

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ ЕКОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ, ІНЖЕНЕРІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЙ
КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ

ДОПУСТИТИ ДО ЗАХИСТУ
Завідувач випускової кафедри
_____ К.Г. Гаркава
«__» _____ 2021 р.

КВАЛІФІКАЦІЙНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА
(ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА)

ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ «МАГІСТР»
СПЕЦІАЛЬНІСТЬ 162 «БІОТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОІНЖЕНЕРІЯ»
ОСВІТНЬО-ПРОФЕСІЙНА ПРОГРАМА «ФАРМАЦЕВТИЧНА БІОТЕХНОЛОГІЯ»

**Тема: «Технологія отримання води для виробництва ін'єкційних форм
лікарських засобів»**

Виконавець: студент ФБ-201Мз

Давідянц А.М.

Керівник: к.техн.н., ст. викл

Горупа В.В.

Консультант розділу «Охорона праці»:

Якимець І.В.

Консультант розділу

«Охорона навколишнього середовища»:

Ващенко В.М.

Нормоконтролер:

Шаблій Л.М.

Київ 2021

НАЦІОНАЛЬНИЙ АВІАЦІЙНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет екологічної безпеки, інженерії та технологій

Кафедра біотехнології

Спеціальність 162 «Біотехнології та біоінженерія»

Освітньо-професійна програма «Фармацевтична біотехнологія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач випускової кафедри

_____ К.Г. Гаркава

« ____ » _____ 2021 р.

ЗАВДАННЯ

на виконання кваліфікаційної магістерської роботи

Давідянц Артема Маратовича

1. Тема кваліфікаційної магістерської роботи: «Технологія отримання води для виробництва ін'єкційних форм лікарських засобів» затверджена наказом ректора від «22» жовтня 2021 р. № 2335/ст.

2. Термін виконання роботи: з 11 жовтня по 31 грудня 2021 р.

3. Вихідні дані роботи: Фахові періодичні та наукові видання за темою дипломної роботи, нормативна документація.

4. Зміст пояснювальної записки: Вступ. Літературний огляд. Об'єкти та методи дослідження. Технологія. Експериментальні дослідження. Висновки. Список використаних джерел.

5. Перелік обов'язкового графічного (ілюстративного) матеріалу: таблиць 9, рисунків 23.

6. Календарний план-графік

№	Завдання	Термін виконання	Підпис керівника
1	Узгодження змісту кваліфікаційної магістерської роботи з керівником.	11.10.2021	
2	Складання плану виконання кваліфікаційної магістерської роботи.	22.10.2021	
3	Збір інформації за темою кваліфікаційної магістерської роботи: «Удосконалення технології одержання біопрепарату».	25.10.2021 – 01.11.2021	
4	Ознайомлення з методиками дослідження	02.11.2021 – 04.11.2021	
5	Аналіз та обробка отриманих даних.	05.11.2021 – 10.11.2021	
6	Оформлення практичної частини кваліфікаційної магістерської роботи на основі отриманих результатів.	11.11.2021 – 17.11.2021	
7	Формулювання висновків та рекомендацій.	18.11.2021 – 23.11.2021	
8	Перевірка кваліфікаційної магістерської роботи керівником.	24.11.2021 – 29.11.2021	
9	Попередній захист кваліфікаційної магістерської роботи.	01.12.2021	
10	Захист кваліфікаційної магістерської роботи.	23.12.2021	

7. Консультанти з окремих розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Охорона праці	асистент Якимець І.В.		
Охорона навколишнього середовища	проф. Ващенко В.М.		

8. Дата видачі завдання: «11» жовтня 2021 р.

Керівник кваліфікаційної магістерської роботи _____ Горупа В.В.

Завдання прийняв до виконання _____ Давідянц А.М.

РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка до кваліфікаційної магістерської роботи «Технологія отримання води для виробництва ін'єкційних форм лікарських засобів»: 115 сторінок, таблиць – 9, рисунків – 23, джерел – 68.

Об'єктом дослідження є система підготовки води для виробництва ін'єкційних форм лікарських засобів.

Предметом дослідження є технологічний процес підготовки води для виготовлення ін'єкційних форм ліків.

Мета роботи – проаналізувати процеси підготовки води для виробництва ін'єкційних форм лікарських засобів та виявити шляхи вдосконалення процесу підготовки води з цілю оптимізації виробництва.

Методи дослідження: загальнонаукові (аналіз та узагальнення даних наукової літератури); математичні (планування та вироблення рекомендацій з покращення якості виробництва води для ін'єкцій, аналіз можливостей застосування).

У роботі проведено огляд нормативних документів, які регламентують процеси виготовлення води для ін'єкцій. Вивчено технологічні процеси, що використовуються у схемах виготовлення води для ін'єкцій. Вироблено пропозиції стосовно удосконалення та прискорення технологій виробництва і покращення якості фармакопейної води. Здійснено аналіз можливостей використання запропонованих способів покращення і прискорення процесу отримання води для ін'єкцій та проведена оцінка ефективності їх використання. За результатами роботи вироблено рекомендації по удосконаленню та прискоренню процесів отримання води для отримання ін'єкційних форм лікарських засобів.

Ключові слова: ВОДА ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ, ВОДА ФАРМАКОПЕЙНОЇ ЯКОСТІ, ОЧИЩЕНА ВОДА, ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ, ФАРМАКОПЕЙНІ СТАТТИ, ПІРОГЕННІ РЕЧОВИНИ.

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ

ВДІ – вода для ін'єкцій

ДФУ – Державна фармакопея України

ФС – фармакопейні статті

АФІ – активні фармацевтичні інгредієнти

ІЕР – імпульсні електричні розряди

УФО – ультрафіолетове опромінення

ЛЗ – лікарські засоби

GMP – Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

WPU – вода для фармацевтичного використання

ЕР – Європейська фармакопея

USP – фармакопея США

КУО – колоніє утворюючі одиниці

УФВ – ультрафіолетові хвилі

ІЕР – імпульсні електронні розряди

CIP – Clean in Place (очищення на місці)

ЗМІСТ

Вступ.....	8
Розділ 1. Вимоги до очищеної води для ін'єкцій.....	11
1.1. Нормативно-правові документи, що регламентують контроль якості очищеної води для ін'єкцій в Україні.....	11
1.2. Категорії якості води, що використовуються на фармацевтичних підприємствах.....	14
1.3. Характеристика води для виробництва ін'єкційних форм лікарських засобів.....	21
1.4. Висновки до розділу	25
Розділ 2. Способи та технологічні схеми отримання води для виробництва ін'єкційних форм лікарських засобів	27
2.1. Технологічні схеми отримання води для ін'єкцій	27
2.2. Характеристика способів очищення води для виробництва ін'єкційних форм лікарських засобів.....	39
2.3. Контроль якості одержання, транспортування і зберігання води для ін'єкцій	55
2.4. Висновки до розділу	72
Розділ 3. Удосконалення способів отримання води для ін'єкційних форм лікарських засобів	74
3.1. Пропозиції для покращення і прискорення процесу отримання води для ін'єкцій.....	74
3.2. Аналіз можливостей використання запропонованих способів.....	80
3.3. Оцінка ефективності використання способів покращення і прискорення процесу отримання води для ін'єкцій.....	82
3.4. Висновки до розділу	84
Розділ 4. Охорона праці.....	85
4.1. Аналіз шкідливих та небезпечних виробничих факторів при виготовленні лікарських засобів.....	85
4.2. Організаційні та конструктивно-технологічні заходи для зниження впливу шкідливих виробничих факторів.....	88
4.3. Пожежна безпека.....	91
4.4. Інструкція з охорони праці при обслуговуванні обладнання.....	97
Розділ 5. Забезпечення екологічної безпеки фармацевтичного виробництва...	99
Висновки.....	108
Список бібліографічних посилань використаних джерел.....	110

ВСТУП

Виготовлення лікарських засобів пов'язано з застосуванням великих кількостей рідин, необхідних для розчинення або вилучення біологічно активних речовин.

До розчинників відносяться речовини, що відповідають наступним вимогам: мають добру розчинність, неагресивні до речовини, що розчиняються та апаратури, мінімально токсичні та вогнебезпечні, доступні та мають низьку вартість. Екстрагент повинен мати: виборчу розчинність; володіти високими дифузійними здібностями, що забезпечуватиме гарне проникнення його через стінки клітин, здатність перешкоджати розвитку в витяжці мікрофлори, летючість, низьку температуру кипіння.

Відповідно до хімічної класифікації всі розчинники і екстрагенти поділяються на неорганічні і органічні.

Серед неорганічних сполук у найбільше значення має вода. Вона є одним із ключових елементів забезпечення якості кінцевої продукції і використовується у фармації з різною метою: як допоміжна речовина в складі лікарських засобів і як розчинник для підготовки препаратів до застосування, як розчинник при синтезі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і виробництві лікарських засобів, як очищувальний засіб для промивки й очищення обладнання та первинних пакувальних матеріалів.

Якість води для фармацевтичних цілей безпосередньо залежить від хімічного складу та домішок, які становлять небезпеку (механічні та колоїдні частинки, мікроорганізми, бактеріальні ендотоксини). Вода та її домішки здатні реагувати з активними субстанціями, допоміжними матеріалами, первинною упаковкою ЛЗ із утворенням небезпечних для здоров'я речовин [1].

Значна частина цих речовин видаляється на стадії отримання питної води. Однак вода для фармацевтичних цілей повинна відповідати особливим вимогам, які обумовлені її широким використанням у виробництві лікарських засобів, а також на

різних стадіях процесу: для отримання пари, миття та закупорювання тари, санітарної обробки, використання в стерилізаторах, у проведенні аналізів.

Багатогранність сфер використання води визначає існування різних критеріїв якості і, відповідно, застосування різних методів її очищення.

В залежності від того з якою метою використовується вода до її якості застосовуються різні вимоги. Вимоги до якості води залежать від її призначення і встановлені у фармакопейних монографіях [1-6].

Фармацевтичні препарати, що застосовуються перорально або вводяться в кров, повинні бути стерильними та повністю безпечними в плані мікробіології. Тому до очищення води для виробництва медикаментів висуваються дуже високі вимоги. Виробництво та контроль якості води, що використовують при виробництві лікарських засобів, входять до сфери дії належної виробничої практики (GMP) [7,8].

Слід також зазначити, що сфера застосування води залежить не тільки від її якості, але й від способу виготовлення. Особливо жорстко регламентується якість води у високотехнологічних виробництвах. Так, у фармацевтичній промисловості встановлюються норми до води двох класів чистоти: води очищеної та води для ін'єкцій.

Мета роботи – проаналізувати процеси підготовки води для виробництва ін'єкційних форм лікарських засобів та виявити шляхи вдосконалення процесу підготовки води з цілю оптимізації виробництва.

Для досягнення даної мети, необхідно вирішення наступних завдань:

- вивчити теоретичні основи до виробництва води для ін'єкційних форм лікарських засобів;
- проаналізувати способи та технологічні схеми отримання очищеної води для ін'єкцій;
- виробити пропозиції для покращення і прискорення процесу отримання води для ін'єкційних форм ліків.

Об'єктом дослідження є система підготовки води для виробництва ін'єкційних форм лікарських засобів.

Предметом дослідження є технологічний процес підготовки води для виготовлення ін'єкційних форм ліків.

Методи дослідження: загальнонаукові (аналіз та узагальнення даних наукової літератури); математичні (планування та вироблення рекомендацій з покращення якості виробництва води для ін'єкцій, аналіз можливостей застосування).

Наукова новизна отриманих результатів: за результатами роботи вироблено рекомендації по удосконаленню та прискоренню процесів отримання води для отримання ін'єкційних форм лікарських засобів.

Практичне значення отриманих результатів: у роботі зібрано матеріал стосовно способів отримання води для ін'єкційних форм ліків та проаналізовано технологічні схеми виробництва води для ін'єкцій, що має наукове значення та може бути використане у фармакологічній практиці.

РОЗДІЛ 1

ВИМОГИ ДО ОЧИЩЕНОЇ ВОДИ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

1.1. Нормативно-правові документи, що регламентують контроль якості очищеної води для ін'єкцій в Україні

Виробництво води для ін'єкцій регламентують такі нормативно-правові документи:

- Державна фармакопея України (ДФУ) — є правовим документом, який містить загальні вимоги до ліків та також методики контролю їх якості. ДФУ має законодавчий характер. Вимоги, що висуваються нею до ліків, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України, що виготовляють, зберігають та контролюють ЛП, незалежно від їх форми власності.
- Закон України про лікарські засоби, введений в дію Постановою ВР № 124/96-ВР від 04.04.96, ВВР, 1996, № 22, ст. 87 зі змінами, яким обумовлюються: створення лікарських засобів, зокрема «in bulk», умови виготовлення лікарських засобів та проведення державного контролю за якістю лікарських засобів.
- Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках, затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.10.2012 № 812, Зареєстровано в Міністерстві юстиції України 2 листопада 2012 р. за № 1846/22158, розділ III.

Згідно з Правилами, п 3.1.2. вода для ін'єкцій - це вода, яка використовується як розчинник для виготовлення лікарських засобів парентерального застосування (вода для ін'єкцій «in bulk»), для розчинення чи розведення лікарських речовин або засобів для внутрішнього застосування перед використанням (вода для ін'єкцій стерильна). Її отримують із води питної або очищеної відповідно до вимог ДФУ. Вода для ін'єкцій, що використовується для виробництва парентеральних лікарських засобів, які надалі підлягають термічній стерилізації, повинна відповідати вимогам ДФУ «Вода для ін'єкцій» «in bulk». У п. 3.1.5. зазначено, що вода для ін'єкцій,

призначена для виробництва парентеральних, офтальмологічних лікарських засобів, лікарських засобів для немовлят та дітей до року, що підлягають подальшій термічній стерилізації, повинна перевірятися за показниками «Випробування на чистоту» відповідно до «Вода для ін'єкцій «in bulk» із періодичністю встановленою для конкретної аптеки. Умови перевірки води для ін'єкцій стерильної, яка використовується для виробництва стерильних лікарських засобів, що не підлягають подальшій термічній стерилізації, відповідно до п. 3.1.6. перевіряється за показниками «Випробування на чистоту» відповідно до ДФУ «Вода для ін'єкцій стерильна», крім показників «Сухий залишок», «Стерильність», «Бактеріальні ендотоксини». Пунктом 3.1.9. обумовлено, що контроль якості води очищеної та води для ін'єкцій за показниками «Випробування на чистоту» відповідно до ДФУ «Вода очищена» та «Вода для ін'єкцій» проводиться один раз на квартал спеціальними лабораторіями.

- Настанова «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації», СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013. Ця настанова є прийнятим нормативним документом зі змінами Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency) «Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use», London, May 2002 («Настанова щодо якості води для застосування у фармації», Лондон, 21 травня 2002) Вона має три додатки: «Вода для ін'єкцій», «Вода високоочищена» та «Вода очищена». Організація, відповідальна за цю настанову, – Міністерство охорони здоров'я України. Настанова містить положення, що відповідають чинному законодавству [9, 10].

- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». У розділі 4.30 зазначається, що вода яку використовують у виробництві АФІ, повинна відповідати передбачуваному призначенню. При цьому слід зважати на рекомендації Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації». Для зручності користування додатково до цієї настанови введені три додатки, що відповідають монографіям Державної Фармакопеї України «Вода для ін'єкцій», «Вода високоочищена» та «Вода очищена» гармонізовані з відповідними монографіями Європейської Фармакопеї («Water for Injections», «Water,

Highly Purified» та «Water, Purified») Ця настанова установлює положення (рекомендації) щодо якості води для застосування у фармації [11].

- Постанова Кабінету міністрів України «Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів», від 3 лютого 2010 р. N 260, із змінами і доповненнями, внесеними постановами Кабінету Міністрів України, від 4 жовтня 2010 року № 902, від 16 листопада 2011 року N 1171, яка визначає порядок здійснення державного контролю якості лікарських засобів та порядок відбору зразків лікарських засобів для лабораторного аналізу під час здійснення державного контролю якості таких засобів.
- Інструкція по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем, затверджену наказом Міністерства охорони здоров'я України від 7 вересня 1993 р. N 197. В ній зазначені правила приготування та наведені приклади окремих рецептів рідких лікарських засобів, зокрема з використанням води очищеної. В ній викладені основні вимоги до технології лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем, які забезпечують їх якість відповідно до вимог Державної фармакопеї та інших нормативно-технічних документів.
- Державні санітарні норми та правила «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною», затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.05.2010 N 400, якими встановлено вимоги до безпечності та якості питної води, призначеної для споживання людиною, а також правила виробничого контролю та державного санітарно-епідеміологічного нагляду у сфері питного водопостачання населення.

Серед нормативних документів, що регламентують виробництво та контроль за якістю води за кордоном і використовуються для виробництва у фармакопеї є:

- «Основний фармацевтичний технічний посібник, том 4: Посібник по воді та чистому пару» *ISPE «Baseline Pharmaceutical Engineering Guide for New Facilities, Vol. 4: Water and Steam Guide»* (2000) – Міжнародна спільнота з питань фармакоепідеміології. У посібнику викладені питання гігієни аптечних закладів з урахуванням останніх досягнень гігієнічної науки і практики і нормативної документації фармацевтичної галузі.

- European Pharmacopoeia 6.0. Edition – Европейська фармакопея 6-е видання. Простежується взаємний зв'язок з вимогами нормативного документу:

«EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії») містить вимоги до виготовлення та до реєстраційних документів стосовно виготовлення води для ін'єкцій.

- «Проектні концепції для валідації системи води для ін'єкцій» (*Design Concepts for the Validation of Water for Injection System, 1983*).

- *World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 929, 2005 «WHO Good Manufacturing Practices: Water for pharmaceutical use»* – Всесвітня організація охорони здоров'я, належна виробнича практика: Вода для фармацевтичних цілей.

- *European Medicines Evaluation Agency «Note for guidance on the quality of water for pharmaceutical use.»*, London, 2002 – Європейське Агентство з оцінки медикаментів «Нотатки для посібника з якості води для фармацевтичних цілей».

Вимоги зазначені у документах Державної фармакопеї України та Європейської Фармакопеї містять вимоги до таких категорій води:

- Вода для ін'єкцій (*Water for Injections*)
- Вода очищена (*Purified Water*)
- Вода високоочищена (*Highly Purified Water*)

Основним завданням вище зазначених документів є надання настанов та рекомендацій для фармацевтичних підприємств щодо застосування ними різних категорій води при виробництві активних фармацевтичних інгредієнтів, а також лікарських засобів для людей.

1.2. Категорії якості води, що використовуються на фармацевтичних підприємствах

Враховуючи те, що вода на сучасному фармацевтичному підприємстві використовується на всіх стадіях виробництва (миття приміщень та обладнання,

санітарно-гігієнічні цілі, приготування аналітичних розчинів, використання в якості теплоносія та холодоагенту) її якість має велике значення [11].

Для виготовлення різних ЛЗ потрібна різна якість води. Зокрема для парентеральних препаратів необхідна очищена або високоочищена вода, присутність будь яких домішок, мікроорганізмів та ендотоксинів у якій не допускається. Тоді як для препаратів місцевого та перорального використання може застосовуватися вода, відсутність пірогенів у якій є не обов'язковою.

У приготуванні ЛЗ вода є компонентом самого продукту, сировини, а також компонентом миючого агенту для тари та обладнання. Вода для ін'єкцій застосовується для кінцевого ополіскування посуду та обладнання перед стерилізацією та при приготуванні лікарських форм як розчинник ін'єкційних та інфузійних препаратів. Як описано та визначено у фармакопеях, фармакопейною градацією води є вода для фармацевтичного використання (WPU).

Вимоги щодо використання води різних категорій у виготовленні та виробництві ліків, а також на різних етапах допоміжних процесів визначаються ліцензійними органами. Вибір категорій води повинен враховувати властивості та сферу застосування напівпродукту або готового продукту.

Відповідно до вимог нормативних Міжнародних (ВООЗ), Європейських та Державних документів у фармакопеї виділяють такі категорії якості води:

- Вода питна, повинна відповідати «Гігієнічним вимогам до води питної, призначеної для споживання людиною» (ДСанПіН 2.2.4-171-10). Вона використовується для миття некласифікованих приміщень, обладнання, що знаходиться в некласифікованих приміщеннях, для первинного миття обладнання, що знаходиться у безпосередньому контакті з продуктом, для приготування їжі та санітарно-гігієнічних потреб персоналу. Питна вода може не відповідати вимогам фармакопейних монографій, але повинна відповідати вимогам, які встановлюються уповноваженими органами влади. Вода придатна для пиття може бути використана в хімічному синтезі та на ранніх стадіях очищення фармацевтичного виробничого обладнання. Вода питна є вихідним ресурсом для фармакопейних видів вод [9,11].

- Вода для діалізу (ангро та в упаковці). Цю воду отримують з придатної для пиття води за допомогою дистиляції, зворотного осмосу, іонного обміну або будь-яким іншим методом. Питна вода спочатку пом'якшується для видалення мінералів природного походження, потім надходить на вугільну фільтрацію для очищення від доданого хлору та хлорамінів. На етапі зворотного осмосу вода пропускається через мембрану. Перед використанням для виготовлення діалізату вона може додатково пройти етап деіонізації. Умови її отримання, транспортування та зберігання розроблені так, щоб мінімізувати ризик хімічних та мікробних забруднень.
- Вода очищена, це вода для виготовлення лікарських препаратів, при виробництві яких до води не висувають вимоги щодо стерильності та/або апірогенності. Після проходження випробування на ендотоксини, вона може бути використана у виробництві розчинів для діалізу. Очищену воду отримують за допомогою дистиляції, іонного обміну або іншим способом з води, яка відповідає вимогам затверджених компетентним уповноваженим органом нормативних документів стосовно якості води, призначеної для споживання людиною. Воду очищену застосовують для остаточного ополіскування посуду та обладнання, для виробництва препаратів зовнішнього застосування, на перших стадіях виробництва ін'єкційних та інфузійних препаратів (підготовка обладнання та ампул для ліків) [9].
- Вода високоочищена, призначена для отримання лікарських препаратів, що вимагають високої біологічної якості, крім випадків, коли використовується вода для ін'єкцій. Її отримують з води, яка відповідає вимогам, що затверджені компетентними уповноваженими органами, нормативних документів, які стосуються якості води, що призначена для вживання людиною. Серед методів, які використовують для отримання високоочищеної води: подвійний зворотний осмос у поєднанні з іншими підходящими технологіями, такими як ультрафільтрація та деіонізація. Вода високоочищена має ті ж самі стандарти якості, що і ВДІ, але методи її виробництва є менш надійними, ніж метод дистиляції, тому вона вважається непридатною для використання в якості води для ін'єкцій [9,10,11].
- Вода для ін'єкцій, використовується для виготовлення ліків парентерального введення, як носій (вода для ін'єкцій «in bulk») та для розведення субстанцій чи

препаратів для парентерального введення перед застосуванням (вода для ін'єкцій стерильна). У виробництві і під час контролю хімічної чистоти води для ін'єкцій виділяють декілька основних проблем. Це стосується забезпечення стабільної мікробіологічної якості пов'язаної з видаленням бактерій та бактеріальних ендотоксинів. Єдиним валідованим методом для одержання води для ін'єкцій на сьогоднішній день залишається дистиляція води. Воду для ін'єкцій «in bulk» виробляють з води, яка відповідає всім нормативно-правовим документам стосовно якості води, або з води очищеної шляхом дистиляції у апараті. Важливим є те, що цей апарат повинен бути оснащений ефективним пристроєм для запобігання захвату крапель. Всі деталі, які торкаються води повинні виготовлятися або ж з нейтрального скла, або кварцу чи підходящого металу. Особливо важливим є коректне технічне обслуговування апарату. Крім витримування випробування водою для ін'єкцій вимог для води очищеної, вона повинна відповідати додатковим вимогам щодо бактеріальних ендотоксинів (не більше 0,25 МО у 1 мл), питомої електропровідності та вмісту загального органічного вуглецю [9,10,11].

У таблиці 1.1 наведені приклади використання різних категорій води з урахуванням природи, призначення готової продукції та стадії, на якій використовується вода [9].

У таблиці 1.2 наведено приклади використання різних категорій води для виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) в залежності від стадії виробництва.

Використання різних категорій води на заключних етапах фармакологічного виробництва наведено у таблиці 1.3.

Категорії води та їх застосування у фармації

Категорія лікарських засобів	Прийнятна якість води
Стерильні лікарські засоби	
Парентеральні	Вода для ін'єкцій
Очні	Вода очищена
Розчин для гемофільтрації та розчин для гемодіафільтрації	Вода для ін'єкцій
Розчин для перитонеального діалізу	Вода для ін'єкцій
Розчин для зрошення	Вода для ін'єкцій
Вушні/назальні препарати	Вода очищена
Нашкірні препарати	Вода очищена
Нестерильні лікарські засоби	
Препарати для орального застосування	Вода очищена
Розчин для розпилення ¹	Вода очищена
Назальні/вушні препарати	Вода очищена
Нашкірні препарати	Вода очищена
Ректальні/вагінальні препарати	Вода очищена
Процес виробництва ліків	
Гранулювання	Вода очищена
Нанесення покриття на таблетки	Вода очищена
Вода, використовувана у складі перед нестерильною ліофілізацією	Вода очищена
Вода, використовувана у складі перед стерильною ліофілізацією	Вода для ін'єкцій
Примітка 1. Розчини для розпилення (при деяких захворюваннях, наприклад кістозному фіброзі, до ліків, що вводять розпиленням, висувають вимоги стерильності та відсутності пірогенів. В таких випадках застосовують воду для ін'єкцій або стерилізовану воду високоочищену).	

Вода, для виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ)

Тип виробництва	Вимоги до продукції	Мінімальна прийнята якість води
Синтез усієї проміжної продукції для АФІ до заключних стадій виділення та очищення	Вимога щодо стерильності та апірогенності АФІ чи лікарського засобу, в якому він буде використаний відсутня	Вода питна ¹
Середовища для ферментації		Вода питна ¹
Екстракція з рослин		Вода питна ²
Заклучне виділення та очищення		Вода питна ¹
Заклучне виділення та очищення	Сам АФІ не є стерильним, але використовується у складі стерильного засобу, який не являється парентеральним препаратом	Вода очищена
Заклучне виділення та очищення	Активний фізіологічний інгредієнт є стерильним, але не призначений для парентерального введення	Вода очищена
Заклучне виділення та очищення	АФІ не є стерильним, але входить до складу стерильного парентерального препарату	Вода очищена з межею вмісту ендотоксинів 0,25 ЕО/мл; контроль специфічних мікроорганізмів
Заклучне виділення та очищення	АФІ є стерильним та апірогенним	Вода для ін'єкцій
Примітка 1. Вода питна якщо є вимоги до більшої технічної чистоти слід використовувати воду очищену.		
Примітка 2. Вода питна замовник повинен довести свою вимогу до змін в якості води, зокрема, її мінерального складу, які не впливатимуть на склад екстракту.		

Вода, що використовується для очищення чи промивання

Очищення/промивання обладнання, контейнерів, закупорювальних засобів	Тип продукції	Мінімальна прийнятна якість води
Початкове промивання	Проміжна продукція та АФІ	Вода питна
Заключне промивання	АФІ	Використовується вода такої самої якості як при виробництві АФІ
Початкове промивання обладнання (включаючи СІР), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Нестерильні лікарські засоби	Вода питна
Початкове промивання ¹ обладнання (включаючи СІР), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Стерильна продукція	
Заклучне промивання обладнання (включаючи СІР), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Нестерильні лікарські засоби	Вода очищена або вода такої самої якості як використовується при виробництві лікарського засобу, або вода більш високої якості ніж вода очищена
Заклучне промивання ¹ обладнання (включаючи СІР), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Стерильна продукція, не призначена для парентерального введення	
Заклучне промивання ² обладнання (включаючи СІР), контейнерів та закупорювальних засобів, якщо необхідно	Стерильні парентеральні засоби	Вода для ін'єкцій ³
<p>Примітка 1. Для деяких контейнерів (для очних крапель не потрібне початкове промивання) або за умови видування «видування-дозуваннягерметизації», промивання проводити не можна.</p> <p>Примітка 2. Якщо обладнання після промивання сушать 70 % спиртом, спирт слід розводити водою тієї самої якості, що й якість води, використовуваної для заключного промивання.</p> <p>Примітка 3. За умови подальшого видалення пірогенів, припустиме використання води високоочищеної, якщо буде надано відповідне обґрунтування та наявності даних з валідації.</p>		

1.3. Характеристика води для виробництва ін'єкційних форм лікарських засобів

Вода для ін'єкцій, (лат. *Aqua ad iniectabilia*), H₂O, її молекулярна маса - 18,02. Відноситься до фармакологічної групи розчинників та засобів розведення.

Вода для ін'єкцій у фармакології застосовується як розчинник при приготуванні лікарських препаратів парентерального застосування (вода для ін'єкцій «in bulk») або, як вода для ін'єкцій стерильна, для підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення, у способі застосування яких передбачене її застосування.

За органолептичними показниками – це прозора, безбарвна рідина, без запаху та смаку. Згідно з ДФУ вода для ін'єкцій є хімічно неактивною, не проявляє фармакологічної або хімічної взаємодії з лікарськими та діагностичними засобами, призначеними для парентерального введення, та повинна відповідати вимогам, що висуваються до води дистильованої, й бути апірогенною. Тобто не має містити речовин, що після потрапляння в організм можуть викликати підвищення температури чи інші небажані реакції [12].

Воду для ін'єкцій «in bulk» отримують із води питної або дистильованої за визначеними методиками та процедурами при регулярному контролі її питомої електропровідності та мікробіологічної чистоти в процесі виробництва.

Одержання води для ін'єкцій повинно здійснюватися в асептичних приміщеннях, з категоричною заборонаю проводити інші роботи, не пов'язані з процесами дистиляції, перегонки питної або знесоленої води. Для її отримання використовують термокомпресійні аквадистилятори або установки зворотного осмосу, складові частини яких, що контактують із водою, виготовлені з нейтрального скла, кварцу або підхожого металу [12].

Великою проблемою при одержанні ін'єкційної води є забруднення дистилату пірогенними речовинами, що відбувається шляхом перенесення дрібних крапель води або винесення їх потоком пари в конденсатор. Тому обладнання повинно мати

пристрої для запобігання захопленню крапель, а також належне утримування й технічне обслуговування обладнання.

Показники якості води для ін'єкцій наведені у таблиці 1.4.

Таблиця 1.4

Показники якості води для ін'єкцій за ФС-2619-97 та ФС-2620-97

Показники	Одиниці вимірювання	Вода для ін'єкцій
Органолептичні показники	—	Безбарвна прозора рідина без запаху і смаку
pH	—	5,0-7,0
Сухий залишок	%	< 0,001
Відновлювальні речовини	—	По ФС-219-97
CO ₂	—	По ФС-2619-97
Нітрат і нітрити	мг/мл	< 0,0002
NH ₃	мг/мл	< 0,0002
Хлориди	мг/мл	< 0,0001
Сульфати	мг/мл	< 0,003
Кальцій	мг/мл	< 0,0035
Важкі метали	мг/мл	< 0,0005
Мікроорганізми	КУО/мл	< 100 за відсутності бактерій родини Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa
Пірогенність	—	не пірогенна

У таблиці 1.5 наведені показники якості води для ін'єкцій за різними системами якості, включаючи Українські та Європейські фармакопейні статті.

Таблиця 1.5

Вимоги до води для ін'єкцій по різним системам якості

Показники якості води	САР	ASTM	ISO 3696	Європейська Фармакопея, USP (XXII)	Фармакопейні статті України
Опір, MW/см	0,1	0,25	0,25	—	—
Силікати, мг/л	1,0	0,5	<1,0	—	—
Важкі метали, мг/л	0,01	—	—	0,1	+
Відновлення $KmnO_4$, хв.	60	10	—	—	—
Натрій, мг/л	0,1	0,01	—	—	—
Аміак, мг/л	0,1	—	—	0,1	0,2
Бактерії, КУО./мл	—	10	—	—	100
pH	5.0-8,0	—	—	5,0-7.0	5,0-6,8
Двоокис вуглецю, мг/л	3	—	—	5,0	—
ТОС, мкг/л	—	200	400	—	—
Поглинання 254нм, AU	—	—	—	—	—
Сухий залишок, мг/л	—	—	<2,0	10,0	10,0
Хлориди, мг/л	—	0,01	—	0,5	+
Сульфати, мг/л	—	—	—	1,0	+
Кальцій, мг/л	—	—	—	1,0	+
Ендотоксини, ед/мл	—	—	—	0,25	—
Нітрати і нітрити	—	—	—	—	+

У більшості випадків вимоги до води для ін'єкцій за ФС-2620-97 співпадають з вимогами до аналогічної води в Фармакопеї США (USP XXIII, 1995) і Європейській Фармакопеї (EP, 2, 1990 pp.). Співпадають показники за сухим залишком, сульфатами, відновлювальними речовинами. По хлоридам і аміаку вимоги дуже близькі, по рН вимоги співпадають у вітчизняної ФС і USP, в EP замість рН оцінюється кислотність і лужність. У обох фармакопеях, USP та ФС, збільшений доступ до сухого залишку. Крім того, вода оцінюється по пірогенності або за вмістом ендотоксинів.

Під час виробництва ВДІ та її зберігання контролюють і відстежують загальну кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів. Існує відповідна попереджувальна межа і межа, яка вимагає вживання заходів (10 життєздатних аеробних мікроорганізмів у 100 мл). Якщо є потреба можуть бути встановлені більш жорсткі попереджувальні межі. Крім того, ВДІ «in bulk» має витримувати випробування на нітрати — не більше 0,00002% (0,2 мм рт. ст.), важкі метали — не більше 0,00001% (0,1 мм рт. ст.) та бактеріальні ендотоксини — менше 0,25 МО/мл. ВДІ «in bulk» зберігають і використовують в умовах, що дозволяють запобігти росту мікроорганізмів й уникнути будь-яких інших забруднень [13].

Термін зберігання в асептичних умовах — 24 год. Розфасована у відповідні контейнери, закупорена і стерилізована нагріванням, з проведенням випробування на ендотоксини вода для ін'єкцій «in bulk» отримала назву «Вода для ін'єкцій стерильна».

Термін її зберігання – 4 роки, при температурі не вище 30°C. Вона не містить жодних додаткових речовин, прозора і безбарвна, відповідає вимогам ДФУ на стерильність. Кожний контейнер містить її достатню кількість, щоб забезпечити можливість витягування номінального об'єму. ВДІ використовують як розчинник, у складі парентеральних та очних ЛП, розчинів для іригацій та інгаляцій.

Контейнери (ампули) з водою для ін'єкцій маркуються і пакуються у коробки чи блістери з відповідним маркуванням «Вода для ін'єкцій»:

- по 2мл в ампулах (10 або 100 ампул у пачці чи по 5 ампул у блістері, і у пачці 2 блістери), як зображено на рис. 1.1 ;

- по 5мл в ампулах (10 або 100 ампул у пачці);
- по 10мл в ампулах (5, 10 чи 100 ампул у пачці)



Рис 1.1. Коробка з маркуванням «Вода для ін'єкцій»

1.4. Висновки до розділу

Визначили види води, які використовуються у виробництві ліків як розчинник:

- Вода очищена
- Вода для ін'єкцій
- Вода для ін'єкцій стерильну

З'ясували, що вода для ін'єкцій має бути максимально хімічно очищеною, не повинна містити механічних домішок, апірогенною та стерильною. Значення рН води для ін'єкцій - 5,0–6,8.

До основних показників, які контролюються під час виробництва ВДІ відносять: наявність відновних речовин, нітратів, вугільного ангідриду, хлоридів, кальцію та важких металів.

Вивчили способи очищеної води та води для ін'єкцій: спосіб дистиляції іонний обмін, спосіб електролізу та зворотний осмос. Визначили, що особливо чисту воду (стерильну) отримують методом мембранного розподілу використовуючи високопродуктивні колонні препарати та термокомперсійні дистилятори.

Фармакологічні підприємства у виробництві води для ін'єкцій керуються нормативно-правовими документами Державної фармакопеї України та Європейської фармакопеї.

Вода для ін'єкцій використовується у виробництві парентеральних лікарських засобів, імунобіологічних, бактерійних препаратів та різних ін'єкційних розчинів.

РОЗДІЛ 2

СПОСОБИ ТА ТЕХНОЛОГІЧНІ СХЕМИ ОТРИМАННЯ ВОДИ ДЛЯ ВИРОБНИЦТВА ІН'ЄКЦІЙНИХ ФОРМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

2.1. Технологічні схеми отримання води для ін'єкцій

Одним з основних елементів забезпечення якості стерильної продукції є її виробництво відповідно до правил Належної виробничої практики (GMP). Принципи стерильності та інші важливі вимоги реалізуються в ході технологічного процесу виробництва води для ін'єкцій з метою звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенними речовинами.

Технологія виробництва води для ін'єкцій є складним багатостадійним процесом, що включає як основні, так і допоміжні роботи.

Виробничий процес, як правило, починається з допоміжних робіт, які включають наступні операції:

- санітарна підготовка виробничих приміщень та вентиляційного повітря, підготовка технологічного устаткування включає конструкцію, установку і розташування обладнання, його технічне обслуговування; при порушенні рівня чистоти під час проведення технічного обслуговування або ремонту обладнання, що знаходиться в чистій зоні, перед поновленням виробництва виконується відповідне очищення, дезінфекція або стерилізація цього обладнання (зони); приготування, зберігання і розподіл води для ін'єкцій виконується так, щоб виключити зростання мікроорганізмів, наприклад за рахунок постійної циркуляції води при температурі вище плюс 70°C;
- підготовка спецодягу, який повинен відповідати технологічному процесу і типу зони, його треба носити так, щоб забезпечити захист продукції від забруднень;
- підготовка персоналу - весь персонал, який працює у спеціальних зонах з виробництва води для ін'єкцій, повинен пройти систематичне навчання з питань

виробництва стерильних лікарських засобів, включаючи гігієну і основи мікробіології. Необхідно дотримувати вимоги до особистої гігієни і чистоти

- підготовка фільтрів для захисту розчину від контакту з повітрям, затримування дуже дрібних частинок і мікроорганізмів, при цьому не змінюючи фізико-хімічного складу і властивостей фільтрату, не взаємодіючи з лікарськими, допоміжними речовинами і розчинником. Підготовка фільтра здійснюється подачею води очищеної у випускний патрубок протягом 1,5 годин.
- підготовка ампул, яка включає їх отримання із стеклодроту.

Далі здійснюється підготовка сировини. У виборі способів і технологічних схем одержання води придатної до використання у фармації враховують якість вихідної води і та керуються вимогами, які висуваються відповідними фармакопейними статтями, ДФУ або Фармакопеями вимоги яких визнаються чинними на території України. До таких фармакопей відноситься Фармакопея США (USP XXIII, 1995) і Європейська Фармакопея (EP, 2, 1990 pp.).

Як правило на фармакологічних підприємствах воду для ін'єкцій виробляють не як лікарський засіб, а у формі «in bulk».

Воду для ін'єкцій одержують із води питної або води очищеної відповідно до вимог ДФУ. Вода для ін'єкцій, що використовується для виготовлення парентеральних ЛЗ, які в подальшому підлягають термічній стерилізації, повинна відповідати вимогам монографії ДФУ.

Для отримання води для ін'єкцій частіше всього застосовують послідовні багатоступінчасті схеми. Вибір конкретної схеми обумовлений результатами аналізу вихідної води і наявного устаткування. Отримана вода для ін'єкцій повинна відповідати вимогам чинних нормативних документів.

Схеми отримання будь якого типу води, а також будь-які зміни у ній мають пройти валідацію.

Нижче наведена загальна схема етапів підготовки та отримання води для ін'єкцій (див. рис 2.2).

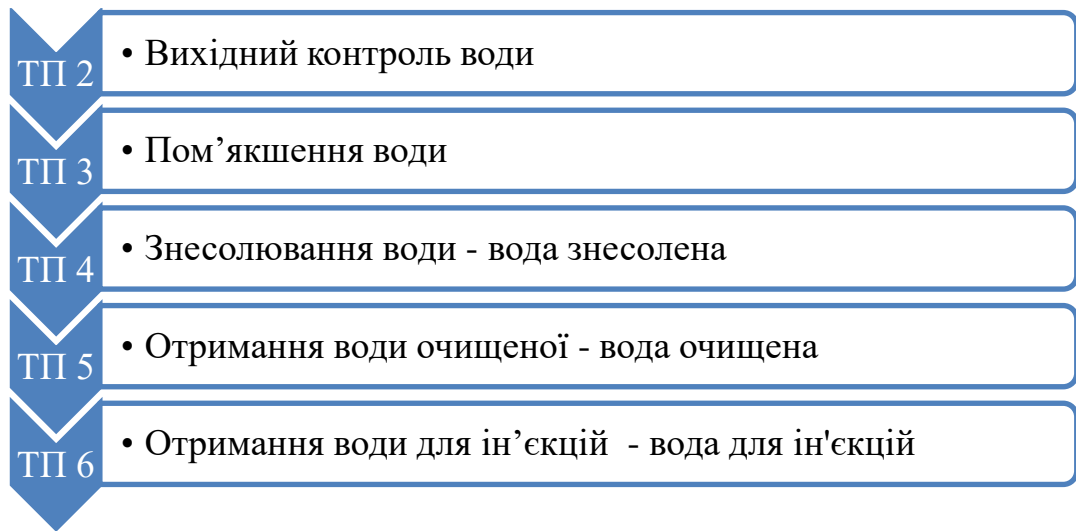


Рис 2.1 Узагальнена технологічна схема очистки води

Основою для виробництва води фармакопейної якості є вода питна або очищена, як правило, попередньо підготовлена різними способами.

На першому етапі виробництва води для ін'єкції проводять вихідний контроль якості питної води.

На підставі результатів проведеного контролю обирають спосіб подальшої підготовки води (вибір технологічної схеми).

Серед показників, які контролюються на першому етапі виробництва є твердість (жорсткість), що викликає накип при (дистиляції) перегонці (вся апаратура, яка використовується на наступних стадіях, висуває жорсткі вимоги до твердості води). Жорсткою є вода що містить багато солей кальцію і магнію. Жорсткість води виражається в міліграм-еквівалентах (мг-екв) кальцію і магнію, що містяться в 1 л води. Воду класифікують по жорсткості:

- дуже м'яка – 0 – 1,5 мг-екв/л;
- м'яка – 1,5 – 3 мг-екв/л;
- середня – 2 – 6 мг-екв/л;
- дуже жорстка – більше за 10 мг-екв/л.

При перевищення допустимих параметрів, можливий вихід всього обладнання з ладу. Визначені допустимі показники твердості (жорсткості) визначаються типом обладнання, яке використовується на наступних стадіях очищення.

На другому етапі відбувається пом'якшення води. Утворені гідрокарбонати кальцію і магнію при нагріванні розпадаються на вуглекислоту та нерозчинні карбонати Ca і Mg.

В утворенні накипу беруть участь мінеральні солі, розчинені органічні речовини, силікати, механічні домішки, кремнезем, глинозем, гідрокарбонати заліза та інші речовини, які перед перегонкою необхідно обов'язково видалити, що і називають пом'якшенням води.

Пом'якшення води проводиться двома основними способами: осадженням і іонним обміном.

- Осадження – це процес видалення з води іонів кальцію і магнію переведенням їх в малорозчинні з'єднання шляхом додавання до води необхідних кількостей розчинів $\text{Ca}(\text{OH})_2$, NaOH , Na_2CO_3 кристалічного та інше. Після декількох годин взаємодії накипу з вищезазначеними речовинами утворюються осади, які потім видаляються відстоюванням або фільтруванням. Для фільтрування використовують пісочні фільтри.
- Іонний обмін – процес обміну між катіонами кальцію і магнію та катіонами натрію або водню, що містяться в практично нерозчинному у воді матеріалі – катіоніти.

Вода, пропущена через катіонітові фільтри, міститиме тільки добре розчинні натрієві солі або мінеральні кислоти, які нездатні до утворення накипу в апаратах для дистиляції.

У даного способу є ряд переваг перед осадженням:

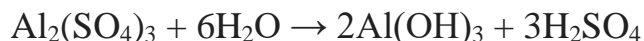
- більш якісне усунення жорсткості води;
- проста конструкція і просте обслуговування апаратури;
- низька вартість водопідготовки;
- можливість одночасного видалення органічних речовин.

Недоліками є збільшення лужності і кількості деяких солей в пом'якшеній воді.

Коагуляція колоїдних домішок. Колоїдну фракцію забруднень видаляють після попереднього укрупнення зважених частинок. Для руйнування колоїдної системи нейтралізують електричний заряд частинок. Частинки позбавлені заряду під впливом

сил взаємного тяжіння з'єднуються. Як електроліти використовують сульфат алюмінію або алюмокалієві квасці.

При введенні в оброблювану воду сульфату алюмінію відбувається дисоціація його молекул. Процес коагуляції передають такі рівняння реакцій:



На процес коагуляції істотно впливають такі фактори:

- Правильний вибір дози коагулянту;
- Концентрація водневих іонів у воді;
- Лужність води;
- Температура води;
- Умови перемішування;
- Швидкість змішання коагулянту з водою;
- Вміст у воді природних суспензій.

Для очищення води від аміаку, головним джерелом якого в природних водах є білкові сполуки, перед перегонкою в воду також додають квасці (5 частин на 10 л води). Взаємодіючи з аміаком, вони утворюють нелеткий сульфат амонію. При цьому виділяється хлористоводнева кислота. Для її зв'язування перед початком перегонки додають кристалічний двозаміщений фосфат натрію (3,5 частини на 10л води).

Концентрація хімічних речовин, що зустрічаються в природних водах або що додаються до води в процесі її обробки, не повинна перевищувати існуючих нормативів.

Третій етап - знесолювання (демініралізація) води (звільнення від присутності небажаних катіонів і аніонів). Продовжує роботи по видаленню мінеральних забруднень після пом'якшення води.

Четвертий етап – отримання води очищеної. Для її отримання може бути використано три схеми:

Схема перша включає такі процеси: груба фільтрація, пом'якшення, фільтрація через вугільний фільтр, дистиляція. Ця схема потребує великих фінансових витрат,

зокрема на енергоносії. Вигідною вона може бути за умови наявності на підприємстві вільного дистилятора і достатньої кількості промислової пари.

Схема друга включає такі процеси: фільтрація через вугільний фільтр, деіонізація, груба фільтрація, пом'якшення. Вона потребує найменших капіталовкладень. Невеликі витрати енергоносіїв. Однак має проблеми в експлуатації. Часто виникають труднощі пов'язані з регенерацією іонообмінників кислотами та лугами.

Схема третя включає наступні процеси: підігрів та термостатування, груба фільтрація, пом'якшення, фільтрація через вугільний фільтр, фільтрація через фільтр з діаметром отворів 3 мкм, зворотний осмос. Вона є найбільш оптимальною. Має невеликі експлуатаційні витрати, не вимагає великих капіталовкладень та частієї регенерації устаткування.

Очищена вода є основою для виробництва води для ін'єкції.

П'ятий етап виробництво води для ін'єкцій, у якому виділяють три схеми:

Схема 1 полягає лише в процесі – дистиляції. Ця схема є найкращою. Дистиляція як метод отримання води для ін'єкцій рекомендована всіма міжнародними організаціями, які виробляють лікарські засоби.

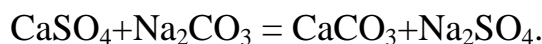
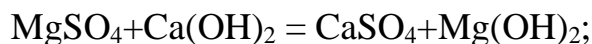
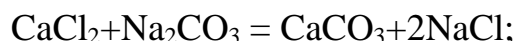
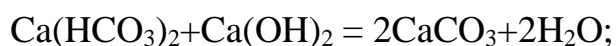
Схема 2 включає процес зворотного осмосу. Поєднуючи першу та другу схеми для отримання очищеної води, можна отримати систему отримання води для ін'єкцій із водогінної води. Цей процес реалізується у використанні двоступінчастої установки зворотного осмосу. Одержання води для ін'єкцій за цією схемою вимагає великих капітальних витрат, крім того, довготривалість обробки води та високі вимоги до мембран і великі відходи води.

Схема 3 являє собою комплекс процесів: деіонізація, фільтрація через фільтр з діаметром отворів 0,22 мкм.

Вода, яка може стати основою для схеми 3 повинна пройти: грубу фільтрацію через фільтри з піщаним набиванням і пом'якшення

В промисловому виробництві для усунення жорсткості води використовують:

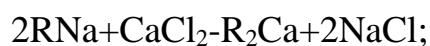
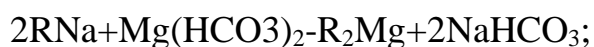
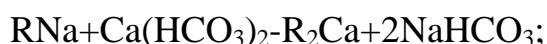
1. Содово-вапняний спосіб, суть якого полягає в проведенні наступних основних рівнянь реакцій:



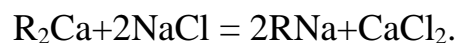
До переваг содово-вапняного методу відносять те, що, по-перше відходами процесу пом'якшення води є шлами, що легко утилізуються в господарстві по-друге паралельно з пом'якшенням відбувається глибоке очищення води від багатьох органічних і мінеральних грубодисперсних домішок.

До недоліків можна віднести громіздкість виробництва і недостатньо глибоке видалення солей жорсткості. Залишкової вміст їх у пом'якшеній воді, як правило, не буває меншим за 0,5 мг-екв/л. Приблизно такої ж концентрації досягає і гідратна лужність води.

2. Іонообмінний спосіб:

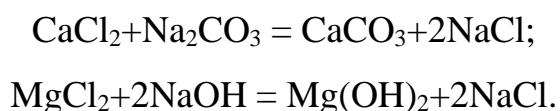


Регенерація катіоніта, відбувається пропусканням через шар сорбенту 6-10% розчину NaCl з подальшим відмиванням водою:



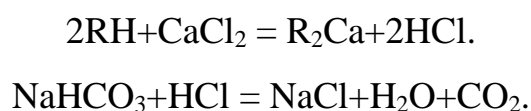
Для процесу регенерації потрібно витрата кухонної солі, яка перевищує стехіометричну в 3-5 раз.

Сьогодні заборонене скидання у водотоки стічних вод, мінералізація яких перевищує 1 г/л. Це виключає застосування іонообмінного методу пом'якшення води в його первинному варіанті. Виходом із становища стало використання содово-лужного методу очищення, але вже не води, а регенерату іонообмінних установок. Цей процес описується рівняннями реакцій:



Для того, щоб повністю осадити іони магнію потрібен невеликий надлишок NaOH. Після видалення осаду і фільтрування розчин NaCl може бути знову використаний для регенерації. Надлишкову лужність нейтралізують HCl.

Вода, пом'якшена за допомогою іонітів відрізняється від води отриманої содово-вапняним способом так як в ній зберігаються аніони H_2CO_3 . Гідрокарбонат натрію під час гідролізу у парогенераторах перетворюється спочатку в соду, а потім в луг. Їх усувають шляхом Н-катіонування, пропускаючи частину пом'якшеної води через катіоніт, відновлений розчином кислоти. Цей процес описується рівняннями реакцій:



Перевага поєднання Na^+ і H^+ катіонування полягає в частковій знесолюваності води за рахунок обміну іонів Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ на іони водню.

Пом'якшення води - один з найбільш надійних методів її попереднього очищення. Воно запобігає небезпеці випадання на поверхні мембран осаду карбонату або сульфату кальцію, які знижують селективність мембран і ефективність опріснення води.

У промисловості воду для ін'єкцій отримують з демінералізованої, звільненої від небажаних катіонів та аніонів води.

Щоб отримати апірогенну воду необхідно видалити мікроорганізми і пірогенні речовини (продукти життєдіяльності і розпаду мікроорганізмів) при перегонці у вигляді краплинної фази, що проводиться різними способами:

1. Відцентровий метод уловлювання краплинної фази в аквадистиляторі «Finn-Aqua»;
2. В термокомпресійному аквадистиляторі краплинна фаза випаровується на стінках трубок випарника;

3. В триступінчатому горизонтальному аквадистилаторі – краплинна фаза видаляється з пари у верхній частині кожного корпусу барботується через сітчасту тарілку з постійним шаром проточної апірогенної води.

Для цього використовують наступні апарати: дистилатор «Фінн – аква», «термокомпресійні аквадистилатори», триступінчасті горизонтальні аквадистилатори.

На рис. 2.2. зображено Аквадистилатор «Finn-Aqua».

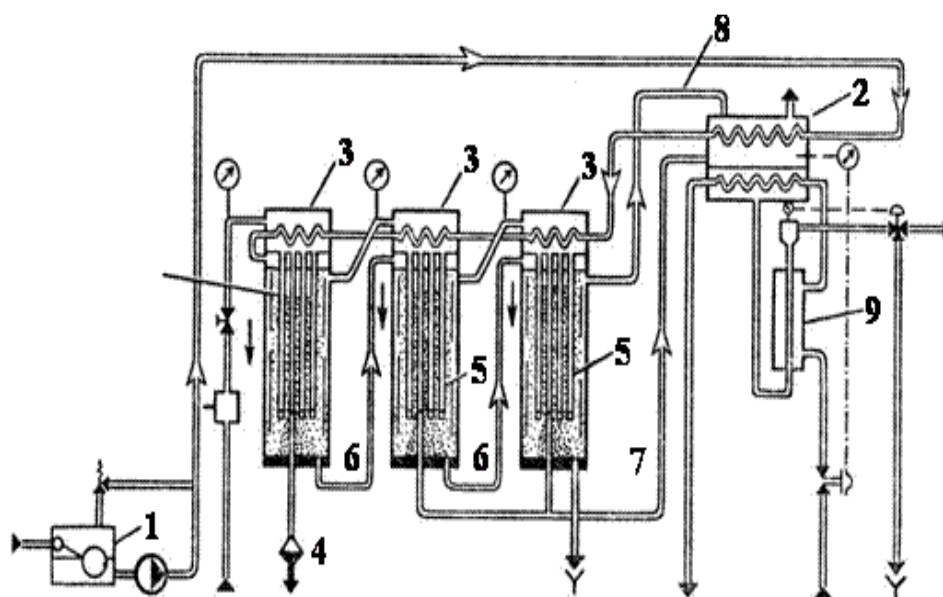


Рис 2.2. Аквадистилатор «Finn-Aqua»: 1- регулятор тиску; 2 - конденсатор-холодильник; 3 - теплообмінники трьох корпусів камер попереднього нагріву; 4 - парозапірний пристрій лінії технічного конденсату; 5 - система трубок теплообмінників (зона випаровування); 6 – труби для подачі надлишку води у випарник наступного корпусу; 7-труба для зливу конденсату в конденсатор-холодильник; 8 - труба для надходження вторинної пари в холодильник 2; 9 – спеціальний теплообмінник для дистилату.

Принцип роботи: демінералізована вода подається через регулятор тиску - 1 у холодильник-конденсатор, проходить теплообмінники камер, нагрівається до зони випаровування. У зоні випаровування нагрівання води відбувається за допомогою системи трубок, що обігріваються паром зсередини, до кипіння. Інтенсивний потік

пари, що створюється прямує у другий корпус, а краплі дякуючи відцентровій силі стікають у низ притуляючись до стінок. Корпус 1 обігрівается технічною парою, яка виводиться в лінію технічного конденсату. Надлишок демінералізованої води через трубку подається з корпусу 1 в корпус 2 і 3 теплообмінник для дистилляту, де температура 80-95 °С. Після чого перевіряють якість води, якщо не відповідає, то викидають.

Серед переваг аквадистиллятора Finn-Aqua можна виділити такі:

- подача потоку пари у вигляді спіралі з великою швидкістю, що забезпечує притискання краплі води до стінок апарату за рахунок відцентрової сили і стікання їх в нижню частину випарника;
- подача живильної води знизу нагору;
- охолодження дистилляту в теплообміннику до температури 80-90°C, що запобігає збільшенню мікроорганізмів.

На рис. 2.3 зображено термокомпресійний аквадистиллятор.

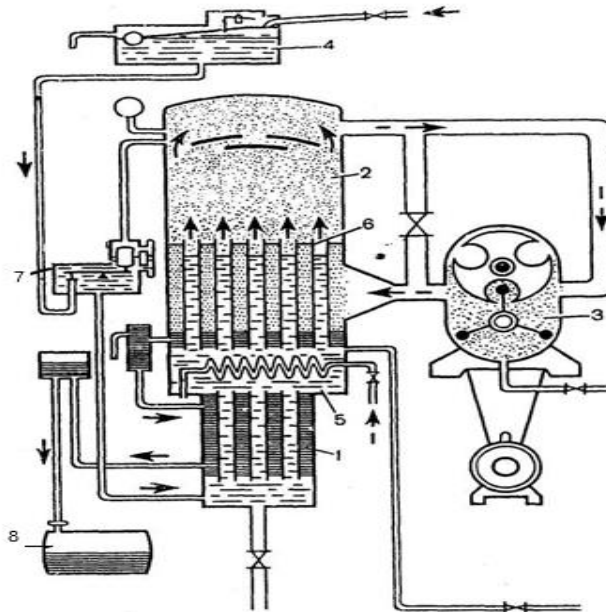


Рис 2.3. Термокомпресійний аквадистиллятор: 1 - конденсатор – холодильник; 2 - паровий простір камери попереднього нагріву; 3 – компресор; 4 - регулятор тиску демінералізованої води; 5 - камера попереднього нагрівання демінералізованої води; 6 - трубки випарника; 7 - регулятор рівня демінералізованої води; 8 -збірник дистилляту.

Принцип роботи полягає в наступному: вода демінералізована надходить в регулятор тиску і далі через регулятор рівня подається в нижню частину конденсатора - холодильника, заповнюючи його міжтрубний простір і надходить у камеру попереднього нагріву, а з неї - в трубки випарника, у випарнику вода закипає, заповнюючи паром міжтрубний простір і відкачується компресором. У камері випаровування утворюється розрядження і вода в трубках закипає. Вторинна пара, проходить у міжтрубний простір утворюючи конденсат, який прямує у верхню частину конденсатора холодильника, охолоджується і збирається до збірки дистилату.

Ще одним пристроєм для отримання води для ін'єкцій є тріступінчастий горизонтальний аквадистильатор, який зображений на рис. 2.4.

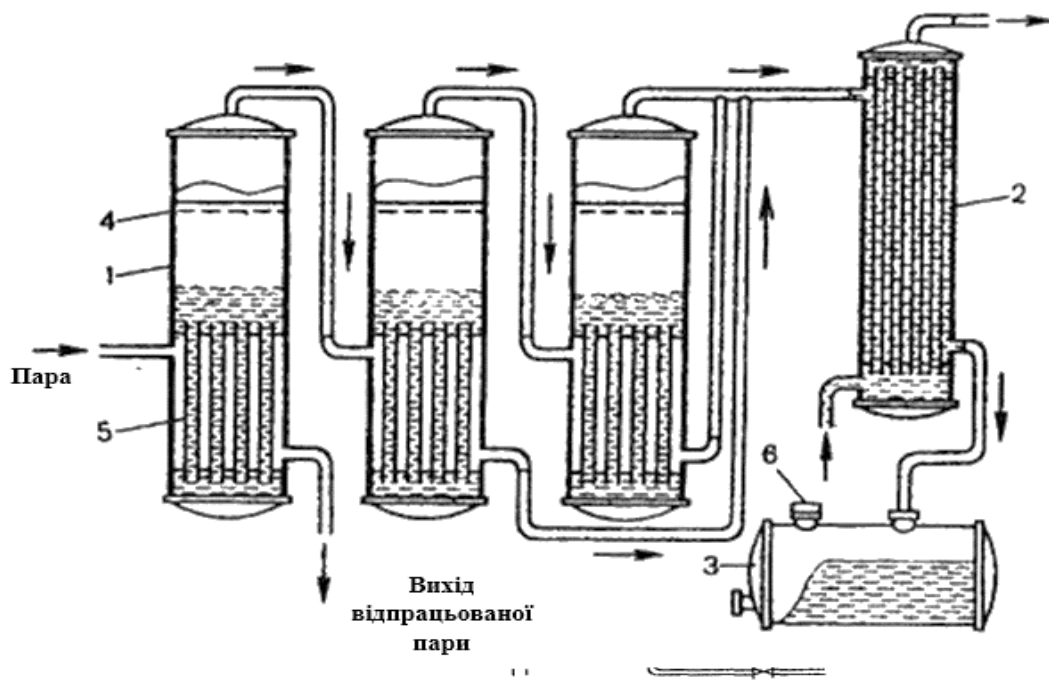


Рис 2.4. Тріступінчастий аквадистильатор: 1 корпус – випарник; 2- конденсатор - холодильник; 3- збірник дистилату; 4-сітчаста тарілка з апірогенною водою; 5- випарник з трубчастим паровим нагрівачем; 6-повітряний фільтр.

У його складі три корпуси. Працюють на демінералізованій воді.

Корпус— це випарник з трубчастим паровим нагрівачем, технічний пар, який нагріває, подається у верхню частину аквадистилятора, а відпрацьований виводиться в нижній частині. Всередину випарника заливається вода, що нагрілася у конденсаторі-холодильнику демінералізована вода нагрівається до кипіння. Пара у верхній частині кожного корпусу проходить через сітчасту тарілку з постійним шаром проточної апірогенної води. Процес барботування забезпечує ефективне захоплення крапель із пари.

Пара очищена надходить у нагрівач другого корпусу і Корпусу барботує через шар води в сітчастій тарілці і надходить у нагрівач третього корпусу.

Очищена вторинна пара Корпусу надходить у конденсатор-холодильник — загальний для всіх корпусів. Крапельна фаза видаляється з пари.

Перевагами цього є отримання води для ін'єкцій досить високої якості завдяки тому, що:

- у корпусах-випарниках утворюється велика висота парового простору;
- видалення краплинної фази відбувається за рахунок того, що вторинна пара проходить через сітчасту тарілку з постійним шаром проточної апірогенної води.
- вода, що утворюється значно високої якості

В промисловості воду для ін'єкцій отримують з використанням установок різного типу.

Найбільш широке використання має установка типу Milli-Q. В цій установці використовується схема два, що дозволяє отримати апірогенну високоочищену воду, питомий електричний опір якої до 18 МОм-см при 25°C (ПЕО води для ін'єкцій, отриманої за схемою 1 - 2 МОм-см).

За умови такого електричного опору вода має велику активність, що слід врахувати при організації зберігання води.

Установка для виробництва ВДІ умовно складається з декількох ділянок:

- блок фізико-хімічної підготовки,
- ділянки отримання очищеної води

- термінального напруцювання води для ін'єкцій.

Для забезпечення належної якості води використовуються валідовані процедури і здійснюється регулярний контроль питомої електропровідності та мікробіологічної чистоти у процесі виробництва.

Воду для ін'єкцій слід зберігати і використовувати в умовах, які повинні запобігати росту мікроорганізмів та забезпечують уникнення будь – яких інших забруднень.

2.2. Характеристика способів очищення води для виробництва ін'єкційних форм лікарських засобів

Серед забруднень води, яка використовується для отримання води для ін'єкцій розрізняють:

- Механічні та колоїдні частинки: органічні (продукти розкладання залишків рослин та тварин, продукти життєдіяльності людини, серед яких білки, спирти, хлорамін та залишки пестицидів, гербіцидів та детергентів) або неорганічні (силікати, бікарбонати, хлориди, сульфати, фосфати та іони металів), 1,0 мкм. Вміст піску, мулу, глини та інших механічних частинок викликає помутніння води. Вони можуть пошкоджувати клапани, мембрани установок зворотного осмосу та збільшувати питому електричну провідність води.
- Мікроорганізми: бактерії, гриби, найпростіші водорості та віруси. Мікробіологічну чистоту питної води оцінюють МУК 4.2.671-97. Мікробіологічну чистоту води очищеної та води для ін'єкцій оцінюють за ГФ XI
- Бактеріальні ендотоксини: ліпополісахариди клітинних стінок, являються одним із факторів, що зумовлюють пірогенність води. За хімічним складом можуть складатися з вуглеводів (25,83%), водню (6,06%), азоту (6%), фосфору (0,29%) і золи (8,33%). Розчинні у воді, нерозчинні в спирті і ацетоні, стійкі до впливу підвищеної температури. Зміна рН водного розчину практично не впливає на термолабільність пірогенів. Їх повне розкладання відбувається лише за нагрівання при температурі 200°C протягом 30 хвилин, стерилізації сухим повітрям при 160°C

протягом 2 годин Пірогенні речовини чутливі до дії окислювачів, наприклад, перекису водню або перманганату калію.

Пірогени мають дуже малі розміри і проходять через самі щільні фільтри з розмірами пір від 0,005 до 0,001 мкм. Пірогенність визначають за ГФ XI. Ендотоксини визначають за допомогою LAL.-тесту за ВФС 42-2960-97 «Визначення вмісту бактеріальних ендотоксинів».

Враховуючи забруднення, способи обробки води можна класифікувати на такі основні групи:

- поліпшення органолептичних властивостей води (освітлення, знебарвлення, дезодорація та інших.);
- забезпечення епідеміологічної безпеки (хлорування, озонування, ультрафіолетова радіація та ін.);
- поліпшення мінерального складу (фторування та обезфторування, знезалізнення та деманганація, пом'якшення або знесолення та ін.)

Для підготовки води для отримання води для ін'єкцій використовують такі методи:

- Підігрів та термостатування. Підтримка температури води в заданих межах особливо важлива з використанням у виробництві води для ін'єкцій стадії зворотного осмосу. Низькі температури води знижують пропускну здатність мембрани. Вода високої температури розчиняє смоли пом'якшувачів. Для підтримання температури води використовують теплообмінники із застосуванням одного з видів енергоносіїв (пар, газ, електрика, вода). Температура води вимірюється датчиками температури.
- Груба фільтрація, яка дозволяє видаляти з води частинки розміром більше за 50-100 мкм. Як обладнання для грубої фільтрації використовуються фільтри з піщаним набиванням. Сорт піску для фільтру здійснюють з урахуванням результатів аналізу води та сезонних змін. Фільтр періодично промивається. Справність фільтра контролюється різницею тиску води до і після фільтра
- Пом'якшення дозволяє знизити жорсткість води за рахунок видалення іонів Ca^{2+} , Mg^{2+} . Процес спрямований на зменшення вмісту іонів перед подачею води для очищення на іонообмінники і мембрани зворотного осмосу. Справність роботи

пом'якшувала можна контролювати періодичним вимірюванням жорсткості води на вході і на виході.

- Фільтрацію через вугільний фільтр, дозволяє знизити концентрацію органічних речовин і хлору. Для цього процесу використовуються стандартні патронні фільтри з активованим вугіллям. Справність фільтру контролюється різницею тиску води до і після фільтрації.

Найбільш поширеними є піщані фільтри. Нижче на рис. 2.5 показано фільтр механічного очищення з гранульованим завантаженням періодичної дії.

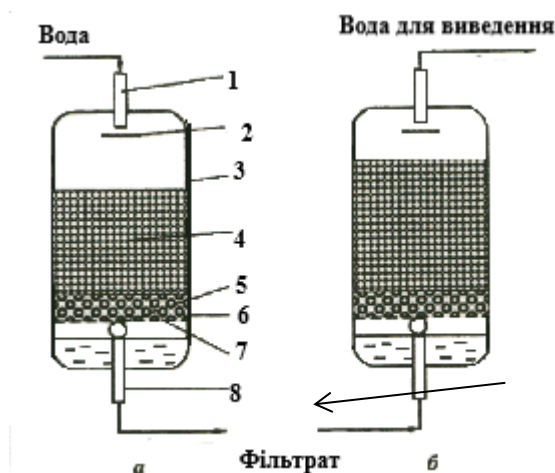


Рис. 2.5. Фільтри грубого механічного очищення

Механічний засипний напірний фільтр складається з металічного корпусу з дренажнорозподільними системами - 2, 5, 7, заповненого гранульованим завантаженням - 4. Для покращення розподілу розчину по перерізу дренажного пристрою воно поміщається в шар гравію - 6.

Фільтрація води проводиться зверху вниз: великі частинки затримуються в порах між гранулами завантаження, а дрібні забруднення - за електростатичного ефекту, прилипають до часток завантаження. Практично всі забруднення залишаються у верхній частині шару завантаження.

Природа матеріалу для фільтру залежить від результатів аналізу води з урахуванням сезонних змін (пісок чи гравій). Фільтр періодично регенерується. Справність фільтру контролюється різницею тиску води до і після фільтру.

Зворотній осмос забезпечує очищення від органічних сполук та солей. Домішки видаляються при пропусканні води через напівпроникну мембрану під тиском, значно вищим за осмотичний. Процес зворотного осмосу забезпечується завдяки різниці тиску по обидві сторони мембрани. Це дуже тонкий рівень фільтрації. Зворотньоосмотична мембрана діє як бар'єр для всіх розчинених солей, неорганічних молекул, органічних молекул з молекулярною масою понад 100, а також мікроорганізмів і пірогенних речовин. Щоб підвищити ефективність процесу проводять тангенціальну подачу води до поверхні мембрани при рециркуляції. Обладнання складається із системи мембран з розмірами пор 0,0005 - 0,001 мкм. Контроль процесу зворотного осмосу здійснюється через вимірювання ПЕО води на виході із системи, див. рис .2.6.

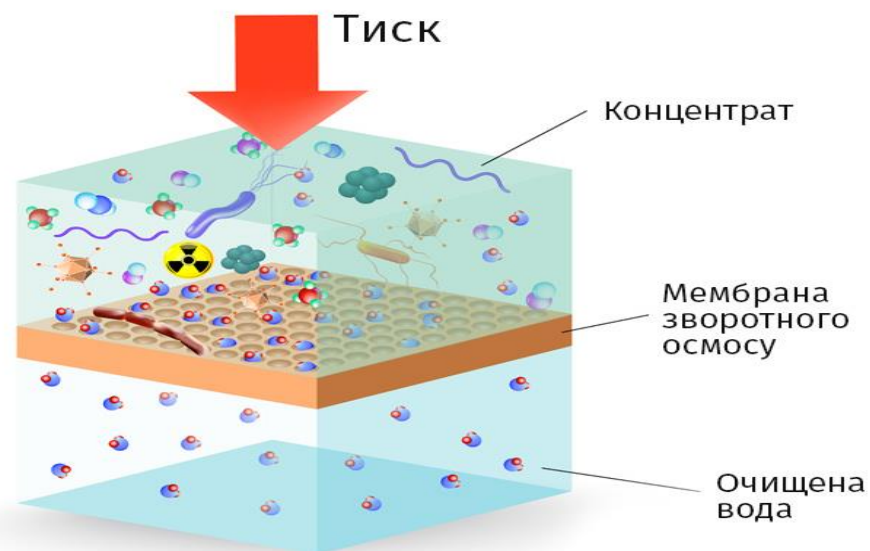


Рис. 2.6. Схема зворотного осмосу

Серед переваг зворотного осмосу слід зазначити простоту і незалежність від вмісту солі у вихідній воді.

До недоліків можна віднести вибір зворотньоосмотичної мембрани на основі характеристик вихідної води (солонмісту, рН, концентрації Cl), закупорку пор мембрани в процесі водо підготовки, необхідність періодичного включення циклів зворотної фільтрації для того, щоб очистити пори.

Ультрафіолетове опромінення усуває сліди органічних сполук та вбиває мікроорганізми у воді. В основі способу лежить фотохімічне окислення води ультрафіолетовими променями з довжинами хвиль 185 і 245 нм. Ультрафіолетове опромінення з довжиною хвилі 254 нм використовують також і для запобігання розмноженню бактерій у резервуарах для зберігання води. Обладнанням є лампами ультрафіолетового світіння, принцип функціонування яких зображено на рис.2.7.

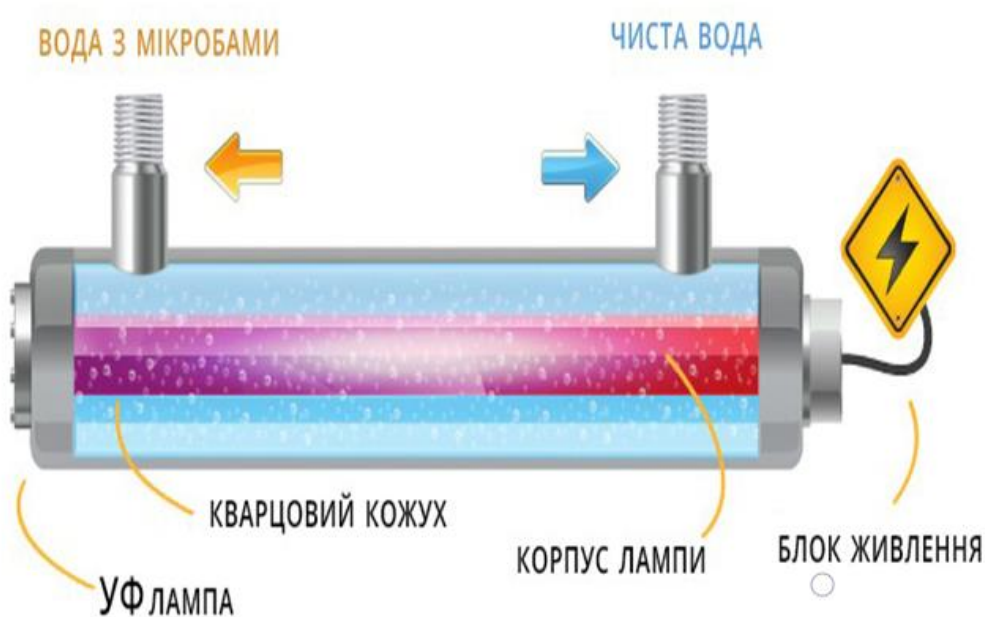


Рис. 2.7. Принцип функціонування систем ультрафіолетової очистки

Методи мембранного розділення для отримання води для ін'єкцій, засновані на властивостях мембрани, що володіє селективною проникністю, завдяки чому можливе розділення без хімічних і фазових перетворень.

Серед переваг мембранних методів: значна економія енергії легка регуляція якості води. Недоліком методів вважається небезпека концентраційної поляризації мембран і пор, що викликає проходження небажаних іонів або молекул у фільтрат.

Нижче на рис. 2.8 представлена класифікація мембранних систем за їх селективними властивостями та необхідними вимогами до насосів, що забезпечують очищення води.

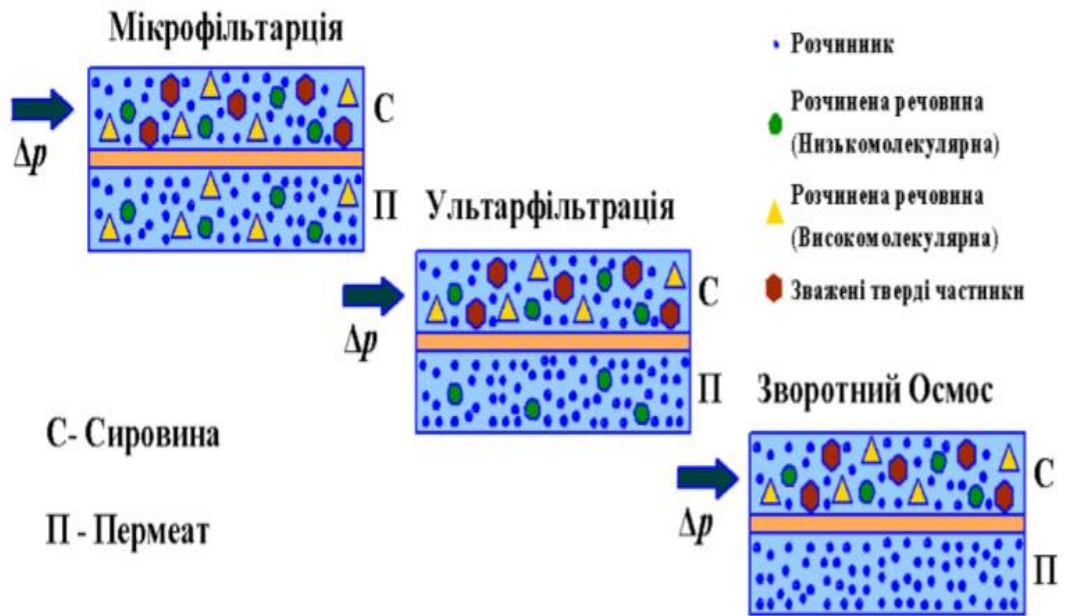


Рис. 2.8. Класифікація мембранных систем за їх селективними властивостями

Ультрафільтрацію, яка забезпечує видалення з води пірогенів та інших розчинених органічних речовин, молекулярна маса яких більша за 10 000. Обладнання складається з системи ультрафільтраційних мембран з порами діаметром 0,001 - 0,05 мкм. Речовини, які затримуються ультрафільтраційною мембраною мають молекулярні маси від 10 000 до 1 000 000. Вода проникає через мембрану, тоді як забруднення затримуються. Схема ультрафільтрації зображена на рис. 2.9.

УФ-модуль в робочому режимі

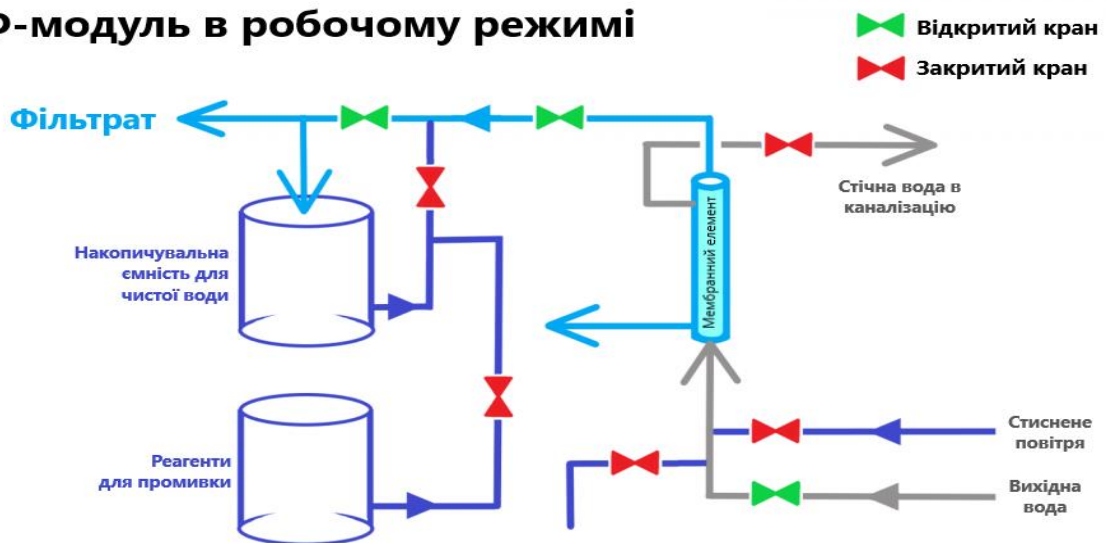


Рис. 2.9. Схема ультрафільтрації

У роботі використовуються мембрани двох типів:

- Пористі – з розміром пір 10^{-3} – 10^{-4} мкм (1 – 10 А). У основі селективної проникності лежить адсорбція молекул води поверхнею мембрани і її порами. При цьому утвориться сорбаційний шар товщиною в декілька десятків А. Молекули, що адсорбувалися рухаються від одного центра адсорбції до іншого, не пропускаючи солі.
- Непористі дифузійні мембрани на поверхні контакту утворюють водневі зв'язки з молекулами води. Дія надмірного тиску приводить до розриву цих зав'язків, після чого молекули води переходять на протилежний бік мембрани, а на місця, що утворилися проникають наступні. Таким чином, молекули води ніби розчиняються на поверхні і дифундують всередину шару мембрани. Через таку мембрану не проникають солі та багато хімічних сполук.

Основою обладнання є ультрафільтраційний патрон з порогом відсікання 10 килodalтон (кД) для видалення пірогенів.

У процесі дистиляції вода переходить у пару і назад у рідку фазу з виділенням домішок. Перегонка води повинна проводитися згідно з наказом МОЗ України № 139 від 14.06.93 р. у спеціально обладнаному для цього приміщенні (дистиляційній).

Це найбільш ефективний метод очищення води для різних цілей. Обладнанням для цього процесу слугують багатокорпусні дистилятори, у яких вода послідовно переганяється через кілька колон (від 3-х до 8-ми). На виході вона проходить у протитоці з конденсатом і поетапно нагрівається на кожному щаблі. Одночасно з цим охолоджується та конденсується дистилят, що призводить до значної економії енергії.

Дистиляційна установка узгоджується з резервуаром для зберігання води, і вмикається та вимикається залежно від рівня води в резервуарі. Контроль якості дистиляту за питомою електричною провідністю здійснюється автоматично. При незадовільній якості дистилят повертається на повторну обробку. У разі стійкої незадовільної якості дистиляту система зупиняється та проводиться санація. Відновлення наповнення резервуара можливе лише за умови впевненості у задовільній якості дистиляту.

Нижче на рисунку 2.10 показано багатокOLONочну дистиляційну установку, у основі роботи якої закладено принцип багатократного випарювання і конденсації завчасно підготовленої води. У складі установки декілька колон, які сполучені послідовно, виносні конденсатори, охолоджувача дистиляту, бака для води з насосом. Дистилятори забезпечені стандартними дренажними і вентиляційними пристроями. Колона складається з двох посудин, працюючих під високим тиском та працює як випарник і сепаратор одночасно.

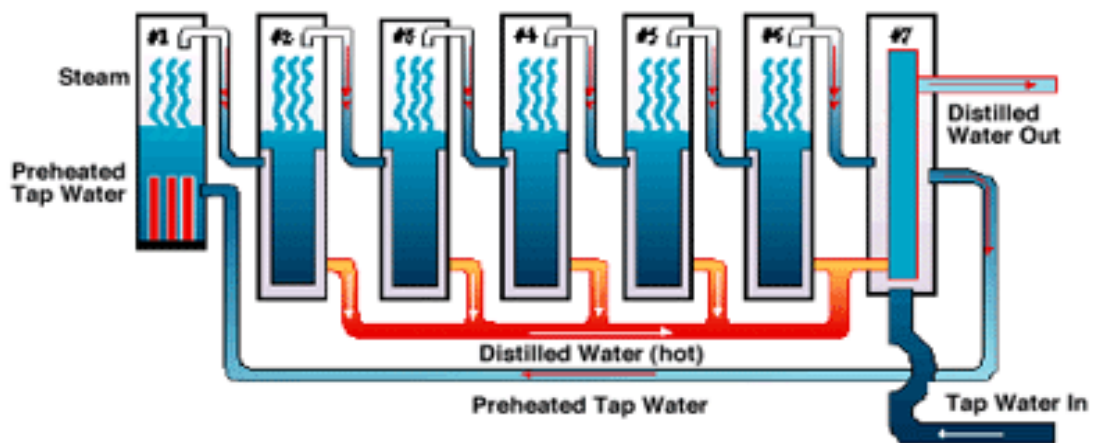


Рис. 2.10. БагатокOLONочна дистиляційна установка

На рис. 2.11 зображено принцип дії багатоступінчатого дистилятора.

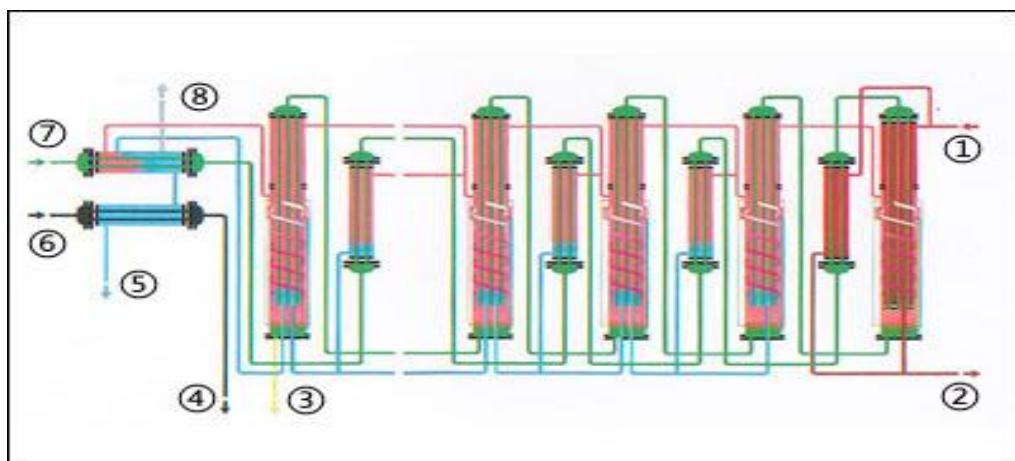


Рис. 2.11. Багатоступінчатий дистилятор: 1 - технічна пара; 2 - дренаж конденсату; 3 - дренаж води концентрації; 4 - дренаж неконденсованого газу; 5 - вхід початкової води; 6 - охолоджувальна вода; 7 - дистильована вода.

Принцип дії багатоступінчастого дистилятора:

1. Технічна пара (первинна пара) нагріває початкову воду, яка потім проходить через усі підігрівачі і нагрівається вторинною парою вторинною парою.
2. Дренаж конденсату, дренаж води концентрації - вторинна пара піднімається вгору і проходить через спеціальний сепараційний пристрій.
3. Дренаж неконденсованого газу відбувається через спеціальний конденсатор у верхній частині установки
4. Вхід початкової води відбувається з нижньої частини випарника, а домішки опускаються в дно випарника
5. На наступних етапах 6,7, вода охолоджується і перетворюється на дистильовану.

З дистилятора якісна вода виводиться як ВДІ, а неякісна вода відкачується.

Комісією Європейської Фармакопеї у 1999 році було прийнято рішення про затвердження дистиляції як єдиного способу для отримання води для ін'єкцій на відміну від методу зворотного осмосу який також застосовується для отримання води для ін'єкцій, оскільки при використанні даного методу існує висока ймовірність хімічного або біологічного забруднення мембрани або порушення її цілісності. Однак даний метод допускається для отримання води для ін'єкцій Фармакопеєю США (USP 24, с. 1742) и Японською Фармакопеєю (JP 13, 1996, с. 929).

Мікрофільтрацію, яка дозволяє видаляти з води дрібні частинки та мікроорганізми. Фільтри з діаметром отворів 2-3 мкм використовуються перед мембранами зворотного осмосу та ультрафільтрації. Фільтри з діаметром отворів 0,22 мкм використовуються в кінці системи отримання води для ін'єкцій та в системах розподілу, щоб запобігти механічній та мікробіологічній контамінації. Схема мікрофільтрації води зображена на рис. 2.12.



Рис. 2.12. Схема мікрофільтрації води

Деіонізацію, що дозволяє очистити воду від іонів – заряджених частинок. В основі процесу лежить дифузія іонів розчиненого електроліту до поверхні сорбенту, дифузія іонів розчиненого електроліту усередину сорбенту, витіснення рухливого іона сорбенту зі сфери впливу катіонного (аніонного) комплексу сорбенту і дифузія витісненого рухливого іона з фази сорбенту в розчин, див. рис. 2.13.

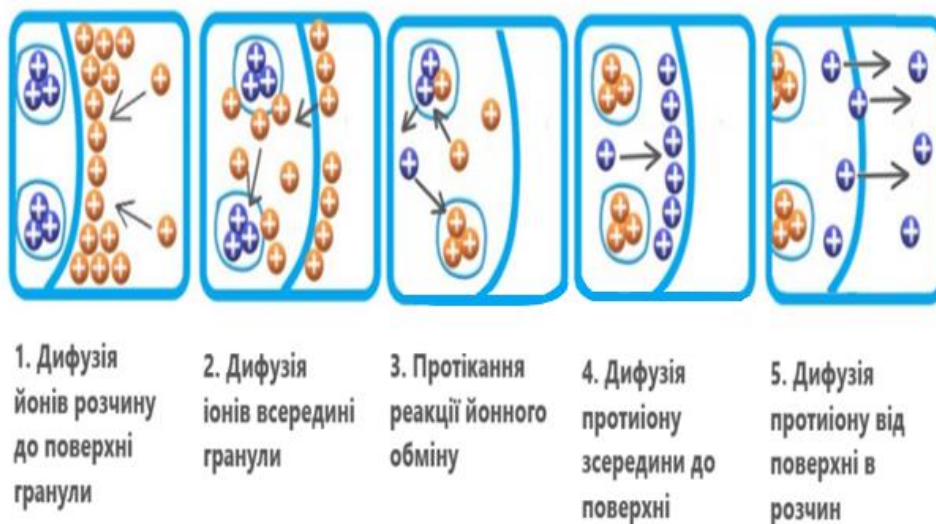


Рис. 2.13. Етапи процесу деіонізації

Для деіонізації використовують колонки з іонообмінною смолою, яка має гелеву або мікропористу структуру, яка зображена на рис 2.14.



Рис. 2.14. Іонообмінні смоли гелевої структури

Властивості іонообмінних смол засновані на наявності у них функціональних, хімічно активних іонних груп, жорстко зв'язаних з просторовою молекулярною сіткою. Вибіркова дія смол пов'язана із включенням до складу смол різних функціональних груп.

Процес де іонізації, як правило використовують для проведення знесолення води. Знесолення через обмін іонів – процес оборотній між твердою і рідкою фазами. У процесі обміну не відбувається значної зміни в структурі іонообмінної смоли, у якій один з іонів завжди зв'язаний із сіткою вищих полімерів і таким чином, нерозчинний і нерухомий у твердій фазі. Протилежно заряджений іон - рухливий. У катіонообмінній смолі до рухливих іонів відносяться іони H^+ , у аніонообмінній - іони OH^- . Ці іони можуть обмінюватися на іони солей, що утримуються у воді. Нижче на рис. 2.15 показана схема іонного обміну.

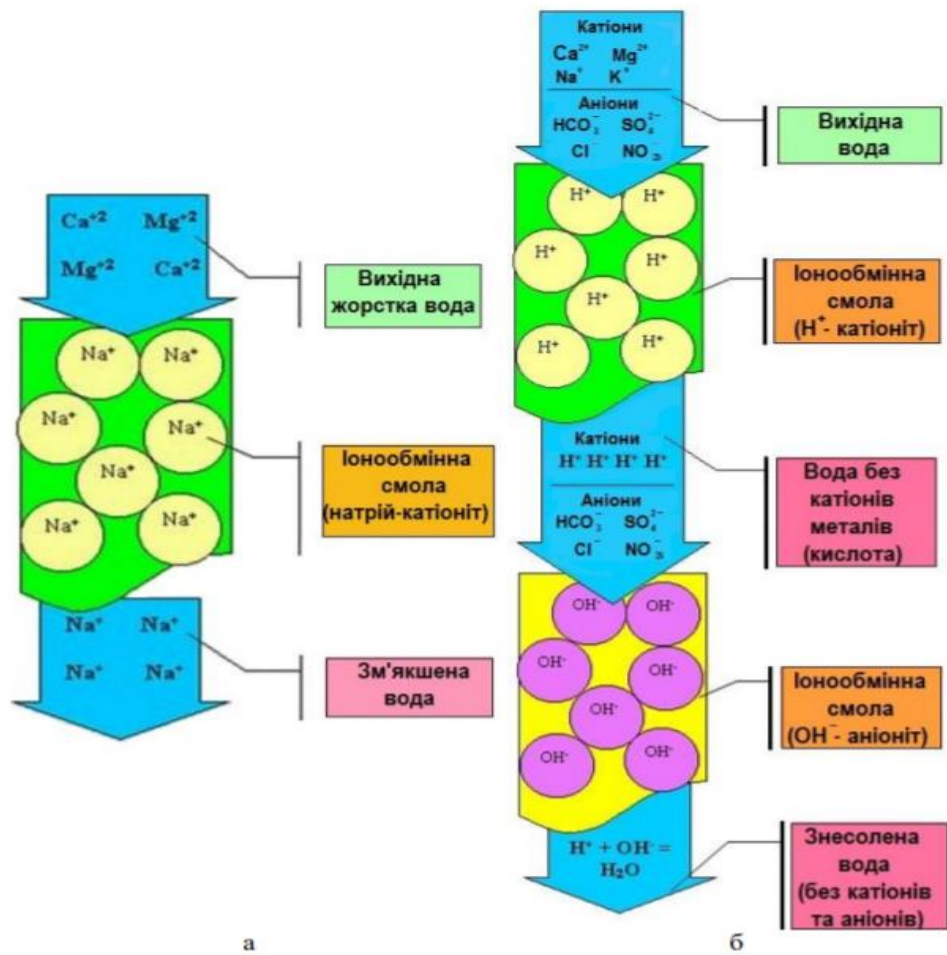


Рис. 2.15 Схема іонного обміну

Однак іонообмінні смоли мають цілий ряд недоліків, що ускладнюють їхнє використання:

- мають низку гідрофільність, що призводить до низької швидкості дифузії іонів усередину гранул смоли, а значить до низького рівня швидкості сорбції і десорбції;
- на практиці вони застосовуються у виді гранул, які можуть злежуватися, тому під час процесу сорбції є необхідність проведення примусового розпушення, що поступово приводить до механічного руйнування гранул у процесі експлуатації;
- ці смоли вимагають періодичної регенерації для відновлення обмінної здатності, що вимагає використання розчинів HCl і $NaOH$ і наявності на виробництві посуду для збереження розчинів для регенерації і захисту персоналу від можливих витоків агресивних речовин;

- іонообмінна технологія забезпечує класичне знесолювання води є економічно вигідною, але при тривалому використанні іонообмінників спонтанно виникає проблема росту мікроорганізмів, що викликає потребу періодичної дезінфекції використовуваних смол.

У фармацевтичній промисловості використовують сильно кислотні сульфокатіоніти КУ-1, КУ-2 і пористий КУ-23.

Слабо лужні марки ЕДЕ-10П, які використовувалися раніше, замінилися на сильнолужні АВ-171 і АВ-17, які в ОН - формі (аніоніт з рухомою гідроксильною групою) обмінюють всі аніони, що містяться у воді.

Розрізняють деіонізатори роздільної дії (катионо-аніонообмінники) та змішаної дії.

Апарати першого типу складаються з двох послідовно розташованих колонок, перша з яких по ходу оброблюваної води заповнена катіонітом, а друга - аніонітом.

Апарати другого типу складаються з однієї колонки, яка заповнена сумішшю іонообмінних смол.

Під час де іонізації вода проходить такі етапи:

- подача води в режимі – «знизу нагору»;
- регенерація за протиточною схемою в режимі – «зверху донизу»;
- регенерація катіоніту 1М розчином HCl;
- регенерація аніоніту 1М розчином NaOH;
- відмивання по типу одержання знесоленої води.

Основу апаратів другого типу складають іонообмінні фільтропатрони типів:

IonexO, забезпечує видалення неорганічних іонів, при цьому питомий електричний опір води доходить до 18.2 мW / см, що є найвищою теоретично досяжною міри чистоти;

OrganexO, у якому знаходиться суміш іонообмінної смоли з синтетичним активованим вугіллям, що є унікальним для видалення з води слідів органічних домішок;

Дюрапор для видалення мікроорганізмів і частинок з розміром більше за 0,22 мкм.

В аптечній практиці для отримання апірогенної води може бути використаний демінералізатор, що містить катіонітну й аніонітну іонообмінні колонки, датчик контролю електроопору знесоленої води і систему відключення подачі водопровідної води при зниженні електроопору знесоленої води нижче допустимого рівня. Крім того він укомплектований регенератором, призначеним для відновлення іонообмінної ємності смол.

Нижче на рис. 2.16 показано апарат для отримання апірогенної води.

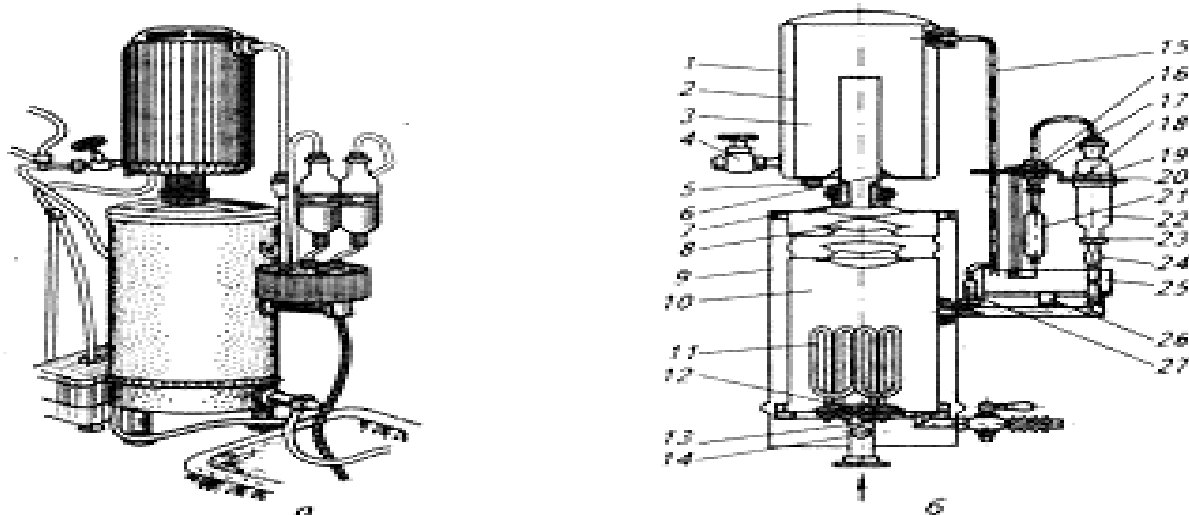


Рис. 2.16. Апарат для отримання апірогенної води в аптечних умовах

Номінальна продуктивність пристрою 1 л / год.

Основними частинами його є: камера випаровування (10), яка містить уловлювачі (8), зовні захищена кожухом із сталі (9), що який зменшує теплові витрати і запобігає захисту обслуговуючого персоналу від опіків, конденсатор (1), збірник-зрівнювач (25) і електроцит. У дно (12) камери випарювання вбудовані чотири електронагрівники (11) по 2 кВт потужності кожний. У камері випаровування вода (з додаванням хімічних реагентів), нагріваючись електронагрівниками (11), перетворюється на пару, вона через уловлювачі (8) і парову трубку (7) надходить у конденсаційну камеру (3), ця камера охолоджується зовні холодною водою, і вода, конденсуючись, перетворюється в апірогенну воду, яка витікає через ніпель (5). Для того, щоб запобігти підвищення тиску в камерах (3) і (10) є запобіжна щілина (б), через неї виходить надлишок пари. На одній з ніжок апарата є спеціальний гвинт (14)

з гайками і шайбами до якого кріпиться провід заземлення. Охолоджена вода, безперервно надходить через вентиль (4) у водяну камеру (2) конденсатора (1), по зливальній трубці (15) зливається в збірник-вирівнювач (25). Збірник-вирівнювач (25), який з'єднується з камерою випаровування (10), забезпечує постійну підтримку рівня води.

На початку роботи апарата вода заповнює камеру випаровування до визначеного рівня. Далі, по мірі викіпання, вода надходить в камеру випаровування поступово, основна ж частина через штуцер (26) буде зливатися в каналізацію. Для спостереження за рівнем води в камері випаровування (10) на штуцері збірника-зрівнювача (25) обладнане водовказівне скло (27). У збірнику -зрівнювачі (25) відбувається змішування води з хімічними реагентами, які додаються в камеру випаровування щоб отримати якісну апірогенну воду, що відповідає вимогам фармакопеї. Для цього в збірнику-зрівнювачі є спеціальна трубка, через яку хімічні реагенти надходять у камеру випаровування (10) разом з водою. Чітка дотація хімічних реагентів забезпечується спеціальним дозуючим пристроєм, у якому є дві скляні посудини (22) із крапельницями (24), два фільтри (21) і два дозатори (18), з'єднані гумовими трубками. Дозуючий пристрій з'єднаний зі збірником-зрівнювачем (25) через крапельниці (24). Кріпиться дозуючий пристрій за допомогою кронштейна (19), у якому влаштовано спеціальні отвори для скляних посудин (22), що тримаються за допомогою гумових кілець (20) у спеціальних пазах, що вільно вставлені у дозатори (18), на кронштейні (19) контргайками (17).

У системі електродеіонізації використовують комбінацію смол, вибірково проникних мембран та електричного заряду для забезпечення безперервного потоку (продукту та концентрованих відходів) та безперервної регенерації.

Вода, що подається розподіляється на три потоки. Один потік проходить через канали електродів, а дві інші потрапляють у канали очищення та концентрування, які є шарами смоли, розміщеними між аніонною і катіонною мембранами.

Змішані шари іонообмінних смол затримують розчинені іони. Електричний струм направляє захоплені катіони через катіон-проникну мембрану до катода, а аніони через аніон-проникну мембрану до анода. Іонообмінна смола з обох боків

мембрани посилює перенесення катіонів та аніонів через мембрани. Катіон-мембрана запобігає надходженню катіонів до катода. Як результат утворюється очищена вода високої якості.

Різновидом деіонізації є електродеіонізація, схема якої зображена на рис. 2.17.

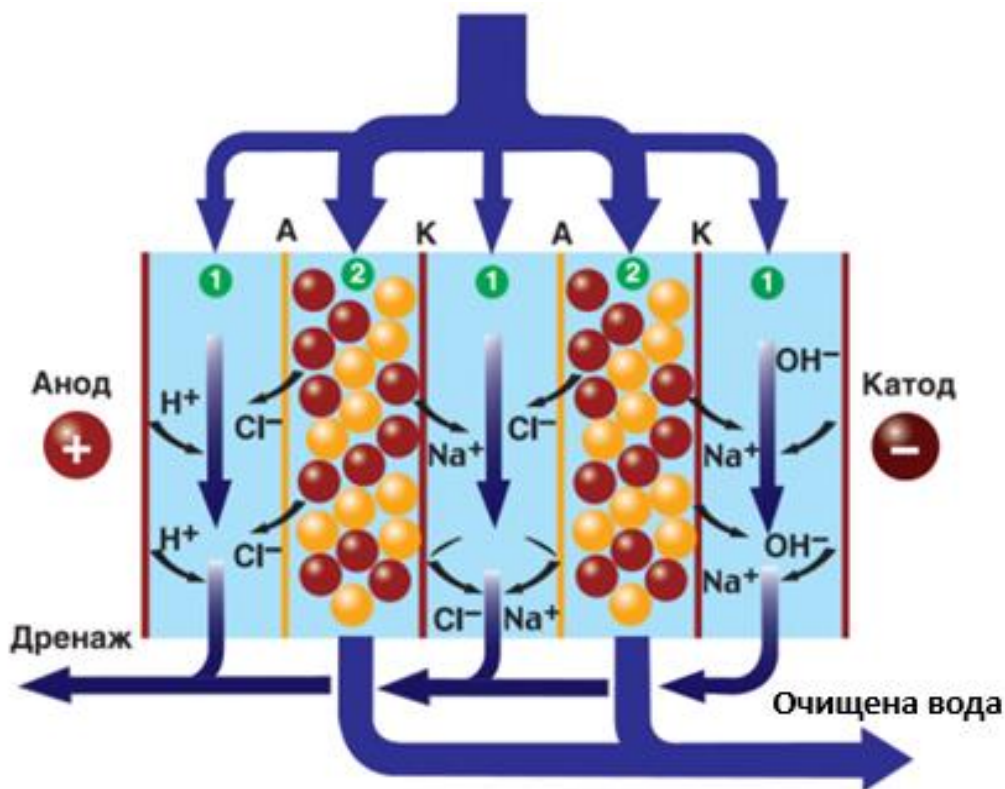


Рис 2.17. Схема електродеіонізації

Поділ води в каналі очищення (секція смоли) електричним потенціалом на іони водню та гідроксиду дозволяє здійснювати безперервну регенерацію смоли.

Нижче наведений перелік рівнянь реакцій, що характеризують процес електродеіонізації:



До переваг електродеіонізації можна віднести:

- низька енергоємність процесу;
- безперервну регенерацію, для якої не потрібні відповідні реагенти;
- не потрібна заміна смол, так як смола не виснажується низькими витратами на обслуговування;
- процес відбувається безперервно, за умови повної автоматизації;
- високий ступінь очищення, можливе видалення 99,9% іонів;
- екологічність за рахунок відсутності залишків чи їх низького вмісту;
- стабільність виробництва без перепадів.

До недоліків можна віднести:

- вимагає якісної підготовки води на першому етапі та видалення солей кальцію, інакше можливе зниження якості отриманої ВДІ;
- вуглекислий газ вільно проходить через мембрани зворотного осмосу знижуючи провідність води, вимагає регулювання рН.

2.3. Контроль якості одержання, транспортування і зберігання води для ін'єкцій

Для визначення відповідності води для ін'єкцій вимогам фармакопейних статей вона піддається хімічному і бактеріологічному контролю.

Повний хімічний аналіз ВДІ проводиться один раз на три місяці. Кожного дня проводять аналіз води на відсутність хлоридів, сульфатів та солей кальцію.

Два рази на квартал вода проходить бактеріологічне дослідження у санітарно-бактеріологічній лабораторії для.

Під час контролю за якістю одержання, транспортування і зберігання води для ін'єкцій перевіряють її відповідність різним фармакопейним статтям.

У таблиці 2.1 наведені показники якості води для ін'єкцій за різними ФС.

Якість води для ін'єкцій за різними фармакопейними статтями

Показники	Державна фармакопея України	Європейська фармакопея 6 вид.	Британська фармакопея 2009	Японська фармакопея 15 вид.	Фармакопея США 30 вид. 2007
1	2	3	4	5	6
Методи отримання	Дистиляція, іонний обмін, зворотній осмос, комбінація всіх методів			Дистиляція, іонний обмін, зворотній осмос, комбінація всіх методів. Важливим є забезпечення мікробіологічної чистоти.	Будь-яким методом
Якість вихідної води	—	Вода, що відповідає вимогам на воду питну, встановленим відповідними органами влади	—	—	Вода, що відповідає вимогам на воду питну, національним вимогам якості питної води Агентства США по охороні навколишнього середовища.
pH	5,0 - 7,0	—	—	—	—
Сухий залишок	0,001%	—	—	Не більше 1 мг/100мл	—
Діоксид вуглецю	Відсутність	—	—	—	—
Нітрати і нітрити	Відсутність	max 0,2 мг/л (нітрати)	max 0,2 мг/л (нітрати)	Відсутність (окремо визначаються нітратний та нітритний азот)	—
Аміак	Не більше 0,00002%	—	—	Не більше 0,05 мг/л	—
Хлориди	Відсутні	—	—	Відсутні	—

1	2	3	4	5	6
Сульфати	Відсутні	—	—	Відсутні	—
Кальцій	Відсутні	—	—	—	—
Важкі метали	Відсутні	max 0,1 мг/л	max 0,1 мг/л	Відсутні	—
Кислотність/ лужність	—	—	—	Тес з індикаторами метиленовий червоний та синій	—
Алюміній	—	max 10мкг/л (для гемодіалізу)		—	—
Загальний органічний вуглець	—	max 0,5 мг/л	max 0,5 мг/л	—	max 0,5 мг/л ²
Питома електропровідність (ПЕ)	—	4,3 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (20°C)	4,3 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (20°C)	—	1етап 1,3 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (25°C), якщо не відповідає 2 етап 2,1 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (25°C) ОФС <1231>
Мікробіологічна чистота	Не більше 100 м.о./мл	Не більше 100 м.о./мл			Не більше 100 м.о./мл <1231>
Бактеріальні ендотоксини	—	Не більше 0,25 БЭ/мл для гемодіалізу	—	—	—
Використання і зберігання	Використовують свіжевиготовлену воду. Зберігають в закритих ємкостях виготовлених з матеріалу, який попереджає потрапляння частинок та мікробіологічне забруднення				В системах можливе утворення біоплівки з мікроорганізмів що можуть викликати мікробіологічне забруднення тому слід забезпечити періодичну санітарну обробку та мікробіологічний контроль .

Велике значення для якості води мають способи її збору і зберігання. Воду очищену зберігають можуть зберігати в асептичних умовах не більше 3 діб в закритих ємностях, які виготовлені з матеріалів, що не впливають на властивості води і захищають її від механічних включень і мікробіологічних забруднень.

Одержувана вода для ін'єкцій збирається в чисті простерилізовані чи оброблені паром збірники промислового виробництва, які зображено на рис. 2.18.



Рис. 2.18 Стерилізатори для ВДІ

Необхідні санітарно-гігієнічні умови зберігання води для ін'єкцій забезпечують вітчизняні збірники типу СИ місткістю 40 і 100 л.

Вибір збірника типу СИ для аптек залежить від обсягу роботи і витрати очищеної води. Збірники повинні мати чіткий напис: «Вода для ін'єкцій». Якщо використовується одночасно кілька збірників, вони нумеруються.

Як виняток вода для ін'єкцій може зберігатися в стерильних скляних бутлях, які щільно закриваються пробками (кришками) із двома отворами: один - для трубки, по якій надходить вода, другий - для скляної трубки, у яку вставляється тампон зі стерильної вати для фільтрування повітря (міняється щодня).

Приймач з метою захисту від пилу повинен бути обов'язково закритий в герметичний скляний бокс.

Необхідно ретельно стежити за чистотою балонів та сполучних трубок, по яких надходить вода в збірник. Звичайні скляні бутлі з корковими чи притертими пробками непридатні для зберігання води для ін'єкцій.

Воду для ін'єкцій краще використовувати свіжоприготованою або ж її необхідно зберігати при температурі від 5 °С до 10 °С.

Готуючи запас води для ін'єкцій її стерилізують відразу ж після перегонки в щільно закритих посудинах при 120 °С протягом 20 хвилин або при 100 °С - протягом 30 хвилин, або підігрівають в збірнику до температури 80-95 °С в процесі перегонки. Потім зберігають в асептичних умовах не більше 24 годин.

При необхідності тривалого зберігання води для ін'єкцій необхідно застосовувати спеціальні судини з нержавіючої сталі 02X17H13M2 (міжнародне позначення AISI 316L) електрополіровану з шорсткістю поверхні (Ra) не більше 0,8 мкм.

Посудина для зберігання води для ін'єкцій повинна бути обладнана:

- мішалкою для створення умов вентиляції;
- сорочкою для подачі пари та охолоджувальної води;
- системою душування для забезпечення безперервного змочування всієї внутрішньої поверхні судини;
- системою термостатування;
- гідрофобним повітряним фільтром;
- вибуховою мембраною;

- манометром;
- системою регуляції рівня води.

Однією з основних стадій технологічного процесу є приготування ВДІ для наповнення ампул або флаконів.

Наповнення ампул водою для ін'єкцій повинно відбуватися в приміщеннях класу чистоти А-С з дотриманням всіх правил асептики, існує два способи наповнення ампул:

- вакуумний;
- шприцевий.

Перевагами вакуумного методу є низька вартість процесу поряд з високою продуктивністю, простотою конструкції і обслуговування устаткування.

Недоліки вакуумного методу є: неможливість точного дозування, забруднення капілярів ампул при зануренні у дозовані розчини під час наповнення, перевитрата фільтрованих матеріалів, великий проміжок часу від початку наповнення до запаювання порівняно зі шприцевим наповненням, що може спричинити забруднення розчину механічними частинками і мікрофлорою з навколишнього середовища. Тому все більшого поширення набуває шприцевий спосіб наповнення ампул, схема автоматичної лінії якого зображена на рис 2.19.

Операція закупорювання ампул з ВДІ є найбільш важливим етапом у технологічному процесі виробництва фармакопейної води.

На сьогоднішній день запаювання ампул проводять за допомогою газових пальників двома основними способами:

- оплавлення капілярів;
- відтяжка капілярів.

Для закупори флаконів можуть бути використані пробки зі спеціальних сортів гуми із додатково «обкаткою» металевими ковпачками.

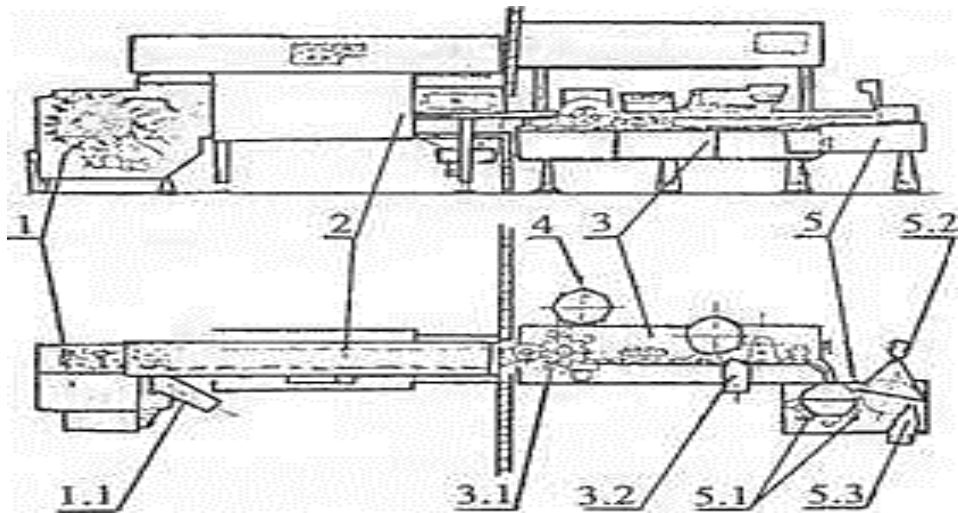


Рис. 2.19. Схема автоматичної лінії ампулювання води для ін'єкцій: 1 - автомат для миття ампул; 1.1- вхідний бункер; 2 - тунель для сушки і стерилізації; 3 - автомат шприцевого наповнення і запаювання; 3.1 — проміжний ротор; 3.2 - вихід наповнених ампул; 4 - бункер для розчину препарату; 5 — установка маркувальних кілець на ампули; 5.1 - підштовхуючий пристрій; 5.2 - сушка; 5.3 - вихід маркованих ампул.

Наповнені і запаєні ампули стерилізують. Існує три групи методів стерилізації:

- хімічні (застосуванням газових стерилізаторів, які виявляють бактеріостатичний або бактерицидний ефект або ж додавання консервантів);
- фізичні (теплова (термічна), радіаційна, ультразвукова, струмами високої частоти і СВЧ-випромінюванням, УФ-випромінюванням);
- механічні (стерильна фільтрація з використанням глибинних і мембранних фільтрів).

Нижче на рис. 2.20 показано прилад для стерилізації, який використовується на підприємствах де отримують ВДІ.

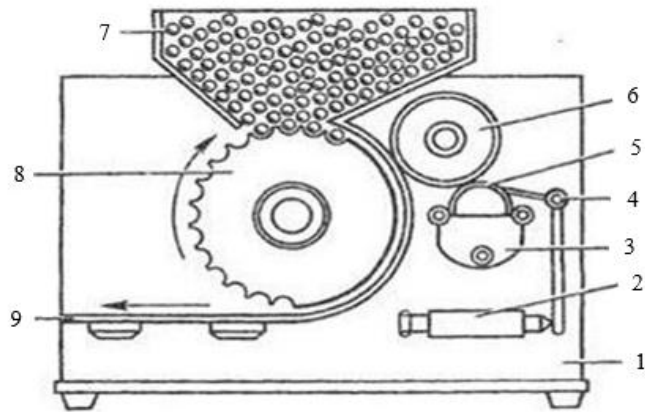


Рис. 2.20. Прилад парового стерилізатора: 1 - корпус, 2 - кришка, 3 - теплоізоляція, 4 - стерилізаційна камера, 5 - клапан запобіжний; 6 – пульт управління; 7 - полиця; 8 - подача гострої пари.

Після перевірки якості готового продукту за всіма показниками НТД ампули маркують і упаковують на автоматичних лініях.

Після отримання води для ін'єкцій важливим етапом є доставка води до точки споживання при незмінній її якості. Система доставки води для ін'єкцій з'єднана з аквадистиляторами та включає такі складові:

- трубопровід;
- насосна система;
- контрольно-вимірювальні прилади;
- точки відгалуження до споживачів.

Система розподілу може бути тупиковою або кільцевою. Кільцева система має початок і кінець у посудині для зберігання води.

Система розподілу може бути холодною та гарячою. У холодній системі розподілу вода знаходиться за кімнатної температури. У гарячій системі розподілу вода при температурі 85-90°C.

У системах розподілу слід уникати утворення застійних зон та умов, що стримують швидкість потоку. Вода, яка вийшла із системи, не повинна повертатися

назад, тому при проектуванні повинні бути вжиті заходи для запобігання зворотному потоку в системі.

Система може працювати в режимі постійної стерильності або періодично проходити стерилізацію.

Системи розподілу води очищеної можуть бути:

- холодними тупиковими - у разі незначного часу між виробництвом та споживанням води очищеної (не більше 1 години) та невеликої кількості точок її споживання (не більше 2);
- гарячими закріпльованими - за потреби споживання води очищеної при високих температурах або за великої протяжності системи розподілу (понад 50 м);
- холодними кільцевими - у всіх інших випадках.

У розподілі води для ін'єкцій використовується гаряча закріпльована схема розподілу води.

Для дотримання санітарно-гігієнічних норм води в межах вимог чинних документів у системі транспортування проводять санацію. Санація систем може проводитись як тепловим, і хімічним способом, можна використовувати ультрафіолетове опромінення, з довжиною хвилі 254 нм. Метод санації вибирається по закінченні валідаційних процедур.

Тепловий спосіб санації системи включає просту циркуляцію води при високих температурах або періодичному використанні пари. Це запобігає розвитку біоплівки. Але цей спосіб неефективний, у разі потреби прибрати біоплівку, що вже виникла. У процесі теплової стерилізації слід забезпечувати однорідність температури у всій системі.

До хімічних методів відноситься застосування окислювальних агентів, наприклад, галогенних сполук, перекису водню, озону та інших. Ці сполуки окислюють бактерії, що призводить до їх ліквідації. У процесі хімічної санації необхідно забезпечувати однорідність розподілу речовини, що використовується. Після санації слід проконтролювати видалення речовини, що використовується з системи.

Опромінення ультрафіолетом стримує розвиток біоплівки, але має лише часткову ефективність проти мікроорганізмів планктонного походження так як не знищує вже існуючу біоплівку. Та у поєднанні з тепловою або хімічною технологією санації він виявляє високу ефективність і може продовжити інтервал між різними процедурами санації системи. Частота санації задається користувачем після валідації і може змінюватись в залежності від результатів моніторингу системи.

Для контролю за системою визначення якості води для ін'єкцій розробляється відповідна програма, яка включає:

- процедури управління системою;
- програми моніторингу найважливіших якісних характеристик та робочого стану системи;
- процедури санації системи та її вузлів;
- контроль змін у механічній системі та контроль робочих умов.

Періодичність процедур санації встановлюється в залежності від показників роботи системи. У межах програми профілактики визначаються: заходи, які необхідно провести, частота робіт та створюється необхідна кожної роботи документація.

У системі розподілу води для ін'єкцій безперервному контролю підлягають такі показники:

- швидкість потоку (у закільцьованих системах);
- температура (у гарячих системах);
- питома електрична провідність води.

Вода із систем розподілу води для ін'єкцій періодично проходить контроль на всі параметри, відповідно до фармакопейних статей. Періодичність контролю встановлюється під час валідації

За ФС України проводять випробування на:

- кислотність або лужність: для цього 20 мл субстанції додають 0,05 мл розчину фенолового червоного; якщо колір розчину жовтий, забарвлення повинно змінитися на червоне при додаванні не більше 0,1 мл 0,01 М розчину NaOH. Якщо розчин

черевного кольору, забарвлення розчину має перейти в жовте після додавання 0,15 мл розчину HCl;

- питома електропровідність: не повинна перевищувати 25 мкСм для контейнерів із номінальним об'ємом 10 мл або менше; не більше 5 мкСм для контейнерів із номінальним об'ємом більше 10 мл;
- речовини, що окиснюються: для контейнерів із номінальним об'ємом менше 50 мл: до 100 мл субстанції додають 10 мл H₂SO₄ розведеної, доводять до 100 °С, додають 0,4 мл 0,02 М розчину KMnO₄ і кип'ятять протягом 5 хв; розчин повинен мати слабо рожеве забарвлення, для контейнерів із номінальним об'ємом 50 мл: до 100 мл субстанції додають 10 мл H₂SO₄ розведеної, доводять до кипіння, додають 0,2 мл розчину калію перманганату і кип'ятять 5 хв; розчин повинен залишитися слабо рожевим;
- сухий залишок, який не повинен перевищувати 0,01%, для цього 100 мл H₂O випарюють на водяній бані насухо і сушать при 100-105 градусів до постійної маси;
- відновлювальні речовини: 100 мл H₂O доводять до кипіння, додають 1 мл розчину калію перманганату і 2 мл сірчаної кислоти розведеної, кип'ятять 10 хвилин; нормою є збереження рожевого забарвлення;
- діоксид вуглецю: показником є відсутність помутніння протягом 1 години при збовтуванні води з рівним обсягом вапняної води в наповненій доверху і добре закритій посудині;
- нітрати та нітроти: не більше 0.00002 % (0.2 ppm), 5 мл субстанції поміщають у пробірку, яку занурюють в льодяну баню, додають 0,4 мл розчину 100 г/л KCl, 0.1 мл розчину дифеніламіну і крапельно, пермішуючи, 5 мл H₂SO₄, вільної від азоту. Посудину нагрівають на водяній бані до 50 °С; через 15 хв блакитне забарвлення випробовуваного розчину не повинно перевищувати забарвлення еталона, який приготований паралельно з випробовуваним розчином з суміші 4,5 мл H₂O, вільної від нітратів, і 0,1 мл еталонного розчину нітрату (2 ppm NO₃);
- важкі метали: до 10 мл H₂O додають CH₃COOH розведеної, 2 краплі розчину Na₂S, перемішують і залишають на 1 хвилину, спостереження проводять за

відсутністю фарбування по осі пробірки діаметром близько 1,5 см, поміщеної на білій поверхні;

- аміак: до 10 мл H_2O додають 0,15 мл реактиву Несслера, перемішують і через 5 хвилин порівнюють з розчином, що складається з суміші 1 мл еталонного розчину, що містить 9 мл H_2O , вільної від аміаку, 0,002 мг іону амонію в 1мл і такої ж кількості реактиву, яке додано до випробуваного розчину. Забарвлення, що з'явилося в випробуваному розчині, не повинно перевищувати стандарт (0,00002%) у препараті;
- хлориди: для субстанцій в контейнерах із номінальним об'ємом більше 100 мл проводять таке випробування до 10 мл H_2O додають 0,5 мл азотної кислоти, 0,5 мл розчину срібла нітрату перемішують і залишають на 5 хвилин. Еталон готують із використанням суміші 1,5 мл еталонного розчину хлориду (5 ppm Cl) і 13.5 мл води. Показником є відсутність опалесценції;
- сульфати: до 10 мл H_2O додають 0,5 мл хлористоводневої кислоти розведеної і 1мл розчину барію хлориду, перемішують і залишають на 10 хвилин перевіряють за відсутністю помутніння;
- кальцій і магній: до 100 мл субстанції додають 2 мл аміачного буферного розчину рН 10, 50 мг протравного чорного індикаторної суміші і 0,5 мл розчину натрію едетату, показником є чисте синє забарвлення;
- алюміній не більше 0,000001 % (10 ppb), якщо субстанція призначена для виробництва розчинів для діалізу. У випробуваному розчині до 400 мл субстанції додають 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6,0 і 100 мл води дистильованої. Для порівняння готують розчин змішуючи 2 мл еталонного розчину алюмінію (2 ppmAl), 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6.0 і 98 мл води дистильованої. Холостий розчин. Змішують 10 мл ацетатного буферного розчину рН 6,0 і 100 мл води дистильованої;
- механічні включення: являють собою невидимі частки, випробовувана субстанція має витримувати випробування А або В на механічні включення;
- мікробіологічна чистота: води повинна відповідати вимогам на питну воду (не більше 100 мікроорганізмів на 1 мл) за відсутності бактерій випробування

проводять відповідно до статті «випробування на мікробіологічну чистоту». Для того, щоб відстежити несприятливі тенденції установлюють межі попередження та ті, що вимагають вживання заходів. У нормальних умовах межею, яка вимагає вживання заходів, є вміст 10 КУО/100 мл. Визначення проводять методом мембранної фільтрації, використовуючи фільтри номінальний розмір пор яких не більше 0,45 мкм. Додають до густого живильного середовища R2A агар, не менше 200 мл води для ін'єкцій «in bulk» та проводять інкубацію при температурі від 30°C до 35°C протягом не менше 5 діб. При виробництві води для ін'єкцій «in bulk» в асептичних умовах може виникнути необхідність встановити більш жорсткі межі, що попереджають.

Для вирощування мікроорганізмів використовують ростовий екстракт складу:

- R2A агар;
- Дріжджовий екстракт – 0,5 г;
- Протеозопептон 0,5 г;
- Гідролізат казеїну 0,5 г;
- Глюкоза 0,5 г;
- Крохмаль 0,5 г;
- Дикалію гідрофосфат 0,3 г;
- Магнію сульфат безводний 0,024 г;
- Натрію піруват 0,3 г;
- Агар 15,0 г;
- Вода очищена до 1000 мл.

Установлюють рН середовища таким чином, щоб після стерилізації його значення становило 7.2 ± 0.2 . Стерилізують у паровому стерилізаторі при температурі 121 °C протягом 15 хв.

Для проведення мікробіологічного дослідження проводять приготування тест-штамів. Використовують стандартизовані стабільні суспензії тест-штамів. Якщо для одержання посівного матеріалу використано техніку пересівань, то життєздатні

мікроорганізми, використовувані для інокуляції, мають бути одержані не більше як 5 пасажами вихідного тест-штаму. Вирощують кожний штам окремо.

Для приготування робочих суспензій використовують буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 або фосфатний буферний розчин рН 7.2. Суспензії використовують протягом 2 год або протягом 24 год при зберіганні при температурі 2-8°C. Як альтернативу розведенню свіжої суспензії вегетативних клітин *Bacillus subtilis*, готують стабільну суспензію спор, а потім використовують її підхожий об'єм для інокуляції. Стабільна суспензія спор має зберігатися при температурі 2-8°C протягом валідованого періоду часу.

Ростові властивості штамів вивчають випробовуючи кожен серію готового середовища та кожен серію середовища, приготованого із дегідратованого середовища або із описаних інгредієнтів. Інокують чашки із R2A агаром окремо із невеликою кількістю (не більше 100 КУО) мікроорганізмів, інкубацію проводять в умовах, в певних умовах.

Одержана кількість колоній не має відрізнятися більше ніж у 2 рази від кількості колоній, одержаної для стандартизованого інокуляту.

Для свіжоприготованого інокуляту ріст мікроорганізмів на випробовуваному середовищі має бути співставним із ростом мікроорганізмів на попередньо контрольованій та дозволений до використання серії середовища бактеріальні ендотоксини, пірогенність води не повинні перевищувати 0,25 МО/мл. Серед методик контролю за виявленням пірогенів води для ін'єкцій використовують:

- попереднє концентрування пірогенів в певному об'ємі з наступним визначенням їх оптичної щільності. Для концентрування використовують метод ультрафільтрації із застосуванням спеціальних мембранних фільтрів;
- мікробіологічний метод, заснований на підрахунку загального числа мікроорганізмів у аналізованому зразку до його стерилізації. Пірогенною вважається вода для ін'єкцій, якщо в ній міститься більше 10 мікроорганізмів в 1 мл. Даний метод не дає можливості диференціювати грампозитивні і грамнегативні мікроорганізми, тоді як останні зумовлюють пірогенність розчинів;

- виборчу ідентифікацію грамнегативних мікроорганізмів у присутності 3%-ного розчину гідроксиду калію за методикою Л. Є. Щедріної і Л. І. Брутка: на предметне скло наносять 1 краплю 3%-ного розчину КОН і вносять в неї від однієї до 10 колоній мікроорганізмів, вирощених на м'ясопептидному агарі. За умови коли протягом 1 хв суспензія бактерій стає желеподібної форми і тягнеться за петлею, в аналізованій пробі є грамнегативні мікроорганізми.

Складаючи план вимірів якості води необхідно брати до уваги ті її характеристики, що перевіряються. Особливу увагу слід приділяти репрезентативності проби. Проби для мікробіологічного аналізу повинні пройти негайну перевірку, або належним чином зберігатися до початку аналізу. Слід врахувати, що за допомогою вимірів можна оцінити концентрацію вільних мікроорганізмів, присутніх у системі, а кількісну оцінку мікроорганізмам, які знаходяться в біоплівках дати важко. Постійна наявність підвищеної концентрації вільних мікроорганізмів є індикатором розвитку біоплівки. Санація системи є основним способом регулювання біоплівки, що утворюється. Концентрація вільних мікроорганізмів є індикатором рівня забруднення системи і основою для створення системи рівнів дії.

Рівні тривоги та дії залежать від технічних характеристик устаткування, яке використовується після валідації. Вони встановлюються таким чином, щоб їх перевищення не позначилося на якості продукту. Рівень дії мікробіологічної чистоти повинно бути встановлено так, щоб його значення було в 10 разів менше вимоги ДФУ. Так, у США при використанні рекомендованих методів прийнятними рівнями дії, вважаються наступні: для води очищеної - 100 КУО (колонієутворюючих одиниць) на 1мл; для води для ін'єкцій - 10 КУО на 100мл.

Основними джерелами мікробного забруднення води в системах приготування, зберігання та розподілу води очищеної та води для ін'єкцій можна вважати вузли системи. Мікроорганізми, наявні у вихідній воді, адсорбуються у вугільних пластах, деіонізуючих смолах, мембранах фільтрів, інших поверхнях вузлів системи та провокують утворення біоплівки. Колонії можуть зриватися потоком води і переноситись на нові місця в системі водопідготовки.

Іншим джерелом мікробного забруднення може стати розподільча система. Мікроорганізми утворюють колонії на поверхнях труб, клапанів та інших місцях, розмножуються, створюючи біоплівку, що стає постійним джерелом мікробного та ендотоксинного забруднення.

Кількість ендотоксинів можна звести до мінімального значення при контролі появи та розмноження мікроорганізмів у системі, правильному проведенні санації системи, використанні фільтрів.

Важливу роль у контролі якості виробництва і збереження води для ін'єкцій відіграє валідація систем.

Система, що використовується для приготування, зберігання та розподілу води очищеної та води для ін'єкцій повинна бути сконструйована таким чином, щоб запобігти мікробному забрудненню та утворенню пірогенів.

Обладнання повинно перевірятися та затверджуватися прийнятно-додатковим та пуско-налагоджувальним актами, відповідати складеній установчій характеристиці, наприклад, при монтажі системи отримання води для ін'єкцій має бути перевірено відповідність характеристик обладнання протоколу заводських випробувань. При цьому контролюються:

- об'єкти для зберігання води для ін'єкцій;
- фільтри;
- кондуктометр;
- клапани (вентилі);
- індикатори температури та теплообмінник;
- манометр;
- насоси;
- випарники та змішувачі.

Після чого проводять валідацію системи. Спочатку вивчаються робочі параметри і процедури очищення та дезінфекції. Контроль проводять щоденно після кожної стадії очищення, на протязі 2-4 тижнів. Контроль проводиться відповідно до вимог ДФС України.

Так при використанні першої схеми отримання води для ін'єкцій спочатку встановлюються параметри для кожного процесу, тобто:

- тиск води до і після фільтра для грубої фільтрації та рівні тривоги та дії при зменшенні різниці тисків (разом з цим необхідні дані хімічного аналізу, що підтверджують ефективність цієї стадії);
- жорсткість води до та після стадії пом'якшення та рівні тривоги та дії при зміні даного показника;
- питома електрична провідність (чи опір) води після дистиляції.

При цьому необхідні дані, що підтверджують відповідність одержаної води всім вимогам ДФС України. Крім того всі процеси, що використовуються для отримання води для ін'єкцій, повинні бути охарактеризовані по мікробіологічній чистоті.

На другій фазі перевіряють чи може система постійно забезпечувати необхідну якість води при роботі відповідно до встановлених робочих параметрів. Контрольні виміри проводяться подібно до першої фази, один раз а тиждень. Отримані до кінця перевірки дані повинні свідчити про те, що система постійно вироблятиме воду необхідної якості. На підставі отриманих результатів складається експлуатаційна характеристика системи.

Проводяться всі тести, які показують відповідність води вимогам нормативної документації за хімічними показниками, мікробним забрудненням, температурою, тиском, швидкістю потоку, об'ємом, пірогенністю.

На третій фазі отримують гарантії того, що в разі роботи системи відповідно до інструкцій протягом довгого проміжку часу (1 року), вона зможе постійно виробляти воду необхідної якості.

Будь-які зміни, які можуть порушити нормальне функціонування, і особливо якість кінцевого продукту, повинні виявлятися саме на цій стадії оцінки.

Таким чином, валідація системи дає можливість довести, що система буде здатною виробляти воду необхідної якості протягом 20-30 днів, а також протягом 1 року.

В результаті валідації одержують:

- необхідну інформацію для розробки інструкцій;

- дані, які інформують про те, що система може постійно виробляти воду, яка відповідатиме необхідним характеристикам;
- дані, що підтверджують відсутність впливу, сезонних змін вихідної водопровідної води на роботу системи або якість кінцевого продукту.

2.4 Висновки до розділу

З'ясували, що технологія виробництва води для ін'єкцій це складний багатостадійний процес, що включає як основні, так і допоміжні роботи.

Визначили:

- що для отримання води для ін'єкцій використовують різні способи очищення серед яких: дистиляція, іонізація, зворотній осмос, вуглецева фільтрація, мікрофільтрація, ультрафільтрація, ультрафіолетове окиснення, електроіонізація;
- комбінація кількох методів очищення використовується для отримання надчистої води, вміст домішок у якій вимірюється частинами на мільйон (*parts per billion, ppb*) або частинами на мільярд (*parts per trillion, ppt*);
- У фармакопеї воду для ін'єкцій виробляють не як лікарський засіб, а у формі «in bulk». Її отримують з води питної або води очищеної шляхом дистиляції або зворотного осмосу на спеціальному обладнанні з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог;
- одним з найважливіших показників води для ін'єкцій є її апірогенність. Вимоги до отримання апірогенної води регламентовані в наказом МОЗ № 581 від 30.04.1985р. «Санітарні вимоги до отримання, транспортування та зберігання води дистильованої і води для ін'єкцій», фармакопейними статтями «*Aqua pro injectionibus*», «Випробування на пірогенність», а також в тимчасовою інструкцією з отримання апірогенної води для ін'єкцій;
- існують різні схеми отримання води для ін'єкцій. Вибір конкретної обумовлений результатами аналізу вихідної води і наявного устаткування. Головним

завданням є отримання води, яка б відповідала вимогам чинних нормативних документів;

- схеми для отримання будь якого типу води мають пройти валідацію;
- під час контролю за якістю одержання, транспортування і зберігання води для ін'єкцій перевіряється її відповідність різним фармакопейним статтям. Очищена вода використовується в медицині, науці, промисловості. Залежно від завдань готується вода різного ступеня очищення.

РОЗДІЛ 3

УДОСКОНАЛЕННЯ СПОСОБІВ ОТРИМАННЯ ВОДИ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙНИХ ФОРМ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

3.1. Пропозиції для покращення і прискорення процесу отримання води для ін'єкцій

При одержанні води для ін'єкцій існує ряд проблем, які ускладнюють процес її отримання.

Одна з них - це забруднення дистилляту пірогенними речовинами.

Пірогени – це біологічно активні речовини екзогенного (бактеріального та вірусного) і ендогенного (клітинно-тканинного) походження, що володіють властивістю викликати перебудову рівня регуляції температурного гомеостазу, що приводить до підвищення температури тіла і розвитку лихоманки.

Пірогенні речовини відносяться до з'єднань типу ліпополісахаридів - речовин з великою молекулярною масою, що досягає 8 000 000 і розміром частинок 0,05 – 1 мкм.

Пірогенні речовини нелетучі і не перегоняються з водяною парою. Забруднення дистилляту ними відбувається шляхом перекидання найдрібніших крапель води або виносу їх струменем пари в конденсатор. Тому головним завданням при одержанні води для ін'єкцій є відділення крапельок води від парової фази.

Уповільнює процес виробництва фармакопейної води швидке забруднення фільтрів у процесах дистиляції та зворотного осмосу.

Аналіз причин, які впливають на якість та результативність виготовлення води для ін'єкцій у фармакологічній промисловості дає можливість зробити такі пропозиції для прискорення процесу отримання ВДІ та зменшення в ній пірогенних речовин на етапі підготовки води.

Озонування води як складова процесу виготовлення ВДІ [13]. Особливістю цього процесу є те, що озон легко розпадається до атомарного кисню, який є одним з

найбільш сильних окиснювачів, що знищує спори, віруси, руйнує розчинені у воді органічні речовини та пірогенні речовини. Дія озону на спорові форми бактерій в 300- 600 разів сильніша за дію хлору.

Важливим є те, що при озонуванні не змінюється мінеральний склад, лужність та рН [14].

Схема пристрою – озонатора, який може бути використаний для підвищення ефективності процесу отримання води для ін'єкцій зображено на рис. 3.1.

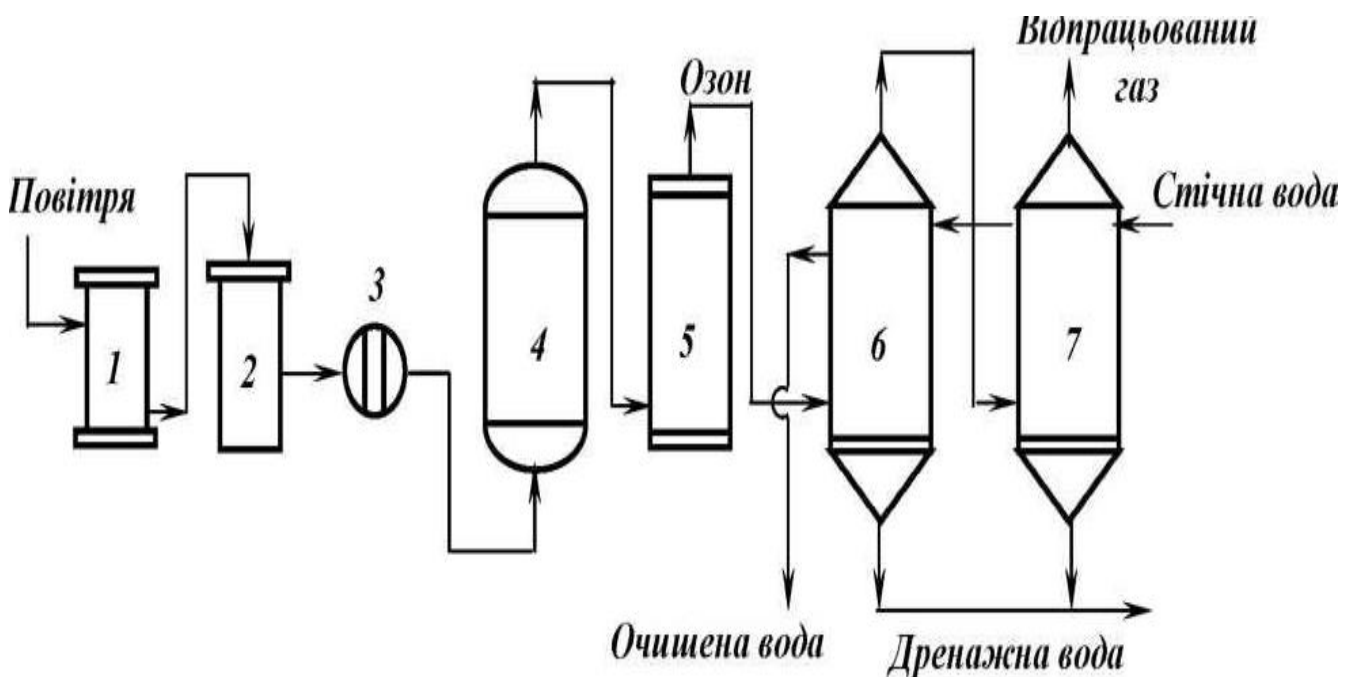


Рис. 3.1. Схема озонаторного пристрою: 1 – теплообмінник; 2 – вологовіддільник; 3 – повстинний фільтр; 4 – осушувальна камера; 5 – озонатор; 6 – основний реактор; 7 – попередній реактор.

Використання перекису водню як знезаражуючого агента. У основі механізму антибактеріальної дії перекису водню лежить утворення супероксидних і гідроксильних радикалів, що приводить до ушкодження ДНК [21].

Застосування іонів срібла та міді для процесу знезараження води на етапі її підготовки. Іони срібла проявляє високий бактерицидний ефект вже в концентрації 0,05 мг/л. Срібло має широкий спектр антимікробної дії, пригнічуючи ріст бактерій і вірусів. За науковими даними іони срібла накопичуються у клітинній оболонці і після

досягнувши надлишкової концентрації проникають у мікробну клітину. Блокуючи функціональні групи основних ферментних систем клітини, розташованих у цитоплазматичній мембрані. Мідь, як і срібло, будучи олігодинамічним металом, інактивує бактерії і віруси, але у більших концентраціях, ніж срібло [22, 27].

Вірицидна дія наночастинок срібла проявляється в дії до таких збудників, як вірус гепатиту В, вірус імунодефіциту людини типу 1 (ВІЛ-1), вірус простого герпесу типу 1 (ВПГ-1), респіраторно-синцитіальний вірус, вірус віспи мавп, вірус грипу тощо. Широкий спектр активності, на думку ряду авторів, дозволяє назвати наночастинок срібла «захисним наноцитом проти вірусної інфекції». Це спостереження є важливим аргументом на користь розробки відповідних лікарських засобів, адже такі субстанції потенційно матимуть високу ефективність при терапії інфекцій, викликаних вірусами невідомої природи або збудниками, проти яких досі не розроблені інші ефективні методи боротьби, зокрема спричинених вірусом Ебола, Механізм віроцидної дії частинок срібла зображено на рис. 3.2.

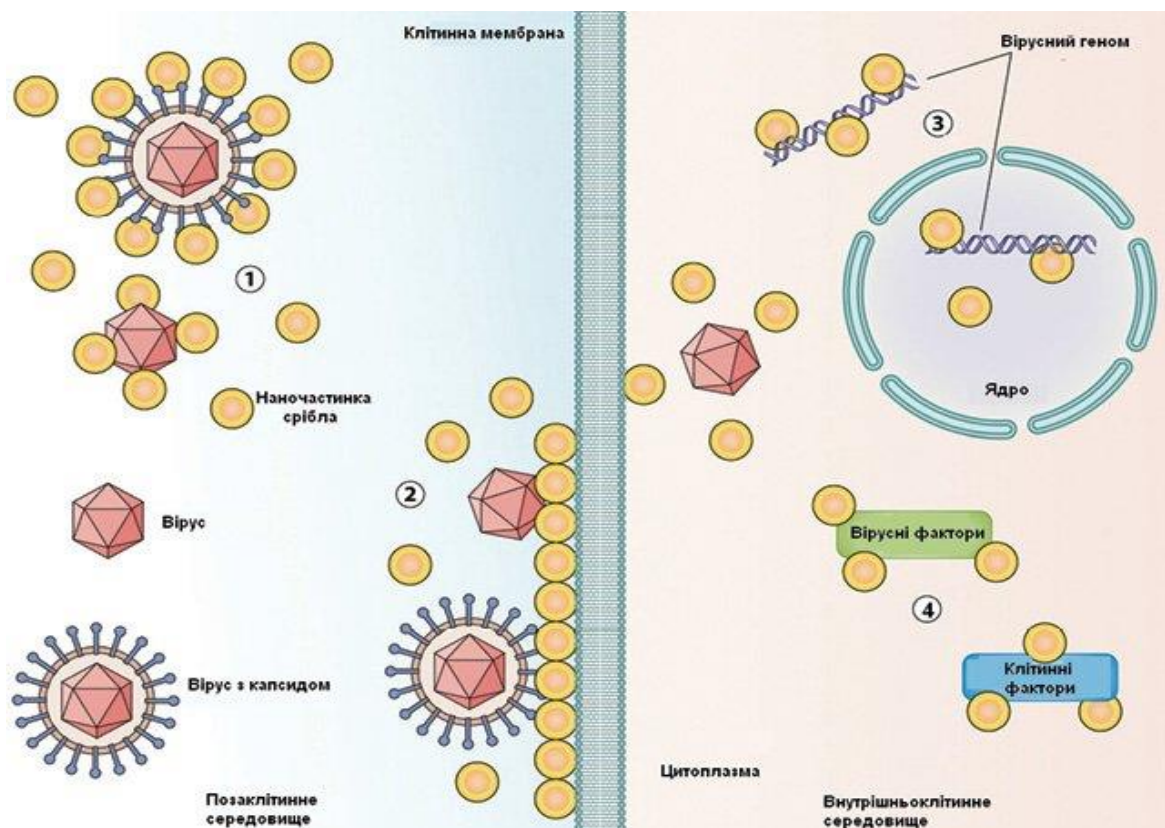


Рис. 3.2. Механізм віроцидної дії частинок срібла

Використання препаратів йоду для знезаражування невеликих кількостей води ДІ в аптечних умовах. Бактерицидний ефект від препаратів забезпечується при концентрації 0,3-1,0 мг/л протягом 20-30 хвилин. Є одним з перспективних засобів знезаражування питної води [29].

Ультрафіолетове та іонізуюче опромінення, що дає можливість покращити якість отриманої фармакопейної води. Ультрафіолетовий фільтр складається з 3-х елементів: циліндричний металевий корпус, бактерицидна лампа та кварцова трубка. При проходженні через установку, вода піддається впливі створюваного УФ-лампю ультрафіолетового випромінювання. Це випромінювання руйнує структури клітинних мембран мікроорганізмів, що приводить до їх стерилізації.

УФВ з довжиною хвилі 250-260 нм діють на бактерії та їх спори і віруси. Чутливість мікроорганізмів до УФВ в цьому діапазоні вимірюється в мДж/см². Доза, яка може забезпечити 90% інактивацію E.coli, складає 3 мДж/см². Для більш глибокого знезаражування, тобто зменшення кількості мікроорганізмів майже на 100%, використовують дози УФВ від 6,9 до 15 мДж/см². Загибель мікроорганізмів під дією УФВ з довжиною хвилі 250-260 нм відбувається за причини ушкоджень бактеріальної ДНК (пуринові та пиримідинові нуклеотиди) та мембранних і білкових структур бактеріальної клітини [30].

Серед фізичних способів прискорення процесу отримання ВДІ і зменшення кількості бактеріальних ендотоксинів може бути використаний метод імпульсних електричних розрядів (ІЕР), які виникають у пристрої з електродами поміщеними в судину з оброблюваною рідиною.

Розряд величиною від 20 до 100 кВ утворюється за декілька секунд і спричиняє утворення ударних хвиль і явищ кавітації, виникнення імпульсних і електричних полів. ІЕР має високу ефективність бактерицидного, спороцидного і віруліцидного ефекту. На знезаражування не впливає кількість мікроорганізмів і їх вид, мало впливають на процес органічні і неорганічні домішки, що є присутніми в оброблюваній воді, але встановлюється залежність від величини робочої напруги і міжелектродного проміжку, ємності конденсаторів, сумарної щільності енергії обробки і ряду інших технічних параметрів [32].

У виробництві води для ін'єкцій (ВДІ) пред'являються високі вимоги щодо фільтрації, оскільки вона складає основу для приготування всіх ін'єкційних та інфузійних препаратів. Рішенням для надійного захисту дорогого зворотнього осмотичного обладнання від тонко-дисперсних забруднень, видалення ендотоксинів є удосконалення складу фільтрів, які можуть використовуватися на різних етапах добування фармакопейної води.

Матеріалом для фільтру, який покращить фільтрацію та прискорить процес вироблення ВДІ може слугувати:

- поліпропілен;
- поліефірсульфат;
- нейлон.

Вони виявляють стерилізуючу дію, зокрема з контролем пірогенів, забезпечують захист мембран від пилу та іонообмінних смол.

Удосконалити процес отримання води для ін'єкцій може використання нанокompatитних фільтрів, зокрема у процесах дистиляції та зворотного осмосу.

Нанокompatитні фільтри можуть бути вироблені з наночастинок срібла, яке дасть можливість зменшити засмічення пор фільтрів під час виробництва ВДІ пірогенними речовинами, а значить зменшить час і витрати на виробництво води.

У таблиці 3.1 представлена Протимікробна активність нанокompatиту срібла відносно до досліджуваних мікроорганізмів.

Найбільш поширеним нанокompatитом, що використовується у процесі очищення води є нанокompatит «високодисперсний кремнезем-кластери срібла» отриманий методом механосорбаційної (розмір часток 12–18 нм). Він має високу антимікробну активність щодо мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* та *P. aeruginosa*.

З таблиці 3.1 видно, що найвищу протимікробну активність він проявляє відносно до *E. coli*. У МІС вона на рівні 330 мкг/мл, а МВС – 660 мкг/мл

Протимікробна активність нанокompозиту «високодисперсного кремнезему-кластерів срібла», препарату «Силікс» та срібла нітрату відносно до досліджуваних мікроорганізмів

Видова належність досліджуваних мікроорганізмів	ВККС				Срібла нітрат				«Силікс»
	Мінімальна інгібуюча концентрація МІС (мкг/мл)		Мінімальна бактерицидна/фунгіцидна концентрація МВС/ МФС (мкг/мл)		Мінімальна інгібуюча концентрація МІС (мкг/мл)		Мінімальна бактерицидна/фунгіцидна концентрація МВС/ МФС (мкг/мл)		Речовини
	Речовини	Перерахунок на чисте срібло	Речовини	Перерахунок на чисте срібло	Речовини	Перерахунок на чисте срібло	Речовини	Перерахунок на чисте срібло	
<i>Staphylococcus aureus</i> УКМ В-904	330	25	2630	210	78,48	49,76	97,97	62,43	Більше 84100
<i>Escherichia coli</i> УКМ В-906	330	25	660	50	27,34	7,8	73,48	46,76	Більше 21030
<i>Candida albicans</i> УКМ Y-1918	660	50	2630	210	73,49	46,79	146,9 6	93,51	Більше 42050
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> УКМ В-900	2630	210	5260	430	36,48	23,47	43,79	96,46	Більше 21030

Простежується різний вплив нанокompозиту ВККС на грамнегативні й грампозитивні мікроорганізми.

Виявлена різна стійкість грамнегативних і грампозитивних бактерій до наночастинок срібла, що входять до складу нанокompозиту ВККС, залежить від

особливостей будови мікробної клітини, фізико-хімічних процесів, що відбуваються на поверхні ВДК, та інших причин, що вимагають подальшого вивчення.

3.2. Аналіз можливостей використання запропонованих способів

Запропоновані вище способи удосконалення процесу отримання води для ін'єкцій мають свої переваги і недоліки.

Порівняльна характеристика можливостей використання запропонованих методів наведена в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Можливості використання запропонованих способів покращення і прискорення технологічних процесів добування води для ін'єкцій

Спосіб	Етап використання	Переваги	Недоліки
1	2	3	4
Озонування води	Може бути використаний на етапі підготовки води та у другій і третій схемах виготовлення ВДІ	Наявність оперативного контролю за якістю знезаражування, у наявності схеми одержання реагенту. Якісна інактивація бактеріальних ферментів мікроорганізмів з їх подальшою загибеллю.	Озон - речовина вибухонебезпечна і є токсичним для людини реагентом, тому вимагає строгого дотримання ТБ і надійного структурних компонентів на станціях водопідготовки. Озонування досить дорогий спосіб обеззараження води. Має обмежений період використання у зв'язку з тим, що швидко розпадається. Ефективність знезаражування O_3 залежить від якості води і технологічних параметрів процесу. Крім того озон, як окиснювач утворює побічні продукти, що впливають на здоров'я людини (виступають у ролі мутагенів). Озонування може впливати на кінцеві продукти очищення вод
Використання перекису водню	Використання на етапі підготовки води	Не дорогий у використанні	Має короткотривалий ефект, може утворювати побічні продукти на кінцевому етапі виробництва ВДІ

1	2	3	4
Застосування іонів срібла та міді	Використовується на етапі підготовки води та у другій і третій схемах під час дистиляції та зворотного осмосу виготовлення ВДІ	Електролітичне введення реагенту забезпечує автоматизацію процесу знезаражування води, а утворення на аноді іонів гіпохлоритів і перекісних сполук підсилюють бактерицидну дію анодородчинного срібла. Виражена післядія срібла дозволяє консервувати воду на термін до 6 місяців і більше	Срібло відноситься до дорогих і дефіцитних реагентів. На антимікробну дію срібла впливають фізико-хімічні властивості використовуваної води. Срібло не вказує дії на спори бактерій, а лише затримує їх проростання. Можливі випадки стійкості до срібла до патогенних мікроорганізмів. Може негативно впливати на здоров'я людини. ПДК у воді цього металу, встановлено на токсикологічній позначці шкідливості - 0,05 мг/л. Обробка сріблом рекомендується для знезаражування і консервації незначної кількості води. При використанні іонів міді інактивація мікроорганізмів міддю досить повільно, на ефективність процесу впливають фізико-хімічні показники якості води.
Використання препаратів йоду	На етапі підготовки води у аптечних умовах	Мають швидку дію, не погіршують органолептичні властивості води. Високі бактерицидні властивості і наявність віруліцидної і паразитоцидної дії дає можливість використання препаратів йоду як одного з перспективних засобів знезаражування питної води.	Віруліцидна дія йоду залежить від температури води, рН, експозиції і відзначається в діапазоні концентрацій 0,5-2,0 мг/л.
Використання імпульсних електричних розрядів	На стадії підготовки води, як окремий метод очищення та обеззаражування води	Характеризується високою економічністю та швидким впливом на пірогенні об'єкти.	Ступінь впливу на мікроорганізми вивчений досить погано. Порівняно висока енергоємність і складність у обслуговуванні апаратури. Відсутність оперативного контролю за ефективністю знезаражування.
Використання нейлонових фільтрів	У процесах дистиляції та зворотного осмосу.	Забезпечують захист мембран зворотного осмосу при винесенні вугільного пилу та іонообмінних смол у систему	Порівняно висока енергоємність. Відсутність оперативного контролю за ефективністю знезаражування.

3.3. Оцінка ефективності використання способів покращення і прискорення процесу отримання води для ін'єкцій

При застосування вище запропонованих способів покращення якості ВДІ та прискорення способів її добування слід враховувати такі показники:

1. Склад вихідної води для отримання ВДІ
2. Напрямки удосконалення процесу добування фармакопейної води
3. Надійність у використанні
4. Супутні сервіси.

Враховуючи ці показники проведено аналіз результатів застосування запропонованих способів удосконалення та прискорення процесу добування ВДІ, що зображено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Аналіз ефективності використання способів покращення і прискорення процесу отримання води для ін'єкцій

Показники	Можливості застосування	Загрози у застосуванні
1	2	3
Озонування води	Може бути застосований як на етапі підготовки доди так і перед процесами дистиляції та зворот нього осмосу. Має досить тривалий ефект	Дорогий у використанні Може виказувати негативний вплив на здоров'я.
Використання перекису водню	Краще застосовувати на етапі підготовки води	Короткотривалий невизначений ефект
Застосування іонів срібла та міді	Має високий рівень обеззараження води, впливають на широкий спектр мікроорганізмів, які впливають на пірогенність води	Використання іонів срібла чи міді є досить дорогим. Важко визначити ресурс такого способу очищення води для ін'єкцій. Вимагає серйозних підходів в організації використання так як іони срібла беруть участь у метаболізмі організму людини
Використання препаратів йоду	Має яскраво виражений асептичний ефект. Може бути застосований для обеззараження води в аптечних умовах	—
Ультрафіолетове та іонізуюче опромінення	Забезпечить високу продуктивність у знищенні вірусів, бактерій у досить короткі терміни, має довгий термін придатності	Досить дорогий у використанні Відсутність інших очисних функцій. Тому може бути використаний лише у комплексі з іншими способами очищення

1	2	3
Використання імпульсних електричних розрядів	Швидко і ефективно знищує пірогенні організми	Має однонаправлену дію на знищення мікроорганізмів, але не виказує інших ефектів очищення
Використання нанокompозитних фільтрів	Забезпечують високий рівень очищення води від ендогенних мікроорганізмів	Може використовуватися лише при малих об'ємах обеззараження води
Використання нейлонових фільтрів	Забезпечує захист від вірусів, бактерій, солей жорсткості води, неприємного запаху, хлору, крупнодисперсних сполук, металів.	Досить дорогий у використанні. Мембрана може забиватись, що вплине на якість води

Таким чином кожен із способів, які можуть бути використані для удосконалення технології та прискорення процесів отримання води для ін'єкцій має свої переваги у можливостях застосування і свої загрози.

Загрози:

- висока ціна;
- недовготривалий ефект;
- застосування для отримання обмежених кількостей води для ін'єкцій;
- проявляють однонаправлену дію і не мають інших ефектів очищення.

Серед переваг:

- забезпечують високий рівень захисту від пірогенних організмів;
- більшість проявляє довготривалий ефект;
- можуть використовуватися на різних етапах виробництва.

Щоб досягти кращого ефекту очищення води для виготовлення води для ін'єкцій більш результативним буде використання комплексу заходів та способів спрямованих на зменшення пірогенності води, очищення води від грубодисперсних частинок, іонообмінних смол, солей.

3.4 Висновки до розділу

Визначили, що основними проблемами отримання води для ін'єкцій є: забруднення пірогенними речовинами та забруднення фільтрів іонообмінними смолами та грубодисперсними частинками.

Довели, що для покращення і прискорення процесу очищення ВДІ можуть бути використані:

- озонування;
- використання іонів срібла та міді для обеззараження та зменшення кількості пірогенних речовин;
- ультрафіолетове випромінювання;
- використання імпульсних електричних розрядів;
- використання різних видів фільтрів.

Для зниження показника пірогенності води може бути використаний нанофільтри з частинками срібла, який забезпечує високу продуктивність знищення мікроорганізмів, але як правило використовуються лише для очищення невеликих об'ємів води.

Для очищення води від різних видів забруднення на етапах дистиляції та зворотного осмосу можуть бути використані нейлонові та пропіленові фільтри, які забезпечують високу продуктивність очищення і легко відновлюються.

Для досягнення кращого ефекту в очищенні води для ін'єкцій більш результативним буде комплексне використання заходів та способів очищення.

РОЗДІЛ 4

ОХОРОНА ПРАЦІ

Система заходів з охорони праці займається розробкою засобів для забезпечення безпеки життя і здоров'я працівників в процесі їх трудової діяльності, тобто ця система вміщує в собі заходи, які поодинці або в сукупності спрямовані на створення умов праці, що відповідають вимогам збереження життя та здоров'я працівників в процесі трудової діяльності.

Фармацевтична промисловість - одна з провідних галузей народного господарства України. До неї входить комплекс виробництв, які поряд з хімічними методами обробки вихідних матеріалів широко застосовують біологічний синтез лікарських речовин.

Фармацевтичне виробництво має певні особливості, що визначають специфіку його розвитку:

- по-перше, високі вимоги до якості продукції, гарантією якої є дотримання під час виробництва обов'язкових принципів, норм і правил Належної виробничої практики — "Good manufacturing practice" (GMP);

- по-друге, швидке оновлення номенклатури лікарських засобів і порівняно невеликі обсяги їх випуску;

- по-третє, великі різноманітність і витрати вихідної сировини та матеріалів, зумовлені складністю синтезу лікарських субстанцій і біологічно активних речовин [64].

4.1. Аналіз шкідливих та небезпечних виробничих факторів при виготовленні лікарських засобів

Технологічні процеси з виготовлення лікарських засобів здійснюють у виробничих приміщеннях. Виробниче приміщення (ДСТУ 2293-93) — замкнутий

простір у спеціально призначених будівлях і спорудах, в якому постійно (по змінах) або періодично (протягом робочого дня) відбувається трудова діяльність людей.

Виробничі приміщення мають відповідати санітарно-гігієнічним вимогам. Так, об'єм виробничого приміщення на одного працівника має становити не менше 15 м³, а площа — 4,5 м², висота — 3 м.

У приміщеннях класу А передбачено ламінарний повітряний потік зі швидкістю 0,45 м/с, у приміщеннях інших класів — відповідно до розрахунку. Між класифікованими і некласифікованими зонами перепад тиску має становити не менше 15 Па, між зонами нижчих класів — не менше 10 Па.

У тих випадках, коли концентрація забруднюючих речовин у повітрі, що видаляють з виробничих приміщень, перевищує гранично допустимі значення і не відповідає санітарним нормам, його потрібно пропускати через обладнання для очищення. Пристрої для викиду видаленого повітря в атмосферу потрібно розміщувати на висоті не менше 1,5 м над рівнем даху виробничих будівель [41].

Під час виконання роботи у виробничому приміщенні на працівника можуть впливати такі шкідливі та небезпечні фактори виробничого середовища:

- токсична і подразлива дія шкідливих речовин на організм людини скрізь органи дихання, шкіряні покрови і слизові оболонки;
- підвищений рівень шуму і вібрації на робочому місці;
- підвищена запиленість повітря робочої зони;
- небезпечний рівень напруги в електричному ланцюзі, замикання якого може пройти крізь тіло людини;
- рухомі частини технологічного обладнання, машин та механізмів;
- підвищена температура поверхні обладнання;
- підвищена або понижена температура повітря у виробничому приміщенні;
- низька освітленість робочої зони.

Як показують дослідження, основним несприятливим діючим чинником виробничого середовища на підприємствах фармацевтичної промисловості є

забруднення шкідливими органічними і неорганічними речовинами повітря робочої зони, одягу і шкірних покривів. Забруднення повітря токсичними речовинами можливо на усіх етапах технологічного процесу : при підготовчих, основних і завершальних операціях. Головними причинами вмісту шкідливих речовин в повітрі виробничих приміщень є недосконалість устаткування, порушення технологічних режимів, відсутність або недостатня механізація багатьох операцій, зв'язаних з транспортуванням, завантаженням і вивантаженням матеріалів з апаратів, застосування негерметичного устаткування, переливання хімічних продуктів при заповненні апаратів та ін. [26].

Джерелом виробничого шуму на робочих місцях при виготовленні лікарських засобів є багато технологічних апаратів. До них відносяться компресори, вакуум-фільтри, барабанні сушарки, центрифуги, дробарки, вібростата, вакуум-насоси, вентилятори, та ін. Рівень шуму у ряді випадків може перевищувати допустимий. Так, на робочих місцях у центрофужному відділенні рівні звукового тиску можуть перевищувати допустимі величини на 5 дБ, у вакуум-насосі на 5-6 дБ, у компресорній на 14-17 дБ. Найбільш несприятливими ділянками є машинні відділення, де сумарний рівень високочастотного звукового тиску нерідко перевищує допустимі величини на 20- 25 дБ [26].

На завершальній стадії отримання ліків найчастіше високі рівні забруднення повітря пилом готового лікарського засобу у декілька разів перевищують допустимі, що спостерігається в процесі таблетування, дражування, сушіння, помелу, просіювання сумішей, фасування і пакування готових ліків. У цих умовах лікарський пил слід розглядати як виробничу шкідливість і вважати промисловою отрутою. Зміст пилу в повітрі робочої зони при роботі на вібраційних ситах і особливо при ручному просіюванні може в 5 разів і більше перевищувати допустимі величини. Так, в час ручного фасування концентрація пилу в зоні дихання працюючих може сягати 100 мг/м^3 і більше [26].

4.2. Організаційні та конструктивно-технологічні заходи для зниження впливу шкідливих виробничих факторів

GMP – це комплекс вимог, які ставляться перед підприємством-виробником лікарських засобів, щодо навчання і кваліфікації персоналу, відповідності приміщення, й обладнання, якості інгредієнтів, зберігання і транспортування продукції. GMP – це сукупність визнаних і прийнятих у діловому світі до практичного застосування нормативів і правил (будівельних, санітарних, пожежних і та ін.). Україна, відповідно до стратегії європейської інтеграції, взяла за основу Європейський стандарт GMP ЄС і розробила національні правила, викладені в офіційному керівництві. Наказом МОЗ України від 14 грудня 2001 року №506 затверджено керівництво 42-01-2001 “Лікарські засоби. Належна виробнича практика” [41].

Для індивідуального захисту від шкідливих речовин працівники мають спеціальний робочий одяг, що включає в себе:

- халат або бавовняний костюм;
- капці шкіряні;
- респіратор «Пелюсток»;
- ковпак;
- рукавички гумові.

Якщо концентрація шкідливих речовин у повітрі робочої ділянки становить 50—2 000 ГДК, рекомендовано забезпечувати працівників фільтрувальними протигазами. До їх складу входять лицева частина та фільтрувально-поглинальна коробка. Завдання лицевої частини — ізоляція ОД, обличчя й очей людини від дії шкідливих речовин і підведення очищеного у фільтрувально-поглинальній коробці повітря до дихальних шляхів [63].

На все технологічне обладнання, яке використовують на фармацевтичних підприємствах, має бути така документація:

- паспорт (оформляє підприємство-виробник);

- сертифікат безпеки (результати експертизи на відповідність певним вимогам безпечності);
- інструкція з експлуатації.

Служба охорони праці підприємства на всі види обладнання та виробничі блоки зобов'язана оформити картки небезпеки відповідно до "Методичних рекомендацій щодо порядку розробки, узгодження, затвердження та впровадження ПЛАС на підприємствах з виробництва лікарських засобів", а також регулярне технічне обслуговування обладнання [63].

Для попередження про небезпеку застосовують звукові, світлові та кольорові сигнали. Сигнальні пристрої встановлюють так, щоб персонал міг бачити та чути їх.

Для персоналу, що обслуговує апарати, має бути розроблено інструкції з техніки безпеки, які після затвердження головним інженером підприємства вивішуються поблизу апарата на видному місці. Виконання основних вимог інструкцій — обов'язок працівників.

У фармацевтичній промисловості під час обладнання складів для зберігання речовин різних груп небезпеки потрібно враховувати правила і положення санітарної та пожежної безпеки, що є загальними для всіх складів. У приміщеннях, у яких зберігають хімічні речовини, мають бути опалення, освітлення та вентиляція. Метеоумови на складах залежать від властивостей речовин, які там зберігають. Речовини потрібно зберігати в тарі та упакуванні, що регламентовані відповідними стандартами або технічними умовами [63].

4.2.1. Розрахунок освітленості робочої зони

Скористаємося методом використання світлового потоку. Для визначення потрібної кількості світильників, які повинні забезпечити нормований рівень освітленості, визначимо світловий потік, що падає на робочу поверхню за формулою:

$$F = E \times K \times S \times Z / \eta,$$

де F – світловий потік, що розраховується, Лм;

E – нормована мінімальна освітленість, Лк; $E = 300$ Лк;

S – площа освітлюваного приміщення ;

Z – відношення середньої освітленості до мінімальної (зазвичай приймається рівним 1,1... 1,2, в нашому випадку $Z = 1,1$);

K – коефіцієнт запасу, що враховує зменшення світлового потоку лампи в результаті забруднення світильників в процесі експлуатації (його значення залежить від типу приміщення і характеру робіт, що проводяться в ньому, в нашому випадку $K = 1,5$);

η – коефіцієнт використання світлового потоку.

Характеристика приміщення:

Висота - $H = 3,5$ м; висота поверхні стола - $h_s = 0,8$ м; Висота плафона - $h_h = 0,4$ м.

Знайдемо висоту плафона над робочою поверхнею:

$$b = H - h_s - h_h,$$

$$b = 3.5 - 0.8 - 0.4 = 2.3 \text{ м.}$$

Характеристика приміщення:

Ширина кімнати - $A = 5$ м; довжина кімнати - $B = 10$ м.

Розрахунок площі освітлення:

$$S = A \times B,$$

$$S = 5 \times 10 = 50 \text{ м}^2.$$

Отже індекс приміщення:

$$i = S/b \times (A+B);$$

$$i = 50/2.3 \times (5+10) = 1,45;$$

Коефіцієнт відбиття від стелі становить 70%, від стіни на 50% і 10% - від підлоги. Враховуючи індекс приміщення, всі коефіцієнти відображення знаходимо коефіцієнт світлового потоку:

$$\eta = 0,22;$$

Підставимо всі значення у формулу для визначення світлового потоку F :

$$F = 300 \times 1,5 \times 50 \times 1,1 / 0,22 = 112\,500 \text{ Лм.}$$

Для освітлення використані люмінесцентні лампи типу ЛБ 40-1, світловий потік яких $F_{\text{л}} = 4320$ Лм. Розрахуємо необхідну кількість ламп у світильниках за формулою:

$$N = F/F_{\text{л}};$$

$$N = 112\,500 / 4320 = 26$$

В приміщенні використовуються світильники типу ОД. Кожен світильник комплектується двома лампами. Тобто необхідно використовувати 13 світильників із 26 працюючими лампами в них.

4.3. Пожежна безпека

Дільниці та приміщення цеху на фармацевтичному підприємстві є пожежонебезпечними, це підтверджує табл. 4.1.

Первинні засоби пожежогасіння та порядок приводу їх в дію:

1. Пожежні крани застосовуються для подачі до місця пожежі води, що використовуються для використання для тушіння твердих горючих речовин та матеріалів. Для приведення пожежного крану в дію необхідно відкрити дверці його

ящику, дістати пожежний рукав та розгорнути його. Відкрити вентиль пожежного крану. Потік води направити на край вогню.

2. Вогнегасники вуглекислотні ВВ – 2, ВВ – 5 застосовуються для тушіння твердих горючих речовин, легкозаймистих рідин, а також електрообладнання, яке знаходиться під напругою. Вуглекислотні вогнегасники це сталеві балони, в горловину яких на конусній різьбі вгвинчений латунний вентиль з сифонною трубкою, раструб приєднаний до вентиля шарніру. Запірний вентиль має запобіжний прилад мембранного типу, який автоматично розряджає балон вогнегасника при підвищенні тиску більш допустимого.

Таблиця 4.1

Класифікація типів приміщення відповідно до пожежної безпеки

№	Приміщення	Категорія по СНіП	Клас по ПУЄ	Засоби пожежегасіння
1	Підготовка сировини	В	П-П	ВВ – 2; вода
2	Приготування таблеткових та капсульних мас	В	П - П	ВВ – 3, ВП – 5; вода
3	Сушка таблеткових та капсульних мас	В	П - П	ВВ – 2; вода
4	Таблетування та капсулювання	В	П - П	ВВ – 3, ВП – 5; вода
5	Фасування	В	П - П	ВВ – 3, ВП – 5; вода
6	Оформлення готової продукції	Д	П - Па	ВВ – 2, ВП – 5; вода

Для переводу в дію вуглекислотного вогнегасника необхідно взяти його за рукоятку, відкрити запірний вентиль та направити струмінь вуглекислоти на вогонь. При роботі вогнегасник необхідно тримати в вертикальному положенні. При роботі заборонено триматись за раструб вогнегасника. Через кожні 3 місяці вогнегасник потрібно зважувати. При зменшенні маси на 10 % та більше від початкової, вогнегасник здають на дозарядку. Мінімальна вага заряду повинна бути: для вогнегасників ВВ – 2 не менш 1,25 кг, для ВВ – 5 не менш 2,85 кг. Два рази на місяць слід проводити огляд та перевіряти наявність і стан пломб. При пошкодженні або відсутності пломб необхідно зважити вогнегасник незалежно від дати останньої

перевірки. Якщо маса відповідає вказаній на корпусі, вогнегасник слід знову опломбувати. В противному випадку вогнегасник підлягає дозарядці.

3. Вогнегасник порошковий ВВ – 5 застосовується для тушіння легкозаймистих та горючих рідин, фарб, лаків, пластмас, а також електричних приладів, які знаходяться під напругою 1000 В.

Для переведення в дію вогнегасника ВП – 5 необхідно:

1. витягнути запобіжник;
2. натиснути на кнопку та відпустити її;
3. направити раструб на вогонь;
4. натиснути на рукоятку;

Зберігати вогнегасник можна у будь-якому положенні, в сухому приміщенні при температурі від -50°C до $+50^{\circ}\text{C}$. Не допускати попадання на поверхню вогнегасника сонячних променів. Вогнегасник підлягає періодичній перевірці (не менше 3-х разів на рік) перемішування порошку всередині корпусу. У випадку відсутності перемішування, порошок слід висипати та просушити при температурі $30-50^{\circ}\text{C}$, після чого знову засипати його в корпус вогнегасника.

4. Вогнегасник порошковий ВВ – 2 застосовується для тушіння твердих горючих речовин, ЛЗР та ГР, горючих газів та електрообладнання під напругою 1000 В. Вогнегасник складається з корпусу, в якому 2 кг порошку, на горловині якого закріплена запірно-пускова головка, яка містить джерело зжатого газу, сифонної трубки, рукоятки запуску, яка з'єднана з голкою, клавіші подачі порошку та розпилювача. Принцип дії вогнегасника заснований на використанні зжатого газу порошку.

Для приведення вогнегасника в дію необхідно:

1. зняти його з кронштейну;
2. зірвати пломбу та витягнути чеку;
3. відвести рукоятку запуску від корпусу вогнегасника;
4. направити вогнегасник розпилювачем в бік пожежі;
5. натиснути на клавішу та направити струмінь порошку на вогонь [65].

Шляхи евакуації з приміщень:

1. Проведення евакуації з приміщень і будівель:

1.1. Проведення організованої евакуації з виробничих та інших приміщень і будівель, запобігання проявам паніки і недопущення загибелі людей забезпечується шляхом:

- планування евакуації людей (складання плану евакуації з приміщення з розробленням схеми евакуаційних шляхів та виходів);
- визначення зон, придатних для розміщення евакуйованих з потенційно небезпечних зон;
- організації управління евакуацією;
- навчання населення діям під час проведення евакуації.

1.2. Працівники охорони в разі виявлення пожежі, спрацювання засобів пожежної сигналізації та автоматичного пожежогасіння повинні діяти за заздалегідь розробленою інструкцією, в якій визначаються їхні обов'язки з контролю за додержанням протипожежного режиму. Заступаючи на чергування, вони зобов'язані пересвідчитися в тому, що шляхи евакуації не заблоковано, а двері евакуаційних виходів у разі потреби без перешкод відчиняються.

1.3. На підприємстві має бути встановлено порядок оповіщення людей про пожежу, з яким необхідно ознайомити всіх працівників.

1.4. Після оповіщення про пожежу до початку евакуації проходить певна затримка залежно від того, яку із систем оповіщення було використано для повідомлення про надзвичайну ситуацію.

2. Вимоги до будівель і споруд в контексті евакуації:

2.1. До всіх будівель і споруд необхідно забезпечити вільний доступ. Протипожежні розриви між будинками, спорудами, відкритими майданчиками повинні відповідати вимогам будівельних норм. Їх не дозволяється захаращувати, використовувати для складування матеріалів, устаткування, стоянок транспорту, індивідуальних гаражів, будівництва тощо.

2.2. Територія підприємств та інших об'єктів повинна мати зовнішнє освітлення, яке забезпечує швидке знаходження пожежних драбин, протипожежного обладнання, евакуаційних виходів будинків та споруд.

2.3. На території промислових будівель чи споруд на видних місцях мають розміщуватися плани евакуації, таблички із зазначенням порядку виклику пожежної охорони, знаки місць розміщення первинних засобів пожежогасіння.

2.4. У разі перепланування приміщень, зміни їх функціонального призначення, застосування нового технологічного устаткування необхідно дотримуватися протипожежних вимог чинних нормативних документів будівельного та технологічного проектування. Не дозволяється зниження проектних меж вогнестійкості конструкцій та погіршення умов евакуації людей.

2.5. Стаціонарні зовнішні пожежні сходи, сходи на перепадах висот і огорожі на дахах будівель та споруд повинні утримуватися постійно справними та бути пофарбованими.

3. Загальні вимоги до евакуаційних шляхів та виходів:

3.1. Як евакуаційні виходи можуть використовуватись дверні отвори, якщо вони ведуть з приміщень:

- безпосередньо назовні;
- на сходовий майданчик з виходом назовні безпосередньо або через вестибюль;
- у прохід або коридор з безпосереднім виходом назовні або на сходову майданчик;
- у сусідні приміщення того ж поверху з вогнестійкістю не нижче III ступеня, що не містять виробництв, які належать за вибухопожежною та пожежною небезпекою до категорій А, Б і В і мають безпосередній вихід назовні або на сходовий майданчик.

3.2. У разі потреби при вимушеній евакуації можуть використовуватися виходи, якими не користуються при звичайному русі (так звані запасні виходи).

3.3. До евакуаційних шляхів відносять такі, які ведуть до евакуаційного виходу і забезпечують рух протягом певного часу. Найпоширенішими шляхами евакуації є проходи, коридори, сходи, тамбури, фойє, холи, вестибюлі. Шляхи сполучення, пов'язані з механічним приводом (ліфти, ескалатори), при евакуації не використовуються, оскільки при пожежі або аварії вони можуть вийти з ладу.

3.4. Наявність та напрямок руху до евакуаційних шляхів та виходів має бути позначено відповідними знаками безпеки згідно з ГОСТ 12.4.026-76 та змінами, внесеними в нього ДСТУ ISO 6309:2007.

4. Опалення та освітлення шляхів евакуації:

4.1. На сходових майданчиках (за винятком незадимлюваних) дозволяється встановлювати прилади опалення, сміттєпроводи, поверхові сумісні електрощити, поштові скриньки та пожежні крани за умови, що це обладнання не зменшує нормативної ширини проходу сходовими майданчиками та маршами. На незадимлюваних сходових майданчиках допускається встановлювати лише прилади опалення.

4.2. Сходові майданчики, внутрішні відкриті та зовнішні сходи, коридори, проходи та інші шляхи евакуації мають забезпечуватися евакуаційним освітленням відповідно до вимог будівельних норм та правил улаштування електроустановок. Світильники евакуаційного освітлення повинні вмикатися з настанням сутінків у разі перебування в будівлі людей. Шляхи евакуації, які не мають природного освітлення, повинні постійно освітлюватися електричним світлом (у разі наявності людей).

4.3. У готелях, театральних-видовищних, лікувальних закладах, приміщеннях інших громадських і допоміжних будівель, де можуть перебувати одночасно більше 100 осіб, у виробничих приміщеннях без природного освітлення за наявності більше 50 працівників (або якщо площа перевищує 150 кв. м), а також в інших випадках, зазначених у нормативно-правових документах, евакуаційні виходи повинні позначатися світловими покажчиками з написом «Вихід» білого кольору на зеленому фоні, підключеними до джерела живлення евакуаційного (аварійного) освітлення, або такими, що переключаються на нього автоматично у разі зникнення живлення на основних джерелах живлення. Світлові покажчики «Вихід» повинні постійно бути справними. У залах для глядачів, виставкових, актових залах та інших подібних приміщеннях їх слід вмикати на весь час перебування людей.

4.4. На випадок відключення електроенергії персонал будівель, де у вечірній та нічний час можливе масове перебування людей (театри, кінотеатри, готелі, гуртожитки, ресторани, лікарні, інтернати, дитячі дошкільні заклади тощо), повинен

мати електричні ліхтарі. Кількість ліхтарів визначається адміністрацією, з огляду на особливості об'єкта, наявність чергового персоналу, кількість людей у будівлі (але не менше одного ліхтаря на кожного працівника, який чергує на об'єкті у вечірній або нічний час) [67].

4.4. Інструкція з охорони праці при обслуговуванні обладнання

Інструкція з охорони праці під час обслуговування обладнання на фармацевтичному підприємстві:

1. При проведенні обслуговування робітник повинен дотримуватися санітарних норм та правил особистої гігієни:

- працювати в тільки засобах індивідуального захисту
- виконувати операції тільки при працюючій припливно-витяжній вентиляції;

2. Для запобігання механічному травмуванню під час обслуговування обладнання яка має рухомі частини необхідно таких заходів безпеки:

- Одяг не повинний мати кінців, що вільно звисають
- Не вносити руки в зону механізмів;
- Відбір проб проводити спеціальним пробовідбірником при відключеному обладнанні;

3. При обслуговуванні обладнання не торкатися поверхонь з підвищеною температурою;

4. Електропроводка і заземлюючі пристрої повинні бути справними. При появі ознак несправності обладнання негайно відключити його від електромережі.

5. Забороняється ремонт рухомих частин устаткування, підтягування сальників, їх набивання та ін. без їх зупинки, на ходу. При проведенні ремонтних робіт, електрообладнання необхідно відключити, на пускачах вивісити табличку «Не вмикати! Працюють люди!»;

6. Пробний пуск змонтованого і відремонтованого устаткування проводити тільки після установки і закріплення огорожі і заземлення;

7. Шляхи евакуації, коридори, проходи, і під'їзди до засобів пожежогасіння повинні міститися в чистоті, відходи виробництва повинні віддалятися в спеціально відведені місця.

8. При обслуговуванні манометрів слід дотримуватися наступних вимог:

- Манометр повинен мати клас точності не менш 2,5 при робочому тиску до 2,5 МПа і 1,5 при робочому тиску більш 2,5 МПа;

- Манометр повинен вибиратися з такою шкалою, щоб межа виміру робочого тиску знаходилась в другій треті шкали;

- На шкалі манометра повинна бути нанесена червона риска, що вказує робочий тиск у ємності;

- Манометр не допускається до роботи при відсутності пломби чи клейма, якщо вичерпано термін перевірки, з розбитим склом чи другим ушкодженням, якщо стрілка манометра після його виключення не повертається в нульове положення;

9. Забороняється застосовувати будь-які важелі для відкривання та закривання засувок та вентилів. З метою запобігання гідравлічного удару пускову арматуру апаратів та трубопроводів, їх необхідно вмикати повільно та плавно.

10. При необхідності обслуговування обладнання, що знаходиться на висоті вище рівня підлоги, потрібно використовувати стаціонарні та пересувні площадки, яким обладнано виробниче приміщення.

11. При переміщенні вантажів вручну та під час проведення вантажно-розвантажувальних робіт необхідно дотримуватися граничних норм [65].

РОЗДІЛ 5

ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕКОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ВИРОБНИЦТВА

Екологічна безпека – це стан навколишнього природного середовища, при якому забезпечується попередження погіршення екологічної обстановки та виникнення небезпеки для здоров'я населення. Дотримання такого стану забезпечується державою шляхом запровадження широкого комплексу взаємопов'язаних економічних, технічних, організаційних, державно-правових та інших заходів, направлених на реалізацію екологічних прав громадян України.

Одним із найголовніших заходів забезпечення екологічної безпеки – є здійснення державного контролю за її дотриманням юридичними та фізичними особами. І це не дивно, оскільки майже будь-яка господарська діяльність здатна, в тій чи іншій мірі, нанести шкоду навколишньому природному середовищу чи здоров'ю населення, яке проживає в районі провадження діяльності.

Реалізація даного контролю здійснюється державою відповідно до Закону України «Про охорону навколишнього природного середовища» від 25 червня 1991 року № 1264-ХІІ, через Міністерство екології та природних ресурсів України (Мінприроди України), його місцеві структурні підрозділи чи державні установи, які знаходяться у його підпорядковані. Відповідно до положень цього закону, будь-які діючі підприємства, установи і організації зобов'язані виконувати основні вимоги екологічної безпеки, які здійснюються шляхом розробки та практичного виконання проектної, нормативно-дозвільної та внутрішньо-регламентної екологічної документації суб'єкта господарювання [62].

Розглянемо детальніше, що відноситься до кожної категорії екологічної документації і в яких випадках суб'єкт господарювання зобов'язаний її розробляти та оформлювати.

Проектна екологічна документація – це екологічна документація з оцінки впливу на навколишнє середовище (надалі – ОВНС) розробляється підприємствами

під час нового будівництва, розширення, реконструкції та технічного переоснащення об'єктів промислового та цивільного призначення. Метою ОВНС є визначення доцільності і прийнятності планованої діяльності і обґрунтування економічних, технічних, організаційних, санітарних, державно-правових та інших заходів щодо забезпечення безпеки навколишнього середовища. Матеріали ОВНС надаються у складі проектної документації уповноваженим державним органам для експертної оцінки і повинні всебічно характеризувати результати оцінки впливів на природне, соціальне (включаючи життєдіяльність населення) і техногенне середовище (далі – навколишнє середовище) та обґрунтовувати допустимість планованої діяльності [62].

Основними завданнями ОВНС є:

- загальна характеристика існуючого стану території району і майданчика (траси) будівництва або їх варіантів, де планується здійснити плановану діяльність;
- розгляд і оцінка екологічних, соціальних і техногенних факторів, санітарно-епідемічної ситуації конкурентно-можливих альтернатив (у тому числі технологічних і територіальних) планованої діяльності та обґрунтування переваг обраної альтернативи та варіанта розміщення;
- визначення переліку можливих екологічно небезпечних впливів (далі – впливів) і зон впливів планованої діяльності на навколишнє середовище за варіантами розміщення (якщо рекомендується подальший розгляд декількох);
- визначення масштабів та рівнів впливів планованої діяльності на навколишнє середовище;
- прогноз змін стану навколишнього середовища відповідно до переліку впливів;
- визначення комплексу заходів щодо попередження або обмеження небезпечних впливів планованої діяльності на навколишнє середовище, необхідних для дотримання вимог природоохоронного та санітарного законодавств і інших законодавчих та нормативних документів, які стосуються безпеки навколишнього середовища.

Виконання ОВНС та підготовка її матеріалів доручається замовником проектної документації організаціям, які мають відповідну ліцензію на здійснення таких дій. На сьогоднішній день в Україні оформлення ОВНС передбачається

вимогами Законів України «Про охорону навколишнього середовища», «Про екологічну експертизу» та наказу Державного комітету України з будівництва та архітектури від 15.12.2003 року №214 «Щодо затвердження Державних будівельних норм України ДБН А.2.2-1-2003 «Склад і зміст матеріалів оцінки впливів на навколишнє середовище (ОВНС) при проектуванні і будівництві підприємств, будинків і споруд».

В країнах Європейського союзу ОВНС здійснюється на підставі Директиви №337/85 «Оцінка впливу деяких державних і приватних проектів господарської діяльності на навколишнє середовище», яка була введена в дію в червні 1988 року. Відповідно до вказаної директиви отримання ОВНС є обов'язковим для всіх учасників ЄС до видачі дозволу на здійснення реалізації всіх великих проектів, що можуть спричинити негативний вплив на навколишнє середовище.

Фактично ОВНС надає не тільки оцінку дотримання на підприємстві усіх державних вимог щодо екологічної безпеки під час створення нового об'єкту виробництва, а також визначає перелік заходів та обсяг фінансування проектів направлених на виявлення и попередження негативних наслідків, які можуть виникнути від господарської діяльності підприємства.

Нормативно-дозвільна екологічна документація – це офіційні дозволи та позитивні висновки центральних або місцевих органів виконавчої влади, обов'язковість оформлення яких визначено діючим законодавством України при здійсненні господарської діяльності або експлуатації об'єктів з високим або середнім ступенем ризику для навколишнього природного середовища.

Перш за все це:

- дозвіл на розміщення відходів та проект лімітів на утворення та розміщення відходів;
- паспорти місць видалення відходів;
- дозвіл на викиди забруднюючих речовин в атмосферне повітря стаціонарними джерелами;
- паспорт установки очистки газу та присвоєння реєстраційного номеру ГОУ в органах Мінприроди України;

- проект розроблення та затвердження нормативів гранично допустимого скидання забруднюючих речовин у водні об'єкти, у водні об'єкти із зворотними водами;
- проект встановлення (скорочення) санітарно-захисної зони (СЗЗ);
- висновки екологічної експертизи.

При здійсненні господарської діяльності з виробництва особливо небезпечних хімічних речовин; здійсненні операції у сфері поводження з небезпечними відходами, збирання і заготівля окремих видів відходів як вторинної сировини, такий суб'єкт відповідно до положень Закону України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності» від 01.06.2000 р. №1775-III зобов'язаний в установленому порядку отримати ліцензію на право здійснення такої діяльності на території України у встановленому порядку.

Внутрішньо-регламентної екологічної документації – регламентні документи, які складаються (затверджуються) суб'єктом господарювання самостійно, а обов'язковість наявності їх на підприємстві передбачена вимогами чинного законодавства України.

До таких документів відносяться:

- організаційні документи:
 - наказ, розпорядження по підприємству з організації роботи з охорони навколишнього середовища;
 - затвержені плани заходів з охорони навколишнього середовища по підприємству та звіти про їх виконання;
 - документи про підтвердження проведення необхідної професійної підготовки або перепідготовки працівників, відповідальних за екологічну безпеку;
 - затвержене положення про контроль в галузі поводження з відходами та розміщення їх на підприємстві;
 - затвержене положення про виробничий екологічний контроль на підприємстві;
 - затверджена програма вступного і первинного (повторного) інструктажу з екологічної безпеки;

- журнал реєстрації вступного інструктажу з екологічної безпеки;
- журнал реєстрації первинного (повторного) інструктажу з екологічної безпеки;
- документація про результати перевірок:
 - акти про результати перевірок підприємства контролюючими органами з питань екологічної безпеки;
 - приписи органів державного та громадського екологічного контролю;
 - протоколи про адміністративні правопорушення;
 - накази по підприємству та плани заходів з усунення порушень, встановлених в актах перевірок. Звіти про виконання приписів та актів (за наявності);
 - журнал обліку перевірок з державного контролю;
 - графік внутрішніх перевірок виробничих підродів, відділів фахівцем з питань охорони праці та інженером-екологом;
 - форми державної статистичної звітності з питань екологічної безпеки.
- документи з питань охорони атмосферного повітря:
 - накази, розпорядження по підприємству про призначення відповідальної особи за експлуатацію та обслуговування пилоочисних установок;
 - затверджені інструкції з обслуговування та експлуатації пилоочисних установок;
 - паспорт на кожну установку очистки газів з актами перевірки (обстеження) ГОУ та присвоєння реєстраційного номеру ГОУ в органах Мінприроди України;
 - документація періодичних перевірок ГОУ на відповідність фактичних параметрів роботи проектним (з періодичністю відповідно до технічних вимог, але не рідше ніж один раз на рік, а після ремонту чи реконструкції не рідше одного разу в квартал). Результати повірок (перевірок) оформлюються актами та вносяться в паспорт ГОУ;
 - плани роботи по перевірці ефективності газоочисного обладнання;
 - графік планово-попереджувального ремонту установок очистки газів;

- первинна облікова документація з охорони атмосферного повітря (журнал обліку стаціонарних джерел забруднення і їх характеристик, журнал обліку роботи газоочисних та пиловловлюючих установок);
- схема розташування джерел викидів на підприємстві.
- документи з охорони поверхневих вод:
 - наказ по підприємству про призначення особи, відповідальної за експлуатацію и обслуговування очисних споруд ;
 - посадові інструкції працівників, які здійснюють обслуговування очисних споруд;
 - паспорта на очисні споруди;
 - інструкції з експлуатації та обслуговування очисних споруд;
 - журнал обліку роботи очисних споруд;
 - графік планово-попереджувального ремонту очисних споруд;
 - договір між абонентом (замовником) та організацією водо-каналізаційного господарства;
 - нормативи допустимого скиду (технічні умови використання каналізаційної системи);
 - схема водопостачання та каналізації;
 - план заходів з раціонального використання питної води і скорочення скиду стічних вод;
 - акт розмежування експлуатаційної відповідальності по мережам водопостачання і каналізаційної системи та спорудам на них.
- документи щодо поводження з відходами виробництва:
 - наказ про призначення відповідальної особи за поводження з відходами;
 - наказ про проведення навчання (перепідготовку) осіб, відповідальних за поводження з відходами на виробництві;
 - договори на розміщення та знешкодження відходів;
 - перелік відходів, що розташовані на підприємстві;
 - схема розміщення місць тимчасового зберігання відходів;
 - інструкція з поводження з відходами виробництва та споживання;

- дозвіл на розміщення відходів та проект лімітів на утворення та розміщення відходів;
- звіт про використання, розміщення і знешкодження відходів за рік [62].

Окрім отримання суб'єктом господарювання офіційних дозволів та/або погодження розробленої нормативно-проектної екологічної документації екологічна безпека здійснюється шляхом проведення екологічного аудиту на підставі Закону України «Про екологічний аудит» від 24 червня 2004 року N 1862-IV.

Екологічний аудит – це документально оформлений системний незалежний процес оцінювання об'єкта екологічного аудиту на відповідність вимогам законодавства України про охорону навколишнього природного середовища та іншим критеріям екологічного аудиту.

Наявність позитивного висновку екологічного аудиту не тільки надає підтвердження виконання суб'єктом господарювання встановлених вимог екологічної безпеки при здійсненні ним господарської діяльності, але і відкриває нові можливості підприємства для виведення на європейські ринки збуту своєї продукції. Оскільки споживачі країн з розвинутою економікою, на сьогоднішній день, приділяють особливу увагу питанням дотримання охорони навколишнього середовища при виробництві будь-якої продукції або товарів [62].

Крім того важливо пам'ятати, що відповідно ч. 5 ст. 68 Закону України «Про охорону навколишнього природного середовища» від 25 червня 1991 року № 1264-XII застосування до порушника заходів дисциплінарної, або адміністративної чи кримінальної відповідальності не звільняє останнього від цивільної відповідальності, тобто від обов'язку фінансово компенсувати наслідки від шкоди, заподіяної забрудненням навколишнього природного середовища.

На фармацевтичному виробництві є два види відходів:

- Фармацевтичні – це виробничо-технологічні відходи і відходи вихідних компонентів, які утворюються при виготовленні готової лікарської продукції і містять в своєму складі або мають на собі залишки лікарської субстанції. Вони відносяться до небезпечних відходів.

- Нефармацевтичні – це відходи, які утворюються в процесі виробництва не мають на собі залишків лікарських засобів чи невідповідні для використання в наступному харчовому продукту, предмету побутового використання, тощо.

Фармацевтичні відходи:

- залишки субстанції;
- відбраковані флакони, блістера, туби з готової лікарської продукції;
- первинний пакувальний матеріал;
- готова лікарська продукція з простроченим строком виготовлення;
- одяг, що був використаний на виробництві;
- салфетки після прибирання обладнання;
- фільтри очистки повітря, що встановлені на витяжних системах вентиляції і тощо.

Фармацевтичні відходи підвергаються знищенню шляхом високотемпературного спалювання.

Нефармацевтичні відходи:

- пробки резинові відбраковані;
- скляні флакони пусті;
- одяг одноразовий, який не забруднений готовою лікарською продукцією;
- ковпачки чисті, відбраковані;
- обрізки плівки ПВХ, фольга;
- пакувальний матеріал;
- макулатура;
- шприци;
- тверді побутові відходи та тощо.

Нефармацевтичні відходи передаються на вторинну переробку (продукція), поховання та знищення (спалювання).

Отже, для забезпечення екологічної безпеки фармацевтичне підприємство повинно:

1. Зменшувати кількість відходів.

2. Укладати договори зі спеціалізованими організаціями на передачу відходів.
3. Вести первинний облік утворених відходів.
4. Облаштувати місця для збору та зберігання відходів.
5. Не допускати зберігання в несанкціонованих місцях.
6. Забезпечувати повний збір і умови для необхідного зберігання відходів.
7. Не допускати змішання відходів, якщо це не відповідає існуючій технології.
8. Проводить контроль місць тимчасового зберігання відходів.
9. Захист атмосферного повітря від промислових викидів шляхом очищення повітря, що викидається на пило-газоочисних спорудах.

ВИСНОВКИ

Вода є допоміжною речовиною, що найбільш часто використовується у складі лікарських препаратів її мінімальний рівень якості залежить від призначення препарату.

У ході роботи були розглянуті нормативні документи, що регламентують виробництво та контроль якості води для ін'єкцій.

Вивчили категорії якості води, що використовуються на фармацевтичних підприємствах.

Провели аналіз можливих факторів забруднення води та способів її очищення.

Розглянули можливі схеми отримання води для ін'єкцій та апарати для очищення води.

Визначили, що у фармакопеї ВДІ отримують не як лікарський засіб, а у формі «in bulk». Її виробляють з води питної або очищеної шляхом дистиляції води чи за використанням зворотного осмосу на спеціальному обладнанні з дотриманням санітарно-гігієнічних вимог.

З'ясували:

- Що при отриманні води для ін'єкцій використовують різні способи очищення серед яких: вуглецева фільтрація, дистиляція, зворотній осмос, іонізація, мікрофільтрація, ультрафіолетове окиснення, ультрафільтрація, електроіонізація.
- Комбінації кількох методів очищення як правило використовують для отримання надчистої води, вміст домішок у якій вимірюється частинами на мільйон (parts per billion, ppb) або частинами на мільярд (parts per trillion, ppt).
- Для визначення відповідності ВДІ вимогам ФС здійснюють контроль якості одержання, транспортування і зберігання води для ін'єкцій.
- Під час контролю перевіряються: якість вихідної води, рН, кислотні властивості, сухий залишок, відновлювальні властивості, важкі метали, кальцій, алюміній, магній, аміак, діоксид вуглецю, проводяться проби на мікроорганізми та бактеріальні ендотоксини.

Вода для ін'єкцій повинна відповідати додатковим вимогам щодо бактеріальних ендотоксинів (не більше 0,25 МО у 1 мл), питомої електропровідності та вмісту загального органічного вуглецю.

Однією з найважливіших умов виробництва ВДІ є стерильне виробництво. У зв'язку з цим чинне законодавство суворо регламентує процес виробництва фармакопейної води.

Для правильної організації виробничого процесу необхідно, щоб все обладнання для стерильного виробництва відповідало всім нормам та вимогам стандарту GMP.

Визначили, що найбільшою проблемою у всіх схемах отримання води є її пірогенність та швидке забруднення фільтрів у апаратах дистиляції та зворотного осмосу.

Щоб покращити чи прискорити процес очищення ВДІ нами були запропоновані такі способи як: використання різних видів фільтрів, використання імпульсних електричних розрядів озонування, використання іонів срібла та міді.

Щоб знизити пірогенність води можливим є використання нанофільтрів з частинками срібла, що забезпечить високу продуктивність знищення мікроорганізмів чи нейлонових та пропіленових фільтрів, які забезпечують високу продуктивність очищення і разом з тим легко відновлюються.

Вище зазначені способи мають свої недоліки серед яких: висока ціна, недовготривалий ефект, застосування для отримання обмежених кількостей води для ін'єкцій, обмеженість дії ефекту очищення.

До їх переваг відноситься високий рівень захисту від пірогенних організмів, вони проявляють довготривалий ефект, можуть використовуватися на різних етапах виробництва, легко відновлюються

Найкращий ефект для очищення води у виробництві ВДІ є комплексне використання всіх вищезазначених способів.

СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вода для ін'єкцій / Державна Фармакопея України. 1-е вид. Доповнення 4, Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. 385-388 с.
2. Вода високоочищена / Державна Фармакопея України. 1-е вид. Доповнення 4, Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. 382-384 с.
3. Вода очищена / Державна Фармакопея України. 1-е вид. Доповнення 4, Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. 389-391 с.
4. Вода для ін'єкцій, інструкція.: режим доступу: <https://likicontrol.com.ua/>
5. Аналіз води очищеної та води для ін'єкцій.: режим доступу <https://res.in.ua/derjavna-farmakopeya-ukrayini-yiyi-struktura-parametri-yakosti.html?page=6>
6. Water for Injections / European Pharmacopoeia 7.0. 7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010. 3219-3222 P.
7. Water, Highly Purified / European Pharmacopoeia 7.0. 7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010. 3222-3224 P.
8. Water, Purified / European Pharmacopoeia 7.0. 7th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2010. 3224-3226 P.
9. Quality (ICH Topic M 4 Q) Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality Overall Summary of Module 2 and Module 3: Quality, 2003.

10. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use.: режим доступу: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm
11. Настанова «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації», СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 Київ СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 ПІ Міністерство охорони здоров'я України 2013. 39 с.
12. CPMP/QWP/158/01 rev. EMEA/CVMP/115/01 rev. Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use. London, May 2002
13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», Київ Міністерство охорони здоров'я України 2020. 356 с.
14. Наказ МОЗ «Про затвердження Змін та доповнень до Правил виробництва виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки та наказу МОЗ України» від 15.12.2004 N 626.
15. Технологія і стандартизація ліків: Збірн. наукових праць / Під ред. В.П. Георгієвського, та ін. Харків, 2000. 234 с.
16. Промислова технологія ліків / В.І.Чуєшов та ін. Харків, 2003. 268 с.
17. Закон України “Про лікарські засоби”. № 70/97-ВР від 14.02.97. ВВР, 1997, № 15. 115 с.
18. Основы проектирования предприятий микробиологической промышленности / В.М. Кантере и др. М.: Агропромиздат, 1990. 304 с.
19. Промышленная технология лекарств / В.И.Чуешова. Харьков, 1999. 305 с.
20. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х томах / Бертрам Г. Пер. с англ. Москва, СПб.: Бином – Невский Диалект, 1998. 234 с.
21. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Н.А. Ляпунова и др. Киев: МОРИОН, 1999, – 896 с.
22. ГНД ГСТУ 42У-2-99. Технологічний регламент виробництва медичних імунобіологічних препаратів.
23. ГОСТ 42У-2-92. Продукция медицинской и микробиологической промышленности. Технологические регламенты производства.

24. Структура и принцип проектирования объектов химической техники/ В.С. Карпов и др. М.: Высшая школа, 1984. 181 с.
25. Оборудование микробиологических производств/ К.А Калунянц и др. Москва: Агропромиздат, 1987. 398 с.
26. Лекарственные средства/ Машковский М.Д. В 2т. 14-е изд., перераб., испр. и доп. М.:ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б. Дивов, 2001. 452 с.
27. Технология лекарственных форм / И.А Муравьев. Москва: Медицина, 1988. 497с.
28. Методичні вказівки до виконання курсових та дипломних проектів (робіт) для студентів спец. 7.091610 "Біотехнологія" денної та заочної форми навчання. / Уклад.: А.М. Шевченко, Л.Р. Решетняк, В.М.Поводзинський, С.В. Поводзинський. Київ: УДУХТ, 1999. 36 с.
29. Імунобіологічні препарати: Довідник / Смірнов В.В., Сельнікова О.П., Думанський В.Д. Київ: Моріон, 2001. 200 с.
30. Разработка научно-обоснованных режимов сублимационной сушки биопрепаратов / А.А. Нежута. Биотехнология. 2001. №6. 59 – 67 с.
31. Контроль качества лекарственных средств. Справочник / Под ред. Щепина О.П. – М.: Медицина, 1986. 368 с.
32. Государственная Фармакопея СССР XI издания, вып.1-2, М., 1987, 1989. 356 с.
33. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” 1-е вид. Харків: РІРЕГ, 2001. 556 с.
34. Державна фармакопея України. 2-е видання (ДФУ 2.0). Харків, 2016.
35. Дистильована вода.: режим доступу: <https://www.akvantis.com.ua/ua/stati-i-obzory/distillirovannaya-voda>
36. Фармацевтична хімія / Г.П. Ніжник. Київ: Медицина, 2015. 228 с.
37. Фармацевтична хімія: Навчально-методичний посібник для мед. ВНЗ I—III р.а. / Хранівська В.О та ін. Київ.: ВСВ Медицина, 2017. 120 с.
38. Фармацевтична хімія / За ред. проф. П.О. Безуглого Х.: Вид-во НФАУ, 2008. 521- 524, 542-545 с.

39. Лекарственные средства: В 2-х томах. Т. 2.-11-е изд. Стер,- М.: Медицина, 1988. 576 с.
40. Фармацевтична хімія / За ред. проф. П.О. Безуглого Х.: Вид-во НФАУ, 2002. 448 с.
41. Належна виробнича практика лікарських засобів. Настанова 42 – 01 – 2001. К.: МОЗ України, 2001.
42. МУ 42-51-(1-26)-93 “Организация и контроль производства лекарственных средств. Стерильные лекарственные средства”.
43. ГНД 08.001.98 «Проектування. Склад, порядок розроблення, погодження та затвердження проектної документації будівництва об’єктів виробництва лікарських засобів та виробів одноразового використання». Відомчі будівельні норми. Додаткові вимоги. К.: ДЕРЖКОММЕДБІОПРОМ, 1998. 562 с.
44. ДБН А.2.2-3-97 “Проектування. Склад, порядок розроблення, погодження та затвердження проектної документації для будівництва”. – К.: Укрархбудінформ, 1997. 369 с.
45. Фармакологія /І.С.Чекман та ін. К.: Вища шк., 2001. 598с.
46. Чистые помещения / под ред. Проф. Федотова. М.:АСИНКОМ, 2000. 298 с.
47. Методичні рекомендації щодо виконання санітарно – гігієнічних вимог та проведення мікробіологічного контролю у виробництві нестерильних лікарських засобів. Харків: ФОРТ, 2002. 221 с.
48. Госстандарт России. Фильтры очистки воздуха. Классификация. Маркировка. М.:ИПК, 1999. 321 с.
49. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации РИС/S / Н.А. Ляпунова и др. К.: МОРИОН, 2001. 427 с.
50. Довідник сучасних технологій з очищення природної і стічної води та обладнання / І. В. Панасюк та ін. Київ. нац. ун-т технологій та дизайну. Київ : Медінформ, 2016. 245 с. : іл., табл. — Бібліогр.: с. 231—234 (38 назв). — ISBN 978-966-409-191-3

51. Д.М. Закоморний, В.М. Поводзинський, канд. тех. наук, доц. Національний технічний університет України «КПІ», Україна Сучасний технічний підхід до отримання води для ін'єкцій
52. Фармацевтична енциклопедія. : режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1784/voda-dlya-in-yekcij>
53. ДСТУ 1.5-2003. – Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів / І. Аширова та ін. Київ, Держпоживстандарт України, 2003. 236 с.
54. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення / М. Ляпунов та ін. – Київ, МОЗ України, 2005. 294 с.
55. Наказ № 44 від 16.03.93р. Про організацію зберігання в аптечних установах різних груп ЛЗ.
56. Наказ № 197 від 7.09.93р. Про затвердження інструкції по приготуванню в аптеках ЛФ з рідким дисперсним середовищем.
57. Наказ № 233 від 25.07.97 р. Перелік безрецептурних ЛЗ.
58. ДСТУ 1.7-2001. – Національна стандартизація. Правила і методи прийняття та застосування міжнародних і регіональних стандартів / О. Одноколов та ін. Київ, Держпоживстандарт України, 2003. СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 31
59. Очні лікарські засоби // Державна Фармакопея України, Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 322-326 с.
60. Вимоги ДФУ щодо якості води.: режим доступу: <http://www.industrial.com.ua/ru/articles/5>
61. Очищення води у фармацевтичній галузі.: режим доступу: <https://ziko.com.ua/organization-solution-ochyshchennya-vody-u-farmatsevtichnyy/>
62. Промислова фармація. Нові наукомісткі технології виробництва матеріалів, виробів широкого вжитку та спеціального призначення.
63. Методи одержання та очищення води.: режим доступу: https://er.knutd.edu.ua/bitstream/123456789/4678/1/20160428-29_%D0%A2%D0%95ZY_V1_P387.pdf

64. Охорона праці у медицині та фармації / В.М. Мороз. Вінниця: Нова книга, 2005. 389-394 с.
65. Основи охорони праці / Жидецький В. Ц. та ін., Підручник. - Вид. 5-е, доповнене. - Львів: Афіша, 2000. 350 с.
66. Безпека життєдіяльності, основи охорони праці / О.П. Яворовський та ін. навчально-методичний посібник, 2012. 138-161 с.
67. Охорона праці та безпека життєдіяльності населення у надзвичайних ситуаціях / І.В. Кочін, К. :Здоров'я, 2005. 432 с.
68. ДСН. 3. 3. 6. 042-99. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень. – К. : МОЗ України, 2000. 15 с.