

Реферат

Проект виробництва ветеринарного препарату «Гентавет 10%» на стадії отримання розчину складається зі вступу, одинадцяти розділів, графічних матеріалів та списку використаної літератури із 18 найменувань. Загальний обсяг роботи 61 сторінка, 3 схеми, 9 таблиць, 5 креслень формату А1.

Ключові слова : антибіотик, розчин, стабілізатор, реактор.

У дипломноу проекті дано обґрунтування та викладено технологічний процес виробництва ветеринарного препарату «Гентавет 10%», який включає стадії: підготовка сировини та розчинника, приготування розчину (розчинення гентаміцину сульфата, стабілізація розчину, фільтрування розчину), фасовка розчину, пакування та маркування.

Метою дипломного проекту є модернізація технологічного процесу отримання ветеринарних антимікробних препаратів, яка направлена на поліпшення якості готового продукту та створення сучасних умов виробництва.

					<i>ПЗ 605140111</i>	Лист
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		4

Зміст

Вступ.....	6
1. Аналітичний огляд.....	7
2. Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів.....	13
2.1 Характеристика готового продукту.....	13
2.2. Характеристика сировини та матеріалів.....	15
3. Схеми виробництва препарату «Гентавет 10%».....	20
3.1. Основні хімічні та біохімічні реакції.....	20
3.2. Біологічна схема виробництва	20
3.3. Технологічна схема виробництва.....	23
3.4. Апаратурна схема виробництва та специфікація обладнання.....	24
4. Автоматизація процесу отримання препарату «Гентавет 10%».....	26
5. Технологічні розрахунки.....	27
5.1. Матеріальний баланс процесу виробництва.....	27
5.2. Розрахунок головного апарату.....	32
5.2.1. Загальна характеристика реактора.....	32
5.2.2. Пристрій апарату.....	33
5.2.3. Розрахунок реактора.....	34
6. План цеху та його розріз.....	35
7. Опис стадій технологічного процесу виробництва препарату «Гентавет 10%».....	36
8. Контроль виробництва.....	42
9. Охорона праці.....	50
10. Економічні розрахунки.....	52
11. Утилізація відходів виробництва.....	53
Висновки.....	54
Список використаної літератури.....	55
Додатки	

Вступ

Найбільша кількість антибіотиків, які знайшли широке застосування в практиці, відноситься до речовин, що утворюються актиноміцетами. До групи аміноглікозидних антибіотиків включаються біологічно активні сполуки, що містять в молекулах глікозидні зв'язки. До цих антибіотиків відносяться стрептоміцини, неоміцин, каноміцини, гентаміцин, гігроміцин і деякі речовини. Антибіотики цієї групи мають велике практичне значення, багато з них застосовуються в медичній практиці.

На сьогоднішній день актуальною є проблема ефективного виробництва антибіотиків, в тому числі аміноглікозидних, не лише для людей, а й для тварин. Важливе значення серед цих препаратів має гентаміцин (А, С₁, С_{1а}, С₂), який утворюється культурою *Micromonospora purpure* та володіє широким спектром біологічної дії. Він пригнічує розвиток грампозитивних і грамнегативних бактерій.

Актуальність проблеми виробництва ветеринарних антимікробних препаратів зумовлюється тим, що потрібно розробляти не тільки нові методи отримання самих біологічних речовин, а й використання цих діючих речовин в препаратах, які будуть більш зручні для використання саме в ветеринарній медицині та довше будуть зберігати свої фізико-хімічні властивості.

					ПЗ 605140111	Лист
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		6

1. Аналітичний огляд

Антибіотики — це хіміотерапевтичні засоби мікробного, рослинного або тваринного походження, їх напівсинтетичні й синтетичні аналоги та похідні, які вибірково пригнічують життєдіяльність мікроорганізмів, вірусів, грибів, а також затримують ріст пухлин.

В наш час відомо більше шести тисяч антибіотичних речовин, але в медичній практиці використовують лише близько 150. Застосування цих препаратів допомагає боротися з безліччю хвороб (деякі з них раніше вважалися невиліковними та мали летальні наслідки). Щороку в світі виробляється 100000 т антибіотиків на суму близько 5 млрд доларів, в тому числі 10 млн припадає на долю антибіотиків, які додають в корм тваринам в якості харчових добавок або прискорювачів росту [1].

Та, не зважаючи на високу ефективність використання антибіотиків, щороку в світі від інфекційних захворювань гине до 17 млн. Чоловік, 9 млн. з яких – діти [2]. Також слід враховувати той факт, що ці хвороби поражають не тільки людей, а й тварин, що значно погіршує загальну картину.

Тому наразі гостро постає проблема боротьби з хворобами мікробного, грибкового та вірусного походження. У зв'язку з цим збільшується обсяг виробництва вже відомих та провірених антибіотиків, а також розробляються та синтезуються нові.

На сьогодні не існує єдиної класифікації антибіотичних препаратів, їх поділяють: за походженням, по спрямованості дії, по широті спектру дії, за хімічною будовою. Найбільш правильною та повною більшість дослідників вважають класифікацію за хімічною будовою [3]. За цією ознакою розрізняють:

1) Бета-лактамі (група антибіотиків, яка об'єднує наявність у структурі β -лактамного кільця). Їх розділяють на чотири підгрупи:

а) пеніциліни;

б) цефалоспорини;

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		7

в) карбапенеми;

г) монобактами.

2) Макроліди – антибіотики зі складною циклічною структурою.

3) Тетрацикліни (в основі хімічної структури мають ядро октагідронафтацену).

4) Аміноглікозиди – до складу молекул входять аміносахариди, які з'єднані глікозидним зв'язком із агліконовим фрагментом – гексозою.

5) Амфеніколи – по хімічній структурі відносяться до нітрофенілалкіламінів.

6) Глікопептиди –антибіотики, які в основі хімічної структури мають пептидний скелет, до якого приєднано один чи декілька вуглеводів.

7) Лінкосаміди – антибіотики, які мають складну циклічну структуру, похідні піранозиду.

8) Рифампіцини – мають складну циклічну будову.

9) Поліміксини – містять в своїй структурі циклічний пептид та довгий гідрофобний хвіст.

10) Оксазолідинони.

11) Похідні плевромутиліну.

12) Мупіроцин [3].

В залежності від механізму дії розрізняють п'ять груп антибіотиків:

1) антибіотики, які порушують синтез клітинної стінки. Наприклад, β -лактами. Вони руйнують основний компонент клітинної стінки бактерій — пептидоглікан, а на макроорганізм не чинять ніякої дії. Тому β -лактамі антибіотики вважають найменш токсичними для організмів, які їх викоистовують в якості лікарських засобів [5].

2) антибіотики, які порушують молекулярну організацію та синтез клітинних мембран. Прикладом можуть бути поліміксини та полієни [6]. Цитоплазматична мембрана є бар'єром, який відділяє вміст клітини від

					ПЗ 605140111	Лист
						8
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

зовнішнього середовища, порушення її функцій призводить до виходу з клітини білків, пуринових та піримідинових нуклеотидів, іонів з послідуною її загибеллю [7].

3) антибіотики, які порушують синтез білка. Це найбільша група препаратів. До представників цієї групи відносяться аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди. Вони викликають порушення синтезу білка на різних рівнях [5]. Пригнічення синтезу білка бактерій без вираженої дії на синтез білку макроорганізму, можна пояснити тим, що бактерії мають 70 S рибосоми, а еукаріоти - 80 S рибосоми. Субодиниці цих типів рибосом та їх функціональна специфічність сильно відрізняються [8].

4) антибіотики - інгібітори синтезу нуклеїнових кислот. Як приклад, інолони порушують синтез ДНК; рифампіцин - синтез РНК [5].

У окремі групи виділяють протитуберкульозні, противолепрозні, протисифілітичні, протипухлинні препарати [9].

Найбільш широке застосування отримали антибіотики, отримані актиноміцетами. До групи аміноглікозидних антибіотиків включають біологічно активні сполуки, які містять в молекулах глікозидні зв'язки. До них відносять: стрептоміцини, неоміцини, каноміцини, гентаміцини та інші. В даній роботі описано виробництво препарату, діючою речовиною якого є гентаміцину сульфат. Він являє собою суміш сульфатів гентаміцинів C_1 , C_{1a} , C_2 . Брутто формула гентаміцину сульфату C_1 : $(C_{21}H_{43}N_5O_7)_2 \cdot 5H_2SO_4$, C_2 : $(C_{20}H_{41}N_5O_7)_2 \cdot 5H_2SO_4$, C_{1a} : $(C_{19}H_{39}N_5O_7)_2 \cdot 5H_2SO_4$ [3].

Отримати антибіотики можна трьома способами: біологічний синтез, хімічний синтез і комбінований метод. Для отримання антибіотиків першим способом, яким користуються для отримання природних антибіотиків, використовують високопродуктивні штами мікроорганізмів і спеціальні поживні середовища, на яких їх вирощують [10]. Приблизно 50% відомих антибіотиків синтезуються штамами, належними до актиноміцетів.

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		9

Здатність мікроорганізмів до синтезу антибіотиків не є специфічною ознакою. Так, один і той же антибіотик може синтезуватися мікроорганізмами, які не мають близькородинних зв'язків, в ту чергу, коли різні штами, які належать до одного виду, можуть утворювати різні антибіотичні речовини. Та не дивлячись на це, чим далі мікроорганізми знаходяться один від одного на таксономічному рівні, тим менша вірогідність, що вони будуть синтезувати один і той же вид антибіотика [11].

Метод хімічного синтезу використовують для створення синтетичних антибіотиків, які мають таку ж структуру, як і природні, але їх молекули були синтезовані штучно.

Комбінований метод, який ще можна назвати біосинтез з подальшими хімічними модифікаціями, застосовують для створення напівсинтетичних антибіотиків. Його суть заключається в тому, що спочатку за допомогою біологічного синтезу отримують природний антибіотик, а потім до нього додають певні радикали шляхом хімічних модифікацій. В результаті покращуються антимікробні та фармакологічні властивості препарату. До переваг цього методу можна віднести і те, що це найбільш економічно вигідний засіб виробництва антибіотиків: з одного природного антибіотика, вартість отримання якого дуже висока, можна створити приблизно 100 напівсинтетичних препаратів з різними властивостями [12].

Загальна схема біологічного синтезу антибіотиків складається з наступних основних чотирьох стадій:

1. Отримання відповідного штамму — продуценту антибіотика, придатного для промислового виробництва. Коже підприємство може розробляти особисті штамми продуцентів, але види мікроорганізмів, які продукують той чи інший антибіотик, на сьогоднішній день вже добре відомі. Приклади промислових продуцентів основних антибіотиків представлені в таблиці 1 [13].

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		10

2. Стадія біосинтезу антибіотика. Ця стадія є основним біологічним етапом процесу одержання препарату. Головним завданням цієї стадії є створення оптимальних умов для розвитку мікроорганізма-продуцента та максимально можливого біосинтезу антибіотичної речовини. Високий результат цього етапу залежить від рівня активності продуцента, часу його максимального накопичення, складу поживних середовищ, а також загальних енергетичних витрат на процеси, які пов'язані з розвитком продуцента.

3. Стадія виділення та очистка препарату. Метод, який використовують на цій стадії, залежить від властивостей антибіотика, його хімічної будови і місця накопичення антибіотичної речовини (у культуральній рідині або всередині клітини). В основному, використовуються екстракція, осадження, сорбція, розпарювання, сушіння. Особливість цієї технологічної стадії в тому, що вона проходить в декілька етапів. На кожному етапі концентрація антибіотика буде збільшуватися.

4. Стадії стабілізації антибіотика, одержання готової продукції, виготовлення лікарських форм, фасовки. Особливість цієї стадії можна пояснити дуже високими вимогами до якості кінцевого продукту.

Таблиця – 1 Промислові продуценти антибіотиків

Антибіотик		Продуцент
Антибіотики, утворені бактеріями		
1.	Грамїцидин С	<i>Baillus brevis</i>
2.	Поліміксини	<i>Baillus polymyxa</i>
3.	Бацитрацини	<i>Bailluslicheniformis</i> і <i>B. erevis</i>
4.	Нізін	<i>Streptococcus lactis</i>
Антибіотики, утворені актиноміцетами		

1.	Стрептоміцин	<i>Streptomyces griseus</i>
2.	Неоміцин	<i>Streptomyces fradiae</i>
3.	Канаміцин	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
4.	Гентаміцин	<i>Micromonospora purpurea</i>
5.	Сизоміцин	<i>Micromonospora inyoensis</i>
6.	Тобраміцин	<i>Streptomyces tenebrarum</i>
7.	Хлортетрациклін	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
8.	Окситетрациклін	<i>Streptomyces rimosus</i>
9.	Амфотерецин В	<i>Streptomyces nodosus</i>
10.	Тетрациклін	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
11.	Хлорамфенікол	<i>Streptomyces venezuelae</i>
12.	Еритроміцин	<i>Saccharopolyspora erythraea</i>
13.	Спіраміцин	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
14.	Тилозин	<i>Streptomyces fradiae</i>
15.	Ністатін	<i>Streptomyces noursei</i>
16.	Леворин	<i>Streptomyces levoris</i>
Антибіотики, утворені грибами		
1.	Пеніциліни	<i>Penicillium chrysogenum</i>
2.	Цефалоспорин	<i>Cephalosporium acremonium</i>
3.	Циклосорин	<i>Trichoderma polysporum</i>
4.	Гризеофульвін	<i>Penicillium griseofulvum</i>
5.	Фузидін	<i>Fusidium coccineum</i>

2. Характеристика готового продукту, сировини, матеріалів

2.1 Характеристика готового продукту

Випускають препарат «Гентавет 10%» розчин для перорального застосування у флаконах по 10 та 1000 см³ відповідно до вимог ТУУ 24.4-31061220-001-2015.

Основне призначення продукту – протимікробний лікарський засіб.

Якість препарату регламентують технічні умови ТУУ 24.4-31061220-001-2015.

Склад препарату у 100 мл наведений в таблиці 2.1.

Таблиця – 2.1 Склад препарату «Гентавет 10%» у 100 мл

Гентаміцину сульфат (НД, ст. 347) у перерахуванні на гентаміцин	10,0 г
Натрій метабісульфіт	0,40 г
Трілон Б	0,01 г
Пропіленгліколь (ДФУ)	30 мл
Воду очищена (ДФУ, 2001, ФС 42-2619-97)	достатня кількість до одержання 100 мл препарату

Опис. Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина.

Визначення норм наповнення. Нормальний обсяг 10 см³-объем заповнення не більш 5%; 20 см³-не більше 5%; 100-ні більш 3% від номінального.

Визначення герметичності судин. Визначають герметичність 100% флаконів.

Компонентний склад. Масова частка гентаміцину в препараті «Гентавет

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		13

10 %» розчин для перорального застосування» повинна складати $-(0.09-0.1100)$ г/см³.

Пакування. Препарат фасують у флакони по 10, 100 см³ згідно з ДСТУ 17768. Флакони закривають гумовими корками по ТУ 38.006314-79 і герметизують алюмінієвими ковпачками згідно ОСТ 64-009-86. Флакони вкладають у пачки з картону.

Транспортування. Транспортування препарату здійснюють у відповідності з вимогами ГОСТ 17768 усіма видами критого транспорту згідно з «Правилами перевезення вантажів», що діють на даному виді транспорту. Флакони викладають у пачки з картону коробкового типу хром-ерзац згідно з ГОСТ 7933 чи картон хром-ерзац макулатурний згідно з ТУ У 05509659-008-2000. У кожену пачку вкладають інструкцію із застосування. Коробки пакують у шухляди з картону гофрованого згідно з ГОСТ 13841. У групову тару вкладають пакувальний аркуш, у якому вказують чи прізвище номер пакувальника.

Маркірування. Кожна одиниця споживчої тари (флакони) маркірується етикеткою. На якій на українській чи українській і російській мовах указують: «Україна», «ТОВ «ВЕТСИНТЕЗ», «м. Харків», його товарний знак, назва препарату на українській, українській і російській мовах, лікарську форму, масову частку діючої речовини, дату виготовлення, умови збереження, умови збереження, спосіб застосування, ТУ, номер серії, номер контролю, термін придатності, попереджувальний напис «Для ветеринарної медицини».

На пачці й етикетці групової тари на українському чи українській і російській мовах указують: «Україна», «ТОВ «ВЕТСИНТЕЗ», його товарний знак, адреса, назва препарату на українському, українській і російській мовах, лікарську форму, концентрацію розчину, кількість розчину у флаконі, дату виготовлення, умови збереження, умови збереження, спосіб застосування, ТУ, номер серії, номер контролю, термін придатності, попереджувальний напис «Для ветеринарної медицини».

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		14

На етикетці групової тари додатково вказують кількість пакувань. У групову тару вкладають пакувальний аркуш з указівкою чи прізвища номера пакувальника.

Транспортне маркірування відповідно до ГОСТ 14192-96.

У пачки вкладають інструкцію із застосуванням в кількості, що відповідає кількості флаконів.

Збереження. Зберігають препарат у захищеному від світла місці, при температурі не вище +25°C, у тарі підприємства – виробника (список Б) на стелажах або ярусами (не більше трьох).

Термін придатності. 24 місяці.

2.2. Характеристика сировини та матеріалів

Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів наведена в таблиці 2.2.

Таблиця – 2.2 Характеристика сировини, матеріалів та напівпродуктів

Найменування	Категорія та номер АНД, відповідно до якої перевіряються необхідні показники	Показники, обов'язкові для перевірки	Примітка
1	2	3	4
Основна сировина			
Вода очищена (ТОВ «Ветсин-тез»)	ФС 42-2619-97	Опис. рН 5,0–7,0. Сухий залишок не більше 0,001 %. Хлориди, сульфат кальцію, діоксид вуглецю, аміак, нітрати та нітроти, важкі метали. Мікробіологічна чистота.	Розчинник
Гентаміцину	ДФУ 2001,	Опис, розчинність,	Діюча речовина

сульфат	ст. 347	ідентифікація, випробування на чистоту: прозорість розчину, кольоровість розчину, метанол, компонентний склад, сульфати, вода, сульфатна зола, пірогени, сульфати, стерильність, бактеріальні ендотоксини, аномальна токсичність, депресорні речовини.	
Натрію метабі-сульфіт	ДФУ 2001, ст. 420	Опис, розчинність, ідентифікація, випробування на чистоту: кольоровість розчину, рН, тіосульфати, арсен, важкі метали, залізо, кількісне визначення.	Використовується для приготування стабілізатора
Трилон Б	ДФУ, 2001, ст.524	Опис, розчинність, ідентифікація, випробування на чистоту: кольоровість розчину, кількісне визначення.	Те ж
Матеріали			
Флакони для лікарсь-ких засобів	ГОСТ 17768	Зовнішній вигляд, тип, пакування	Матеріал для первинного пакування
Гумові корки	ТУ 38.006314-79	Зовнішній вигляд, тип, пакування	Матеріал для первинного пакування
Металеві ковпачки	ОСТ 64-009-86	Зовнішній вигляд, тип, пакування	Те ж
Етикетка з клеючим шаром	ГОСТ 7625	Зовнішній вигляд, розміри, маркування, пакування	Матеріал пакування

Папір етикетковий марки А або В	ГОСТ 7625	Те ж	Етикетка, інструкція
Папір крейдований марки О	ГОСТ 21444	Те ж	Етикетка, інструкція
Папір офсетний №1 або №2 марок А, Б, В	ГОСТ 9094	Те ж	Етикетка, інструкція
Пачки з картону коробкового типу хром-ерзац	ГОСТ 7933	Зовнішній вигляд, розміри, маркування, пакування	Матеріал пакування
Пачки з картону хром-ерзац макулатурний	ТУ У 05509659-008-200	Зовнішній вигляд, розміри, маркування, пакування	Матеріал пакування
Ящик з картону гофрованого	ГОСТ 13841	Зовнішній вигляд, розміри, маркування	Пакування (групова тара)
Стрічка клейова (скотч)	ТУ 64-0716-18-90	Зовнішній вигляд, розміри, пакування	Для пакування продукції у ящики
Допоміжна сировина			
Вода питна	ГОСТ 2874-82	Зовнішній вигляд, рН 6,0-9,0, сухий залишок (не більше 1000 мг/дм ³), жорсткість загальна (не більше 7,0 моль/м ³), залізо (не більше 0,3 мг/дм ³), марганець (не більше 0,1 мг/дм ³), хлориди (не більше 350 мг/дм ³), сульфати (не більше	Для санобробки виробництва

		500 мг/дм ³)	
Вода очище-на	ФС 42-2619-97	Опис. рН 5,0–7,0. Су-хий залишок не більше 0,001 %. Хлориди, сульфат кальцію, діоксид вуглецю, аміак, нітрати та нітрити, важкі метали. Мікробіологічна чисто-та.	Для приготуван-ня дезрозчину, миття обладнання
Дегмін	ФС 42-1775-89	За паспортом поста-чальника. Вміст основної речовини 60 %	Те ж
Кислота му-раши-на	ГОСТ 5848-73	За паспортом поста-чальника. Вміст основної речовини 85 %	—“—
Миючий засіб «Прог-рес»	ТУ 38-10719-87	За паспортом поста-чальника	—“—
Перекис вод-ню	ГОСТ 177-88Е	За паспортом поста-чальника. Вміст основної речовини не менше 30 %	—“—
Стерил-ліум	Специфікації виробника (фірма «BODE Chemie GmbH & Co», Німеччина	За паспортом поста-чальника	—“—

Мило туалетне	ГОСТ 28546–90	Зовнішній вигляд. Маркування.	Миття рук
Миючий засіб «Лотос»	ТУ 38-10719–87	Зовнішній вигляд. Маркування.	Для приготування миючого розчину
Пом'якшуючий засіб для рук	ТУ У 21178268-008-99	Зовнішній вигляд. Склад. Спосіб застосування.	Для обробки рук
Рукави-чки латексні та хірургічні та бавовняні	Імпорт	Зовнішній вигляд. Розміри. Пакування та маркування.	ЗІЗ рук
Спирт етиловий	ГОСТ 5962–67	Зовнішній вигляд. Вміст основної речовини. Маркування.	Для протирання обладнання
Напівпродукти			
Розчин нефасований «Гентавет 10%»	ТУУ 24.4-31061220-001-2015	Опис, розчинність, ідентифікація, випробування на чистоту : прозорість розчину.	Для фасування, пакування та маркування

3. Схеми виробництва препарату «Гентавет 10%»

3.1. Основні хімічні та біохімічні реакції

Хімічні та біохімічні перетворення у виробництві препарату відсутні, тому хімічна схема виробництва не приводиться.

3.2. Біологічна схема виробництва

Біологічні та комбіновані перетворення у виробництві препарату відсутні, так як на підприємство надходить вже готові напівпродукти. Одним із таких напівпродуктів є гентаміцину сульфат (діюча речовина). Саме виробництво цього компоненту препарату включає в себе культивування мікроорганізмів. Біологічна схема виробництва приведена на схемі 3.2.

В якості продуценту для виробництва антибіотику гентаміцину сульфату використовують культуру *Micromonospora purpurea* штаму ВНПА-72. Її готують на скошеному агаризованому середовищі Гаузе-1, а для подальшого вирощування переносять в колби. Далі культуру переносять до посівного біореактору для глибокого культивування Біор-0,1. Він забезпечений мішалкою, барбатором для подачі повітря, сорочкою для нагрівання та охолодження середовища [14].

Процес культивування (біосинтез гентаміцину) проводять в апаратах Біор-0,25 методом періодичного глибокого культивування. Посівний матеріал вносять в ферментаційне середовище кількості 5-10% від його обсягу. Культивування триває 6-7 діб. При вспіненні рідини вводять порційно 50 см³ стерильного піногасника.

Після процесу культивування проводять попередню обробку і ультрафільтрацію культуральної рідини. Для цього її з біореактору вивантажують в приймальну ємність, включають насос на перемішування і проводять попередню обробку послідовним додаванням реагентів (розчини щавлевої кислоти, цетілперідиній броміду) для коагуляції білків і видалення полівалентних металів. При ультрафільтрації відбувається концентрування розчинів високомоле-

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		20

кулярних сполук (в тому числі і антибіотиків) шляхом пропускання рідини через мембрану. При цьому розчин очищається від низькомолекулярних домішок.

Після цього слідує процес виділення і хімічного очищення гентаміцину на катіоні КБ-22, який включає в себе наступні операції: сорбція гентаміцину з нативного розчину, вимивання мінорних компонентів, десорбція гентаміцину.

Для сорбції гентаміцину його нативний розчин подають на іонно-обмінну колонку, яка заповнена катіоном КБ-2 в аммонійній формі [5].

У колоні десорбції проводять стадію хімічної очистки (видалення гентаміціноподобних і фарбувальних домішок) і десорбції гентаміцину.

Вимивання мінорних компонентів домішок проводять 0,043Н розчином аміаку. Десорбцію гентаміцину проводять 5%-вим розчином аміаку.

Отриманий елюат гентаміцину упарюють на роторному випарнику ІР-ЮМ при температурі 50-55°C і тиску 0,085 МПа для видалення аміаку і концентрування гентаміцину до 60000-70000 мкг / см³.

Очищений і сконцентрований гентаміцин поміщають в колбу і подкисляють розчином 20%-вої сірчаної кислоти до рН 6-6,5, додають активоване вугілля (7% від обсягу концентрату) і нагрівають до 40-45° С при перемішуванні 30 хв, потім вугілля фільтрують.

Після переводу гентаміцину в сульфатну форму, проводять розпилювальну сушку. Її проводять на лабораторній сушарці типу УРС-0,5, призначеної для розпилювального зневоднення розчинів в асептичних умовах. Сушка проводиться за допомогою очищеного повітря.

Далі готовий продукт відправляється на стадії фасування та маркування. Після контролю готового продукту він відправляється до споживачів.

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		21

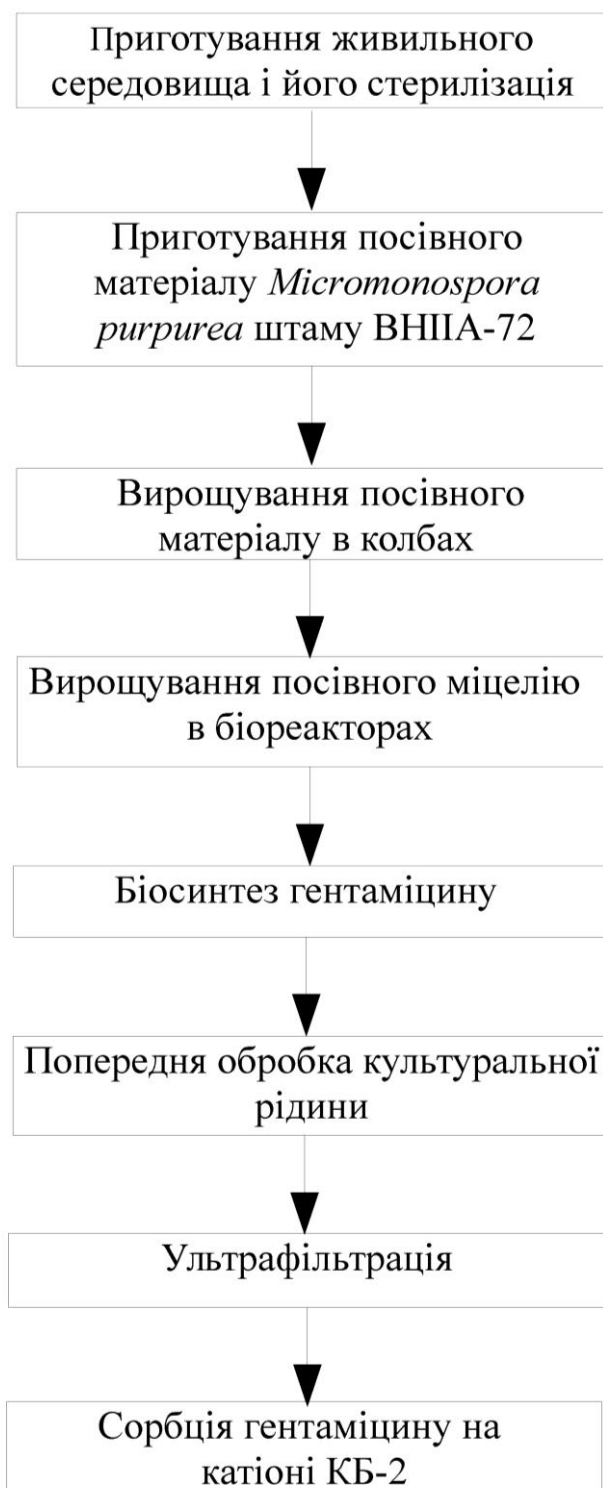


Схема 3.2. Біологічна схема виробництва гентаміцину сульфата

3.3. Технологічна схема виробництва

Технологічна схема виробництва препарату «Гентавет 10%» зображена на схемі 3.3.

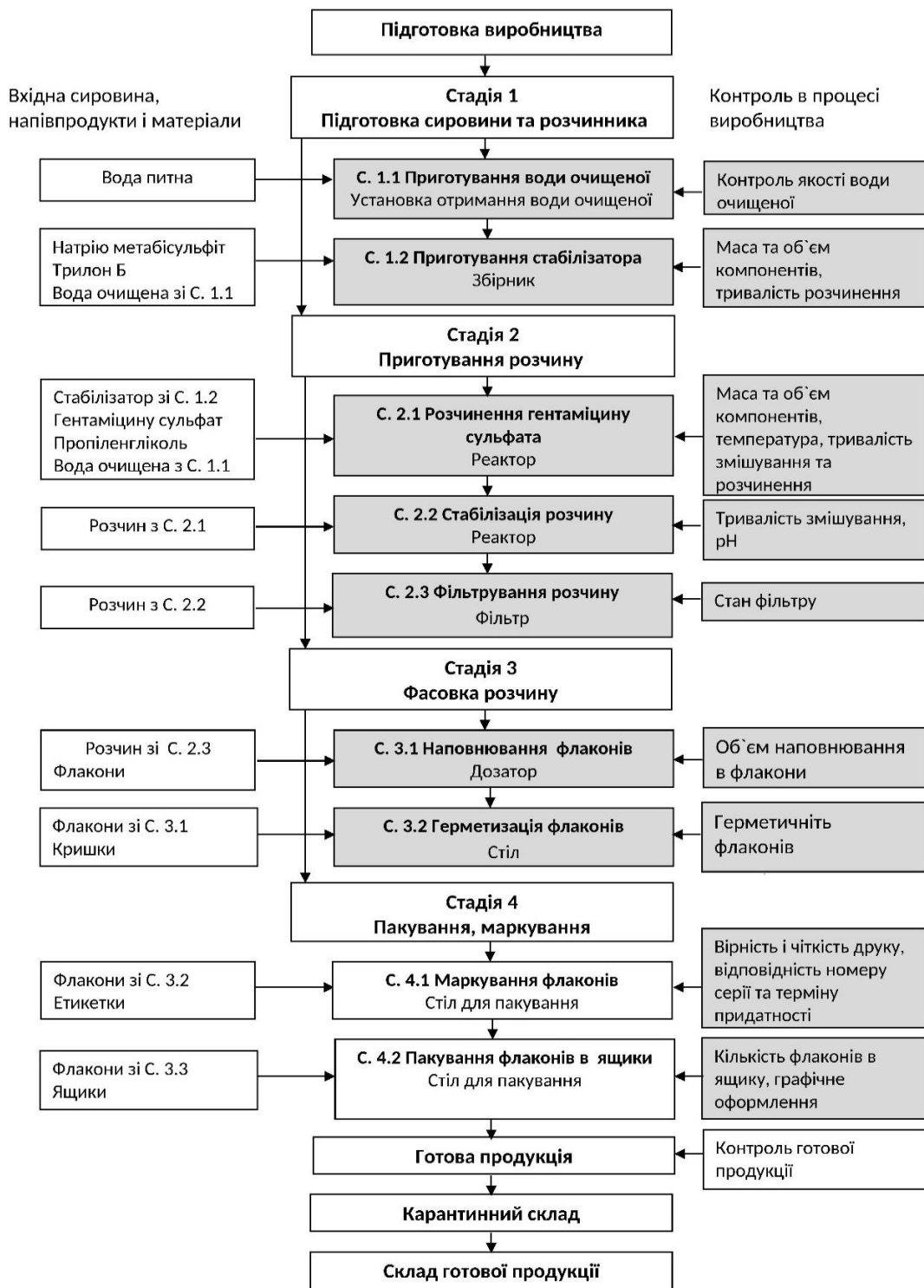


Схема 3.3 Технологічна схема отримання препарату «Гентавет 10%»

Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата

ПЗ 605140111

Лист

23

3.4. Апаратурна схема виробництва та специфікація обладнання

Апаратурна схема виробництва препарату «Гентавет 10%» представлена на схемі 3.4, а специфікація обладнання наведена в таблиці 3.4.

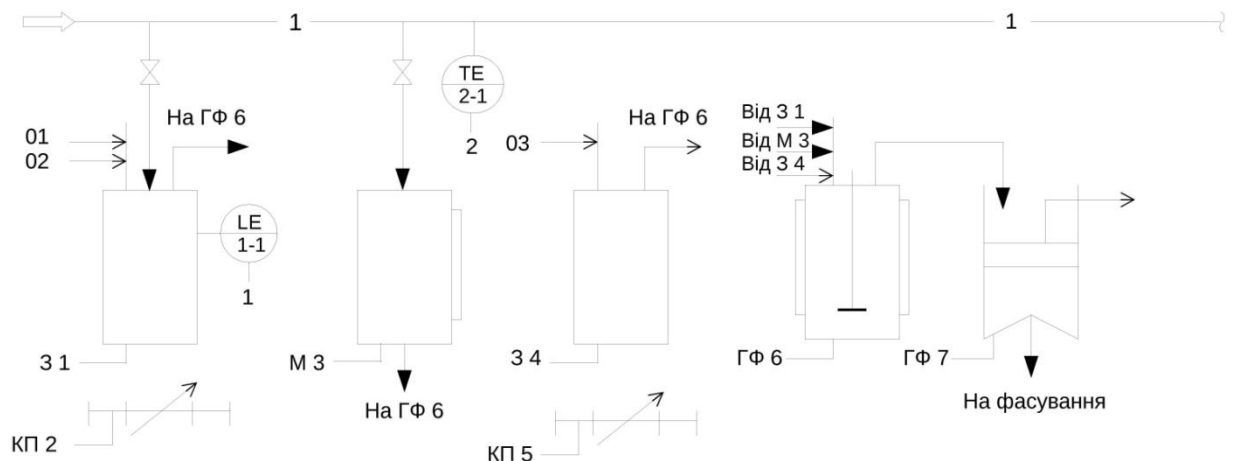


Схема 3.4 — Апаратурна схема виробництва препарату «Гентавет 10 %» на стадії отримання розчину.

Таблиця – 3.4 Відомість специфікації обладнання

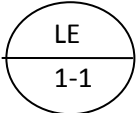
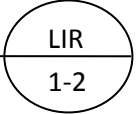
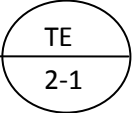
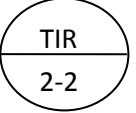
Індекс і номер за схемою	Найменування	Кількість одиниць	Матеріал робочої зони, способи захисту	Технічна характеристика	Категорія вибухо-небезпечності
1	2	3	4	5	6
3 1 3 2	Збірник	2	Н/сталь 12X18НІОТ	Збірник вертикальний без сорочки об'ємом 0,063 м3 ТУ 28.2-04601469-034:2006. ПАТ «Факел» м. Фастів	

КП 2 КП 5	Ваги	2	Н/сталь 12X18Н10Т	Модель KERN SFB 100K10HIP Межа вимірювання від 0 до 100 кг Ціна пдділки 10 г. ТОВ «Вента Лаб» м. Дніпро	
М 3	Мірник	1	Н/ сталь 12X18Н10Т (AISI 321)	Модель С-500 ТУ9452-012- 2223860-2008. Об`єм 485 л. ТОВ «Трубоснаб» м. Харків	
ГФ 6	Реактор	1	Н/сталь кон- такнуюча з продуктом 316 L, AISI, не контак- туюча з про- дуктом 304, AISI	Модель Рсг-630 Виготовлений відповідно до ви- мог GMP Об`єм 630 л. ТОВ «Ветеринар- на торгова мере- жа» м. Харків	
ГФ 7	Фільтр	1	Сплав Хас- теллой С22 (Werkstoff 2.4602)	Нутч-фільтр нутч модель PEF 1000/850 Об`єм 850 л. Компанія Perry Videx м.Харків	

4. Автоматизація процесу отримання препарату «Гентавет 10%»

Автоматизація процесу отримання препарату «Гентавет 10%» наведена в таблиці 4.

Таблиця – 4 Автоматизація процесу отримання розчину

Умовне позначення на схемі	Специфікація
	Первинний перетворювач рівня УБ–Е
	Прибор вторинний, показуючий КСМ –2
	Первинний перетворювач Термометр опіру ТСМ
	Прибор вторинний, показуючий КСМ –2

Контур 1

Контур 1 – 1 – контур «контроль за рівнем». Сигнал з первинного перетворювача LE поступає на вторинний прибор, показуючий міст опору КСМ – 2.

Контур 2

Контур 2 – 2 контур «контроль за температурою». Сигнал з первинного перетворювача TE поступає на вторинний прибор, показуючий міст опору КСМ – 2.

5. Технологічні розрахунки

5.1. Матеріальний баланс процесу виробництва препарату «Гентавет 10%»

Головною метою розрахунків матеріального балансу є встановлення необхідної кількості сировини і матеріалів для забезпечення заданого обсягу випуску продукції, кількості відходів виробництва і циркулюючих речовин.

Матеріальний баланс (таблиця 5.1) є основою регламенту виробництва і дає можливість оцінити правильність організації технологічного процесу та ефективність виробництва. Матеріальні розрахунки складаються на одиницю продукції, на один виробничий потік чи потужність виробництва в цілому.

Матеріальний баланс складається як по відношенню до всього технологічного процесу в цілому, так і по кожній окремій стадії чи виробничій операції. Він може охоплювати всі матеріали (загальний, сумарний баланс) чи кожен окремий компонент.

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

Розрахунки матеріалів, сировини і виходу продукції виконують у вигляді матеріального балансу, заснованого на законах збереження маси речовини та стехіометричних співвідношень.

Вихідними даними для розрахунку є склад препарату, дані за змістом основної речовини, експериментальні дані, отримані в процесі впровадження нових технологій або обладнання, які позначаються на рівні використання сировини, матеріалів і енергоносіїв.

Вихідні дані. Матеріальний баланс розраховується на серію готового продукту, яка складає 618,12 л.

Склад препарату: %

Гентаміцину сульфат / в перерахунку на гентаміцин 10%

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		27

Натрію метабісульфіт 0,32%

Трилон Б 0,01%

Пропіленгліколь 30%

Вода очищена 40,33%

У виробництві готових лікарських засобів кількість одержуваного готового продукту завжди менша від кількості вихідних сировини та матеріалів на величину матеріальних втрат. Чим менш досконалий технологічний процес, тим більше втрат сировини та матеріалів.

1. Маса гентаміцину сульфату, в кінцевому складі розчину, кг:

$$M_{ГС} = 10 * 619,25 / 100 = 61,925$$

2. Маса натрію метабісульфіту, в кінцевому складі розчину, кг:

$$M_{НМ} = 0,32 * 619,25 / 100 = 0,08$$

3. Маса трилону Б, в кінцевому складі розчину, кг:

$$M_{ТБ} = 0,01 * 619,25 / 100 = 0,0025$$

4. Об'єм пропіленгліколю, в кінцевому складі розчину, л:

$$V_{П} = 30 * 619,25 / 100 = 187,5$$

5. Об'єм води очищеної, в кінцевому складі розчину, л:

$$V_{ВО} = 40,33 * 619,25 / 100 = 249,74$$

Таблиця — 5.1 Матеріальний баланс стадій технологічного процесу виробництва препарату «Гентавет 10%» у флаконах по 1000 см³

Найменування	Вміст основної речовини, % мас.	Витрачено та одержано				
		Маса, кг			Об'єм, л	Кількість, штук
		Загальна	Основної речовини	Кг/моль		
1	2	3	4	5	6	7
Витрачено на стадії: «Підготовка сировини та розчинника»:						
Б. Сировина, в т.ч.:						
Натрію метабісульфіт	100	0,08075				

Трилон Б	99,7	0,00252 5	0,00252 5			
Вода очищена					До 25,25	
Разом:		0,08327 5			25,25	
Отримано на стадії: «Підготовка сировини та розчинника»:						
А. Напівпродукти, в т.ч.:						
Стабілізатор, в т.ч.:					25,0	
Натрію метабі- сульфіт	100	0,08				
Трилон Б	99,7	0,0025	0,0025			
Вода очищена					До 25,0	
Втрати, в т.ч.:						
Сировина при приготуванні стабілізатору, в т.ч.:					0,25	
Натрію метабісульфіт	100	0,00075				
Трилон Б	99,7	0,00002 5	0,00002 5			
Вода очищена					До 0,25	
Разом:		0,08327 5			25,25	
Витрачено на стадії: «Приготування розчину»:						
А. Напівпродукти:						
Стабілізатор					25,0	
Гентаміцину су- льфат	99,8	62,625	62,5			
Пропіленгліколь					185,77 5	
Вода очищена					До 625,0	

Разом:		62,625	62,5		625,0	
Отримано на стадії: «Приготування розчину»:						
А. Напівпродукти:						
Розчин гентаміцину сульфата в т.ч.:					619,25	
Гентаміцину сульфат	99,8	62,05	61,925			
Стабілізатор					24,76	
Пропіленгліколь					187,5	
Вода очищена					До 619,25	
Втрати, в т.ч.:						
Розчин гентаміцину сульфата в т.ч.:					5,75	
Гентаміцину сульфат		0,575	0,575			
Стабілізатор					0,2325	
Пропіленгліколь					1,725	
Вода очищена					До 5,75	
Разом:		62,625	62,5		625	
Витрачено на стадії ТП 5: «Фасовка розчину»:						
А. Напівпродукти:						
Розчин гентаміцину сульфата					619,25	
Б. Матеріалів, в т.ч.:						
Флакони						617
Кришки						620
Разом:					619,25	1237
Отримано на стадії ТП 5: «Фасовка розчину»:						
А. Напівпродукти:						
Розчин гентаміцину сульфата в т.ч.:					618,12	

Флакони						612
Кришки						612
Відходи, в т.ч.:						
Розчин гентаміцину сульфата в т.ч.:						
Флакони						5
Кришки						8
Втрати, в т.ч.:						
Розчин гентаміцину сульфата					1,13	
Разом:					619,25	1237
Витрачено на стадії ПМВ 6: «Пакування, маркування»:						
А. Напівпродукти:						
Розчин гентаміцину сульфата фасований					618,12	
В. Матеріали:						
Етикетки						620
Ящики						51
Разом:					618,12	671
Отримано на стадії ПМВ 6: «Пакування, маркування»						
Готовий продукт:						
«Гентавет 10% для орального застосування» по 1000 см ³ , в т.ч.:					618,12	612
Флакони						612
Кришки						612
Етикетки						612
Ящики						51
Відходи, в т.ч.:						
Етикетки						8
Разом:					618,12	671

5.2. Розрахунок головного апарату

5.2.1. Загальна характеристика реактора

Реактор призначений для проведення різноманітних технологічних процесів — змішування, розчинення, нагріву і охолодження, які застосовують в фарцевтичній та ветеринарній галузях промисловості для приготування рідких лікарських форм. Технічні характеристики реактора наведені в таблиці 5.2.1.

Таблиця — 5.2.1 Технічні характеристики реактора

Об'єм корпусу, л	630
номінальний	
робочий	600
Об'єм т/о сорочки, л	55
Робоча середа в сорочці	Пар чи вода
Робочий тиск, бар	
корпус	Від - 0,8 до + 2,0
т/о сорочка	+ 3,0
Мінімальна допустима робоча температура, °C	
корпус	+ 1,0
сорочка	+ 1,0
Максимальна допустима робоча температура, °C	
корпус	+110,0
сорочка	+140,0
Частота обертання мішалки, об/хв	20-340
Встановлена потужність, кВт	5,2
привід мішалки	3,0
відцентровий насос	2,2
Габаритні розміри, не більше, мм	
Н	2360
В	1120
Маса, не більше, кг	920,0

5.2.2. Пристрій апарату

Реактор (додаток Б) складається із наступних основних частин: приводу (1), кришки (2), корпусу (3), теплообмінної сорочки (4), теплоізоляційної сорочки (5), опор (6), рівнеміра (7), мішалки (8).

Корпус представляє собою вертикальну циліндричну посудину з еліптичним днищем, забезпечений теплообмінною та теплоізоляційною сорочками. В верхній частині т/о сорочки вварений штуцер з фланцем для подачі пару чи виходу води. В нижній частині т/о сорочки знаходяться два штуцера з фланцем для відводу конденсату або подачі води.

В днищі ємності в захисній гільзі встановлений датчик температури (№19), до якого приєднаний двухканальний температурний контролер з регулятором, на цифровий дисплей якого виведена поточна температура продукту. До температурного контролеру можебути приєднаний виконавий механізм, який буде керувати роботою клапану подачі пару.

Кришка реактору еліптичного типу, від'ємна з приварним фланцем. На кришці розташовані: привід мішалки, люк, запобіжний клапан, оглядове вікно зі скребком і фонарем підсвічування (№8), мановакууметр (№12) з роздільною мембаною, дві миючі голівки, дихальний фільтр штуцера різноманітних діаметрів для подачі енергоносіїв, миючих розчинів і продуктів.

Мішалка дворівнева трьохлопастного типу з двома роторами, що знімаються, забезпечує необхідну інтенсивність перемішування в усьому робочому об'ємі реактору. Швидкість обертання мішалки плавно регулюється в межах від 20 до 340 об/хв за допомогою частотного регулятора.

В корпусі торцевого ущільнення встановлені два швидкозакримні штуцера з трубками для підводу и відводу затворної рідини. Використання данної системи подачі рідини в корпус ущільнення забезпечує змазку і охолодження, а також повну герметизацію торцевого ущільнення.

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		33

Управління роботою всіх вузлів і механізмів реактору відбувається з пульту управління, на передню панель якого виведені всі органи управління, контролю і сигналізації.

Живлення електрообладнання реактору здійснюється від мережі трьохфазного змінного струму з заземленою нейтраллю напругою 380 В, частотою 50 Гц.

5.2.3. Розрахунок реактора

1. Число операцій β , яке може бути проведено за добу в одному апараті (без урахування залежності від тривалості інших стадій):

$$\beta = 24/\tau ,$$

де τ — час проведення процесу, год.

$$\beta = 24/0,83 = 28,9 \approx 28$$

2. Об'єм розчину $V_{доб}$, який можна одержати за добу з числом операцій β :

$$V_{доб} = \beta \cdot V_1 ,$$

де V_1 - об'єм розчину, одержаний за один цикл.

$$V_{доб} = 28 \cdot 619,25 = 17339$$

Маючи загальний діаметр та діаметр внутрішньої частини реактору, можна визначити довжину окружності.

3. Зовнішня довжина окружності апарату C_3 , мм:

$$C_3 = d_3 \cdot \pi ,$$

де d_3 — загальний діаметр циліндричної частини реактору.

$$C_3 = 950 \cdot 3,14 = 2983$$

4. Довжина окружності внутрішньої частини C_6 , мм:

$$C_6 = d_6 \cdot \pi ,$$

де d_6 — діаметр внутрішньої частини реактору.

$$C_6 = 800 \cdot 3,14 = 2512$$

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		34

6. План цеху та його розріз

План перорального цеху, де виробляються пероральні розчини, в тому числі і «Гентавет 10%», зображений в додатку Г.

					<i>ПЗ 605140111</i>	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		35

7. Опис стадій технологічного процесу виробництва препарату «Гентавет10%»

Перед початком технологічного процесу виробництва проводять підготовку виробництва. Її слід проводити згідно з технічним регламентом на виробництво рідких лікарських форм для ветеринарної медицини ТхР.

Підготовка виробництва включає в себе:

- підготовку вентиляційного повітря;
- підготовку виробничих приміщень;
- підготовку технологічного обладнання;
- підготовку комплектів одягу для персоналу, що працює в чистих виробничих приміщеннях;
- обробку рук персоналу, що працює у виробничих приміщеннях;
- підготовку персоналу до роботи;
- контроль вмісту мікроорганізмів і часток у повітрі виробничих приміщень;
- контроль мікробіологічної чистоти поверхонь виробничих приміщень;
- контроль мікробіологічної чистоти технологічного обладнання і інвентарю;
- контроль мікробіологічної чистоти одягу персоналу, що працює в виробничих приміщеннях;
- контроль мікробіологічної чистоти рук персоналу, що працює в виробничих приміщеннях;
- контроль мікробіологічної чистоти внутрішніх поверхонь чистого обладнання;
- приготування і використання робочих розчинів миючих, дезінфекційних, миюче-дезінфекційних засобів і антисептиків;

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		36

- порядок надходження вхідної сировини і матеріалів для первинного упакування на склад підприємства і на виробництво стерильних лікарських засобів;

- порядок збереження вхідної сировини і матеріалів для первинного пакування.

Вибухопожежебезпечні властивості і санітарно-гігієнічні нормативи сировини, напівпродуктів, готового продукту і відходів виробництва приведені в ТхР.

Вимоги безпеки, виробничої санітарії і санітарно-протиепідемічного режиму виконують у відповідності з правилами техніки безпеки, виробничої санітарії і санітарно-протиепідемічного режиму для підприємств по виробництву бактерійних і вірусних препаратів, затвердженими у встановленому порядку.

Сировина і допоміжні матеріали зберігаються на складах, розміщаються на піддонах, стелажах по найменуванням, маркам, вибухопожежебезпечним і токсикологічним властивостям відповідно до вимог правил пожежної безпеки в Україні, затв. 14.06.95 р. начальником керування Державної пожежної охорони МВС України.

Сировина і допоміжні матеріали використовуються лише при наявності сертифікатів, які гарантують їх якість. Для запобігання мікробної контамінації готових стерильних лікарських засобів у процесі їх виробництва, зберігання і транспортування, підготовку сировини (звільнення від тари) проводять в окремому приміщенні відповідно до GMP.

На всіх стадіях виробництва завантаження сировини прододиться вручну, совком, порційно, при вивантаженні самопливом, уникаючи пиловиділення. Після підготовки обладнання до роботи на ньому вивішують етикетку "Чисто" з указівкою дати і підпису виконавця підготовки. Перед початком роботи з об-

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		37

ладнання знімають етикетки "Чисто" і замінюють їх етикетками, що відповідають технологічному процесу.

За 15-20 хвилин до початку технологічного процесу включають системи припливно-витяжної вентиляції і місцевих відсосів. Роботу проводять тільки при включеній місцевій вентиляції.

Відходи підлягають ідентифікації, збору, обліку в журналі і передачі в спеціалізовані організації для утилізації і знищення.

Технологічний процес проводять відповідно до вимог Настанови 42-01-01.

Перша стадія виробництва препарату — підготовка сировини та розчинника. Вона включає в себе підготовку очищеної води та приготування стабілізатора.

Необхідну кількість води для ін'єкцій отримують методом зворотного осмосу води питної завдяки установці по отриманню води для ін'єкцій та води очищеної.

Приготування стабілізатора проводять в збірнику. На приймачі прикріплюють етикетку з вказівкою найменування напівпродукту, номера серії і операції, маси чи об'єму, дати і підпису апаратника. По закінченні операції етикетку знімають. Приготований стабілізатор в приймачах на візку транспортують на наступну стадію. Регламентний час операції – 0,5 годин.

Наступна стадія, яку можна вважати основною, приготування розчину гентаміцину сульфата. Вона проводиться в приміщенні реакторного залу. Перед початком виконання роботи на цій стадії робітники вдягають засоби індивідуального захисту та перевіряють роботу припливно-витяжної вентиляції.

Перед проведенням технологічної операції з усього використовованого устаткування знімають етикетки з написом «Чисто», усе ємнісне устаткування і трубопроводи на данній і наступних стадіях обробляють насиченою водяною парою, яка виробляється паровим генератором.

					ПЗ 605140111	Лист
						38
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

Відважують на вагах необхідну кількість гентаміцину сульфата та завантажують совком у пересувний збірник. На збірник прикріплюють етикетку з вказівкою найменування сировини, номера серії й операції, маси, дати і підпису відповідальної особи та передають до реакторного залу.

Розчинення гентаміцину сульфата проводять у реакторі. Перед початком роботи реактор перевіряють на чистоту.

У реактор по трубопроводу передають необхідну кількість води очищеної.

У реактор порціями завантажують гентаміцину сульфат, потім герметично закривають кришку реактора і проводять перемішування вмісту реактора, за допомогою включення приводу мішалки реактора до повного розчинення гентаміцину сульфата. Час перемішування становить 30 хвилин. Далі проводять операцію стабілізації розчину.

Стабілізація розчину проходить у реакторі. По закінченню часу перемішування виключають живлення реактора і стабілізатор вручну зі збірника завантажують в реактор тонким струменем.

Проводять перемішування компонентів, включивши привід мішалки, протягом 0,33 год до повного розчинення стабілізатора. Визначають рН розчину, норма якого лежить в межах 3,0-5,5.

Отриманий розчин за допомогою стислого повітря передають по трубопроводу на наступну стадію — фільтрування розчину.

Фільтрування розчину гентаміцину сульфата здійснюється за допомогою нутч-фільтра.

Після перемішування розчину в реакторі відкривають нижній штуцер реактора і за допомогою стислого повітря передають його на фільтр.

По закінченню процесу фільтрації профільтрований розчин по трубопроводу передають на стадію фасування розчину. Регламентний час операції фільтрування розчину — 1,5 год.

					ПЗ 605140111	Лист
						39
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

Фасування розчину проводиться на ділянці фасування. Перед початком виконання роботи на цій стадії робітники вдягають засоби індивідуального захисту та перевіряють роботу припливно-витяжної вентиляції.

Перед проведенням технологічної операції з усього використовуваного устаткування знімають етикетки з написом «Чисто».

Фасування розчину гентаміцину сульфата здійснюється за допомогою верстата для наповнення та закорковування флаконів у чисті, простерилізовані флакони по 10 см³ або 100 см³.

Наповнені флакони за допомогою конвеєрного ремня передають до верстата по герметизації флаконів ковпачками на стіл для подачі флаконів.

Герметизація флаконів здійснюється за допомогою верстата для герметизації флаконів.

Закупорені флакони обережно поміщають у пересувний збірник і передають на стадію стерилізації і контролю якості.

Стадію пакування та маркування слід проводити на ділянці пакування, маркування флаконів.

Переглянуті флакони з збірника вивантажують стіл подачі флаконів та здійснюють наклеювання етикеток на флакони різного обсягу за допомогою автоматичного етикетувальника.

Простерилізовані флакони вручну вміщують у завантажувальний бункер верстата та вмикають в електромережу. Відбувається наклеювання етикеток з печаткою номера серії.

Флакони з етикетками передають на візках на операцію пакування флаконів у пачки та складання до ящиків.

При налагодженні машини і в процесі роботи можливе неправильне нанесення етикетки, котрі надходять у приймач, оформлений відповідною етикеткою.

					ПЗ 605140111	Лист
						40
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

Флакони з неправильною позицією етикетки з приймача знімають та повертають на повторне маркування флаконів.

На кожній етикетці вказують на українській чи українській і російській мовах : «Україна», «ТОВ «ВЕТСИНТЕЗ», «м. Харків», його товарний знак, назва препарату на українській, українській і російській мовах, лікарську форму, концентрацію розчину, кількість розчину у флаконі, дату виготовлення, умови збереження, умови збереження, спосіб застосування, ТУ, номер серії, номер контролю, термін придатності, попереджувачий напис “Для ветеринарної медицини”.

Пакування флаконів в ящики здійснюється на столі для пакування.

Флакони вкладають у пачки з картону коробкового типу хром-ерзац згідно з ГОСТ 7933 чи картон хром-ерзац макулатурний згідно з ТУ У 05509659-008-2000. В кожну пачку вкладають інструкцію з застосування. Коробки пакують у шухляди з картону гофрованого відповідно з ГОСТ 13841. В групову тару вкладають пакувальний аркуш, у якому вказують прізвище чи номер пакувальника. В транспортну тару вкладають необхідну кількість інструкцій по застосуванню. [15,16]

Ящики щільно закривають липкою стрічкою «Скотч», наклеюють групову етикетку і вказують на ящику кількість флаконів.

В групову тару вкладають пакувальний аркуш з вказівкою прізвища чи номера пакувальника.

Транспортне маркування відповідно з ГОСТ 14192-96.

Розчин гентаміцину сульфата фасований в ящиках передають на склад карантинного збереження.

Від кожної серії препарату проводять відбір проб. З вибірки відбирають по 14 флаконів, 6 з яких (кожен флакон окремо) досліджують на стерильність і фізико-хімічні показники, суміш з 3 флаконів підлягає біологічному контролю на відповідність вимогам ДФУ , 2001, загальної статті «Лікарські засоби для

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		41

парентерального застосування», ст. 497, а 5 флаконів зберігають в архіві протягом 2 років.

При одержанні позитивних результатів аналізу продукцію передають на склад готової продукції, де її тимчасово зберігають до відвантаження споживачу.

Продукція зберігається в сухому, чистому приміщенні захищеному від прямих сонячних променів, вільному від пар органічних рідин і ін. летучих речовин, вдалині від опалювальних систем і нагрівачів [17].

8. Контроль виробництва

Перелік найважливіших контрольних точок виробництва розчину «Гентавет 10%» представлений в таблиці 8.

Таблиця — 8 Перелік важливих контрольних точок виробництва препарату «Гентавет 10%»

№ конт-роль-ної точки	Об'єкт контролю та показник, що визначається	Метод контролю	Періодичність перевірки та порядок відбору проби	Нормативна характеристика показника, що визначається
1	2	3	4	5
1. Підготовка виробництва				
1.1	Повітря виробничих приміщень. Вміст мікроорганізмів та часток в 1 м ³ . Методичні рекомендації, затв. наказом МОЗ України від 14.12.01 № 502	Аспіраційний	Відповідно до плану-графіку	Вміст мікроорганізмів не більше 200 (клас чистоти D). Вміст часток розміром від 0,5 до 5 мкм — 350000000; часток розміром 5 — 2000 мкм

1.2	Поверхні виробничих приміщень. Мікробіологічна чистота. Методичні рекомендації, затв. наказом МОЗ України від 14.12.01 № 502	Змиви тампонами	Відповідно до плану-графіку	Після обробки дезрозчинами не повинні знаходитися життєздатні мікроорганізми. У процесі виробництва не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae, S. aureus та P. aeruginosa.
1.3	Технологічне обладнання та інвентар. Мікробіологічна чистота. Методичні рекомендації, затв. наказом МОЗ України від 14.12.01 № 502	Змиви тампонами	Відповідно до плану-графіку	В змивах з технологічного обладнання та інвентарю після їх обробки не повинні знаходитися життєздатні мікроорганізми.
1.4	Одяг персоналу, який працює у виробничих приміщеннях. Мікробіологічна чистота. Методичні рекомендації, затв. наказом МОЗ України від 14.12.01 № 502.	Змиви тампонами.	Відповідно до графіку	В змивах, взятих з одягу та рукавичок після термічної обробки, не більше 10 мікроорганізмів (бактерій і грибів сумарно) на 100 см ² площі поверхні одягу чи площі однієї рукавички, при відсутності бактерій родини Enterobacteriaceae. В змивах, взятих з одягу під час технологічного про-

Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата

ПЗ 605140111

Лист

43

				цесу не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae. В змивах з одягу не допускається наявність бактерій родини S. aureus та P. aeruginosa.
1.5	Руки персоналу, який працює у виробничих приміщеннях. Мікробіологічна чистота. Методичні рекомендації, затв. наказом МОЗ України від 14.12.01 № 502	Змиви тампонами	Відповідно до графіку	В змивах з рук після обробки антисептиками не повинні міститися життєздатні мікроорганізми. В змивах з рук (рукавичок) під час виробничого процесу не допускається наявність бактерій родини Enterobacteriaceae. В змивах з рук (рукавичок) не допускається наявність бактерій родини S. aureus та P. aeruginosa.
1.6	Внутрішні поверхні чистого обладнання: - повнота відмиву від миючих і дезінфікаційних засобів; - повнота від-	Хімічний	Після дезобробки обладнання за спеціальною СРМ	- В змивах з обладнання відсутність миючих і дезінфікаційних засобів після дезобробки; – відсутність діючих речовин попереднього препара-

	миву від діючих речовин попереднього препарату			ту
1.7	Вхідний контроль сировини, матеріалів і друкованої продукції на наявність сертифікатів, який гарантує їх якість	-	Кожну партію	Відповідність усіх показників НТД на сировину, матеріали

2. Підготовка сировини та розчинника

2.1. Приготування води очищеної

2.1.1	Вода очищена. Якість.	Фізико-хімічний, біологічний, мікробіологічний, аналітичний	Проводити аналіз відповідно до плану-графіку	Відповідність показників якості води очищеної ФС 42-2619-97
--------------	-----------------------	---	--	---

2.2. Приготування стабілізатора

2.2.1	Натрію метабісульфіт 100.0%. Маса, кг.	Гравіметричний, ваги (КП 13)	Кожну операцію	1.01
2.2.2	Трилон Б 99.7%. Маса, кг.	Гравіметричний, ваги (КП 13)	Кожну операцію	0.0253
	Вода очищена. Об'єм, л.	Об'ємний. Мірник	Кожну операцію	До 10.10
2.2.3	Натрію метабісульфіт, трилон Б. Тривалість розчинення, год.	Візуально	Кожну операцію	0.33

3. Приготування розчину

3.1. Розчинення гентаміцину сульфата

					ПЗ 605140111	Лист
						45
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

3.1.1	Реактор (ГФ6). Чистота обладнання.	Візуально Хіманаліз Методика контролю якості відмивки обладнання	Кожну операцію	Відсутність слідів миючих та/чи миючо-дезінфікуючих засобів в промивній воді з обладнання.
3.1.2	Вода очищена. Об'єм, л.	Об'єм-ний	Кожну операцію	З обліком додавання гентаміцину сульфата і стабілізатору - до 250л
3.1.3	Вода очищена. Температура °С	Термометричний	Кожну операцію	20-25
3.1.4	Гентаміцину сульфат. Чистота	Візуальний. Наявність сертифікату якості	Кожну операцію	-
3.1.5	Гентаміцину сульфат 99.8%. Маса, кг	Гравіметричний, ваги (КП10)	Кожну операцію	25.05
3.1.6	Розчинення гентаміцину сульфата. Тривалість розчинення, год.	Візуальний	Кожну операцію	0.5
3.1.7	Розчин гентаміцину. Тривалість змішування, год.	Хронометричний	Кожну операцію	0.5
3.2. Стабілізація розчину				

3.2.1	Розчин гентаміцину. Об'єм, л.	Об'ємний	Кожну операцію	250.00
3.2.2	Стабілізатор. Об'єм, л.	Об'ємний	Кожну операцію	10.00
3.2.3	Розчин гентаміцину. Тривалість змішування, год.	Хронометричний	Кожну операцію	0.33
3.2.4	Розчин гентаміцину. Визначення рН розчину	Методика визначення рН розчину	Кожну операцію	3.0-5.5

3.3. Фільтрування розчину

3.3.1	Фільтр для фільтрації розчинів. Стан фільтра	Візуальний	Кожну операцію	-
3.3.2	Розчин гентаміцину фільтрований.	Візуальний	Кожну операцію	Відсутність механічних включень, кольоровість, прозорість

4. Фасування розчину

4.1. Наповнювання флаконів

4.1.1	Розчин гентаміцину. Об'єм наповнювання в флакони, см ³	Вол'юметричний	Не менше 6 разів в зміну	Не більш 2% номінального
4.2.1	Розчин гентаміцину. Якість закупорювання	Візуальний	Кожну операцію	Відповідність НТД 3
4.2.2	Розчин гентаміцину. Кількість, л. (флакони)	Вол'юметричний	Кожну серію	244.80 (240)

5. Пакування та маркування

Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата

ПЗ 605140111

Лист

47

5.1. Маркування флаконів				
5.1.1	Флакони. Маркування контроль	Візуальний	Кожну серію	В відповідності з НТД
5.2. Пакування флаконів в ящики				
5.2.1	Етикетки. Графічне оформлення	Візуальний	Кожну серію	Чітка печать тексту згідно
5.2.2	Кількість етикеток, шт.	Візуальний	Кожну серію	252
5.2.3	Ящик, шт. (Кількість флаконів, шт.)	Візуальний	Кожну серію	20 (240)
5.2.4	Препарат «Гентавет 10% для орального застосування» в флаконах по 1000 см ³ . Повний аналіз якості	Всі показники за ДФУ, 2001, ст.522	Кожну серію. Проводить ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок	Всі показники за ДФУ, 2001, ст.522
Виробничі приміщення	<u>Повітря робочої зони:</u>			
	Переокис водню, мг/м ³ (ГПК)	Фізико-хімічний	Відповідно до графіку	0,3
	Мурашина кислота, мг/м ³ (ГПК)	Йодометричний	- « -	1
	Миючий засіб, мг/м ³ (ГПК)	Метод нейтралізації	- « -	5
	Гентаміцину сульфат, мг/м ³ (ГПК)	Спектрофотометричний	Відповідно до графіку	0.3
	Натрію метабісульфіт, мг/м ³ (ГПК)	Фізико-хімічний	- « -	-
	Трилон Б, мг/м ³ (ГПК)	Фізико-хімічний	- « -	-

Повітряне середовище	<u>Викиди в атмосферу:</u>			
	Перекис водню, мг/м ³ (ОБРД)	Фізико-хімічний		0,02
	Мурашина кислота, мг/м ³ (ГПК)	Йодометричний		0,05
	Миючий засіб, мг/м ³ (ОБРД)	Метод нейтралізації		0,03

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		49

9. Охорона праці

Виробництво препарату «Гентавет 10%» являє собою виробництво нестерильних пероральних розчинів у виробничих приміщеннях класу чистоти «D»1 . Вимоги до приміщень описані в керівництві по «Належній виробничій практиці» GMP ЄС.

Відповідно до класифікації згідно з ГОСТ 12.0.003 - 74 на даному виробництві можуть мати місце такі небезпечні шкідливі виробничі фактори:

Фізичні:

- рухомі частини виробничого обладнання;
- підвищене значення напруги в електричному ланцюзі, замикання якого може відбутися через тіло людини (все обладнання з електроприводом);
- підвищена вологість повітря робочої зони (стадії мийки флаконів);
- підвищена температура поверхонь обладнання (паропровід);
- підвищений рівень шуму;
- підвищений рівень запиленості робочого повітря (на стадії підготовки сировини та пакування).

Хімічні

Токсична і подразнююча дія застосовуваних речовин на організм працюючих. Надходження шкідливих речовин в організм здійснюється головним чином через дихальні шляхи і у меншій мірі через неушкоджені шкірні покриви і шлунково-кишковий тракт та слизові оболонки. Дія шкідливої речовини на організм можлива в різних стадіях технологічного процесу: при підготовці сировини, здійсненні процесів отримання лікарського засобу, завершення операціях.

Психофізіологічні

Нервово-психічні перевантаження (монотонність праці), фізичні перевантаження (динамічні) [18].

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		50

Основні заходи безпеки при веденні технологічного процесу виробництва антибактеріального перорального розчину:

1. До роботи допускаються особи, які досягли 18 років, які не мають медичних протипоказань, пройшли спеціальне навчання і здали іспит на допуск до самостійної роботи.

2. Виробничий персонал зобов'язаний вести технологічний процес в суворій відповідності з технологічним регламентом, технологічних інструкцій та інструкцій з охорони праці.

3. Для зменшення впливу шкідливих речовин, виробничий персонал допускається до роботи тільки в спеціальному одязі і засобах індивідуального захисту.

4. У виробничих приміщеннях повинна працювати постійно діюча припливно-витяжна вентиляція.

5. Зовнішні стіни паропроводів і обладнання, працюючого із застосуванням нагрівання повинні бути теплоізовані.

6. Всі частини, що рухаються обладнання повинні мати захисні пристрої.

7. Все обладнання з електроприводом має мати захисне заземлення.

8. Експлуатація автоклавів-стерилізаторів повинна здійснюватися відповідно до правил улаштування та безпеки експлуатації посудин, що працюють під тиском.

9. Обладнання повинно бути в постійній технічній справності і чистоті.

10. Робоче місце необхідно утримувати в чистоті і порядку, заборонений прийом їжі на робочому місці.

11. Заборонено куріння і використання відкритого вогню в виробничих приміщеннях.

12. Необхідно проводити вологе прибирання виробничих приміщень.

13. Виробничі приміщення повинні мати первинні засоби пожежогасіння (вогнегасник, пісок, кошма, вода і т.п.).

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		51

10. Економічні розрахунки

Одним із головних чинників, які враховуються при будь-якому виробництві, є показник собівартості продукції. Собівартістю називають витрати підприємства на виробництво та реалізацію продукції.

Для того, щоб розрахувати ціну напівпродукту, необхідно підрахувати ціну на сировину, та матеріали, які використовуються.

Розрахунок ціни для стадії отримання розчину має загальну формулу для усієї сировини та має вигляд:

$$C_{\text{заг}} = C_{\text{од}} * N$$

де $C_{\text{заг}}$ – загальна ціна сировини, грн

$C_{\text{од}}$ – ринкова ціна за одиницю сировини, грн

N – кількість сировини, використаної на стадії отримання розчину, кг

Собівартість з ОПЗ на 1 одиницю продукту (без НДС): 496,9 грн.

Розрахунок собівартості сировини та напівпродуктів для отримання препарату «Гентавет 10%» наведений в таблиці 9.

Таблиця — 9 Розрахунок собівартості сировини та напівпродуктів для отримання препарату «Гентавет 10%» в кількості 1000 флаконів по 1 л.

№	Сировина і матеріали	Одиниц і виміру	Кількість списаної сировини	Ціна списаної сировини без НДС	Сума витрат без НДС
1	Гентаміцину сульфат	кг	110,000	5 800,00	638 000,00
2	Пропіленгліколь	л	320,000	70,00	22 400,00
3	Натрія метабісульфіт	кг	4,200	35,00	147, 00
4	Трилон Б	кг	0,200	95,00	19,00
5	Вода	л	570,000		
Всього прями матеріальні витрати					660 566,00
Загальновиробничі витрати					46 239,62
Всього витрат					706 805,62

					ПЗ 605140111	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		52

11. Утилізація відходів виробництва

Технологічні процеси не пов'язані з хімічними перетвореннями. Стічні води утворюються на таких стадіях як: санітарна підготовка приміщень. В процесі роботи утворюються незначні кількості твердих відходів порошків та рідких відходів (при приготуванні розчинів), відходи пакувальних матеріалів, а також безпечні побутові тверді відходи. На території підприємства передбачені відповідні зони для їх накопичення, тимчасового зберігання і видалення.

					<i>ПЗ 605140111</i>	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		53

Висновки

У данній дипломній роботі представлена технологія виробництва ветеринарного препарату «Гентавет 10%» на стадії отримання розчину.

Розглянута основна сировина при отриманні розчину, приведена характеристика готового продукту.

Були розроблені такі схеми: технологічна, біологічна, апаратурна, а також ген-план цеху виробництва, його розріз та схема головного апарату.

Зроблені технологічні розрахунки: матеріальний баланс та розрахунок реактору.

Дане виробництво є рентабельним, оскільки коефіцієнт рентабельності має значення 43%.

На мою думку, цю технологію можна покращити шляхом зменшення людського втручання в процес до мінімуму. Наприклад, впровадити транспортування всіх компонентів по трубопроводам та покращити автоматизацію всього процесу виробництва.

					<i>ПЗ 605140111</i>	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		54

Список використаної літератури

1. Т.П. Прищеп, В.С. Чучалин, К.Л. Зайков та ін. Основы фармацевтической биотехнологии. – Ростов н/Д.: Феникс, 2006. – 256с.
2. К.А. Посохова, О.П. Вікторов. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія). – Тернопіль: ТДМУ, 2005. – 296с.
3. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. Клінічна фармакологія: підручник. – Київ: Медицина, 2008. – 597с.
4. Компендиум 2015 – лекарственные препараты / под ред. В.Н.Коваленко; науч.-редакт. совет: В.Н.Коваленко, С.В.Сур, И.А.Зупанец. – К. : Морион, 2015. – 2448 с.
5. Ветеринарна біотехнологія: підручник / М.Д. Безуглий, В.О. Головко, І.Ю. Бісюк та ін. – Х. : Гімназія, 2012. – 464с.
6. М.Д. Машковський. Лекарственные средства. – Москва: Медицина, 2005. – 1200 с.
7. Антибиотики и химиотерапевтические препараты: учебник. А.Н. Сиенцов, И.А. Мисетов, И.Ф. Каримов. – Оренбург: ОГУ, 2012. – 489с.
8. Клиническая фармакология: учебник под ред. И.А. Зупанца, С.В. Налетова, А.П. Викторова. – Х.: Изд-во НФа: Золотые страницы, 2005. – 317с.
9. Под ред. К.А. Калунянца. Оборудование микробиологических производств. – М.: Агропромиздат, 1987. – 389 с.
10. О.І. Залюбовська, С.М. Коваль, О.М. Литвинова. Клінічна фармакологія: підручник. – Х.: Видавничий Дім „Інжею”, 2003. 264с.
11. В.О. Федоренко, Л.І. Басілія, С.А. Заворотна та ін. Генетичний контроль біосинтезу антибіотиків та стійкості до антибіотиків у актиноміцетів. – К.:Логос, 2001. – 301с.
12. Н.С. Егоров. Основы учения об антибиотиках: Учебник 6-е изд., перера. и доп. – М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. – 528с.
13. О.М. Біловола, О.Ф. Возіанова, І.К. Латогуза та ін. Клінічна фар-

					ПЗ 605140111	Лист
						55
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		

макологія: підручник. – К.: Здоров'я, 2005. – 301с.

14. Біотехнологія: підручник / В.Г. Герасименко, М.О. Герасименко, М.І. Цвіліховський та ін. – К. : ІНК ОС, 2006, – 647с.

15. ГОСТ 7933-89. Картон для потребительской тары. Общие технические условия.

16. ГОСТ 13841-85. Ящики из гофрированного картона для химической продукции.

17. ГОСТ 17768-90. Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение.

18. ГОСТ 12.0.003-74. Опасные и вредные производственные факторы. Классификация.

					<i>ПЗ 605140111</i>	Лист
Змін	Лист	№ докум.	Підпис	Дата		56