрачено | | | | Отримано | | | |
|---------------------------------------|-----------|----------|--------|---|-----------|----------|--------|
| Найменування сировини, напівпродуктів | Кількість | | | Найменування готового продукту, витрат та відходів | Кількість | | |
| | Об'єм, л | Маса, кг | Штук | | Маса, кг | Об'єм, л | Штук |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Сировина: | | | | Готовий продукт: | | | |
| Аміодарону гідрохлорид | | 16,72 | | Розчин Аритмілу в ампулах по 3 мл, в т.ч.: | 320,00 | | 100000 |
| Полісорбат-80 | | 33,70 | | Аміодарону гідрохлорид | | 16,00 | |
| Бензиловий спирт | | 6,73 | | Полісорбат-80 | | 32,00 | |
| Вода для ін'єкцій "in bulk" | до 332,80 | | | Бензиловий спирт | | 6,40 | |
| | | | | Вода для ін'єкцій "in bulk" | до 320,00 | | |
| | | | | Ампули з розчином по 3 мл в пачках №5 з інструкцією | | | 20000 |
| | | | | В ящиках з етикеткою по 100 пачок | | | 200 |
| | | | | Втрати: | | | |
| | | | | Розчину аміодарону гідрохлориду для ін'єкцій, у т.ч.: | 12,80 | | |
| | | | | Аміодарону гідрохлорид | | 0,72 | |
| | | | | Полісорбат-80 | | 1,70 | |
| | | | | Бензиловий спирт | | 0,33 | |
| Разом: | до 332,80 | 57,15 | | Разом: | до 332,80 | 57,15 | |
| Матеріали: | | | | Відходів: | | | |
| Ампул 3 мл | | | 104000 | Ампул 3 мл | | | 4000 |
| Етикеток самоклеюча | | | 100100 | Етикеток самоклеюча | | | 100 |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|------------------------------------|---|---|-------|------------------------------------|---|---|----|
| Інструкцій з медичного призначення | | | 20024 | Інструкцій з медичного призначення | | | 24 |
| Скаріфікаторів | | | 20050 | Скаріфікаторів | | | 50 |
| Пачок картонних | | | 20024 | Пачок картонних | | | 24 |
| Ящиків | | | 202 | Ящиків | | | 2 |
| Етикеток групових | | | 206 | Етикеток групових | | | 6 |

Сумарний вихід готової продукції визначається відповідно до формули 2.4 і становить:

$$\eta_{\text{сумарний}} = 320,00 / 332,80 \cdot 100 \% = 96,15 \%$$

2.2. Визначення і розрахунок обладнання

Потрібну кількість основного та допоміжного технологічного обладнання визначають на підставі даних матеріального балансу, показників продуктивності, а також робочих об'ємів апаратів. Вибір устаткування здійснюється з урахуванням його фактичної наявності на підприємстві та відповідності вимогам належної виробничої практики.

2.2.1. Вибір обладнання

Розрахунок кількості основного і допоміжного обладнання проводиться відповідно до результатів матеріального балансу з дотриманням послідовності використання апаратів у технологічному процесі.

Для зважування амідарону гідрохлориду у кількості 16,72 кг, спирту бензилового у кількості 6,73 кг та полісорбату-80 у кількості 33,70 кг доцільно застосовувати прецизійні ваги (КП 4) марки GP-60KS з межею зважування від 1 г до 61 кг і дискретністю 1 г. Виробник обладнання - «AND», США.

Для операцій зважування сировини на підприємстві використовують поліетиленові збірники з кришкою місткістю 20 л для амідарону гідрохлориду (З 1) та спирту бензилового (З 2). Для полісорбату-80 застосовують збірник (З 3) місткістю 40 л. Виробником зазначених ємностей є ВАТ «Харпластмас», Україна.

З огляду на те, що діюча речовина практично не розчиняється у воді, у технології застосовується метод мікроіонізації, який полягає у попередньому перемішуванні амідарону гідрохлориду з полісорбатом-80 до отримання однорідної суміші. Частота обертання мішалки має забезпечувати досягнення гомогенності суміші за визначений проміжок часу. Елементи реактора, що контактують з компонентами, повинні бути виготовлені з інертних матеріалів, які не вступають у взаємодію з речовинами. Однією з ключових вимог до конструкції реактора є герметичність, оскільки вона безпосередньо впливає на якість продукції. Вивантаження реактора здійснюється з використанням інертного газу, у зв'язку з чим можливість роботи апарата при підвищеному тиску є важливою характеристикою при його виборі.

Робочий об'єм реактора (V_p , л), необхідний для реалізації даної стадії виробництва, визначають за формулою 2.7:

$$V_p = V_{p-ну} / \varphi, \quad (2.7)$$

де $V_{p-ну}$ - об'єм розчину, необхідний для приготування, л;

φ - коефіцієнт заповнення.

За умови прийняття насипної щільності амідарону гідрохлориду рівною 1 кг/л, робочий об'єм реактора знаходиться в межах:

$$V_p = (18,70 + 6,74) / (0,75 \div 0,85) = 33,9 \div 29,9 \text{ л.}$$

Для проведення операції мікроіонізації доцільно використовувати реактор (Р 5) марки 4123-0,05-0,6К-011, виробництва ВАТ «Завод хімічного обладнання «Заря», м. Торецьк, Україна.

На стадії приготування розчину застосовується реактор (Р 6). Некоректний вибір апарата може призвести не лише до втрат сировини та напівпродуктів, але й до виникнення аварійних ситуацій, тому об'єм реактора розраховують з урахуванням коефіцієнта заповнення. Для процесів перемішування рідин з незначною в'язкістю та без утворення піни коефіцієнт заповнення становить $0,75 \div 0,85$. Відповідно робочий об'єм реактора (V_p , л) визначається за формулою 2.7:

$$V_p = 332,80 / (0,75 \div 0,85) = 443,7 \div 391,5 \text{ л.}$$

Отже, оптимальне завантаження реактора знаходиться в межах 391-443 л. Для проєктованого препарату обрано реактор KATES-2154 з робочим об'ємом 450 л виробництва фірми «KATES», Польща, який експлуатується на підприємстві. Детальна характеристика даного обладнання наведена у підрозділі 2.4.

Наступною стадією технологічного процесу є фільтрація розчину, яка має принципове значення у виробництві парентеральних лікарських форм. Наявність механічних включень в ін'єкційному розчині може призводити до утворення тромбів, розвитку алергічних реакцій та інших патологічних станів. При виборі фільтраційного обладнання, так само як і при виборі реактора, особливу увагу приділяють матеріалам, з яких виготовлені елементи, що контактують з розчином. Вони повинні бути хімічно інертними та не взаємодіяти з продуктом.

Ключовим елементом будь-якого фільтра є фільтрувальна перегородка, яка затримує тверді частинки і має забезпечувати їх ефективне відділення. Фільтрувальний матеріал повинен утримувати дрібнодисперсні частинки, характеризуватися високою механічною міцністю, стійкістю до гідравлічних ударів, не змінювати фізико-хімічні властивості фільтрату та не вступати у взаємодію з лікарськими і допоміжними речовинами або розчинниками.

З урахуванням сучасних тенденцій розвитку фармацевтичної технології доцільним є використання багат шарових фільтрувальних систем. Такий підхід, по-перше, зменшує ймовірність потрапляння механічних домішок у розчин, а по-друге, дозволяє підвищити ступінь очищення за рахунок попередньої фільтрації через перегородки з більшим розміром пор, що запобігає швидкому закупорюванню фільтра з найменшим діаметром пор. У зв'язку з цим доцільно застосовувати патронні або дискові фільтри, а також комбіновані конструкції з декількома фільтрувальними перегородками.

Технологія, що передбачає фінішну стерилізацію готового продукту, не потребує обов'язкової стерилізуючої фільтрації, однак для зниження ризику

мікробної контамінації доцільним є використання фільтрів з діаметром пор близько 0,2 мкм.

Останнім часом широкого поширення набули капсульні фільтри, які являють собою міні-патрон, герметично запаяний у поліпропіленовий корпус. До основних переваг такого обладнання належать відсутність металевих елементів і ущільнювальних кілець, відсутність необхідності у додаткових корпусах і допоміжних пристроях, невелика маса та компактні розміри. Крім того, площа фільтрувальної поверхні капсули значно перевищує площу стандартної фільтрувальної пластини, а можливість використання декількох фільтрувальних перегородок дозволяє здійснювати як попередню, так і кінцеву фільтрацію в одному апараті [24].

Оптимальним обладнанням, що відповідає наведеним вимогам, є капсульний фільтр (Ф 8) PROPOR PE HC виробництва фірми «Domnick Hunter» (Англія) з діаметром пор 0,6/0,22 мкм та ефективною площею фільтрації 0,57 м².

З метою мінімізації ризику потрапляння механічних домішок в ін'єкційний розчин інертний газ (азот) і стисле повітря також підлягають обов'язковій фільтрації. Азот застосовується для барботажу при приготуванні розчину та ампулюванні, а також для транспортування продукту з реактора до збірника і далі на стадію наповнення та герметизації. Стисле повітря використовується на стадіях миття, сушіння та стерилізації ампул. Для забезпечення належної якості газів на підприємстві застосовують мембранні газові фільтри (Ф 7.1, Ф 7.2) з діаметром пор 0,2 мкм фірми «Domnick Hunter», Англія.

Збірник для профільтрованого розчину (З 9) повинен бути виготовлений з інертного матеріалу, який не взаємодіє з продуктом, і працювати під тиском з метою забезпечення транспортування розчину. Об'єм збірника, аналогічно до реактора, визначають за формулою 2.7 з урахуванням коефіцієнта заповнення, що для даного обладнання становить 0,85 ÷ 0,95 [24]. Таким чином, необхідний об'єм збірника (V_з, л) знаходиться в межах:

$$V_z = 329,31 / (0,85 \div 0,95) = 346,6 \div 387,4 \text{ л.}$$

Найбільш повною мірою зазначеним вимогам відповідає збірник об'ємом 400 л виробництва фірми «REMOIN» (Італія), який експлуатується на підприємстві. Елементи корпусу, що контактують з розчином, виготовлені з нержавіючої сталі AISI 316L, а засоби контролю та регулювання параметрів - фірми Siemens, Германія. Постійний моніторинг параметрів забезпечує збереження якості розчину під час зберігання.

Підготовка первинного пакування у стерильному виробництві має вирішальне значення, оскільки ці операції є ключовими для забезпечення якості готової продукції. Ампули, призначені для миття та сушіння, попередньо розміщують у касетах. Для цього на підприємстві використовується перевантажувальний пристрій для ампул з картонних ящиків у касети (ГФ 10) виробництва ПП «Фарммаш», м. Харків.

Подальші операції включають миття, сушіння, стерилізацію первинного пакування, а також наповнення і герметизацію ампул з розчином. Поєднання процесів підготовки ампул та їх наповнення і герметизації істотно зменшує участь персоналу на цій стадії, що, у свою чергу, знижує ризик контамінації. Використання поточних ліній у фармацевтичному виробництві, особливо при виготовленні ін'єкційних лікарських засобів, є перспективним напрямом, оскільки сприяє скороченню чисельності обслуговуючого персоналу, зменшенню площ виробничих приміщень і зниженню енергоспоживання, що приводить до зменшення собівартості продукції. Для даного виробництва доцільно використовувати обладнання, яке поєднує функції зовнішнього та внутрішнього миття, сушіння, наповнення та герметизації ампул в одній автоматизованій поточній лінії.

До машини для миття ампул подають воду очищену і стисле повітря, а для фінального ополіскування використовують воду для ін'єкцій з метою забезпечення належної якості готової продукції. Для реалізації даних операцій пропонується застосовувати мийну машину Rota-RW 240 фірми «Rota», Німеччина, яка використовується на підприємстві.

Після миття ампули направляються до сушильно-стерилізаційного тунелю, що складається з трьох функціональних зон: зони сушіння, зони стерилізації та зони охолодження. Температура гарячого повітря у тунелі становить 120-300 °С, при цьому температура ампул на виході повинна бути в межах 25-28 °С. Із стерилізаційного тунелю ампули надходять безпосередньо до машини наповнення та запайки. У процесі роботи здійснюється постійний технологічний контроль зовнішнього вигляду ампул, а також кількості бою та браку. Для проєктованого препарату доцільно застосовувати депірогенізаційний тунель Rota-NTL 45R фірми «Rota», Німеччина, інтегрований з машиною наповнення та герметизації.

Висушені та охолоджені ампули надходять на стадію наповнення та герметизації, яка здійснюється шприцевим методом. Незважаючи на більш складне апаратне оформлення та підвищені вимоги до геометричних параметрів капілярів ампул, даний метод має низку суттєвих переваг. Зокрема, забезпечується висока точність дозування на рівні $\pm 2\%$, мінімальний інтервал між наповненням і запайкою, що становить 5-10 с, можливість заповнення газового простору інертним газом для речовин, схильних до окиснення, а також відсутність змочування капіляра розчином, що покращує умови герметизації ампул.

Використання обладнання з можливістю формування локальних чистих зон на найбільш відповідальних стадіях, зокрема при наповненні та герметизації, є економічно доцільним. З урахуванням наведеного для даного виробництва рекомендовано застосовувати машину Rota-K940PA-K фірми «Rota», Німеччина, яка експлуатується на підприємстві. Максимальна продуктивність поточної лінії становить 10000 амп./год, а для ампул об'ємом 3 мл - 9000 амп./год.

Для накопичення відбракованої продукції на стадії наповнення та герметизації пропонується збірник (З 13), а для розбитих ампул – виробництва «Харпластмас», м. Харків.

Стерилізацію та контроль герметичності ампул з розчином доцільно здійснювати методом, за яким ампули розміщують у робочій камері автоклава,

куди подається насичена пара під тиском 1,1 атм і температурою 119-121 °С. Після завершення стерилізації у камері створюють вакуум для перевірки герметичності. Унаслідок різкого перепаду тиску ампули з дефектами запайки або мікротріщинами руйнуються. Оскільки при цьому розчин може потрапляти на зовнішню поверхню інших ампул, що є неприпустимим, у камеру автоклава подається демінералізована вода, за допомогою якої методом душення промивають ампули, що пройшли випробування на герметичність. Реалізацію зазначених операцій забезпечує автоклав STERIVAP 9612-2ED (ГФ 15) виробництва BMT Medical Technology s.r.o., Чехія, який використовується на підприємстві.

Контроль механічних включень у готовій продукції є обов'язковим етапом забезпечення якості. Для цього на підприємстві застосовують столи для перегляду ампул ФМ-403 у комплекті з лампами (ГФ 17) у кількості 10 одиниць виробництва ПП «Фарммаш», м. Харків.

Для нанесення самоклеючих етикеток використовується етикетувальний автомат (ГФ 19) SVC 350 фірми FARMO RES, Італія, що експлуатується на підприємстві. Пакування ампул разом з інструкціями для медичного застосування у пачки здійснюють на автоматі для пакування (ГФ 19) виробництва «PINORO BA-150», Італія.

Формування транспортних одиниць продукції шляхом укладання пачок з ампулами у ящики проводять з використанням автомату для пакування пачок у ящики (ГФ 21) PS-300 MTR 97084 фірми «MARCHESINI», Італія.

Для міжстадійного транспортування лотків з ампулами застосовують візки (З 11, З 14, З 16, З 18), виготовлені з нержавіючої сталі.

Таким чином, проведено аналіз усього комплексу обладнання, необхідного для реалізації технологічного процесу, та встановлено, що наявне устаткування є придатним для виготовлення обраного лікарського засобу.

2.2.2. Специфікація обладнання та апаратурна схема виробництва

Апаратурну схему виробництва зображено на рис. 2.1.

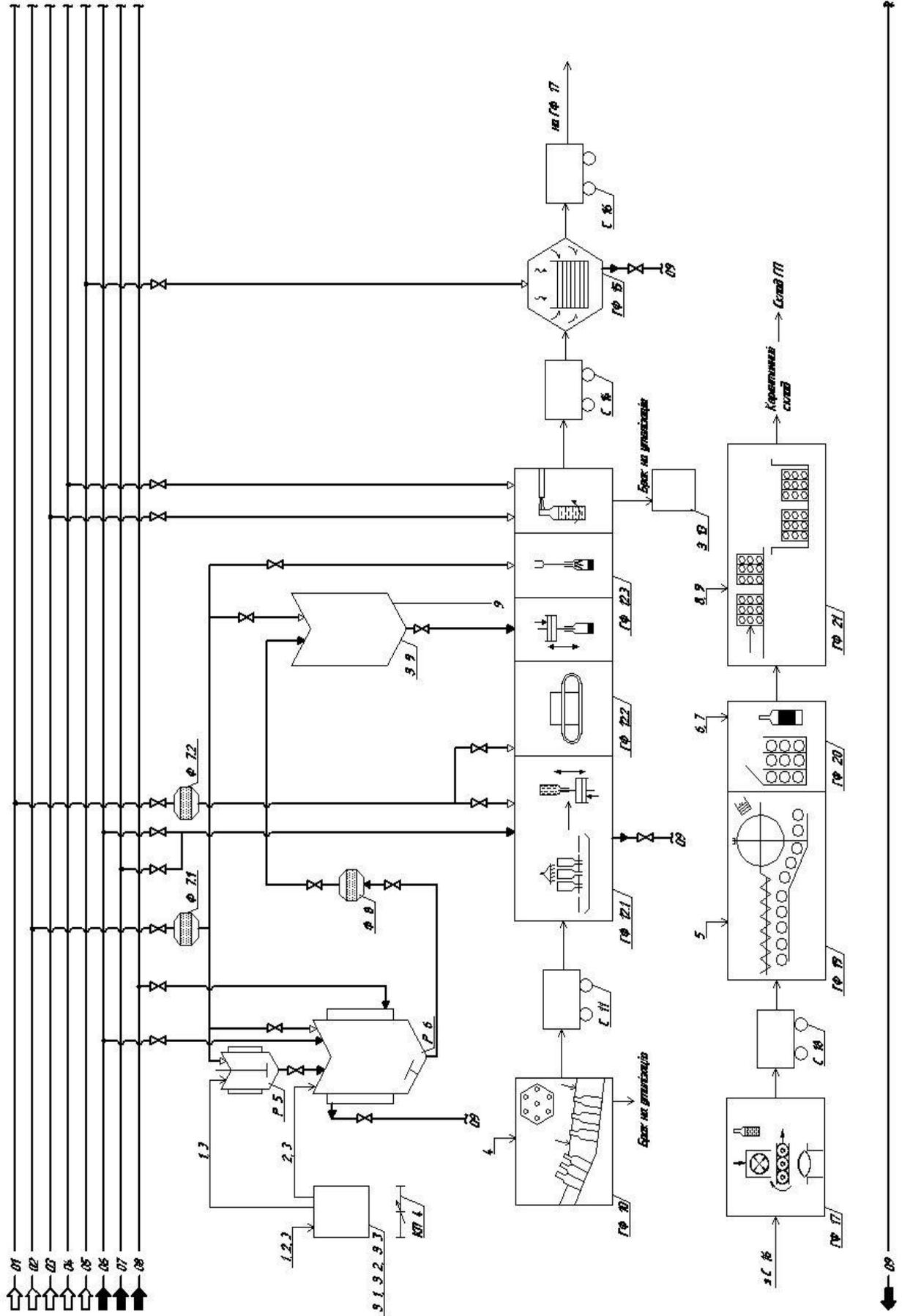


Рис. 2.1. Апаратурна схема виробництва «Аритміл» 50 мг/мл

Характеристика використовуваного обладнання наведена в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Специфікація обладнання

| Позиція | Позначення | Найменування | Кількість | Маса, кг | Примітка (матеріал) |
|--------------|--------------------|--|-----------|----------|---------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| З 1, З 2 | | Ємності для виконання операцій зважування сировини; робочий об'єм - 20 л. Виробник: «Харпластмас», м. Харків. | 2 | | Полімер |
| З 3 | | Ємність, призначена для зважування сировини; об'єм - 40 л. Виробник: «Харпластмас», м. Харків. | 1 | | Полімер |
| КП 4 | GP-60KS | Терези прецизійні; межі зважування: 1 г - 61 кг, дискретність 1 г. Виробник фірма: «AND», США. | 1 | | Сталь AISI 304 |
| Р 5 | 4123-0,05-0,6K-011 | Реактор, оснащений теплообмінною оболонкою та трилопатевою мішалкою, має повний робочий об'єм 50 л. Номінальна швидкість обертання мішалки становить 320 об/хв. Привід здійснюється електродвигуном типу В71В4 зі споживаною потужністю 0,75 кВт. Витрата стислого повітря – 0,01 м ³ /год. Завантаження сировини та вивантаження готового продукту можуть виконуватися як самопливом, так і з використанням стисненого повітря. Виробник – ВАТ «Завод хімічного обладнання «Зоря» (м. Торецьк, Україна). | 1 | 220 | Сталь AISI 316L |
| Р 6 | Тип CE SJVS | Реактор оснащений теплообмінною оболонкою та турбінною мішалкою з магнітним приводом. Гранична швидкість обертання мішалки становить 2800 об/хв. Потужність електродвигуна мішалки дорівнює 0,55 кВт/год. Завантаження та вивантаження виконуються самопливом або під тиском. Робочий об'єм апарата становить 450 л, повний об'єм 500 л. Товщина теплоізоляційного шару складає 65 мм, теплоізоляційний матеріал мінвата. Шорсткість внутрішньої поверхні 0,4 мкм. Робочий тиск у теплообмінній оболонці перебуває в межах від -0,1 до +0,3 МПа, у реакторі від -0,09 до +0,3 МПа. Мінімально допустимий об'єм завантаження 35 л, швидкість подачі продукту 60 л/хв. Виробник «KATES», Польща. | 1 | 1450 | Сталь AISI 316L |
| Ф 7.1, Ф 7.2 | HIGHT FLOW Tetpor | Газові мембранні фільтри з діаметром пор 0,2 мкм. Виробник «Dominick Hunter», Англія. | 2 | | Збірна конструкція |
| Ф 8 | PROPOR PE HC | Капсульний фільтр мембранного типу, призначений для очищення розчинів. Розмір пор становить 0,6 та 0,22 мкм. Ефективна | 1 | | Збірна конструкція |

Продовж. табл. 2.3

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------------------------|---------------|---|-------------|---|-----------------|
| | | площа фільтрації дорівнює 0,57 м ² , номінальна продуктивність 300 л/год. Габаритні розміри такі: висота 210 мм, діаметр 67 мм. Виробник «Dominick Hunter», Англія. | | | |
| 3 9 | | Ємність для накопичення стерильного розчину з номінальним об'ємом 400 л. Виробник «REMOIN», Італія. | 1 | | Сталь AISI 316L |
| ГФ 10 | | Установка призначена для переміщення ампул з картонних ящиків у касети. Максимальна продуктивність для ампул об'ємом 2 мл становить 16 500 ампул за годину. Потужність електродвигуна 0,12 кВт/год. Виробник ВП «Фармаш», м. Харків. | 1 | | Сталь AISI 316L |
| 3 11, 3 14, 3 16, 3 18 | | Візок технологічного призначення використовується для транспортування касет з ампулами. Місткість становить 30 касет. Виробник ВП «Фармаш», м. Харків. | за потребою | | Сталь AISI 316L |
| ГФ 12.1 | Rota-RW 240 | Машина призначена для зовнішнього та внутрішнього миття ампул і працює в режимах душування, шприцевого миття та обдування повітрям. Кількість робочих позицій дорівнює 16. Споживання води складає 200 л на годину, електроенергії 21,0 кВт/год. Максимальна продуктивність становить 10 000 ампул за годину, для ампул об'ємом 3 мл 9 000 ампул за годину. Виробник «Rota», Німеччина. | 1 | | Сталь AISI 304 |
| ГФ 12.2 | Rota-NTL 45R | Тунель для сушіння та стерилізації ампул оснащений ламінарним потоком повітря. Максимальна продуктивність становить 10 000 ампул за годину, для ампул 3 мл 9 000 ампул за годину. Споживання електроенергії дорівнює 27,0 кВт. Максимальна температура нагрівання становить 280 °С, мінімальна температура охолодження 15 °С. Виробник «Rota», Німеччина. | 1 | | Сталь AISI 304 |
| ГФ 12.3 | Rota-K940PA-K | Установка для шприцевого наповнення і запаювання ампул працює в умовах ламінарного потоку. Обробляються ампули діаметром до 23 мм і довжиною до 150 мм. Кількість робочих позицій становить 8. Максимальна продуктивність дорівнює 10 000 ампул за годину, для ампул 3 мл 9 000 ампул за годину. Споживання електроенергії складає 3,28 кВт/год. Тиск природного газу становить 0,07 МПа, кисню також 0,07 МПа. Комплектація включає ламінар- | 1 | | Сталь AISI 316L |

Продовж. табл. 2.3

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------|--------------------|--|----|---|---------------------|
| | | ний модуль, фільтри, контрольно-вимірвальні прилади та пульт керування. Виробник «Rota», Німеччина. | | | |
| 3 13 | | Ємність призначена для збирання відходів скла. Габаритні розміри становлять 400 × 200 × 400 мм. Виробник «Харпластмас», м. Харків. | 1 | | Полімерний матеріал |
| ГФ 15 | STERIVAP 9612-2ED | Стерилізатор парового типу має камеру об'ємом 800 л, одне завантаження розраховане на 72 касети. Конструкцією передбачені вбудований парогенератор і система контролю герметичності ампул. Виробник «BMT Medical Technology s.r.o.», Чехія. | 1 | | Сталь AISI 304 |
| ГФ 17 | | Стіл призначений для візуального контролю ампул і обладнаний двома оглядовими екранами та лампою накаливання потужністю 60 Вт. Виробник ПП «Фарммаш», м. Харків. | 10 | | Сталь AISI 304 |
| ГФ 19 | CVC 350 | Автоматична машина використовується для нанесення самоклеючих етикеток. Подача та вивантаження ампул здійснюються у касетах. Споживання електроенергії становить 5,0 кВт/год. Продуктивність досягає 46 000 ампул за годину. Виробник «CVC», Італія. | 1 | | Сталь AISI 304 |
| ГФ 20 | BA-150 | Установка призначена для пакування ампул разом з інструкціями у картонні пакети. Номінальна продуктивність становить 60 000 ампул за годину. Виробник «PINORO», Італія. | 1 | | Сталь AISI 304 |
| ГФ 21 | PS - 300 MTR 97084 | Машина використовується для укладання готових пачок у транспортні ящики. Продуктивність складає 120 ящиків за годину. Виробник «MARCHECINI», Італія. | 1 | | Сталь AISI 304 |

2.2.3. Розрахунок часу технологічного процесу виробництва

На стадії зважування вихідної сировини умовна тривалість виконання операції становить 0,20 год для кожного окремого компонента. Таким чином, сумарний час, необхідний для проведення даної стадії, дорівнює:

$$\tau_1 = 0,60 \text{ год.}$$

На стадії приготування розчину для ін'єкцій у технологічному процесі використовуються два реактори: реактор Р 5, призначений для здійснення мік-

роіонізації амідарону гідрохлориду, та реактор Р 6, який застосовується безпосередньо для приготування розчину.

Час, необхідний для завантаження полісорбату та амідарону гідрохлориду в реактор Р 5, становить 2 хв., тривалість перемішування складає 20 хв., а виконання допоміжних операцій займає близько 8 хв. У результаті сумарний час роботи реактора Р 5 дорівнює 30 хв., або 0,5 год. Оскільки зазначені операції виконуються паралельно з операціями, що проводяться у реакторі Р 6, загальна тривалість стадії приготування розчину для ін'єкцій визначається тривалістю роботи реактора Р 6.

Отже, тривалість стадії приготування розчину становить:

$$\tau_2 = 80 \text{ хв.}, \text{ або } 1,33 \text{ год.}$$

Фільтрування приготованого розчину здійснюється з використанням капсульного фільтра з діаметром пор 0,6 мкм для попередньої фільтрації та 0,22 мкм для стерилізуючої фільтрації. Фільтрувальні елементи об'єднані в єдину систему з продуктивністю 300 л/год. Об'єм приготованого розчину для ін'єкцій, що підлягає фільтрації, становить 331,64 л. Час фільтрування на даній стадії (τ_3 , год) визначають за формулою 2.8:

$$\tau_3 = V_{p-nu} / \Pi, \quad (2.8)$$

де V_{p-nu} - об'єм нефільтрованого розчину, л;

Π - продуктивність фільтра, л/год.

Підставляючи відповідні значення, отримують:

$$\tau_3 = 331,64 / 300 = 1,10 \text{ год.}$$

На стадіях підготовки ампул, їх наповнення та герметизації основним обладнанням є поточна автоматизована лінія з продуктивністю 9000 амп./год. Час, необхідний для виконання зазначених стадій (τ_4 , год), відповідно до формули 2.8, становить:

$$\tau_4 = 104000 / 9000 = 11,55 \text{ год.}$$

Для стерилізації розчину для ін'єкцій та контролю герметичності ампул застосовується стерилізатор STERIVAP фірми Fedegary. За одне завантаження

в робочу камеру автоклава розміщуються 2 візки, на яких знаходяться 72 касети з ампулами. В одній касеті в середньому міститься 485 ампул по 5 мл. Таким чином, за одне завантаження може бути перевірено на герметичність 69840 ампул. На дану стадію надходить 101971 ампула, тому необхідна кількість завантажень становить:

$$n = 101971 / 69840 = 2.$$

Час, необхідний для стерилізації та контролю герметичності 101971 ампули, дорівнює:

$$\tau_5 = 3 \cdot 1,5 = 4,5 \text{ год.}$$

Однак з урахуванням того, що процес стерилізації та контролю герметичності відбувається паралельно з процесом наповнення та герметизації ампул, час, витрачений на стерилізацію, τ_5 приймають рівним тривалості одного циклу, тобто 1,5 год.

Суцільний візуальний контроль 100 % ампул з розчином здійснюється за допомогою столів для перевірки на наявність механічних включень. На даній стадії одночасно працюють 10 операторів. За даними підприємства для аналогічних лікарських засобів тривалість виконання цієї стадії становить:

$$\tau_6 = 5 \text{ год.}$$

Маркування ампул проводиться шляхом наклеювання самонаклеювальних етикеток за допомогою автоматичної машини з продуктивністю 46000 шт/год. На стадію надходить близько 100247 ампул, тому тривалість операції складає:

$$\tau_7 = 100247 / 46000 = 2,18 \text{ год.}$$

Пакування ампул у пачки здійснюється на автоматі з продуктивністю 60000 ампул за годину, при цьому в одну пачку вкладають 5 ампул. Тривалість роботи пакувального автомата становить:

$$\tau_8 = 100046 / 60000 = 1,67 \text{ год.}$$

Пакування пачок у ящики по 100 шт виконується на автоматі з продуктивністю 120 ящиків за годину. Час роботи автомата дорівнює:

$$\tau_9 = 200 / 120 = 1,66 \text{ год.}$$

Тривалість стадій 8, 9 і 10 визначається з урахуванням того, що три зазначені автомати об'єднані в єдину пакувальну лінію. Час, витрачений на пакування ампул, що надійшли, розраховують за продуктивністю першого апарата з урахуванням часу проходження першої тисячі ампул через попередні автомати. Загальна тривалість стадій 8, 9 і 10 з урахуванням допоміжних операцій становить 2,18 год.

Загальний час, що витрачається на виробництво однієї серії препарату (тсерії, год) без урахування часу на підготовку виробництва, визначають за формулою 2.9:

$$t_{\text{серії}} = \sum t_i, \quad (2.9)$$

де t_i - час, який витрачається на окремій стадії, год.

Підставляючи отримані значення, загальна тривалість виробництва серії становить:

$$t_{\text{серії}} = 1,33 + 1,10 + 11,55 + 1,5 + 5 + 2,18 = 22,66 \text{ год.}$$

2.3. Розрахунок електроенергії, води, природнього й інертного газу

2.3.1. Розрахунок витрат води, необхідної для технологічного процесу

У технологічному процесі виготовлення лікарського препарату застосовується вода різного ступеня підготовки, а саме вода для ін'єкцій, вода очищена та водопровідна питна вода.

1. Вода для ін'єкцій. У межах даного виробництва вода для ін'єкцій використовується для приготування розчину, ополіскування ампул перед їх наповненням, а також для промивання обладнання, що перебуває у безпосередньому контакті з ін'єкційним розчином.

Згідно з матеріальним балансом, для приготування розчину необхідно 332,80 л води для ін'єкцій, що відповідає об'єму $V_1 = 0,3328 \text{ м}^3$.

Під час миття ампул витрати води для ін'єкцій на їх ополіскування, відповідно до технічного паспорта мийної машини, становлять $0,006 \text{ м}^3$ на 1 тис. ампул. За матеріальним балансом на мийку надходить 104 000 ампул. Витрати

води для ін'єкцій на серію ($V_2, \text{м}^3$) визначаються за формулою 2.10:

$$V_2 = n_{\text{amp}} \cdot H_{\text{vitrat}}, \quad (2.10)$$

де n_{amp} – кількість ампул, тис. шт.;

H_{vitrat} – норма витрат води на 1 тис. ампул, м^3 .

Підставляючи значення, одержуємо:

$$V_2 = 104 \cdot 0,006 = 0,624 \text{ м}^3.$$

Для ополіскування обладнання, що контактує з ін'єкційним розчином, витрати води для ін'єкцій на одну серію становлять $0,02 \text{ м}^3$ (V_3).

Сумарні витрати води для ін'єкцій на серію препарату, відповідно до формули 2.9, дорівнюють:

$$V(\text{води д/і}) = 0,3328 + 0,624 + 0,02 = 0,977 \text{ м}^3.$$

2. Вода очищена. У виробництві ін'єкційних розчинів очищена вода застосовується на декількох стадіях технологічного процесу.

Витрати очищеної води на миття ампул визначаються за характеристиками мийної машини, яка відповідно до технічного паспорта споживає 200 л/год води очищеної. Час роботи машини під час виготовлення однієї серії становить $11,55 \text{ год}$ (розрахунок наведено в підрозділі 2.2.3). Об'єм води, необхідний для миття ампул у межах однієї серії, розраховується за формулою 2.11:

$$V_1 = t_s \cdot V_p, \quad (2.11)$$

де t_s – тривалість роботи обладнання, год;

V_p – витрати води обладнанням, $\text{м}^3/\text{год}$.

Таким чином:

$$V_1 = 0,2 \cdot 11,55 = 2,31 \text{ м}^3.$$

Для санітарних потреб витрати очищеної води приймаються з розрахунку $0,002 \text{ м}^3$ на 1 тис. ампул. За обсягу серії $100\ 000$ ампул витрати води очищеної на санітарні потреби (V_2) становлять:

$$V_2 = 0,002 \cdot 100 = 0,2 \text{ м}^3.$$

Загальні витрати очищеної води на виробництво однієї серії препарату складають:

$$V(\text{води оч.}) = 2,31 + 0,2 = 2,51 \text{ м}^3.$$

3. Вода питна. Питна вода використовується як вихідна сировина для отримання води очищеної та води для ін'єкцій. Крім того, вона застосовується для інших виробничих і санітарних потреб, зокрема для санітарної обробки обладнання та приміщень. Витрати питної води визначаються на підставі регламентних норм і становлять $0,1 \text{ м}^3$ на 1 тис. ампул. За обсягу серії 100 000 ампул загальні витрати питної води, відповідно до формули 2.10, дорівнюють:

$$V(\text{води питної}) = 100 \cdot 0,1 = 10 \text{ м}^3.$$

2.3.2. Розрахунок витрат стислого повітря

Стиснене повітря застосовується на етапі підготовки ампул до наповнення, під час їх продування в процесі миття, а також у стерилізаційному тунелі для охолодження ампул після стерилізації. Норма витрат стислого повітря для даного обладнання становить $0,16 \text{ м}^3$ на 1 тис. ампул. Відповідно, витрати стислого повітря на виготовлення однієї серії препарату, за умови надходження 104 000 ампул згідно з матеріальним балансом, визначаються за формулою 2.10 і становлять:

$$V(\text{ст. пов.}) = 0,16 \cdot 104 = 16,64 \text{ м}^3.$$

2.3.3. Розрахунок балансу інертного газу

У процесі виготовлення ін'єкційного розчину як інертне середовище застосовується азот. Його використовують на етапах приготування та фільтрації розчину, а також під час ампулювання для продування ампул азотом до наповнення і після завершення наповнення. Норма витрат азоту становить $0,2 \text{ м}^3$ на 1 тис. ампул. Відповідно, об'єм азоту, необхідний для виготовлення однієї серії препарату, дорівнює:

$$V(\text{азоту}) = 103,2 \cdot 0,2 = 20,64 \text{ м}^3.$$

2.3.4. Розрахунок витрат природного газу та кисню

Природний газ і кисень застосовуються у технологічному процесі на етапі ампулювання в машині для наповнення та запаювання ампул. Згідно з технічною характеристикою обладнання, на 1000 ампул витрати становлять: природного газу – $0,025 \text{ м}^3$, кисню – $0,1 \text{ м}^3$. За матеріальним балансом на дану стадію надходить 103 200 ампул, у зв'язку з чим витрати енергоносіїв складають:

$$V(\text{природного газу}) = 103,2 \cdot 0,025 = 2,58 \text{ м}^3,$$

$$V(\text{кисню}) = 103,2 \cdot 0,1 = 10,32 \text{ м}^3.$$

2.3.5. Розрахунок споживання електроенергії

Кількість електричної енергії, що споживається обладнанням, визначають за формулою 2.12:

$$N_n = N_i \cdot \tau \cdot A, \quad (2.11)$$

де N_i – потужність електродвигуна, кВт;

τ – тривалість роботи двигуна, год;

A – кількість однотипного обладнання, шт.

Для приготування розчину використовуються реактори Р5 і Р6. Реактор Р5 працює протягом 0,5 год, тому споживання електроенергії за формулою 2.12 становить:

$$N(1 \text{ Р5}) = 0,5 \cdot 0,75 = 0,37 \text{ кВт.}$$

Реактор Р6 експлуатується 1,33 год при потужності електродвигуна мішалки 0,55 кВт. У цьому випадку витрати електроенергії дорівнюють:

$$N(1 \text{ Р6}) = 1,33 \cdot 0,55 = 0,73 \text{ кВт.}$$

Загальне споживання електроенергії на стадії приготування розчину становить:

$$N_1 = 0,37 + 0,73 = 1,10 \text{ кВт.}$$

На етапі підготовки ампул до наповнення використовується мийна машина. Її споживна потужність становить 21,0 кВт, а тривалість роботи – 11,55 год. Витрати електроенергії визначаються як:

$$N_2 = 21,0 \cdot 11,55 = 242,55 \text{ кВт.}$$

Після миття ампули подаються у стерилізаційний тунель. Потужність тунелю дорівнює 27,0 кВт, час роботи також 11,55 год. У результаті витрати електроенергії складають:

$$N_3 = 27,0 \cdot 11,55 = 311,85 \text{ кВт.}$$

Для наповнення та запаювання ампул використовується відповідна машина з потужністю електродвигуна 3,28 кВт і часом роботи 11,55 год. Споживання електроенергії на цій стадії дорівнює:

$$N_4 = 3,28 \cdot 11,55 = 37,88 \text{ кВт.}$$

Запаяні ампули надходять у стерилізатор, який споживає 2,0 кВт і працює протягом 1,5 год. У цьому випадку витрати електроенергії становлять:

$$N_5 = 2,0 \cdot 1,5 = 3,00 \text{ кВт.}$$

Придатні за якістю ампули передаються на маркування. Потужність електродвигуна маркувального автомата дорівнює 5,0 кВт, тривалість роботи – 2,18 год. За цей час машина споживає:

$$N_6 = 5,0 \cdot 2,18 = 10,90 \text{ кВт.}$$

Пакування ампул у пачки здійснюється на автоматі зі споживною потужністю 1,5 кВт. Тривалість операції становить 1,67 год, а витрати електроенергії дорівнюють:

$$N_7 = 1,5 \cdot 1,67 = 2,51 \text{ кВт.}$$

Укладання пачок у ящики виконується на автоматі з потужністю 0,5 кВт при часі роботи 1,66 год. Витрати електроенергії складають:

$$N_8 = 0,5 \cdot 1,66 = 0,83 \text{ кВт.}$$

Сумарне споживання електроенергії під час виготовлення однієї серії препарату становить:

$$N = \sum N_i = 1,10 + 242,55 + 311,85 + 37,88 + 3,00 + 10,90 + 2,51 + 0,83 = 610,62 \text{ кВт.}$$

2.4. Характеристика основного апарату

Для проєктованого препарату як основний апарат обрано реактор KATES-2154 виробництва фірми «KATES», Польща. З метою запобігання будь-яким видам контамінації розчину реактор герметично закривається перекидною кришкою. У кришці передбачені штуцери для подачі сировини, розчинника та інертного газу, люк з оглядовим склом, а також кожух для встановлення термодатчика. Вивантаження напівпродукту здійснюється через нижній випускний отвір, а заповнення – через приєднаний трубопровід з використанням тиску. Для роботи під надлишковим тиском апарат відповідає встановленим вимогам, зокрема має напівсферичні днище та кришку, а також достатню товщину стінок.

Реактор KATES-2154 обладнаний ультразвуковим датчиком рівня рідини та лічильником води. Конструктивні особливості апарата мінімізують ризик мікробної контамінації, повністю відповідають вимогам GMP і мають низку переваг. У суцільне дно реактора вмонтована турбінна мішалка, яка забезпечує інтенсивне перемішування та ефективніше розчинення діючих речовин. Принцип її роботи ґрунтується на передачі магнітного імпульсу від ведучого диска магнітної муфти, розташованого під днищем і з'єданого з електродвигуном, до веденого диска, встановленого всередині апарата. Така конструкція унеможливує утворення застійних зон і накопичення продукту, спрощує обслуговування та виключає прямий механічний зв'язок між мішалкою і приводом, що запобігає забрудненню розчину мастильними матеріалами.

Реактор також має теплообмінну оболонку, поділену спеціальними ребрами, завдяки чому пара або холодоагент рухаються по спіралі. Це забезпечує рівномірний нагрів або охолодження розчину за умови більш раціонального використання тепло- чи холодоносія. Додатковою перевагою є наявність двох мийних пристроїв, які дозволяють якісно підготувати апарат до роботи та зменшити витрати очищеної води. Система CIP/SIP забезпечує очищення і стерилізацію безпосередньо в реакторі водою і паром без демонтажу його елементів.

Крім того, реактор оснащений автоматизованою системою керування, яка дозволяє попередньо задавати необхідні технологічні параметри.

Під час виробництва лікарських засобів для парентерального застосування, зокрема препарату Аритміл, необхідно використовувати обладнання з матеріалів, інертних до компонентів розчину. Усі частини обраного реактора, що контактують з продуктом, виготовлені зі сталі 316L, яка характеризується високою хімічною інертністю відносно більшості речовин.

Для проєктованого препарату критично важливим є застосування інертного газу, оскільки діюча речовина легко піддається окисненню. Кисень, присутній у воді для ін'єкцій та в повітряному просторі над нею, повинен бути

витіснений азотом перед розчиненням основного компонента. З цією метою в конструкції обраного реактора передбачено барботер для подачі азоту.

Таким чином, конструкція даного реактора KATES-2154 повністю відповідає вимогам GMP. Отже, дане ємнісне обладнання задовольняє потреби проєктованого виробництва.

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 01/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

3. ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА

3.1. Характеристика готової продукції

Аритміл (Aritmilum) є розчином для ін'єкцій з концентрацією 50 мг/мл, який випускають в ампулах об'ємом 3 мл, по 5 ампул у упаковці. Препарат має реєстраційне посвідчення № UA/1438/01/01 та належить до групи лікарських засобів з кодом АТС C01BD01. Склад компонентів наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Склад компонентів

| Сировина | Код | НД | Склад на одну ампулу | | Кількість сировини для отримання серії готового продукту |
|-----------------------------|-----|--------|----------------------|--------|--|
| | | | г (мл) | % | |
| Аміодарону гідрохлорид | | СП-123 | 0,15 | 5 | 16,00 кг |
| Полісорбат-80 | | СП-231 | 0,30 | 10 | 32,00 кг |
| Бензиловий спирт | | СП-586 | 0,060 | 2 | 6,40 кг |
| Вода для ін'єкцій "in bulk" | | СП-567 | до 3,0 мл | до 100 | до 300,00 л |
| Всього: | | | 3,0 мл | 100 | 300,00 л |

Препарат являє собою прозору безбарвну рідину.

Відповідно до вимог ДФУ 2.0 прозорість має відповідати пункту 2.2.1, кольоровість не повинна перевищувати еталон В7 згідно з пунктом 2.2.2, значення рН повинно знаходитись у межах 3,2-3,8 відповідно до пункту 2.2.3.

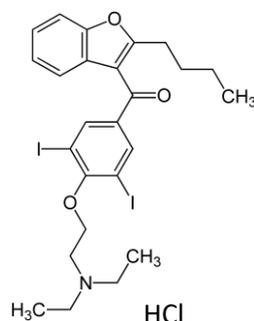
Розчин не повинен містити механічних включень, що регламентується пунктами 2.9.19-2.9.21 ДФУ 2.0.

Об'єм розчину, що витягається з ампули, має бути не меншим за 3 мл відповідно до пункту 2.9.17.

Препарат повинен бути апірогенним згідно з пунктом 2.6.8, стерильним відповідно до пункту 2.6.1 та нетоксичним за показником аномальної токсичності згідно з пунктом 2.6.9 ДФУ 2.0.

Активним інгредієнтом препарату є аміодарону гідрохлорид, структурна формула наведена на рисунку 3.1.

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 02/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |



М.м.=645,31

Рис. 3.1. Структурна формула АФІ

Кількісний вміст діючої речовини в 1 мл розчину повинен становити від 0,045 до 0,055 г.

Розчин фасують у скляні ампули шприцевого наповнення ІІ-В зі скла типу НС-3 об'ємом 3 мл. Ампули пакують по 5 штук у картонні пачки, які далі формують у групову тару для створення транспортної одиниці продукції.

Маркування ампул передбачає нанесення назви лікарського засобу, концентрації, об'єму, номера серії та терміну придатності. На етикетці додатково зазначають виробника, назву і концентрацію діючої речовини, спосіб введення, інформацію про стерильність, умови зберігання та термін придатності.

Зберігають препарат у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Термін придатності становить 2 роки.

Основне фармакологічне призначення препарату полягає в антиаритмічній дії.

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 03/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

3.2. Схема виробництва

У процесі виготовлення даного лікарського засобу не відбуваються хімічні або біологічні перетворення, тому хімічна, біологічна та комбінована схеми відсутні. Технологічну схему виробництва наведено на рисунку 3.2.

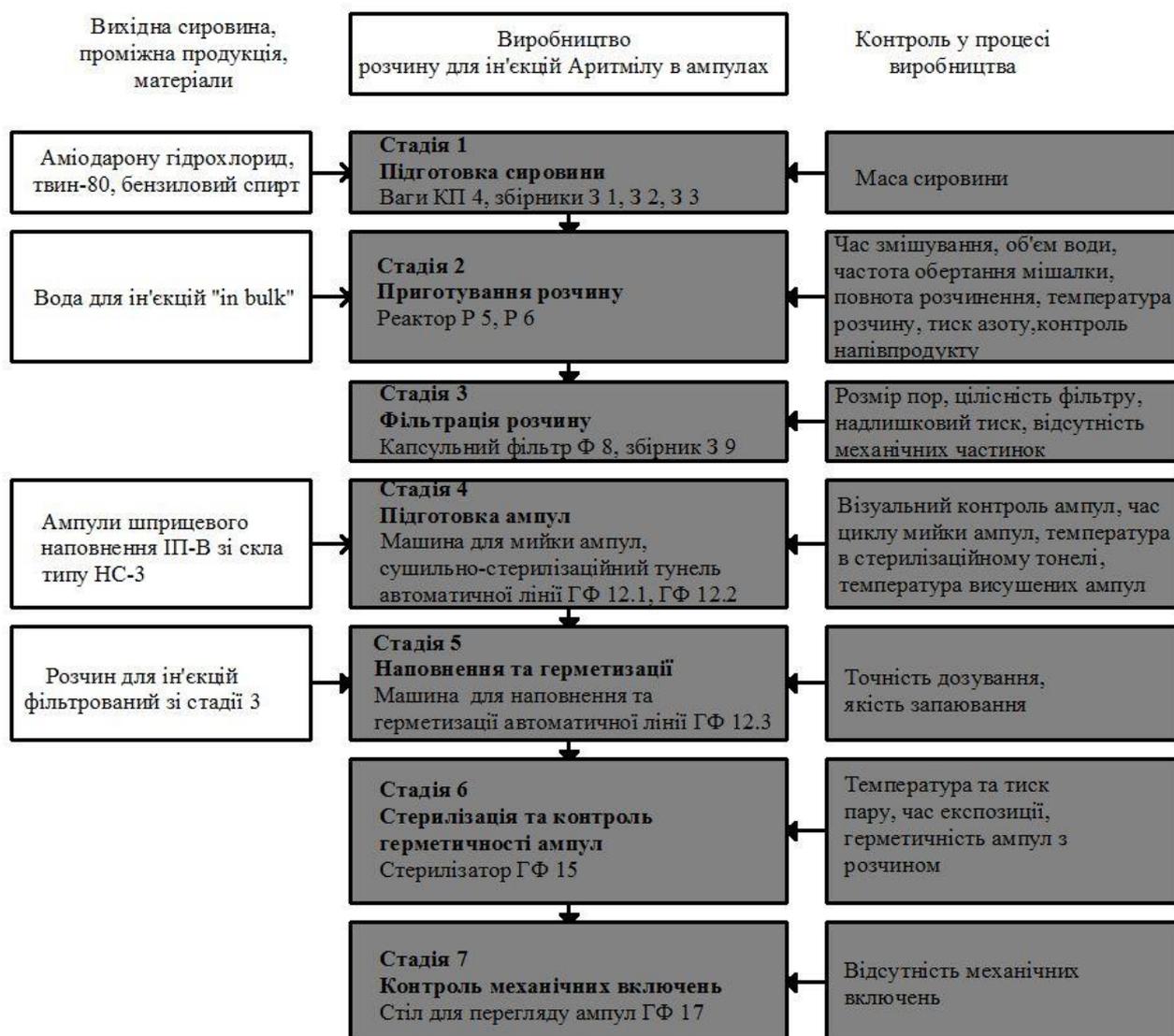
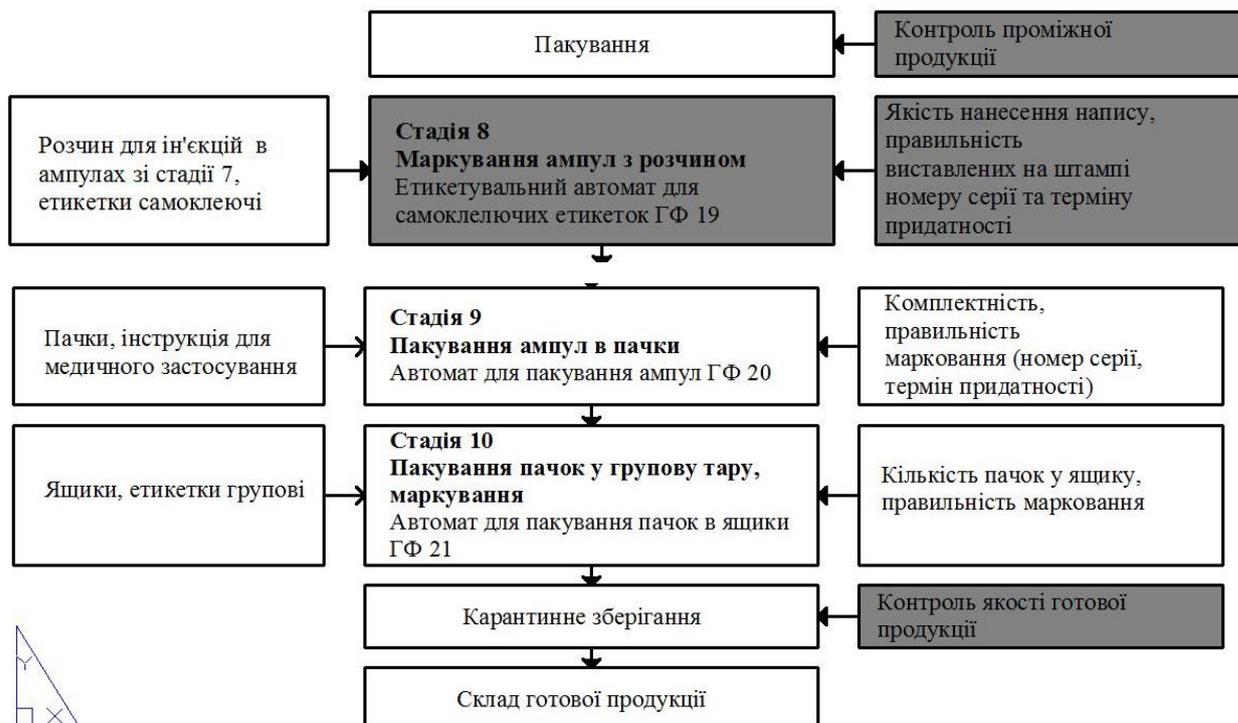


Рис. 3.2. Технологічна схема виробництва

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 04/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

Продовж. рис. 3.2



3.3. Короткий опис технології одержання препарату

Вхідний контроль сировини, пакувальних і допоміжних матеріалів здійснюється у відділі контролю якості при надходженні матеріалів на склад підприємства відповідно до СРМ 9-09-001 «Порядок вхідного контролю». Дозвіл на використання матеріалів у виробництві надається після контролю середньої проби від серії за всіма показниками, визначеними специфікаціями. Результати оформлюють у Протоколі контролю серії та Аналітичному листі з відповідним записом «Дозволено до використання».

Виробництво розчину для ін'єкцій розпочинають після підтвердження начальником або майстром цеху готовності виробництва до роботи. Це включає проведення санітарної підготовки приміщень і обладнання, перевірку справності технологічного та допоміжного обладнання, систем забезпечення повітря, а також наявності відповідного маркування приміщень, обладнання і технологічних ємностей.

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 05/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

Мікробіологічний контроль чистоти повітря, поверхонь виробничих приміщень і обладнання, технологічного одягу та рук персоналу виконують відповідно до СРМ 7-09-044-СРМ 7-09-048 з відображенням результатів у протоколах відбору проб.

Перед початком виробничого процесу серії присвоюють технологічний номер згідно з СРМ 0-01-030 «Призначення лікарському засобу номера серії». Технологічний контроль здійснюється персоналом цеху на всіх стадіях виробництва відповідно до СРМ 6-14-002, 6-14-003, 6-14-004 та 6-14-005.

Сировину, дозволена до використання, зважують відповідно до виробничої рецептури у приміщенні № 321 класу чистоти D. Після зважування її в герметично закритих ємностях передають у приміщення № 301 для приготування ін'єкційного розчину.

У реактор заливають 260 л води для ін'єкцій і проводять барботування азотом протягом 15 хв. За температури 60-65 °С додають 15,00 кг полісорбату-80 та перемішують 20 хв, після чого вводять 6,73 кг бензилового спирту і перемішують ще 10 хв. Окремо полісорбат-80 масою 7,00 кг змішують у реакторі Р5 з аміодарону гідрохлоридом масою 18,70 кг протягом 20-25 хв. Отриману суміш переносять у реактор Р6, доводять об'єм розчину до 332,80 л, охолоджують до 18-20 °С і перемішують не менше 10-15 хв.

Фільтрацію здійснюють через капсульний фільтр Ф8 з розміром пор 0,6/0,22 мкм, після чого розчин надходить у збірник 39.

Процеси наповнення та герметизації ампул виконують у приміщенні ділянки наповнення і запайки з класом чистоти В. Операції проводять на машині ГФ 12.3, оснащених ламінарною зоною класу чистоти А. На цій стадії по трубопроводу подають стерильний азот і суміш природного газу з киснем.

Після наповнення розширювального бака до заданої маси розпочинають наповнення і запайку ампул. Одночасно відбуваються фільтрація розчину,

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 06/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

миття та стерилізація ампул. На панелі керування задають об'єм наповнення 3,20 мл і розпочинають процес ампулювання.

Запаяні ампули збирають у технологічні касети, маркують бирками і завантажують на візок 314, після чого транспортують у вакуумну установку ГФ 15 для стерилізації та контролю герметичності.

Контроль на відсутність механічних включень проводять на столах для перегляду ампул ГФ 19 з використанням ламп розжарювання потужністю 60 Вт. Ампули без дефектів збирають у касети, маркують і завантажують на візок 318. По мірі заповнення касети транспортують на ділянку маркування та пакування, де паралельно з переглядом здійснюють подальші операції.

Маркування ампул виконують на етикетувальному автоматі ГФ 19, після чого їх подають на пакувальний автомат ГФ 20. Одночасно проводять групове пакування пачок у ящики на автоматі ГФ 21. Після завершення групового пакування відділ контролю якості інформують про готовність серії. Хімік ВКЯ відбирає проби готової продукції, а за результатами позитивного аналізу оформлюють сертифікат якості. Після отримання сертифіката серію препарату передають на склад готової продукції.

3.4. Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва

Опис підготовки виробництва наведений у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Загальний опис санітарно-гігієнічної підготовки виробництва

| Назва об'єкту підготовки | Відповідність вимогам | Контроль |
|--------------------------|---|--|
| 1 | 2 | 3 |
| Повітря вентиляційне | Забезпечити роботу систем підготовки повітря для підтримання встановлених параметрів чистоти, температури, вологості та перепадів тиску у виробничих приміщеннях. | Проводити регулярний мікробіологічний контроль повітря у приміщеннях різних класів чистоти з фіксацією результатів, їх оцінкою щодо нормативних значень та |

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 07/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

Продовж. табл. 3.2

| 1 | 2 | 3 |
|-------------------------|--|---|
| | Проводити регламентне технічне обслуговування, очищення та санітарну обробку елементів систем підготовки повітря з обов'язковим документуванням виконаних робіт. Здійснювати планову або позапланову заміну фільтрів систем підготовки повітря відповідно до встановленого графіка та результатів контролю їхнього стану. | впровадженням коригувальних заходів у разі виявлення відхилень. |
| Технологічне обладнання | Здійснюється санітарна підготовка вагового обладнання, технологічного оснащення, допоміжного інвентарю, налагоджувального інструменту, автоматичної лінії ампулювання, картонажного автомата та технологічних ємностей шляхом регламентованого очищення, миття, дезінфекції та, за необхідності, стерилізації з подальшим контролем ефективності обробки і документуванням виконаних операцій. | Здійснюється контроль якості промивних вод у цеху ін'єкційних лікарських засобів, мікробіологічний контроль поверхонь обладнання та загальний контроль мікробіологічної чистоти виробничого середовища з оцінкою результатів щодо встановлених нормативів, проведенням коригувальних заходів у разі відхилень і обов'язковим документуванням усіх виконаних процедур. |
| Персонал | Забезпечується використання спеціального та захисного одягу відповідно до класу чистоти приміщень із дотриманням установлених правил його підготовки, заміни та зберігання, а також здійснюється обов'язкова гігієнічна й антисептична обробка рук персоналу дезінфікуючими засобами перед допуском до виконання виробничих операцій. | Здійснюється регулярний мікробіологічний контроль рук або рукавичок персоналу з метою оцінки ефективності гігієнічних заходів, своєчасного виявлення можливих джерел мікробного забруднення та впровадження коригувальних дій у разі перевищення встановлених нормативів. |
| Комплект одягу та ЗІЗ | Забезпечується регламентована підготовка, використання та зберігання спеціального і захисного одягу в некласифікованих та класифікованих приміщеннях відповідно до встановлених норм, а також здійснюється обов'язкова гігієнічна й антисептична обробка рук персоналу дезінфікуючими засобами перед допуском до виконання виробничих операцій. | Здійснюється мікробіологічний контроль змивів з технологічного одягу, рук або рукавичок персоналу та загальний контроль мікробіологічної чистоти з метою підтвердження ефективності санітарно-гігієнічних заходів, своєчасного виявлення відхилень від установлених |

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 08/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

Продовж. табл. 3.2

| 1 | 2 | 3 |
|--|---|--|
| | | нормативів і впровадження коригувальних дій з обов'язковим документуванням результатів. |
| Система підготовки води | Забезпечується функціонування систем підготовки води для отримання води встановленої якості, а також проводиться регламентоване технічне й сервісне обслуговування обладнання систем водопідготовки, включно з плановою та позаплановою заміною фільтрів, із документуванням виконаних робіт. | Здійснюється регламентований відбір проб води очищеної та води для ін'єкцій, проведення їх фізико-хімічного і мікробіологічного контролю з оцінкою результатів щодо встановлених нормативів, а також впровадження коригувальних заходів у разі виявлення відхилень із обов'язковим документуванням усіх процедур. |
| Приготування та використання дезінфікуючих, миючих засобів | Здійснюється регламентоване приготування, використання та зберігання робочих розчинів миючих і дезінфікуючих засобів із дотриманням установлених концентрацій, умов застосування та термінів придатності з метою забезпечення ефективної санітарної обробки і запобігання контамінації. | Здійснюється мікробіологічний контроль дезінфікуючих засобів з метою підтвердження їх мікробіологічної чистоти та ефективності, своєчасного виявлення можливого мікробного забруднення і впровадження коригувальних заходів у разі невідповідності з обов'язковим документуванням результатів. |
| Приміщення виробничі | Здійснюється санітарна підготовка некласифікованих і класифікованих виробничих приміщень шляхом регламентованого прибирання, миття та дезінфекції, а також проводиться контроль кількості аерозольних частинок у повітрі з оцінкою відповідності встановленим нормативам і документуванням результатів. | Здійснюється санітарна підготовка виробничих меблів і приладдя для документації в некласифікованих та класифікованих приміщеннях шляхом регламентованого очищення і дезінфекції, а також проводиться мікробіологічний контроль повітря та поверхонь приміщень різних класів чистоти з оцінкою відповідності встановленим нормативам і документуванням результатів. |

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 09/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

3.5. Документація, якою керуються під час проведення технологічного процесу

Проведення технологічного процесу на виробничій дільниці здійснюється з дотриманням комплексу нормативної та внутрішньої документації, яка регламентує всі етапи виготовлення і пакування лікарського засобу. У роботі персонал керується затвердженим технологічним регламентом, матеріалами досьє виробничої дільниці, технологічними інструкціями та протоколами виготовлення серій, а також інструкціями і протоколами пакування. Обов'язковими до виконання є інструкції з експлуатації та очищення обладнання, стандартні робочі методики щодо роботи апаратників на стадіях приготування ін'єкційного розчину, ампулювання на автоматичній лінії, пакування на картонажних і пакувальних автоматах. Крім того, у виробничому процесі застосовуються внутрішні нормативні документи, що визначають порядок розробки та заповнення формулярів протоколів серій, правила присвоєння номерів серій і термінів придатності, поводження з відходами та їх утилізацію, а також процедури замовлення, отримання і переміщення сировини та матеріалів зі складу в чисті зони виробництва.

Заходи з охорони праці та пожежної безпеки під час виконання технологічних операцій реалізуються відповідно до чинних інструкцій з охорони праці за професіями. Вони охоплюють вимоги з техніки безпеки, промислової санітарії, пожежної та електробезпеки для персоналу цеху, а також спеціалізовані інструкції для слюсарів з ремонту обладнання, апаратників приготування розчинів, операторів автоматичних ліній ампулювання і пакування, працівників з прибирання виробничих приміщень. Окремо регламентуються правила безпечної роботи під час приготування та застосування дезінфікуючих розчинів для обробки обладнання і приміщень.

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 10/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

Відповідальність за дотримання вимог регламентів, інструкцій і протоколів покладається на персонал виробничої дільниці відповідно до посадових та робочих інструкцій, що визначають функціональні обов'язки кожного працівника.

3.6. Характеристика та контроль сировини, яка використовується у виробництві

Характеристика та контроль сировини, що використовується у виробництві, є одним із ключових елементів системи забезпечення якості лікарського засобу. Усі види сировини, допоміжних речовин і матеріалів, які застосовуються у технологічному процесі, повинні відповідати затвердженим специфікаціям за показниками якості, безпеки та придатності до використання у виробництві ін'єкційних форм. Контроль сировини здійснюється на всіх етапах її обігу на підприємстві, починаючи з моменту надходження на склад і завершуючи безпосереднім використанням у виробничому процесі.

Приймання сировини зі складу у виробництво проводиться виключно після проходження вхідного контролю та отримання дозволу від підрозділу контролю якості. Видача сировини здійснюється відповідно до встановленої стандартної робочої методики «Порядок замовлення цехом і передачі із складу у виробництво сировини і матеріалів», яка регламентує послідовність дій, відповідальність персоналу та вимоги до документального оформлення. Згідно з даною процедурою, виробнича дільниця оформлює заявку на необхідну кількість сировини з урахуванням виробничої рецептури, обсягу серії та нормативних втрат.

Складська служба здійснює відпуск лише тієї сировини, яка має статус «Дозволено до використання», належним чином промаркована та зберігається у встановлених умовах. При передачі у виробництво перевіряють цілісність

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 11/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

первинної і вторинної упаковки, відповідність найменування, номера серії, терміну придатності та кількості даним супровідної документації. Уся інформація щодо руху сировини фіксується у відповідних облікових формах, що забезпечує простежуваність кожної серії матеріалів.

Перед використанням у технологічному процесі сировина підлягає ідентифікації та зважуванню відповідно до затвердженої виробничої рецептури. Операції зважування виконуються у визначених приміщеннях із відповідним класом чистоти із застосуванням атестованих засобів вимірювальної техніки. Під час зважування персонал зобов'язаний дотримуватися вимог належної виробничої практики, правил асептики та заходів, спрямованих на запобігання перехресній контамінації і помилковому використанню матеріалів.

Таким чином, система приймання, контролю та передачі сировини зі складу у виробництво забезпечує стабільність технологічного процесу, відтворюваність якості готового лікарського засобу та відповідність продукції чинним нормативним вимогам і принципам GMP.

3.7. Підготовка приміщень до роботи

Перехід з іншого препарату Так Ні (.....)
назва препарату

Підготовку виробничих приміщень необхідно здійснювати відповідно до затвердженого графіка прибирання з дотриманням вимог СРМ 3-03-010 «Підготовка виробничих приміщень до роботи у виробництві ін'єкційних лікарських засобів».

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 12/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

| Назва приміщення | Номер за схемою | Дата, зміна | Вид прибирання | Прізвище Підпис ви- конавця |
|---------------------------------|-----------------|-------------|--|-----------------------------------|
| Приготування розчинів | №301 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Мийна | №302 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Наповнення та запайка ампул | №303 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Вантажний шлюз | №304 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Миття та стерилізація ампул | №2 №311 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Вантажний шлюз | №2 №312 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Перевірка на герметичність | №2 №313 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Зважування | №321 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Контроль ампул | №322 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Маркування та пакування | №340 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Лабораторія поточного конт-ролю | №341 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Набір ампул в лотки | №1 №344(б) | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |
| Карантинне зберігання продукції | №345 | | <input type="checkbox"/> Щоденне <input type="checkbox"/> Щотижневе | |

Необхідно внести відповідні відмітки до графи «Прибирання», а також оформити та заповнити ідентифікаційні картки «Приміщення оброблено» відповідно до вимог СРМ «Правила маркування і порядок роботи з ідентифікаційними картками»..

МБК проведено Так Ні

Протокол аналізу

від «__» _____ 202_р.

Заповнити картки «Приміщення в роботі».

Майстер _____ / _____

Дата _____

(П.І.Б.)

(підпис)

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 13/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

3.8. Підготовка обладнання та його очистка після роботи

| | | | |
|---|--|------|--------|
| <p>Перед початком виконання виробничих робіт майстер спільно зі слюсарем зобов'язані провести ретельний огляд обладнання та інженерних систем. У ході перевірки необхідно впевнитися у наявності всього передбаченого технологічного та допоміжного обладнання, а також оцінити його зовнішній стан і справність. Особливу увагу слід приділити цілісності електропроводки та електроустаткування, відсутності пошкоджень ізоляції, ознак перегріву або несанкціонованих підключень.</p> <p>Крім того, перевіряють стан трубопроводів, їх герметичність, надійність з'єднань і відсутність протікань або механічних дефектів. За результатами огляду робиться висновок щодо готовності обладнання та комунікацій до безпечної експлуатації. У разі виявлення несправностей або відхилень роботу розпочинати забороняється до повного усунення недоліків і відповідного підтвердження готовності систем до роботи.</p> | Результати перевірки. Готовність | Дата | Підпис |
| | Так <input type="checkbox"/> ; Ні <input type="checkbox"/> | | |

Підготувати до роботи та провести очищення обладнання згідно з вимогами керівництва з підготовки обладнання.

| № | Дата, час, зміна: | | |
|----|---|--|---------------------------|
| | Назва обладнання та допоміжних засобів | Індекс обладнання та допоміжних засобів | Прізвище Підпис виконавця |
| 1 | Збірники | <input type="checkbox"/> 3 1; <input type="checkbox"/> 3 2; <input type="checkbox"/> 3 3 <input type="checkbox"/> 3 9; <input type="checkbox"/> 3 13 | |
| 2 | Ваги | <input type="checkbox"/> КП 4 | |
| 3 | Реактори | <input type="checkbox"/> Р 5, <input type="checkbox"/> Р 6 | |
| 4 | Фільтри | <input type="checkbox"/> Ф 7.1; <input type="checkbox"/> Ф 7.2; <input type="checkbox"/> Ф 8 | |
| 5 | Перевантажувальний пристрій | <input type="checkbox"/> ГФ 10 | |
| 6 | Автоматична лінія миття, стерилізації та наповнення ампул | <input type="checkbox"/> ГФ 12 | |
| 7 | Стерилізатор | <input type="checkbox"/> ГФ 15 | |
| 8 | Етикетувальний автомат | <input type="checkbox"/> ГФ 19 | |
| 9 | Пакувальний автомат | <input type="checkbox"/> ГФ 20 | |
| 10 | Автомат для пакування пачок в ящики | <input type="checkbox"/> ГФ 21 | |

Заповнити картки «Обладнання очищено».

| | | |
|-----------------------------|--|----------------------------|
| «Лекхім-Харків» | ВИРОБНИЧА РЕЦЕПТУРА | Сторінка 14/14 |
| Дільниця розчинів в ампулах | Аритміл, розчин для ін'єкцій 50 мг/мл | Код препарату 8765 |
| Цех ІЛЗ | Виробництво: 100 000 ампул по 3 мл. | Номер серії: 765432 |

Для проведення контролю мікробіологічної чистоти необхідно викликати лаборанта мікробіологічного контролю для відбору відповідних проб. Відбір проб здійснюється у встановленому порядку відповідно до вимог СРМ «Порядок проведення контролю мікробіологічної чистоти поверхонь чистих приміщень, технологічного обладнання та інвентарю виробництва стерильних лікарських засобів». Проведення даної процедури є обов'язковим етапом підтвердження готовності приміщень і обладнання до початку технологічного процесу та забезпечує дотримання встановлених вимог асептики і мікробіологічної безпеки.

МБК проведено Так Ні

Протокол аналізу

від «__» _____ 202_р.

Заповнити картки «Обладнання в роботі».

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

Дата _____

4. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРОБНИЧОЇ ДІЛЬНИЦІ

Для гарантованого досягнення всіх показників якості стерильної готової продукції необхідно суворо дотримуватися спеціальних вимог, що висуваються до ведення документації, організації та виконання технологічного процесу, рівня чистоти виробничих приміщень, функціонування технологічного обладнання, систем вентиляції та контролю чистоти повітря. Окрему увагу приділяють системам підготовки основної сировини і допоміжних матеріалів з метою максимального зниження ризику контамінації мікроорганізмами, механічними частинками та пірогенними речовинами. Крім цього, встановлюються чіткі вимоги до персоналу та дотримання правил виробничої санітарії. Виконання зазначених вимог значною мірою визначається рівнем професійної підготовки працівників, їх освітою, практичним досвідом і дотриманням виробничої дисципліни на всіх рівнях.

Виробництво ін'єкційних розчинів на ПрАТ «Лекхім-Харків» здійснюється у спеціалізованій виробничій будівлі на третьому поверсі, у приміщеннях з класами чистоти D і C, а також у чистих зонах класів A/B, що відповідає вимогам до виготовлення стерильних лікарських форм.

Будівельні конструкції цеху ін'єкційних лікарських засобів виконані з урахуванням вимог до чистих приміщень. Стіни, стелі та перегородки виготовлені з гіпсокартонних листів, змонтованих на металевому каркасі та пофарбованих високоякісною акриловою емаллю, а також з цегляних конструкцій з облицюванням гіпсокартоном по металевому каркасу з аналогічним оздобленням. Перекриття та покриття представлені збірними багатопустотними панелями у поєднанні з монолітними залізобетонними вставками. Підлога виконана з бетону з рулонним гомогенним безшовним покриттям типу «Tarkett», що забезпечує легкість очищення та стійкість до впливу дезінфікуючих засобів. Віконні прорізи обладнані пластиковими склопакетами, а несучі колони виконані зі збірного залізобетону з перетином 400 на 400 мм.

Матеріали, застосовані для внутрішнього оздоблення приміщень, забезпечують гладку поверхню без шорсткостей, характеризуються високою зносостійкістю, є негорючими та стійкими до дії мийних і дезінфікуючих розчинів. Такі поверхні легко піддаються санітарній обробці та миттю, що є обов'язковою умовою для чистих і класифікованих приміщень. Внутрішнє оздоблення виконане відповідно до вимог СНіП 3-04-01-87 «Ізоляційні і оздоблювальні покриття».

Технологічний процес виготовлення ін'єкційних лікарських засобів розпочинається з етапу підготовки виробництва. До цього етапу належить підготовка виробничого повітря, приведення у відповідний стан виробничих приміщень, підготовка технологічного обладнання, а також підготовка персоналу і технологічного одягу відповідно до встановлених вимог.

Усі приміщення цеху ін'єкційних лікарських засобів на ПрАТ «Лекхім-Харків» поділяються на класифіковані та некласифіковані. Характеристика та розподіл виробничих приміщень за класами чистоти наведені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Характеристика приміщень цеху ІЛЗ

| № | Найменування приміщень | Номер приміщення за схемою | Технологічні блоки | Клас чистоти | Категорія | Клас зон | Додаткові вимоги |
|---|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|--------------|-----------|----------|------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 | Приготування розчинів | 301 | Ділянка приготування розчинів | C | - | - | - |
| 2 | Мийна | 302 | Ділянка приготування розчинів | C | - | - | - |
| 3 | Наповнення та запайка ампул | 303 | Ділянка наповнення та запайки ампул | A/B | - | - | - |
| 5 | Вантажний шлюз | 304 | Ділянка приготування розчинів | C/B | - | - | - |
| 6 | Перехідний шлюз з зони переодягання | 305(а) | Ділянка приготування розчинів | Не кл./D | - | - | - |
| 7 | Перехідний шлюз з зони переодягання | 305(б), 306(а) | Ділянка приготування розчинів | D/C | - | - | - |
| 8 | Перехідний шлюз з зони переодягання | 306(б) | Ділянка наповнення та запайки ампул | C/B | - | - | - |
| 9 | Перехідний шлюз | 306(в) | Ділянка наповнення та запайки ампул | B | - | - | - |

Продовж. табл. 4.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----|------------------------------------|---------|---|----------|---|---|---|
| 10 | Зона переодягання | 307 | Ділянка підготовки первинних пакувальних матеріалів №2 | D | - | - | - |
| 11 | Перехідний шлюз | 308 | Ділянка підготовки первинних пакувальних матеріалів №2 | Не кл /D | - | - | - |
| 12 | Зберігання збирального інвентарю | 309 | Ділянка підготовки первинних пакувальних матеріалів №2 | D | - | - | - |
| 13 | Мийка та стерилізація ампул | 311 | Ділянка підготовки первинних пакувальних матеріалів №2 | D | - | - | - |
| 14 | Вантажний шлюз | 312 | Ділянка підготовки первинних пакувальних матеріалів №2 | Не кл./D | - | - | - |
| 15 | Перевірка ампул на герметичність | 313 | Ділянка підготовки первинних пакувальних матеріалів №2 | Не кл.. | - | - | - |
| 16 | Зберігання сировини | 314 | Ділянка підготовки сировини | D | - | - | - |
| 17 | Зона переодягання | №315 | Ділянка підготовки сировини | D | - | - | - |
| 18 | Вагова | №321 | Ділянка підготовки сировини | D | - | - | - |
| 19 | Перегляд ампул | №322 | Ділянка підготовки сировини | Не кл. | Д | - | - |
| 20 | Головний коридор | №325 | | Не кл. | Д | - | - |
| 21 | Ліфтовий тамбур-шлюз | №326 | | Не кл. | - | - | - |
| 22 | Зберігання ампул | №328 | | Не кл. | - | - | - |
| 23 | Маркування та пакування | №340 | Ділянка маркування та пакування розчинів для ін'єкцій в ампулах | Не кл. | В | - | - |
| 24 | Лабораторія по стадійного контролю | №341 | | Не кл. | - | - | - |
| 25 | Підготовка лотків | №343(а) | Ділянка підготовки первинних пакувальних матеріалів №1 | Не кл. | Д | - | - |
| 26 | Технологічний коридор | №343(б) | Ділянка підготовки первинних пакувальних матеріалів №1 | Не кл. | Д | - | - |
| 27 | Розтарювання ампул | №344(а) | Ділянка підготовки первинних пакувальних матеріалів №1 | Не кл. | В | - | - |

Продовж. табл. 4.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----|---|---------|--|--------|---|---|---|
| 28 | Набір ампул в касети | №344(б) | Ділянка підготовки первинних пакувальних матеріалів №1 | Не кл. | Д | - | - |
| 29 | Зберігання пакувальних матеріалів | №346 | | Не кл. | Д | - | - |
| 30 | Карантинне зберігання, готова продукція | №345 | | Не кл. | В | - | - |
| 31 | Підготовка одягу | №360 | Ділянка підготовки сировини | Д | В | - | - |
| 32 | Коридор | №361 | Ділянка підготовки сировини | Д | В | - | - |

Клас виробничого приміщення встановлюється залежно від рівня чистоти поданого повітря та якості проведення санітарної підготовки приміщень. Саме ці фактори визначають можливість забезпечення необхідних умов для виготовлення стерильних лікарських засобів. Повітря у виробничих приміщеннях розглядається як один з основних потенційних чинників забруднення продукції, тому його очищення та контроль є обов'язковими складовими підготовки виробництва.

На ПрАТ «Лекхім-Харків» система вентиляції та кондиціонування повітря побудована з урахуванням вимог до різних класів чистоти. У чисті зони класів А/В, а також у приміщення з класами чистоти В і С подається повітря, яке проходить тріступінчасту систему фільтрації. Для приміщень з класом чистоти Д застосовується двоступінчаста схема очищення. Забір повітря здійснюється з атмосферного середовища з подальшою його поетапною підготовкою.

На першому етапі очищення використовуються фільтри попереднього очищення типу «PREFIL», призначені для затримання крупнодисперсних механічних домішок та пилу. Другий етап підготовки повітря забезпечується фільтрами типу «MULTISACK», які монтуються безпосередньо перед повітро-розподільними пристроями. Ці фільтри здійснюють тонке очищення повітря від дрібних твердих частинок і бактеріальних забруднень за умов концентрації пилу до 0,5 мг/м³.

Для подачі повітря у приміщення з найвищими вимогами до чистоти, а саме класів А і В, застосовується третій ступінь очищення. На цьому етапі використовують стерилізуючі повітряні фільтри типу «HEPA», які встановлюють безпосередньо в місцях подачі повітря у робочу зону. Така схема дозволяє забезпечити необхідний мікробіологічний і частинковий склад повітря безпосередньо в зоні виконання асептичних операцій.

Під час переходу між приміщеннями з різними класами чистоти підтримується регламентований перепад тиску. Між приміщеннями нижчого та вищого класів чистоти різниця тиску становить 10 Па, а між класифікованими та некласифікованими приміщеннями підтримується перепад на рівні 15 Па. Такий підхід запобігає перетіканню менш чистого повітря у зони з підвищеними вимогами та зменшує ризик вторинної контамінації.

Очищення витяжного повітря також здійснюється з використанням фільтрів тонкого очищення. Це необхідно для захисту навколишнього середовища від можливого виносу шкідливих або небезпечних компонентів з виробничих приміщень і відповідає вимогам екологічної безпеки.

План цеху ін'єкційних лікарських засобів із зазначенням взаємного розташування виробничих і допоміжних приміщень, а також технологічного обладнання, задіяного у виробничому процесі, наведений на рисунку 4.1. Умовні позначення напрямків руху матеріальних, повітряних і технологічних потоків подані у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Умовні позначення

| Умовна позначка | Найменування потоку |
|---|-----------------------|
|  | Персонал |
|  | Технологічний процес |
|  | Сировина та матеріали |

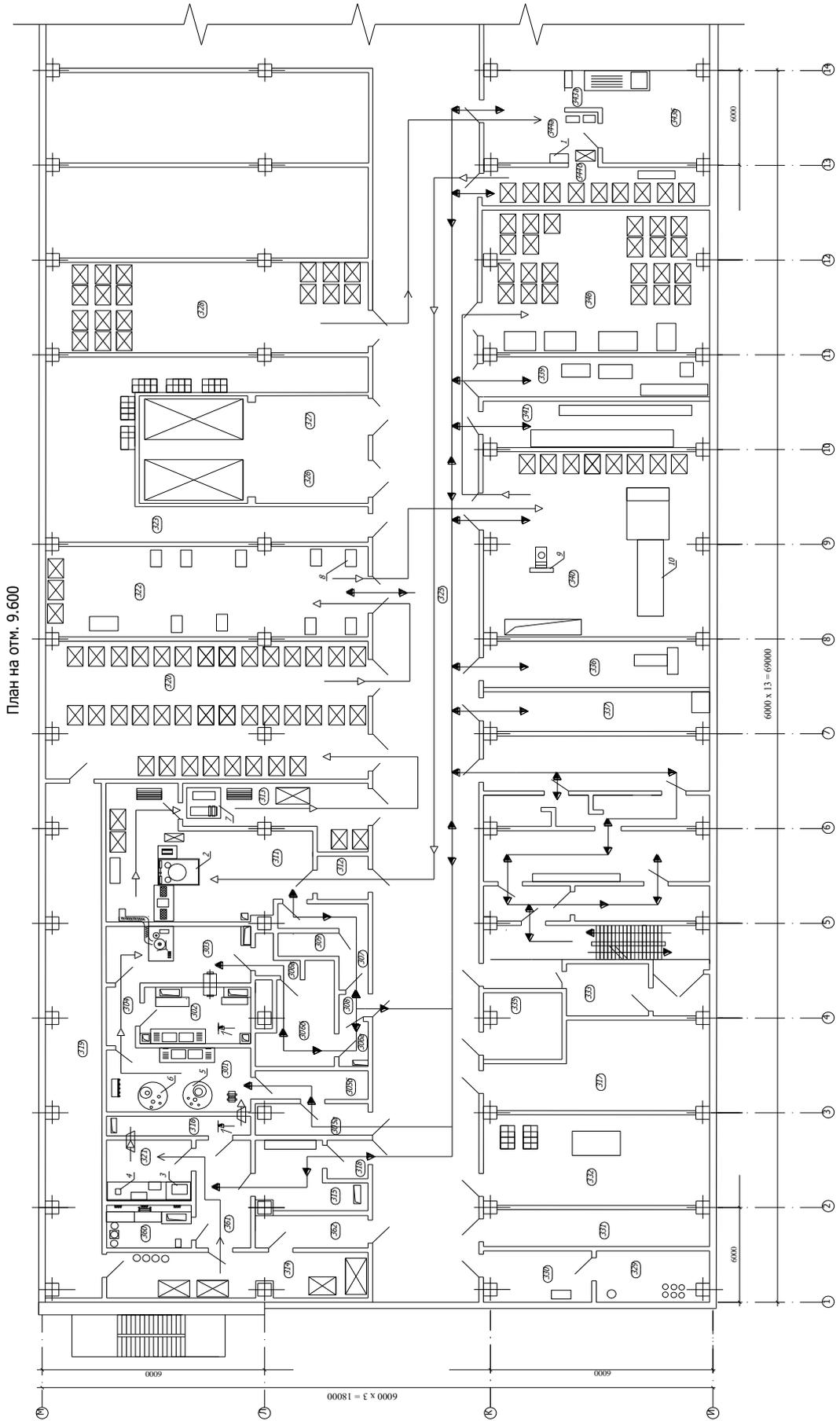


Рис. 4.1. План цеху

З плану цеху видно, що технологічне обладнання розміщене у чіткій відповідності до послідовності технологічного процесу. Таке планувальне рішення унеможливує перехрещення потоків сировини, напівпродуктів і готової продукції, що істотно знижує ризик перехресної контамінації. Переміщення персоналу і матеріалів між приміщеннями здійснюється виключно через спеціально передбачені перехідні та вантажні шлюзи, що забезпечує дотримання встановлених санітарних бар'єрів між зонами з різними класами чистоти.

Виробничі приміщення оснащені системою трубопроводів з чітким ідентифікаційним маркуванням. Через ці комунікації подаються стиснене повітря, інертний газ, насичена пара, а також вода різного ступеня очищення та інші технологічні середовища. Забезпечення виробництва водою очищеною здійснюється від загальноцехової установки водопідготовки. Підготовка води проводиться методом зворотного осмосу з подальшим ультрафіолетовим знезараженням, що дозволяє отримати воду з показниками якості, які відповідають вимогам ДФУ. Подача води для ін'єкцій організована від централізованої багатоступінчастої дистиляційної установки типу 2000-S5S. Якість води для ін'єкцій постійно контролюється і також повинна повністю відповідати вимогам ДФУ.

Підготовка виробничих приміщень є одним з ключових елементів системи забезпечення чистоти і спрямована на мінімізацію механічних та мікробіологічних забруднень. Санітарна підготовка охоплює видалення залишків сировини і матеріалів попередніх серій, ретельну мийку обладнання та приміщень з подальшою дезінфікуючою обробкою. Для класифікованих приміщень передбачено проведення щоденної та щотижневої санітарної підготовки.

У зонах класів чистоти A/B, а також у приміщеннях класів C і D санітарна обробка включає повне очищення приміщень і обладнання, їх миття та дезінфекцію. Щоденна санітарна підготовка виконується щоденно незалежно від факту проведення виробничих операцій. Щотижнева санітарна підготовка проводиться один раз на тиждень також незалежно від наявності виробництва.

У разі переходу від виготовлення одного лікарського засобу до іншого щотижнева санітарна підготовка є обов'язковою.

Для санітарної обробки приміщень застосовують спеціалізовані мийні, мийно-дезінфікуючі та дезінфікуючі засоби у регламентованих концентраціях. Перелік дозволених до застосування засобів переглядається і оновлюється щоквартально з метою запобігання адаптації мікрофлори. Миття технологічного обладнання здійснюється з використанням води для ін'єкцій, а дезінфікуючу обробку виконують із застосуванням 76 % етилового спирту.

Технологічний одяг персоналу, який працює у класифікованих приміщеннях, переться окремо для кожного класу чистоти після завершення кожної зміни та підлягає подальшій стерилізації в автоклаві. Для кожного класу чистоти передбачений окремий комплект спеціального одягу, до якого висувуються визначені вимоги щодо матеріалу, конструкції та експлуатації. Під час роботи рукавиці персоналу регулярно обробляються дезінфікуючими засобами.

У чистих приміщеннях одночасно перебуває лише мінімально необхідна кількість працівників. Персонал повинен мати відповідну кваліфікацію, пройти спеціальне навчання з правил роботи у чистих приміщеннях та регулярно проходити медичні огляди. У виробничих зонах забороняється носіння ювелірних прикрас і годинників, використання косметичних засобів, приймання їжі та виконання будь-яких дій, не пов'язаних безпосередньо з виробничим процесом.

Доступ сторонніх осіб у чисті приміщення заборонений. У разі виробничої необхідності залучення зовнішніх спеціалістів вони проходять обов'язковий інструктаж і забезпечуються відповідним комплектом технологічного одягу. Контроль і спостереження за роботою у чистих зонах здійснюється ззовні, з технічного коридору. Чисті приміщення спроектовані таким чином, щоб не контактувати із зовнішніми стінами будівлі, а вхід персоналу до них можливий лише через систему повітряних шлюзів.

Регулярне навчання персоналу з питань належної виробничої практики,

суворе дотримання санітарних режимів, контроль стану приміщень, обладнання і повітряного середовища забезпечують відповідність виробництва вимогам GMP. Таким чином, на підприємстві створені і підтримуються всі необхідні умови для безпечного та якісного виготовлення стерильних лікарських засобів.

5. ВАЛІДАЦІЯ ТА КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ГОТОВОЇ ПРОДУКЦІЇ

Валідація технологічного процесу здійснюється з метою отримання документально підтверджених доказів того, що за умови чіткого та послідовного виконання всіх етапів технологічного процесу забезпечується ефективно, стабільне та відтворюване виробництво лікарського засобу, який повністю відповідає заздалегідь встановленим вимогам і специфікаціям якості. Таким чином, валідація є важливим інструментом підтвердження керованості процесу та його здатності постійно забезпечувати випуск продукції належної якості.

Об'єктом валідаційних робіт є технологічний процес виробництва розчину для ін'єкцій Аритміл 50 мг/мл, що реалізується у цеху ін'єкційних лікарських засобів. З огляду на те, що валідація планується до початку серійного виробництва препарату, вона відноситься до перспективної валідації. Такий вид валідації проводиться до впровадження процесу в рутинне виробництво і має на меті підтвердити його придатність ще на етапі впровадження.

Перспективна валідація технологічного процесу виконується спільними зусиллями працівників відділу валідації та персоналу виробничої дільниці відповідно до затвердженого плану валідації. У межах цього плану, на підставі затвердженого мастер-плану валідації, визначається перелік параметрів, що підлягають обов'язковому контролю та оцінюванню.

Першим етапом є проведення випробування PV-1, спрямованого на підтвердження обґрунтованості випуску продукції. У рамках цього випробування оцінюється наявність усіх необхідних підстав для виробництва об'єкта валідації у цеху ін'єкційних лікарських засобів. Критерієм прийнятності є документально підтверджена доцільність та готовність виробництва до випуску даного препарату.

Наступним етапом є випробування PV-2, яке передбачає оцінку відтворюваності параметрів технологічного процесу та здатності процесу забезпечувати стабільні показники якості препарату. У ході цього випробування контролюються всі критичні параметри процесу, які повинні відповідати вимогам

технологічного регламенту. Одночасно перевіряється відповідність показників якості проміжної та готової продукції вимогам затверджених специфікацій.

Випробування PV-3 спрямоване на контроль параметрів чистих приміщень, у яких здійснюється виробництво. У межах цього етапу оцінюється концентрація аерозольних частинок у приміщеннях як в оснащеному, так і у функціонуючому стані, а також контролюються температура і відносна вологість повітря, перепади тиску між суміжними приміщеннями різних класів чистоти. Критерієм прийнятності є відповідність усіх зазначених параметрів вимогам чинних стандартних робочих методик.

Випробування PV-4 охоплює мікробіологічний контроль виробничої зони. На цьому етапі оцінюються показники мікробіологічної чистоти повітря у виробничих приміщеннях, поверхонь обладнання і приміщень, технологічного одягу, а також рук персоналу. Отримані результати повинні відповідати встановленим граничним значенням і критеріям, визначеним у відповідних стандартних робочих методиках.

У цілому валідація технологічного процесу спрямована на демонстрацію рівня гарантії якості продукції, що планується до виробництва. Вона дозволяє оцінити правильність дій персоналу з точки зору дотримання вимог GMP, а також адекватність і коректність застосовуваних методик виконання технологічних операцій з урахуванням можливостей і призначення обладнання. Результати валідаційних випробувань підтверджують правильність ведення технологічного процесу та його здатність забезпечувати стабільну якість продукції за умови дотримання встановлених параметрів.

Крім того, валідація дає змогу своєчасно виявити та оцінити найбільш критичні операції технологічного процесу, відхилення в яких можуть мати суттєві або навіть непоправні наслідки для якості готового лікарського засобу. Завдяки цьому валідаційні заходи відіграють важливу роль у попередженні випуску неякісної продукції та є невід'ємною складовою системи забезпечення якості у виробництві стерильних лікарських засобів.

6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

Стадія 1. Зважування компонентів

Зважування сировини здійснюють у приміщенні №321 «Вагова», клас чистоти D. Усі операції виконують обережно, запобігаючи пилоутворенню та втратам сировини. Згідно з виробничою рецептурою зважують аміодарону гідрохлорид у кількості 16,72 кг, полісорбат-80 у кількості 33,70 кг та спирт бензиловий у кількості 6,73 кг. Зважування проводять на відповідному зважувальному обладнанні з обов'язковою перевіркою правильності виконання операції майстром. Після завершення зважування всі компоненти передають на стадію приготування розчину.

Стадія 2. Приготування розчину

Процес приготування розчину проводять у приміщенні №301 класу чистоти С «Ділянка приготування розчинів» у реакторі Р 6 відповідно до інструкції з експлуатації обладнання. До реактора Р 6 подають воду для ін'єкцій у кількості не менше 260 л, після чого здійснюють її охолодження до температури не вище 60 °С. Далі проводять барботаж інертним газом протягом 15-20 хв.

Після завершення барботажу до реактора Р 6 завантажують полісорбат-80 у кількості 15,00 кг і здійснюють перемішування протягом 15-20 хв. Потім у реактор вводять спирт бензиловий у кількості 6,73 кг та продовжують перемішування протягом 10 ± 5 хв.

Паралельно в іншому реакторі Р 5 здійснюють підготовку дисперсної суміші. До реактора Р 5 завантажують полісорбат-80 у кількості 18,70 кг, після чого додають аміодарону гідрохлорид у кількості 16,72 кг. Перемішування проводять протягом 20 ± 3 хв до отримання гомогенної суміші. Після завершення перемішування розчин із реактора Р 5 подають до реактора Р 6 з обов'язковим контролем повноти вивантаження.

Далі до реактора Р 6 додають воду для ін'єкцій до загального об'єму 332,80 л та здійснюють перемішування протягом 10 хв. Температуру розчину

підтримують у межах 18-20 °С. У ході процесу контролюють повноту розчинення компонентів та число обертів мішалки, яке повинно становити 400 хв⁻¹. Після завершення приготування викликають лаборанта для відбору проб розчину на контроль у відділ контролю якості відповідно до встановленої стандартної процедури. За позитивними результатами аналізу розчин визнають придатним для фільтрування.

Стадія 3. Фільтрація розчину

Фільтрацію розчину проводять у приміщенні №301 класу чистоти С на капсульному фільтрі Ф 8 згідно з інструкцією з експлуатації. Перед початком роботи перевіряють герметичність з'єднань фільтрувальної системи. Контролюють цілісність фільтра до початку фільтрування та підтверджують відповідність розміру пор фільтрувальних елементів 0,6/0,22 мкм.

На систему фільтрів подають не менше 331,64 л приготованого розчину під тиском 0,11 МПа. У процесі фільтрації кожні 20 хв перевіряють відсутність механічних частинок. Після завершення операції кількість профільтрованого розчину повинна становити не менше 329,31 л. Проводять контроль цілісності фільтра після фільтрування. Профільтрований розчин передають на стадію наповнення та герметизації.

Стадія 4. Підготовка ампул

Підготовку ампул здійснюють у приміщенні №311 «Ділянка підготовки первинних пакувальних матеріалів», клас чистоти D, у машині для мийки ампул та стерилізаційному тунелі автоматичної лінії ГФ 12. Перед початком роботи перевіряють справність автоматичної лінії та заземлення обладнання.

У мийну машину завантажують ампули в касетах у кількості 104000 шт. Мийку ампул проводять при температурі води 80±5 °С. Для фінішної продувки застосовують повітря під тиском 0,04±1 МПа. У стерилізаційному тунелі температуру повітря підтримують на рівні 280±10 °С, при цьому температура ампул на виході з тунелю повинна становити 25±2 °С. Кількість бракованих ампул на цій стадії не повинна перевищувати 100 шт. Підготовлені ампули передають на стадію наповнення та герметизації.

Стадія 5. Наповнення та герметизація ампул

Процес наповнення та герметизації проводять у приміщенні №303 «Ділянка наповнення та запайки ампул», клас чистоти В, на автоматичній лінії ГФ 12. На стадію подають не менше 329,31 л профільтрованого розчину. Обладнання налаштовують на дозу препарату 3,2 мл.

Після завантаження ампул у приймальний вузол автоматичної лінії проводять наповнення та герметизацію з контролем точності дозування, яка повинна бути не менше 3,0 мл, а також відсутності дефектів у місці запаювання. Отримують 103200 ампул з розчином, при цьому кількість бракованих ампул не повинна перевищувати 1229 шт. До подальшої стерилізації допускають не менше 101971 ампули.

Стадія 6. Стерилізація та контроль герметичності

Стерилізацію та контроль герметичності ампул проводять у приміщенні №311 класу чистоти D у стерилізаторі ГФ 15. Перед початком роботи перевіряють справність стерилізатора. На стадію подають не менше 101971 ампули з розчином.

Стерилізацію здійснюють насиченою парою при тиску 1,1 атм та температурі 120 ± 1 °C з експозицією 15 хв. Після припинення подачі пари подають вакуум 9 ± 1 Па та відкривають вентиль «атмосфера» для контролю герметичності. Кількість бракованих ампул не повинна перевищувати 721 шт. На наступну стадію передають не менше 101250 ампул.

Стадія 7. Контроль механічних включень

Контроль механічних включень проводять у приміщенні №322 «Перегляд ампул» на столах для перегляду ампул ГФ 17. На стадію подають не менше 101250 ампул з розчином. Оператори здійснюють суцільний візуальний контроль ампул на відсутність механічних включень. Кількість бракованих ампул не повинна перевищувати 1003 шт. Після контролю не менше 100247 ампул передають на стадії маркування та пакування. Напівпродукт маркують бірками «Карантин» до отримання результатів контролю якості.

Стадії 8-9. Маркування та пакування ампул у пачки

Маркування та пакування здійснюють у приміщенні №340 на автоматах ГФ 19 та ГФ 20. Перед початком роботи встановлюють стрічку з самоклеювальними етикетками та задають номер серії і термін придатності. Маркують не менше 100247 ампул. Для пакування використовують не менше 20024 картонних пачок та інструкцій з медичного застосування. Контролюють відповідність маркування затвердженому зразку, чіткість відтиску серії і терміну придатності та комплектність пачки, яка повинна містити 5 ампул і 1 інструкцію. Кількість бракованих ампул на стадії не повинна перевищувати 245 шт. Кількість готових пачок повинна становити не менше 20000 шт.

Стадія 10. Пакування пачок у групову тару

Пакування пачок у ящики проводять у приміщенні №340 на автоматі ГФ 21. Перед початком роботи встановлюють номер серії та термін придатності. У пакувальний автомат подають не менше 20000 пачок, 204 ящики та 202 групові етикетки. У кожен ящик вкладають 100 пачок. Кількість готових ящиків повинна становити не менше 200 шт. Заповнені ящики транспортують на склад карантинного зберігання, встановлюють на піддони та забезпечують маркувальними бірками «Карантин». Після завершення пакування заповнюють лист руху пакувальних матеріалів і вносять відмітки про завершення виробництва.

Після завершення технологічного процесу відділ контролю якості здійснює відбір проб готової продукції відповідно до встановленої стандартної процедури. Після отримання сертифіката якості та дозволу на реалізацію готову продукцію передають на склад згідно з регламентованим порядком.

ВИСНОВОК

У ході виконання кваліфікаційної роботи було комплексно опрацьовано питання організації промислового виробництва розчину для ін'єкцій «Аритміл» з аміодарону гідрохлоридом з урахуванням сучасних вимог належної виробничої практики (GMP), нормативної документації та реальних умов функціонування фармацевтичного підприємства.

На підставі аналізу літературних джерел і нормативно-правових актів узагальнено вимоги до виробництва стерильних лікарських засобів, особливості технології виготовлення ін'єкційних розчинів, а також специфіку контролю якості та забезпечення стерильності продукції. Показано, що розчини для ін'єкцій належать до найбільш відповідальних лікарських форм, які потребують суворого дотримання регламентованих технологічних параметрів, високого рівня санітарно-гігієнічної підготовки виробництва та ефективної системи контролю якості.

У роботі обґрунтовано вибір лікарського засобу «Аритміл» як об'єкта проектування, з урахуванням його фармакологічного призначення, актуальності застосування у клінічній практиці та доцільності організації серійного промислового випуску. Проаналізовано фізико-хімічні властивості діючої та допоміжних речовин, що визначили вибір технологічних прийомів, зокрема застосування стадії мікроіонізації для забезпечення рівномірного розподілу аміодарону гідрохлориду у розчині.

На основі матеріального балансу виконано детальні технологічні розрахунки, що дозволили визначити витрати сировини, напівпродуктів та готової продукції на всіх стадіях виробничого процесу. Розраховано вихід на окремих стадіях та сумарний вихід готового продукту, який становить 96,15 %, що свідчить про раціональність обраної технологічної схеми та допустимий рівень технологічних втрат.

Обґрунтовано вибір основного та допоміжного технологічного обладнання з урахуванням продуктивності, робочих об'ємів апаратів, наявності на

підприємстві та відповідності вимогам GMP. Показано, що використання сучасних автоматизованих ліній для підготовки ампул, наповнення, герметизації, стерилізації, маркування та пакування дозволяє мінімізувати вплив людського фактора, знизити ризик контамінації та забезпечити стабільну якість готової продукції.

Особливу увагу у роботі приділено детальному постадійному опису технологічного процесу у форматі, наближеному до технологічних інструкцій виробництва. Описано всі основні стадії – від зважування сировини до пакування готової продукції у групову тару – із зазначенням технологічних режимів, параметрів температури, тиску, часу, кількісних показників та контрольних операцій. Це дозволяє використовувати розроблений матеріал не лише як навчальний, але й як основу для формування виробничої документації.

У роботі також відображено систему контролю якості на різних етапах виробництва, включаючи вхідний контроль сировини, внутрішньопроектний контроль, контроль напівпродуктів і готової продукції, а також роль відділу контролю якості у прийнятті рішення щодо можливості випуску серії у реалізацію. Показано, що дотримання встановлених процедур контролю та карантинного зберігання є ключовою умовою гарантування безпеки та ефективності лікарського засобу.

Таким чином, результати виконаної кваліфікаційної роботи підтверджують доцільність і техніко-технологічну обґрунтованість організації виробництва розчину для ін'єкцій «Аритміл» у промислових умовах. Запропонована технологічна схема, обране обладнання та встановлені режими ведення процесу забезпечують отримання готової продукції належної якості, що відповідає вимогам Державної фармакопеї України, реєстраційної документації та принципам належної виробничої практики. Отримані результати можуть бути використані при подальшому удосконаленні виробничого процесу, розробці технологічних регламентів і впровадженні аналогічних стерильних лікарських засобів у промислове виробництво.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
4. Державна фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармацевтичний центр якості лікарських засобів», 2019. 540 с.
5. Державний експертний центр МОЗ України : офіційний сайт. URL: <https://www.dec.gov.ua/> (дата звернення: 18.12.2025).
6. Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками : офіційний сайт. URL: <https://www.dls.gov.ua/> (дата звернення: 18.12.2025).
7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist> (дата звернення: 05.12.2025).
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. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
9. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 10.12.2025).

10. Лікарські засоби. Випробування стабільності : Настанова 42-3.3:2004 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2004. 60 с.
11. Лікарські засоби. Допоміжні речовини : Настанова 42-3.6:2004 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2004. 12 с.
12. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Дод. 1. Виробництво стерильних лікарських засобів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2023. 89 с.
13. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2020. 338 с.
14. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : Настанова 42-3.2:2004 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2004. 42 с.
15. Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація : Настанова 42-01-2003 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2003. 42 с.
16. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 33 с.
17. Міністерство охорони здоров'я України : офіційний сайт. URL: <https://moz.gov.ua/> (дата звернення: 05.12.2025).
18. Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2016. 25 с.
19. Настанова з якості. Лікарські засоби. Виробництво готових лікарських засобів : Настанова 42-3.4:2004 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2004. 27 с.
20. Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 / МОЗ України. Вид. офіц. Київ : Моріон, 2016. 31 с.
21. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики : Наказ МОЗ України від 27.12.2012 р. № 1130. URL: https://www.dls.gov.ua/certificate_lz/наказ-міністерства-охорони-здоровя-2/

(дата звернення: 10.12.2025).

22. Промислова технологія лікарських засобів : базов. підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-ів) / Є. В. Гладух та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. 486 с.

23. Про затвердження Порядку розгляду реєстраційних матеріалів на лікарські засоби : Наказ МОЗ України від 17.11.2016 р. № 1245. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1619-16#Text> (дата звернення: 10.12.2025).

24. Сидоров Ю. І., Чуєшов В. І., Новіков В. П. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2003. 408 с.

25. 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.

26. 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.

27. Фармацевтична енциклопедія : офіційний сайт. URL: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua> (дата звернення: 12.12.2025).

28. EudraLex – EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Vol. 4. 2020. URL: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en (Date of access: 10.12.2025).

29. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg : EDQM, 2020. 3000 p.

30. FDA Guidance for Industry: Quality Systems Approach to Pharmaceutical cGMP Regulations. URL: <https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guide-line/fda-guidance-for-industry-quality-systems-approach-to-pharmaceutical-current-good-manufacturing-practice-regulations> (Date of access: 12.12.2025).

ДОДАТКИ

**ОРГАНІЗАЦІЙНІ АСПЕКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ НАЛЕЖНОЇ
ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ У ВИРОБНИЦТВІ РОЗЧИНІВ ДЛЯ
ІН'ЄКЦІЙ***Душко К. В., Безрукавий Є. А.***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Вступ. Сучасне фармацевтичне виробництво є однією з найбільш регламентованих і контрольованих галузей, оскільки воно безпосередньо впливає на якість, ефективність і безпеку лікарських засобів, що надходять на фармацевтичний ринок. Особливої уваги заслуговує виробництво стерильних лікарських форм, зокрема розчинів для ін'єкцій, оскільки будь-яке відхилення від технологічного процесу або помилка персоналу може призвести до мікробіологічного забруднення, зміни концентрації діючих речовин, появи механічних включень або втрати стабільності препарату. У зв'язку з цим впровадження системи належної виробничої практики (Good Manufacturing Practice, GMP) на підприємствах, що виготовляють розчини для ін'єкцій, є не просто вимогою законодавства, а невід'ємною умовою забезпечення якості фармацевтичної продукції.

В Україні, відповідно до гармонізації національних стандартів із вимогами Європейського Союзу, дотримання принципів належної виробничої практики стало обов'язковим для всіх виробників лікарських засобів. Це зумовило необхідність модернізації технологічних дільниць, створення належних умов для роботи персоналу, підвищення рівня контролю навколишнього середовища, повітряного простору робочої зони та вдосконалення системи управління якістю. Особливо важливим це є для таких підприємств, як ПрАТ «Лекхім-Харків», де здійснюється виробництво розчинів для ін'єкцій, зокрема заплановано організацію виробництва препарату «Аритміл», що застосовується в кардіологічній практиці.

Мета дослідження. Метою роботи є вивчення та узагальнення організаційних аспектів впровадження системи належної виробничої практики у виробництві розчинів для ін'єкцій, визначення ключових напрямів підвищення якості продукції шляхом удосконалення системи менеджменту, контролю критичних параметрів і процесів, підготовки персоналу на фармацевтичному підприємстві.

Методи дослідження. Для досягнення мети було використано аналітичний, порівняльний і системний підходи до вивчення нормативних документів, положень належної виробничої практики, вимог Державної фармакопеї України, а також практичного досвіду впровадження системи якості на вітчизняних підприємствах. Проводився аналіз структури виробничих дільниць, санітарних зон, потоків сировини, напівпродуктів, персоналу і готової продукції, а також оцінка ефективності документованих процедур контролю якості лікарського засобу.

Основні результати. У процесі дослідження встановлено, що впровадження системи належної виробничої практики у виробництві розчинів для ін'єкцій потребує комплексного підходу, який охоплює не лише модернізацію обладнання, а й створення цілісної системи організаційного

«Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології:» (23 жовтня 2025 р., м. Харків)

управління якістю. Основу такої системи становить чітке розмежування відповідальності між структурними підрозділами підприємства, впровадження багаторівневої системи контролю та регулярне навчання персоналу. Особлива увага приділяється створенню належних умов у виробничих приміщеннях: дотриманню чистоти повітря за класами чистоти відповідно до Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0/1:2023 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Додаток 1. Виробництво стерильних лікарських засобів», підтриманню оптимальних параметрів температури, вологості та перепадів тиску повітря у суміжних виробничих приміщеннях чистої зони, що забезпечує відсутність перехресного забруднення.

Система управління ризиками якості дозволяє оцінювати потенційні загрози на кожному етапі – від підготовки сировини до пакування готового продукту. На підприємствах, що виробляють розчини для ін'єкцій, це має вирішальне значення, оскільки будь-які коливання параметрів процесу стерилізації, фільтрації або наповнення ампул можуть вплинути на стерильність лікарського засобу. Одним із найважливіших організаційних завдань є впровадження концепції «чистих приміщень» і «чистих зон», перехідних кімнат і повітряних шлюзів з чітким розмежуванням потоків матеріалів і персоналу, що запобігає ризику контамінації.

Крім того, в рамках системи належної виробничої практики велике значення має управління технологічною документацією – усі технологічні операції, контрольні процедури, відхилення та коригувальні дії повинні фіксуватися у стандартизованих формах, що забезпечує повну простежуваність виробничого процесу. Здійснення внутрішніх аудитів і самоінспекцій сприяє постійному вдосконаленню системи якості, своєчасному виявленню недоліків і підвищенню ефективності виробництва.

Впровадження принципів належної виробничої практики також сприяє підвищенню конкурентоспроможності українських фармацевтичних підприємств на міжнародному ринку, оскільки сертифікація відповідно до вимог ЄС відкриває можливості для експорту продукції. Таким чином, організаційні аспекти впровадження належної виробничої практики не обмежуються лише технологічними заходами, а охоплюють стратегію управління підприємством у цілому.

Висновки. Впровадження системи належної виробничої практики у виробництві розчинів для ін'єкцій є складним, багатокомпонентним процесом, що вимагає глибокого розуміння принципів якості на всіх рівнях організації виробництва стерильної продукції. Забезпечення стабільності технологічного процесу, контроль чистоти повітря, води та обладнання, кваліфікація персоналу і точність документації формують основу надійного виробництва стерильних лікарських засобів. Результати дослідження підтверджують, що ефективне функціонування системи належної виробничої практики не лише підвищує якість продукції, а й зміцнює довіру споживачів до національного виробника, сприяючи інтеграції української фармацевтичної галузі у світовий ринок лікарських засобів.