**Введение**

Курсовая работа (курсовой проект), как форма текущей аттестации обучающихся при освоении содержания образовательных программ высшего образования I ступени, является видом самостоятельной работы, представляющей собой решение учебной задачи по изучаемой учебной дисциплине в соответствии с установленными требованиями.

Порядок организации курсового проектирования и защиты курсовых работ определяется учреждением высшего образования.

Темы курсовых работ разрабатываются на кафедрах и утверждаются заведующими кафедрами до начала семестра, в котором предусмотрено их выполнение в соответствии с типовыми учебными планами по специальностям (направлениям специальностей), учебными планами учреждений высшего образования по специальностям (направлениям специальностей, специализациям), экспериментальными учебными планами по специальностям (направлениям специальностей, специализациям), индивидуальными учебными планами.

Количество утвержденных тем должно быть достаточным для выдачи в учебной группе каждому обучающемуся, осваивающему содержание образовательной программы высшего образования I ступени, индивидуального задания.

Обучающийся при освоении содержания образовательной программы высшего образования I ступени вправе выбрать тему курсовой работы из числа утвержденных на кафедре или самостоятельно предложить тему курсовой работы с обоснованием ее целесообразности.

Задание по курсовой работе должно быть выдано обучающемуся, осваивающему содержание образовательной программы высшего образования I ступени: в очной форме получения высшего образования в первые две недели после начала семестра, в котором учебными планами он предусмотрен, в заочной форме получения высшего образования на лабораторно-экзаменационной (установочной) сессии, предшествующей семестру, в котором учебными планами он предусмотрен.

Защита курсовых работ проводится перед комиссией, которая формируется заведующим кафедрой в составе не менее двух человек с участием руководителя курсовой работы.

Комиссия принимает решение большинством голосов. При равенстве голосов решающим является голос председателя комиссии.

***Курсовые работы*** по промышленной технологии лекарственных средств выполняются в VIII семестре в соответствии с учебным планом фармацевтического факультета УО «Витебский государственный медицинский университет».

**Целью** курсовой работы является развитие навыков самостоятельной творческой и элементов научно-исследовательской работы студентов (НИРС).

Выполнение курсовой работы – это активная форма закрепления теоретических знаний и практических навыков, углубления и обобщения знаний, полученных по промышленной технологии лекарственных средств.

Курсовая работа должна показать умение студентов использовать полученные знания для решения конкретных производственных вопросов. При ее выполнении студенты должны проявить знания специальной научной литературы, технической документации, умение самостоятельно анализировать сведения литературы и обобщать их, выполнять эксперимент и обсуждать полученные результаты. В процессе выполнения работы студенты должны ознакомиться с современными научными достижениями в области промышленной технологии лекарственных средств.

Курсовые работы выполняются на основании тем-заданий, которые выдаются преподавателями кафедры. Темы курсовых работ разработаны в соответствии с программой дисциплины и фактическим материалом фармацевтических предприятий.

Курсовая работа по разработке лабораторного регламента производства готовых лекарственных средств включает в себя следующие разделы:

1. Характеристика конечной продукции производства;
2. Химическая схема производства;
3. Технологическая схема производства;
4. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования;
5. Характеристика сырья, материалов и полупродуктов;
6. Описание технологического процесса;
7. Материальный баланс;
8. Переработка и обезвреживание отходов производства;
9. Контроль производства;
10. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария;
11. Охрана окружающей среды;
12. Информационные материалы;
13. Выводы и предложения по совершенствованию технологии конкретной лекарственной формы;
14. Список литературы.

Курсовая работа должна иметь объем 30-50 страниц машинописного текста.

Курсовая работа выполняется под руководством преподавателя кафедры, который контролирует ход выполнения курсовой работы, а после ее завершения проверяет, дает предварительную оценку и допускает к защите.

Защита курсовой работы проводится на кафедре до начала сессии. При неудовлетворительной оценке студент имеет право повторной защиты доработанной работы. Результаты защиты вносятся в протокол кафедры.

Студент, не выполнивший курсовую работу, считается имеющим академическую задолженность и не допускается к курсовому экзамену.

Курсовые работы, представляющие теоретический и практический интерес, могут выдвигаться на конкурс СНО и передаваться на предприятие для внедрения.

Курсовые работы могут быть использованы в качестве фрагментов дипломных работ.

Ниже представлены общие методические указания по выполнению курсовых работ, примерные технологические схемы производства таблеток, растворов для инъекций в ампулах и мазей. Приведены также в табличной форме 4 варианта данных о материальных потерях на стадиях производства таблеток, растворов для инъекций в ампулах и мазей. Студент выбирает тему и согласовывает вариант материальных потерь с преподавателем.

Выполнение курсовой работы и оформление разделов лабораторного регламента проводится в соответствии с общими методическими рекомендациями.

***Обозначения и сокращения***

1. ЛС – Лекарственные средства;
2. МЛС – Мягкие лекарственные средства;
3. ФСП – Фармакопейная статья производителя;
4. GMP – Надлежащая производственная практика;
5. ТКП – Технический кодекс установившейся практики;
6. СНиП – Санитарные нормы и правила;
7. ГФ РБ – Государственная Фармакопея Республики Беларусь;
8. МЗ РБ – Министерство здравоохранения Республики Беларусь;
9. МНН – Международное непатентованное наименование;
10. ОКК – Отдел контроля качества.

***Термины и определения***

**Аттестация** (qualification): Действия, удостоверяющие, что конкретное оборудование работает правильно и действительно ведет к ожидаемым результатам. Понятие «валидация» является более широким и иногда включает в себя понятие «аттестация».

**Валидация** (validation): Действия, которые в соответствии с принципами надлежащей производственной практики доказывают, что определенная процедура, процесс, оборудование, исходные материалы, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам (см. также термин «аттестация»).

**Валидация очистки** (cleaning validation): Документированное подтверждение того, что утвержденная процедура очистки будет обеспечивать такую чистоту оборудования, которая необходима для производства лекарственных средств.

**Валидация процесса** (process validation): Документированное подтверждение того, что процесс, проводимый в пределах установленных параметров, может осуществляться эффективно и с воспроизводимыми результатами и приводит к получению лекарственного средства, соответствующего заранее установленным спецификациям и характеристикам качества.

**Перспективная валидация** (prospective validation): Валидация, проводимая до начала серийного производства продукции, предназначенной для продажи.

**Сопутствующая валидация** (concurrent validation): Валидация, проводимая в ходе серийного производства продукции, предназначенной для продажи.

**Ретроспективная валидация** (retrospective validation): Валидация процесса в случае лекарственного средства, которое уже размещено на рынке, на основании собранных данных о производстве, испытаниях и контроле серий.

**Ревалидация; повторная валидация** (re-validation): Повторение валидации процесса для обеспечения гарантии того, что изменения процесса/оборудования, внесенные в соответствии с процедурами контроля изменений, не оказали неблагоприятного влияния на характеристики процесса и качество продукции.

**Воздушный шлюз** (airloсk): Ограниченное пространство с двумя или несколькими дверями между двумя или несколькими помещениями, например, разных классов чистоты, служащее для контроля потока воздуха между этими помещениями, когда в них необходимо войти. Воздушные шлюзы предназначаются и используются для перемещения, как людей, так и вещей.

**Вторичная упаковка** (outer packaging): Упаковка, в которую помещена продукция в первичной упаковке.

**Готовая продукция** (finished product): Лекарственное средство, которое прошло все стадии производства, включая укладку в окончательную упаковку.

**Досье на лекарственное средство** (product specification file): Досье, содержащее всю информацию (или ссылки на соответствующие документы), необходимую для составления подробных письменных инструкций по производству, упаковыванию, проведению испытаний по контролю качества, выдаче разрешения на выпуск серии и отгрузке исследуемого лекарственного средства.

**Изолированная зона** (contained area): Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом (и оборудованная соответствующими системами обработки и фильтрации воздуха), чтобы предотвратить контаминацию внешней окружающей среды биологическими агентами изнутри зоны.

**Исследуемое лекарственное средство** (investigational product): Лекарственное вещество в лекарственной форме или плацебо, являющиеся предметом изучения или используемые для контроля в рамках клинического испытания, в том числе зарегистрированное лекарственное средство, если способ его применения или производства (лекарственная форма или фасовка) отличаются от утвержденного, в случае его применения по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

**Исходный материал (исходное сырье)** (starting material): Любое вещество, используемое при производстве лекарственного средства, за исключением упаковочных материалов.

**Исходное сырье** (raw materials): Любые субстанции, используемые для производства или экстрагирования активных (фармацевтических) субстанций, но не являющиеся их источником, такие как реагенты, среды для культивирования, сыворотка телячьих эмбрионов, добавки и буферы для хроматографии и др.

**Исходные материалы** (starting materials): Все материалы, из которых активная (фармацевтическая) субстанция производится или экстрагируется. Для биологических лекарственных средств исходные материалы представляют собой любые субстанции биологического происхождения, такие как микроорганизмы, органы и ткани растительного или животного происхождения, клетки или жидкости (включая кровь и плазму) человеческого или животного происхождения, а также биотехнологические клеточные субстраты (рекомбинантные и природные), включая первичные клетки.

**Контролируемая зона** (controlled area): Зона, построенная и эксплуатируемая таким образом, что возможно выполнение некоторых опытов по контролю внесения возможной контаминации (может использоваться система подачи воздуха, приблизительно соответствующая классу D) и последствий случайного выпуска живых организмов. Уровень осуществляемого контроля должен зависеть от природы организма используемого в процессе. Как минимум, зона должна эксплуатироваться при отрицательном давлении по отношению к близлежащей внешней окружающей среде и позволять эффективно устранять минимальные количества контаминантов, которые находятся в воздухе.

**Лекарственное растение** (medicinal plant): Целое растение (или его часть), используемое в медицинских целях.

**Лекарственное средство** (drug product): Вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для профилактики и диагностики заболеваний, лечения и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или внешнего применения.

**Лекарственное средство из растительного сырья** (herbal medicinal product): Лекарственное средство, содержащее в качестве активных ингредиентов вещества исключительно растительного происхождения либо препараты, произведенные из растений.

**Номер серии** (batch number or lot number): Характерная комбинация цифр и/или букв, которая специфически идентифицирует серию.

**Первичная упаковка** (immediate packaging): Контейнер либо другая форма упаковочного материала, непосредственно контактирующая с лекарственным средством или исследуемым лекарственным средством.

**Процедуры, стандартные операционные процедуры; СОП** (procedures; standard operational procedures; SOP): Описание обязательных для выполнения операций и мер предосторожности, а также всех необходимых мероприятий, осуществление которых прямо или косвенно связано с производством лекарственного средства.

**Растительное сырье; растительное лекарство** (crude plant/vegetable drug): Свежие или высушенные лекарственные растения или их части.

**Серия** (batch or lot): Определенное количество исходных и упаковочных материалов или продукции, обработанное в ходе одного или нескольких последовательных технологических процессов таким образом, что можно рассчитывать на однородность продукции.

**Срок годности** (expiry date): Срок, установленный в фармакопейной статье производителя, отсчитываемый от даты выпуска серии или от даты начала производства (если до даты выпуска прошло более 30 дней), наносимый на упаковку в виде даты (месяца и года), до которой производитель отвечает за безопасность, эффективность и качество лекарственных средств при соблюдении условий хранения и по достижении которой лекарственное средство не должно использоваться.

**Стерильность** (sterility): Стерильность – это отсутствие живых организмов. Условия испытания на стерильность приведены в Государственной Фармакопее Республики Беларусь или в другой соответствующей фармакопее.

**Технологический процесс** (production): Все операции, связанные с производством лекарственного средства, начинающиеся с получения исходных материалов, продолжающиеся обработкой и упаковыванием и завершающиеся получением готовой продукции.

**Упаковывание** (packaging): Все операции, включая фасование и маркирование, которые необходимо пройти нерасфасованной продукции, чтобы стать готовой продукцией.

Фасование стерильной продукции, как правило, не следует рассматривать как часть процесса упаковывания, поскольку в первичные упаковки продукция дозируется, но окончательно не упаковывается.

**Упаковочный материал** (packaging material): Любой материал, используемый для упаковывания лекарственного средства, кроме любой транспортной тары для транспортирования или отгрузки.

Упаковочные материалы относятся к первичным или вторичным в зависимости от того, предназначены они для непосредственного контакта с лекарственным средством или нет.

**Общие методические рекомендации**

**по выполнению курсовых работ**

**Технологический регламент производства лекарственного средства** – это документ, в котором описаны технологические методы производства, технические средства, условия и порядок выполнения технологических операций и упаковки, контроля качества, нормы исходного сырья и материалов, а также выхода промежуточной и готовой продукции применительно к конкретному объему производимого лекарственного средства.

**Производственная рецептура лекарственного средства** – это документ, в котором описан подробный состав лекарственного средства, нормы исходного сырья и материалов, а также выхода промежуточной и готовой продукции применительно к конкретному объему производимого лекарственного средства.

**Технологическая инструкция производства лекарственного средства** – это документ, устанавливающий порядок и правила выполнения технологических операций, с указанием допустимых предельных значений изменяемых и/или контролируемых параметров применительно к конкретному объему производимого лекарственного средства.

**Инструкция по упаковке лекарственного средства** – это документ, устанавливающий порядок и правила упаковки, нормы упаковочных материалов и выхода готовой продукции применительно к конкретному объему производимого лекарственного средства.

Технологические регламенты производства разрабатываются на производство фармацевтической и микробиологической продукции.

В понятие фармацевтической продукции включают:

- синтетические лекарственные средства;

- антибиотики и другие лекарственные средства, получаемые методом микробиологического (биохимического) синтеза;

- лекарственные средства, получаемые методом химической трансформации антибиотиков и других продуктов биохимического синтеза или методом биохимического преобразования химических соединений;

- лекарственные средства, получаемые из растений, органов и тканей животных;

- дозированные формы и комбинированные средства;

- аминокислоты, витамины, коферменты и ферменты медицинского назначения;

- искусственные кровезаменители;

- бактериальные и вирусные препараты;

- реактивы и другие специальные препараты, применяемые в медицинской промышленности.

В понятие микробиологической продукции включают:

- белки кормового и пищевого назначения на основе переработки углеводного и углеводородного сырья;

- антибиотики, витамины и ферменты немедицинского назначения;

- аминокислоты кормовые;

- фурфурол и его производные;

- спирты одноатомные и многоатомные из сырья растительного происхождения;

- углекислоту различного назначения;

- лигнин и лигнопродукты;

- органические растворители;

- премиксы;

- средства защиты растений и бактериальные удобрения;

- другие продукты микробиологического производства;

- косметические средства.

В зависимости от стадии разработки продукции, степени освоения ее технологии производства или целей осуществляемых работ, технологические регламенты подразделяются на следующие типы:

- лабораторные;

- опытно-промышленные;

- пусковые;

- промышленные;

- типовые промышленные.

Лабораторный регламент является технологическим документом, которым завершаются научные исследования в лабораторных условиях при разработке технологии производства нового вида продукции или нового технологического метода производства серийно выпускаемой продукции.

Лабораторный технологический регламент является основой для разработки опытно-промышленного регламента и составления исходных данных на проектирование опытно-промышленной установки, контрольно-измерительного и испытательного оборудования.

Опытно-промышленный регламент является технологическим документом, по которому осуществляется обработка технологии производства новых видов продукции и проведение опытно-технологических работ при освоении новой (усовершенствованной) технологии.

Пусковой регламент является технологическим документом, по которому осуществляется ввод в эксплуатацию и освоение вновь созданного промышленного производства продукции.

Промышленный регламент является технологическим документом действующего серийного производства товарной продукции.

Типовой технологический регламент является руководящим нормативным документом, устанавливающим типовые методы производства, нормы и нормативы, технические средства для процесса производства однородной группы продукции, обеспечивающие безопасность ведения работ и достижение оптимальных технико-экономических показателей.

Серийное производство продукции по типовому регламенту не осуществляют. Им руководствуются при составлении технологических регламентов производства конкретной продукции из числа однородной, на которую разработан типовой регламент.

Серийный выпуск товарной продукции осуществляется по промышленному регламенту.

**Материальный баланс** – это соотношение между массой исходных материалов, массой полученного готового продукта и массой материальных потерь, которое выражается следующим уравнение (уравнение материального баланса):

Σ Gн = Σ Gк + Σ Gп

где Σ Gн – масса исходных материалов,

Σ Gк – масса готового продукта,

Σ Gп – масса материальных потерь.

Уравнение материального баланса дает возможность получить такие важные характеристики технологического процесса как **технологический выход**, **технологическая трата**, **расходный коэффициент**.

**Технологический выход** –это отношение массы готового продукта к массе исходных продуктов, выраженное в процентах:

η = Σ Gк / Σ Gн 100%

**Технологическая трата** – это отношение массы материальных потерь к массе исходных продуктов, выраженное в процентах:

ε = Σ Gп / Σ Gн 100%

**Расходный коэффициент** – это отношение массы исходных продуктов к массе готового продукта:

Кр = Σ Gн / Σ Gк

Исходя из значения расходного коэффициента, рассчитываются расходные нормы на производство необходимого количества лекарственного средства и составляется рабочая пропись.

Материальный баланс составляется на единицу выпускаемой продукции, на один производственный поток или мощность производства в целом. Материальный баланс может приводиться в расчетной, графической или табличной формах и выполняться для отдельных стадий, операций или загрузок конкретных аппаратов.

Материальный баланс для новых производств составляется по данным проекта; для действующих производств – по доступным показателям работы производства в последний год перед утверждением регламента. Пересматривается материальный баланс только в случае включения (исключения) в технологический процесс операций или стадий, значительно влияющих на расход сырья или количество отходов.

***Пример расчетной формы составления***

***материального баланса***

***Таблетки диклофенак-натрия 0,025 г, покрытые оболочкой***

Диклофенак-натрия 0,0250 г

Вспомогательных веществ

Сахар 0,03 г

Сахар молочный 0,02 г

Поливинилпирролидон

низкомолекулярный медицинский 0,0000014 г

Кальция стеарат 0,000001 г

Крахмал картофельный 0,025 г

*Расчет на 100000 г, средняя масса таблетки 0,105 г*

Диклофенак (1)

0,025 – 0,105

х - 100000 х=23809,5

Сахар (2)

0,03 – 0,105

х - 100000 х=28571,4

Сахар молочный (3)

0,02 - 0,105

х - 100000 х=19047,6

Поливинилпирролидон

низкомолекулярный медицинский (4)

0,0000014 - 0,105

х - 100000 х=1,333

Крахмал картофельный (5)

0,025 - 0,105

х - 100000 х=23809,5

Кальция стеарат (6)

0,000001 - 0,105

х - 100000 х=0,952

**1** **Стадия***: получение массы для таблетирования (0,2)*

1. 23809,5 - 100%

х - 0,2% х=47,619 23809,5-47,619 = 23761,9

2. 28571,4 - 100%

х - 0,2% х=57,143 28571,4-57,143 = 28514,26

3. 19047,6 - 100%

х - 0,2% х=38,095 19047,6-38,095=19009,505

4. 1,333 - 100%

х - 0,2% х=0,0027 1,333-0,0027=1,3303

**2** **Стадия***: таблетирование и обеспыливание (0,3)*

1. 23761,9 - 100%

х - 0,3% х=71,2857 23761,9-71,2857=23690,615

2. 28514,26 - 100%

х - 0,3% х=85,54 28514,26-85,54=28428,72

3. 19009,505 - 100%

х - 0,3 % х=57,029 19009,505-57,029=18952,48

4. 1,3303 - 100%

х - 0,3% х=0,00399 1,3303-0,00399=1,3263

5. 23809,5 - 100%

х - 0,3% х=71,43 23809,5-71,43=23738,07

6. 0,952 - 100%

х - 0,3% х=0,002856 0,952-0,002856=0,94914

**3 Стадия**: *таблетки для регенерации (0,5)*

1. 23690,614 - 100%

х - 0,5% х=118,45 23690,615-118,45=23572,16

2. 28428,72 - 100%

х - 0,5% х=142,14 28428,72-142,14=28286,58

3. 18952,48 - 100%

х - 0,5 % х=94,76 18952,48-94,76=18857,72

4. 1,3263 - 100%

х - 0,5% х=0,006632 1,3263-0,006632=1,3197

5. 23738,07 - 100%

х - 0,5 % х=118,69 23738,07-118,69=23619,4

6. 0,94914 - 100%

х - 0,5% х=0,0047 0,94914-0,0047=0,9444

**4 Стадия**: *фасовка и упаковка (0,3)*

1. 23572,16 - 100%

х - 0,3% х=70,716 23572,16-70,716=23501,44

2. 28286,58 - 100%

х - 0,3% х=84,859 28286,58-84,859=28201,72

3. 18857,72 - 100%

х - 0,3 % х=56,57 18857,72-56,57=18801,15

4. 1,3197 - 100%

х - 0,3% х=0,0039 1,3197-0,0039=1,3158

5. 23619,4 - 100%

х - 0,3% х=70,858 23619,4-70,858=23548,5

6. 0,9444 - 100%

х - 0,3% х=0,0028 0,9444-0,0028=0,9416

*Содержание веществ в %:*

1. 23501,44**/**23809,5·100=98,7%

2. 28201,72/28571,4·100=98,7%

3. 18801,15/19047,6·100=98,7

4. 1,3158/1,333·100=98,7%

5. 23548,5/23809,5·100=98,9%

6. 0,94416/0,952·100=99,2%

*% потерь:*

1. (23809,5-23501,44)/23809,5·100=1,294%

2. (28571,4-28201,72)/28571,4·100=1,294%

3. (19047,6-18801,15)/19047,6·100=1,294%

4. (1,333-1,3157)/1,333·100=1,298%

5. (23809,5-23548,5)/23809,5·100=1,096%

6. (0,952-0,9416)/0,952·100=1,096%

*Расходный коэффициент:*

1. 23809,5/23501,44=1,013

2. 28571,4/28201,72=1,013

3. 19047,6/18801,15=1,013

4. 1,333/1,3158=1,013

5. 23809,5/23548,5=1,011

6. 0,952/0,9416=1,011

*Расходная пропись:*

1. 23809,5·1,013= 24119,02

2. 28571,4·1,013=28942,83

3. 19047,6·1,013=19295,22

4. 1,333·1,013=1,3503

5. 23809,5·1,011=24071,4

6. 0,952·1,011=0,9625

Материальный баланс может быть составлен в виде таблицы. В таблице приводят сведения о видах и количестве израсходованного сырья, полупродуктов и получаемых продуктов в процессе работы.

При составлении таблицы возможны варианты по использованию единиц измерений, введение дополнительных граф (количество в штуках, масса в килограммах) – таблицы 1.

Таблица 1 – Материальный баланс для таблеток корневищ с корнями валерианы

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Израсходовано** | | **Получено** | |
| **Наименование сырья**  **и полупродуктов** | **Количество, кг** | **Наименование**  **конечного продуктов,**  **отходов, потерь** | **Количество, кг** |
| Корневища с корнями валерианы | 0,05 | Таблетки корневищ с корнями валерианы нерасфасованные | 0,0495 |
| Твин-80 | 0,00005 | Отходы: |  |
| Спирт этиловый 96% | 0,02 |
| Крахмал картофельный | 0,00025 | Таблетки некондиционные используемые для регенерации | 0,0003 |
| Потери, в том числе влага | 0,019 |
| Механические неучтенные потери | 0,0015 |
| **Итого:** | **0,0703** | **Итого:** | **0,0703** |

Таблица 2 - Материальный баланс для производства таблеток аскорбиновой кислоты

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Израсходовано** | | **Получено** | |
| **Наименование сырья**  **и полупродуктов** | **Количество**  **(кг)** | **Наименование конечного продукта, отходов и потерь** | **Количество**  **(кг)** |
| **1** | **2** | **3** | **4** |
| **ТП 1. Подготовка сырья и материалов**  **ТП 1.2. Размол и просеивание сырья** | | | |
| 1. Сахар-песок 2. Глюкоза 3. Аскорбиновая кислота   **Итого:** | 31,81  12,84  0,46  **45,1** | Конечный продукт  Измельченная масса  Потери  **Итого:** | 43,3  1,8  **45,1** |
| **ТП 1.3. Приготовление сахарного сиропа** | | | |
| 1. Сахар 2. Вода для приготовления сиропа   **Итого:** | 4,67  2,7252  **7,395** | 1. Сахарный сироп   Потери  **Итого:** | 7,39  0,005  **7,395** |
| **ТП 2. Подготовка таблеточной массы** | | | |
| 1. Измельченная масса 2. Сахарный сироп 3. Крахмал 4. Стеариновая кислота 5. Таблеточная масса (из нестандартных таблеток)   **Итого:** | 43,3  7,39  1,07  0,51  2,4  **54,67** | 1. Таблеточная масса  Потери:  потери массы  унос влаги  **Итого:** | 51,11  1,16  2,4  **54,67** |
| **ТП 3. Таблетирование** | | | |
| 1. Таблеточная масса  **Итого:** | 51,11  **51,11** | 1. Таблетки кислоты аскорбиновой  Потери:  потери массы  унос влаги  **Итого:** | 50,54  0,06  0,51  **51,11** |
| **УМО 1. Фасовка, упаковка** | | | |
| 1. Таблетки аскорбиновой кислоты  **Итого:** | 50,54  **50,54** | **1.** Таблетки аскорбиновой кислоты упакованные  Потери:  На анализ ПТЛ  При упаковке  Отходы  Нестандартные таблетки  **Итого:** | 48,0  0,06  0,08  2,4  **50,54** |

Для непрерывных производств материальный баланс может быть составлен в виде схемы с указанием всех исходящих и входящих потоков, с нанесением на нее всех стадий, меняющих качественные и количественные показатели технологических потоков.

На схему наносится таблица с характеристикой качественных показателей всех потоков.

**Общие требования к производству нестерильной продукции**

Организация производства готовых лекарственных средств на фармацевтических предприятиях осуществляется в соответствии с правилами GMP – Надлежащая производственная практика (ТКП 030 – 2013 (02040)).

Организация и функционирование соответствующей системы качества и надлежащее производство лекарственных средств зависят от людей. Поэтому на предприятии необходимо иметь достаточное количество квалифицированного персонала для решения всех задач, находящихся в сфере ответственности производителя. Каждый сотрудник должен ясно понимать индивидуальную ответственность, которая должна быть документирована. Весь персонал должен знать принципы GMP, которые касаются его деятельности, а также пройти первичное и последующее обучение в соответствии с его обязанностями, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований.

Производитель должен иметь необходимое количество сотрудников с нужной квалификацией и практическим опытом работы. Круг обязанностей любого сотрудника не должен быть слишком обширным, чтобы исключить отрицательное влияние на качество.

На предприятии должна быть утвержденная схема организационной структуры. Руководящие работники должны выполнять определенные обязанности, описанные в должностных инструкциях, и иметь соответствующие полномочия для их выполнения. Их служебные обязанности могут быть переданы назначенным заместителям, обладающим достаточным уровнем квалификации. Круг обязанностей персонала должен охватывать все стороны GMP, однако не должно быть необоснованного дублирования сфер ответственности.

***Ключевой персонал***

К ключевому персоналу относятся руководитель производства и руководитель отдела контроля качества; кроме того, к руководящему персоналу относят Уполномоченное(ые) лицо(а), если руководитель производства и/или руководитель отдела контроля качества не отвечает за обязанности, предусмотренные для Уполномоченного лица. Ключевой персонал должен работать полный рабочий день.

Руководители производства и отдела контроля качества должны быть независимы друг от друга. Уполномоченное лицо имеет следующие служебные обязанности:

- гарантировать, что каждая серия продукции была произведена и проверена в соответствии с установленными требованиями для лекарственных средств, выпущенных в Республике Беларусь;

- гарантировать, что каждая серия продукции была произведена и проверена в соответствии с установленными требованиями для лекарственных средств, выпущенных вне Республики Беларусь;

Квалификация Уполномоченного лица должна соответствовать установленным требованиям. Его обязанности могут быть переданы только лицу, имеющему соответствующую квалификацию. Если руководитель предприятия персонально соответствует установленным квалификационным требованиям, он может выполнять обязанности Уполномоченного лица.

*Обязанности руководителя производства обычно заключаются в следующем:*

- обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для обеспечения требуемого качества;

- утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивать их строгое выполнение;

- обеспечивать оценку и подписание производственных документов уполномоченным на это персоналом перед их передачей в отдел контроля качества;

- контролировать состояние и обслуживание производственных помещений и оборудования;

- обеспечивать проведение соответствующей валидации;

- обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего обучения производственного персонала с учетом конкретных условий.

*Обязанности руководителя отдела контроля качества обычно заключаются в следующем:*

- одобрять или отклонять (забраковывать), если он считает это необходимым, исходные и упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

- оценивать досье на серию продукции;

- обеспечивать проведение всех необходимых испытаний;

- утверждать спецификации, процедуры по отбору проб, методики испытаний и другие процедуры по контролю качества;

- утверждать испытательные лаборатории, привлекаемые к работе по контракту, и осуществлять контроль за ними;

- контролировать состояние и обслуживание своего отдела, помещений и оборудования;

- обеспечивать проведение соответствующей валидации;

- обеспечивать проведение необходимого первичного и последующего обучения персонала своего отдела с учетом конкретных условий.

Руководители производства и отдела контроля качества обычно имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к обеспечению качества продукции. Эти обязанности заключаются в следующем:

- согласование и утверждение письменных инструкций и других документов, в т.ч. внесение в них изменений;

- мониторинг и контроль производственной среды;

- контроль за соблюдением гигиенических требований на предприятии;

- валидация процессов;

- обучение;

- утверждение поставщиков исходных и упаковочных материалов и надзор за ними;

- утверждение производителей, выполняющих работы по контракту, и надзор за ними;

- определение условий хранения материалов и продукции, а также надзор за их соблюдением;

- хранение протоколов;

- контроль за соблюдением требований GMP;

- инспектирование, расследование и отбор проб (образцов) в целях проверки факторов, которые могут повлиять на качество продукции.

Производитель должен обеспечить обучение персонала, служебные обязанности которого предполагают пребывание в производственных зонах или контрольных лабораториях (включая технический и обслуживающий персонал, а также сотрудников, проводящих уборку), а также персонала, деятельность которого может оказать влияние на качество продукции.

Кроме основного обучения, включающего теорию и практику GMP, каждый принятый на работу сотрудник должен пройти обучение в соответствии с должностными обязанностями. Следует также проводить последующее обучение, периодически оценивая его эффективность на практике. Обучение следует проводить по учебным программам, утвержденным соответственно либо руководителем производства, либо руководителем отдела контроля качества. Протоколы обучения должны храниться на предприятии.

Персонал, работающий в зонах, где загрязнение представляет опасность, например, в чистых зонах или в зонах, где работают с сильнодействующими, токсичными, инфицирующими или сенсибилизирующими веществами, должен пройти специальное обучение.

Посетители и(или) не прошедшие обучения сотрудники не должны допускаться в зоны производства и контроля качества. При необходимости, они должны предварительно пройти инструктаж, в частности, по гигиеническим требованиям к персоналу и использованию защитной одежды. За ними должен быть организован тщательный контроль.

При обучении следует подробно разъяснять и обсуждать концепцию обеспечения качества, а также все меры, способствующие ее пониманию и дальнейшему применению.

***Гигиенические требования к персоналу***

На предприятии должны быть разработаны детальные программы по гигиене труда, с учетом особенностей конкретного производства. Правила должны содержать процедуры, касающиеся здоровья, соблюдения гигиенических правил и одежды персонала. Каждый сотрудник, обязанности которого предполагают пребывание в зонах производства и контроля, должен понимать и точно соблюдать эти правила. Руководство предприятия должно содействовать развитию программ по гигиене, которые следует широко обсуждать при обучении.

Каждый поступающий на работу должен пройти медицинский осмотр. Производитель несет ответственность за наличие процедур, в соответствии с которыми обеспечивается его информирование о таком состоянии здоровья сотрудников, которое может повлиять на качество продукции. После первого медицинского осмотра последующие проводятся периодически, а также в тех случаях, если это необходимо для работы или здоровья персонала.

Должны быть приняты меры, гарантирующие, насколько это возможно, что ни один сотрудник с инфекционным заболеванием или повреждениями на открытых участках тела не будет допущен к производству лекарственных средств.

Защитная одежда входящего в производственные помещения (зоны) должна соответствовать назначению помещения и выполняемым операциям.

В производственных зонах и складских зонах запрещаются курение, прием пищи, питье, жевание резинки, а также хранение пищевых продуктов, напитков, табачных изделий или личных лекарственных средств. Не допускается любая деятельность, нарушающая гигиенические требования в производственных помещениях (зонах) или в других местах, которая может оказать неблагоприятное влияние на качество продукции.

Следует избегать прямого контакта между руками оператора и открытой продукцией, а также любой частью оборудования, контактирующей с продукцией.

Персонал должен быть обучен правилам мытья рук.

Персонал должен соблюдать специальные требования, относящиеся к производству отдельных видов продукции, например, стерильных лекарственных средств, приведенных в приложениях к правилам GMP.

***Помещения и оборудование***

Помещения и оборудование следует располагать, проектировать, конструировать, приспосабливать и эксплуатировать таким образом, чтобы они соответствовали проводимым операциям. Их расположение и конструкция должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и любых неблагоприятных факторов для качества продукции.

***Помещения***

Производственная среда помещений, учитывая все меры по защите производства, должна представлять минимальный риск в плане контаминации материалов или продукции.

Помещения следует бережно эксплуатировать и обслуживать, гарантируя, что ремонт и эксплуатация не будут представлять никакой опасности для качества продукции. Помещения следует убирать и дезинфицировать в соответствии с подробными документированными процедурами.

Освещение, температура, влажность и вентиляция должны быть соответствующими и не оказывать неблагоприятного воздействия (прямого или косвенного) ни на лекарственные средства во время их производства и хранения, ни на точность функционирования оборудования.

Помещения должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечивать максимальную защиту от проникновения в них насекомых или животных.

Должны быть приняты меры, предотвращающие вход в помещения посторонних лиц. Зоны производства, хранения и контроля качества не должны использоваться как проходные для персонала, который в них не работает.

Производственный процесс осуществляется как правило в помещениях классов С и D. Классы С и D – чистые зоны для выполнения менее критичных стадий производства, в том числе и нестерильной продукции.

*Обеззараживание поверхностей* осуществляется процессом дезинфекции (что изложено в ТКП 437).

Маркировки упаковок, оборудования, помещений должны быть четкими и однозначными (карантин, принято, отклонено, чистое и тому подобное).

Все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму микробную контаминацию.

Как можно меньше краев, полок, шкафов и прочее.

Двери должны быть без углублений, герметичными.

В зонах С и D должен быть предусмотрен разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой или стоком с сифонами или гидрозатворами для предотвращения обратного потока.

Помещения для переодевания должны быть по принципу воздушных шлюзов. Зона помещения для переодевания должна иметь в оснащенном состоянии тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. Лучше отдельные помещения для переодевания.

Одновременное открывание обеих дверей воздушного шлюза запрещается, должна быть блокировочная система или система звукового или визуального предупреждения.

Смежные классы чистоты должны иметь перепад давления 10-15 Па (норматив) с индикаторами перепада давления.

Должна быть система аварийного оповещения об отказе системы подачи воздуха.

***Производственная зона***

Для производства определенных лекарственных средств, таких как сильно сенсибилизирующие вещества (например, пенициллины) или иммунобиологические лекарственные средства (например, из живых микроорганизмов), должны быть отдельные, предназначенные только для этого технические средства (помещения, оборудование, средства обслуживания и др.) для сведения к минимуму риска серьезной опасности для здоровья потребителей вследствие перекрестной контаминации. Производство некоторой другой продукции, такой как определенные антибиотики, гормоны, цитостатики, лекарственные средства списка «А» и продукция немедицинского назначения, не следует осуществлять с помощью одних и тех же средств. Для такой продукции в исключительных случаях может быть применен принцип производства, основанный на проведении компаний, с помощью одних и тех же технических средств, если приняты особые меры предосторожности и проведена необходимая валидация. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях, используемых для производства лекарственных средств.

*Предпочтительно, чтобы планировка помещений соответствовала логической последовательности операций производственного процесса и требуемым уровням чистоты.*

Чтобы свести к минимуму риск перепутывания различных лекарственных средств или их компонентов, избежать перекрестной контаминации и минимизировать риск пропуска или неправильного осуществления любого этапа при производстве или контроле, должно быть соответствующее рабочее пространство и пространство для хранения в процессе производства, позволяющее упорядоченно и логично разместить оборудование и материалы.

Там, где исходные и первичные упаковочные материалы, промежуточная или нерасфасованная продукция подвержены влиянию окружающей среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть гладкими, без щелей и трещин на стыках, а также легко и эффективно очищаться и при необходимости дезинфицироваться; от них не должны отделяться частицы.

Трубопроводы, осветительные приборы, вентиляционные установки и другие системы обслуживания должны быть спроектированы и расположены таким образом, чтобы не было углублений, затрудняющих очистку. По возможности, доступ к ним для обслуживания должен быть вне производственных зон.

Стоки должны быть соответствующих размеров и оборудованы для предотвращения обратного потока. По возможности, следует избегать открытых сливных желобов; если они необходимы, то должны быть неглубокими для облегчения очистки и дезинфекции.

Производственные зоны следует эффективно вентилировать; в них должны быть средства для контроля параметров воздуха (включая температуру и, где необходимо, относительную влажность и фильтрацию), соответствующие обрабатываемой продукции, проводимым операциям и внешней окружающей среде.

Взвешивание исходных материалов, как правило, следует осуществлять в отдельном, предназначенном для этого помещении.

В тех случаях, когда происходит образование пыли (например, во время отбора проб, взвешивания, смешивания и производственных операций, упаковывания сухой продукции), должны быть предприняты специальные меры предосторожности в целях предупреждения перекрестной контаминации и облегчения очистки.

Помещения для упаковывания лекарственных средств должны быть специально спроектированы и расположены таким образом, чтобы избежать перепутывания или перекрестной контаминации.

Производственные зоны должны быть хорошо освещены, особенно там, где проводится визуальный контроль.

Контроль в процессе производства можно проводить в производственной зоне, если это не создает риска для технологического процесса.

***Складские зоны***

Складские зоны должны быть достаточно вместительными, чтобы обеспечить упорядоченное хранение различных категорий материалов и продукции: исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также материалов и продукции, находящихся в карантине, разрешенных для выпуска, забракованных, возвращенных или отозванных.

Складские зоны должны быть спроектированы или приспособлены для обеспечения надлежащих условий хранения. В частности, они должны быть чистыми и сухими, в них должна поддерживаться требуемая температура. Если требуются специальные условия хранения (например, температура, относительная влажность), то их следует обеспечивать, проверять и контролировать.

В местах приемки и отправки должна быть обеспечена защита материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы тару с поступающей продукцией перед складированием при необходимости можно было очищать.

Если карантин обеспечивается только хранением продукции в отдельных зонах, то такие зоны должны быть ясно маркированы, а доступ туда разрешен только уполномоченному на это персоналу.

Любая система, применяющаяся вместо физического карантина, должна обеспечивать равноценную безопасность.

Как правило, должна быть отдельная зона для отбора проб исходных материалов. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то он должен проводиться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.

Для хранения забракованных, отозванных или возвращенных материалов или продукции должны быть предусмотрены отдельные зоны.

Сильнодействующие вещества, лекарственные средства списка «А», наркотические средства и психотропные вещества следует хранить в безопасных и защищенных зонах.

Поскольку печатные упаковочные материалы считаются критическими для подтверждения идентичности лекарственного средства, следует уделять особое внимание безопасному и надежному хранению этих материалов.

***Зоны контроля качества***

Как правило, лаборатории по контролю качества должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для биологических и микробиологических лабораторий, а также лабораторий по контролю радиоизотопов, которые должны быть также отделены и друг от друга.

Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать проводимым в них операциям. Во избежание перепутывания и перекрестной контаминации они должны быть достаточно просторными. Необходимо выделить соответствующие и подходящие площади для хранения образцов и протоколов.

Для чувствительных приборов, нуждающихся в защите от электрических помех, вибрации, влажности и т.д., могут использоваться отдельные помещения.

В лабораториях, где обращаются со специфическими субстанциями, такими как биологические и радиоактивные образцы, необходимо установить специальные требования.

***Вспомогательные зоны***

Комнаты отдыха и столовые должны быть отделены от других зон.

Помещения для переодевания, а также умывальники и туалеты должны быть легкодоступны и соизмеримы с числом пользователей. Не допускается, чтобы туалеты непосредственно сообщались с производственными или складскими зонами.

Мастерские, по возможности, должны быть отделены от производственных зон. Если запасные части и инструменты хранятся в производственной зоне, то их следует содержать в предусмотренных для этого помещениях или местах.

Помещения, в которых содержатся животные, должны быть хорошо изолированы от других зон, иметь отдельный вход (доступ к животным) и отдельные системы обработки воздуха.

***Оборудование***

Производственное оборудование следует проектировать, размещать и обслуживать таким образом, чтобы оно соответствовало своему назначению.

Работы по ремонту и техническому обслуживанию оборудования не должны представлять опасности для качества продукции.

Производственное оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы его можно было легко и тщательно очищать. Очистку следует проводить в соответствии с подробными документированными процедурами; оборудование следует хранить только в чистом и сухом состоянии.

Оборудование (инвентарь), применяемое для мытья и очистки, следует выбирать и использовать так, чтобы оно не стало источником контаминации.

Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы предотвратить риск ошибок или контаминации.

Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для продукции. Части производственного оборудования, соприкасающиеся с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества в такой степени, чтобы это могло влиять на качество продукции и создавать, таким образом, какую-либо опасность.

Для производственных и контрольных операций должны иметься в распоряжении весы и оборудование для измерений с соответствующим диапазоном и точностью.

Средства измерений, весы, записывающие и контрольные приборы через определенные промежутки времени следует калибровать и проверять соответствующими методами. Необходимо вести и сохранять записи о таких испытаниях.

Стационарные трубопроводы должны быть четко маркированы с указанием их содержимого и, где возможно, направления потока.

Трубопроводы для дистиллированной, деионизированной и при необходимости другой воды следует подвергать санитарной обработке в соответствии с документированными процедурами, в которых подробно изложены установленные пределы микробной контаминации, а также необходимые меры.

Неисправное оборудование, по возможности, должно быть удалено из производственных зон и зон контроля качества или, по крайней мере, обозначено соответствующим образом.

Конструкция технологического оборудования должна предусматривать возможность проведения работы с оборудованием, его техническое обслуживание и ремонт снаружи чистой зоны. Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы предотвратить риск ошибок или контаминации.

Все критическое оборудование (системы подготовки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы приготовления, хранения и распределения воды и пр.) подлежат аттестации (валидации) и плановому техническому обслуживанию. Их ввод в действие должен быть разрешен в установленном порядке. Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для продукции.

Неисправное оборудование, по возможности, должно быть удалено из производственных зон и зон контроля качества или, по крайней мере, обозначено соответствующим образом.

Средства измерений, весы, записывающие и контрольные приборы должны калиброваться и проверяться соответствующими методиками с ведением записей о таких испытаниях.

**Общие рекомендации к подбору**

**фармацевтического оборудования**

Правильный выбор оборудования является одним из важнейших вопросов организации современного промышленного производства.

Надежное, оптимально подобранное и хорошо зарекомендовавшее себя оборудование во многом определяет качество выпускаемого продукта, его конкурентоспособность, а также является гарантией успешного развития производства в целом.

Подбор оборудования для современного производства фармацевтических продуктов осуществляется на основании многих критериев.

**Прежде всего оборудование** должно быть предназначено и оптимально подходить для технологических процессов производства того или иного фармацевтического продукта. Обычно отдают предпочтение производственным машинам и установкам, которые позволяют осуществлять сразу несколько технологических операций, поскольку их конструктивные элементы и рабочие параметры уже согласованы между собой. По этой же причине удобны комплексные решения от одного производителя для производства в целом или отдельных не взаимосвязанных между собой этапов производства. Кроме того, поставка оборудования от одного производителя позволяет сократить административные издержки на организацию и осуществление закупки оборудования от разных производителей.

**Вторым критерием** отбора является возможность использования инновационного оборудования. В условиях рыночной экономики и жесткой конкуренции успешным производителем станет скорее тот, кто использует производственное оборудование, позволяющее оптимизировать технологические процессы, т.е. осуществлять их быстрее, с меньшими энергетическими и материальными затратами, а также с привлечением меньшей численности обслуживающего персонала.

**Обязательным требованием**, предъявляемым к фармацевтическому оборудованию, является возможность стабильного производства высококачественного продукта. Оборудование должно обеспечивать точное соблюдение рецептуры и технологических параметров процесса (например, температуры), исключать потери загружаемых компонентов и гарантировать одинаковое содержание действующих веществ в равных, даже самых незначительных объемах готового продукта.

**Следующий критерий отбора** - безопасность оборудования и осуществляемых на нем процессов для обслуживающего персонала. Большинство высокоактивных действующих веществ при определенных концентрациях становятся ядовитыми, следовательно, необходимо избегать их контакта с людьми и окружающей средой. В этой связи предпочтительным оказывается оборудование для мокрого помола и системы ввода сухих веществ без пылеобразования. Если оборудование подбирается для такого процесса, во время которого при определенном стечении обстоятельств или несоблюдении инструкций по пользованию и безопасности не исключается воспламенение веществ, то в техническое задание на закупку необходимо включать условие о взрывобезопасном исполнении производственной машины или установки.

**При выборе оборудования** необходимо обращать внимание на гибкость конструктивного решения: позволяет ли оно производить узкий или широкий спектр продукции, а также возможно ли изменение технологических параметров при производстве конкретного продукта.

Чем универсальнее производственная линия, тем меньше понадобится инвестиций при снятии с производства одной и введении другой номенклатуры продукции.

**Следующим весьма существенным критерием** выбора оборудования является пригодность установки для производства фармацевтических продуктов. Например, металлические части, которые соприкасаются с продуктом, должны быть изготовлены исключительно из высококачественной нержавеющей стали, а материал уплотнений соответствовать стандартам.

Оборудование должно быть удобным для мойки и стерилизации.  
Необходимо обращать внимание на современный дизайн оборудования и не только из эстетических соображений, но и с практической точки зрения. Габариты оборудования должны позволять его установку и эксплуатацию в имеющемся производственном помещении.

Исходя из его веса, рассчитывается нагрузка на пол, которая не должна превышать допустимую величину. Элементы оборудования должны по возможности отводиться в сторону, легко демонтироваться, открываться либо раздвигаться с тем, чтобы обеспечить удобный доступ для его технического обслуживания и чистки. Важным условием успешней конкуренции на рынке промышленного оборудования является способность производителя вносить изменения в базовую конструкцию установки по требованию заказчика, а также оснастить поставляемую установку компонентами по заказу фармацевтического предприятия. Другими словами, лучшим поставщиком является тот, который предлагает не только машины и оборудование, но и инженерно-консультационные услуги.

Прежде чем фармацевтический препарат выйдет в серийное производство, он должен быть получен в лаборатории и пройти проверку качества и фармакологических свойств.

Готовый качественный продукт, полученный на лабораторном оборудовании, легче воспроизвести в промышленных условиях на оборудовании производственного масштаба той же серии.

Поэтому удобнее иметь дело с теми производителями, которые поставляют оборудование одной серии в разных типовых размерах - от лабораторной до промышленной установки.

**Таким образом**, возможность масштабирования процесса при использовании оборудования одного конкретного поставщика является существенным критерием выбора фармацевтического оборудования.

Иногда инвестиции даже в лабораторное оборудование составляют значительную сумму.

Поэтому немаловажное значение имеет наличие на заводе-изготовителе оборудования опытной лаборатории, где представители фармацевтического предприятия в сопровождении технологов завода-изготовителя могут произвести пробные партии продукта. Такой подход к подбору оборудования позволяет сделать оптимальный выбор и избежать ошибок при инвестировании.

Кроме того, на выбор оборудования влияет наличие гарантийных обязательств поставщика и доступность запасных частей. Поэтому у производителя необходимо запросить информацию о стоимости запасных частей и примерном сроке их службы для того, чтобы заранее оценить расходы предприятия на эксплуатацию закупаемого оборудования.

Косвенным подтверждением надежности и эффективности оборудования конкретного производителя являются положительные отзывы и рекомендации от потребителей этого оборудования. Поэтому до принятия решения о закупке следует запросить у поставщика перечень фармацевтических компаний, ранее приобретавших у него оборудование, а также список оборудования, которое им поставлялось.

При выборе поставщика оборудования необходимо обратить внимание на его экономическое положение и внутреннюю организацию, которые не ограничиваются только лишь текущими результатами хозяйственной деятельности. С точки зрения надежности последующего гарантийного обслуживания и гарантии обеспечения запасными частями предпочтительнее работать с поставщиками, которые являются не отдельными предприятиями, а объединены в одну группу и имеют представительства по всему миру. Ослабление конъюнктуры рынка в одном государстве и ухудшение положения одного предприятия группы, как правило, не сказывается на положении других предприятий группы. Если поставщик оборудования находится в другой стране, то необходимо удостовериться в наличии его представителей на территории Республики Беларусь, а также в наличии русскоговорящих сотрудников в отделах, с которыми ведутся предпродажные переговоры и которые отвечают за последующую техническую поддержку (отдел сбыта, лаборатория, отдел сервисного обслуживания).

По мнению многих потребителей, стоимость оборудования является одним из главных критериев, определяющих его выбор. Однако на самом деле цена установки не имеет решающего значения. Это объясняется тем, что, во-первых, фармацевтическая продукция имеет высокую стоимость, и доходы от ее продажи значительно превышают затраты на оборудование, а во-вторых, в последние годы в стоимости готового продукта все большую часть составляют энергозатраты, поэтому энергоэффективность оборудования становится одним из важных факторов, определяющих его выбор. Таким образом, вышеперечисленные критерии являются надежной гарантией пригодности и бесперебойной качественной работы оборудования на современном фармацевтическом производстве.

**Пример инновационного современного оборудования -** Линия производства стерильных мазей и кремов

В качестве примера современного производства мазей представлена линия производства стерильных мазей и кремов, выпускаемая российской компанией НПО «Агрегат».

Линия включает в себя реактор-смеситель, стерилизатор, гомогенизатор и насос. Реактор-смеситель оборудован электронагревательным элементом или паровой рубашкой и связан с гомогенизатором системой труб. Котел имеет быстросъемные фторопластовые скребки и многолопастную мешалку. Подъем крышки котла осуществляется специальным подъемным механизмом. В смеситель через крышку загружаются компоненты для приготовления мазевой основы. Здесь масса нагревается и тщательно перемешивается. После этого к мазевой основе добавляют лекарственные вещества. Внизу аппарата имеется выходной патрубок, по которому смесь подается в гомогенизатор. Здесь происходит гомогенизация смеси, которая возвращается в аппарат сверху. Готовая смесь через фильтр, который задерживает все механические включения, поступает в стерилизатор, который также оснащен паровой рубашкой или электронагревательными элементами. Он имеет термоизоляцию, быстросъемные фторопластовые скребки и многолопастную мешалку. В стерилизаторе под давлением при заданной температуре и постоянном перемешивании в течение определенного времени происходит стерилизация мази. Выгрузка продукта осуществляется снизу. После чего готовый продукт насосом перекачивается в отдел фасовки.

**Общие требования к производству стерильной продукции**

К производству стерильной продукции предъявляют особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. При этом многое зависит от квалификации, обучения и производственной дисциплины работающего персонала. Особо важное значение имеет обеспечение качества; при этом типе производства необходимо тщательным образом придерживаться способов производства и процедур, которые четко установлены и прошли валидацию.

Никакая конечная стадия производственного процесса или испытания готовой продукции не могут рассматриваться как единственный фактор, удостоверяющий стерильность или другие показатели качества продукции.

***Помещения***

Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и/или поступление оборудования и материалов должны осуществляться через воздушные шлюзы. Чистые зоны (помещения) следует обслуживать таким образом, чтобы они отвечали стандарту чистоты; в них необходимо поставлять воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и наполнению следует осуществлять в отдельных зонах (помещениях) внутри чистой зоны (помещения). Производственные операции делятся на две категории:

***первая***, когда продукцию подвергают конечной стерилизации (в герметичной первичной упаковке);

***вторая,*** когда операции на нескольких или всех стадиях выполняют в асептических условиях.

**Чистые зоны (помещения)** для производства стерильной продукции классифицируют в соответствии с необходимыми характеристиками окружающей среды. Каждая производственная операция требует соответствующего уровня чистоты окружающей среды в эксплуатируемом состоянии для сведения к минимуму риска контаминации частицами или микроорганизмами продукции или обрабатываемых исходного сырья и материалов. Для обеспечения соответствия требованиям в условиях «эксплуатации» эти зоны (помещения) должны быть спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в «оснащенном» состоянии.

**«Оснащенное» состояние** – это условие, при котором система чистого помещения полностью подготовлена, производственное оборудование полностью установлено и готово к работе, но персонал отсутствует.

**«Эксплуатируемое» состояние** – это условие, при котором система чистого помещения и оборудования функционируют в установленном режиме с определенным количеством работающего персонала. «Эксплуатируемое» состояние и «оснащенное» состояние должны быть установлены для каждого чистого помещения или комплекса чистых помещений.

Чистые помещения при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на четыре класса.

**Класс А:** Локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например: зоны наполнения (фасования), укупорки, вскрытия ампул и флаконов, смешивания, а также соединения частей оборудования в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на рабочем месте. Системы ламинарного потока воздуха должны обеспечивать равномерную скорость воздуха в диапазоне от 0,36 до 0,54 м/с (нормативное значение), что применимо к месту ведения работ в открытом чистом помещении. Поддержание ламинарности должно быть доказанным и валидированным. В закрытых изоляторах и боксах с перчатками можно использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями.

**Класс B:** Зона, непосредственно окружающая зону класса А, и предназначенная для асептического приготовления и наполнения.

**Классы C и D:** Чистые зоны для осуществления менее критичных стадий производства стерильной продукции.

***Классификация чистых помещений и оборудования***

***с чистым воздухом***

Чистые помещения и оборудование с чистым воздухом следует классифицировать по ГОСТ ИСО 14644-1. Установление класса чистоты следует четко отделять от мониторинга окружающей среды при проведении процесса. Максимально допустимое количество частиц в воздухе для каждого класса приведено в таблице 9.

Таблица 9 – Максимально допустимое количество частиц в 1м3 воздуха при размере частиц равном или больше указанного

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Класс** | **Максимально допустимое количество частиц в 1м3 воздуха**  **при размере частиц равном или больше указанного** | | | |
| **Оснащенное состояние** | | **Эксплуатируемое состояние** | |
| **0,5 мкм** | **5,0 мкм** | **0,5 мкм** | **5,0 мкм** |
| **A** | 3 520 | 20 | 3 520 | 20 |
| **B** | 3 520 | 29 | 352 000 | 2 900 |
| **C** | 352 000 | 2 900 | 3 520 000 | 29 000 |
| **D** | 3 520 000 | 29 000 | не нормируется | не нормируется |

Для целей подтверждения соответствия классу А минимальный объем пробы воздуха из одного места отбора должен составлять 1 м3. Для установления класса в ГОСТ ИСО 14644-1 изложена методология, в которой установлены как минимальное количество точек для отбора проб, так и размер пробы с учетом пределов для данного класса количества частиц наибольшего из указанных размеров, а также метод оценки полученных данных.

Чистые помещения и оборудование с чистым воздухом следует подвергать рутинному контролю во время работы, а точки отбора проб для текущего мониторинга выбирают на основании официальных исследований по анализу риска и результатов, полученных во время установления класса помещения и/или оборудования с чистым воздухом.

Для зон класса А контроль частиц следует проводить все время на протяжении критичного процесса, включая сборку оборудования. При надлежащем обосновании исключение составляют процессы с применением загрязняющих веществ, которые могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность (например, живые организмы или радиоактивные вещества). В таких случаях мониторинг во время рутинных операций по настройке оборудования следует осуществлять до появления риска. Также следует проводить мониторинг при моделировании процесса. Зоны класса А следует контролировать с такой частотой и с отбором проб соответствующего объема, чтобы все вмешательства, случайные события и любые повреждения системы могли быть выявлены. При превышении значений предупреждающих пределов должны подаваться сигналы тревоги.

Рекомендуется, чтобы такая же система применялась для зон класса В, хотя частота отбора проб может быть меньшей. Важность системы мониторинга частиц должна быть определена эффективностью разделения между расположенными рядом зонами классов А и В. Зоны класса В следует контролировать с такой частотой и объемом отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать изменения уровня контаминации и любые ухудшения работы системы, а в случае выхода за предупредительный предел могла быть поднята тревога.

Системы контроля аэрозольных частиц должны состоять из независимых счетчиков частиц; из системы последовательно расположенных точек отбора проб, присоединенных трубопроводом к одному счетчику частиц; или объединять эти два подхода. При выборе систем контроля следует учитывать требования к размерам частиц. При использовании удаленных систем отбора проб следует учитывать длину трубок и радиусы изгибов трубок с учетом возможности оседания частиц в трубках. При выборе системы контроля следует также учитывать любой риск, исходящий от материалов (например, живые микроорганизмы или радиофармацевтические лекарственные средства), которые используют во время производственных операций.

При использовании автоматизированных систем текущего мониторинга частиц объем проб, как правило, зависит от скорости отбора проб используемой системы. Нет необходимости, чтобы объем проб был таким же, как при классификации класса чистых помещений или оборудования с чистым воздухом.

Контроль зон класса C и D в эксплуатируемом состоянии следует осуществлять в соответствии с принципами управления рисками для качества. Требования к предупреждающему пределу и пределу, требующему принятия мер, будут зависеть от характера выполняемых операций, однако должно быть достигнуто рекомендованное значение восстановления чистоты.

Другие показатели, такие как температура и относительная влажность, зависят от продукции и характера выполняемых операций. Эти параметры не должны влиять на установленные нормативы чистоты.

Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты, приведены ниже в таблице 10.

Таблица 10 – Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с разными классами чистоты

|  |  |
| --- | --- |
| **Класс** | Примеры операций для продукции, подвергаемой конечной стерилизации |
| **А** | Фасование продукции, которая не должна подвергаться риску контаминации |
| **С** | Приготовление растворов, которые не должны подвергаться контаминации. Фасование продукции |
| **D** | Приготовление растворов и подготовка первичной упаковки, материалов для последующего фасования |
|  |  |
| **Класс** | Примеры операций для приготовления в асептических условиях |
| **А** | Приготовление и фасование в асептических условиях |
| **С** | Приготовление растворов, подлежащих фильтрации |
| **D** | Операции с первичной упаковки и материалами после мойки |

При выполнении операций в асептических условиях необходимо проводить микробиологический мониторинг с использованием таких методов, как седиментация на чашки, отбор проб из объема воздуха и с поверхностей (например, с помощью смывов и контактных пластин). Необходимо, чтобы методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не наносили вреда защите зоны. Результаты мониторинга должны учитываться при проведении обзора протоколов серии для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После выполнения критических операций необходимо проводить контроль поверхностей и персонала. Следует также дополнительно осуществлять микробиологический контроль, когда не проводятся технологические операции, например, после валидации систем, очистки и дезинфекции.

Рекомендованные пределы при микробиологическом мониторинге чистых зон во время эксплуатации приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Рекомендованные пределы микробной контаминации

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Рекомендованные пределы микробной контаминации (а)** | | | | |
| **Класс** | **Проба воздуха,**  **КОЕ/м3** | **Седиментация на пластину**  **(d = 90 мм),**  **КОЕ/4 часа (b)** | **Контактная пластина**  **(d = 55 мм),**  **КОЕ/пластина** | **Отпечаток пяти пальцев в**  **перчатке,**  **КОЕ/перчатка** |
| **А** | <1 | <1 | <1 | <1 |
| **B** | 10 | 5 | 5 | 5 |
| **C** | 100 | 50 | 25 | – |
| **D** | 200 | 100 | 50 | – |
| (а) Приведены средние значения.  (b) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов. | | | | |

По результатам мониторинга частиц и микроорганизмов должны быть установлены соответствующие пределы: предупредительный предел и предел, требующий принятия мер. В операционных процедурах должны быть описаны корректирующие действия, в случае превышения этих пределов.

***Помещения***

В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также позволить многократно применять моющие и при необходимости дезинфицирующие средства.

Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки в помещениях не должно быть не поддающихся очистке углублений и должно быть как можно меньше выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть сконструированы без углублений, недоступных для очистки; по этой же причине нежелательно использовать раздвижные двери.

Подвесные потолки должны быть герметичными с целью предотвращения попадания загрязнения из пространства над ними.

Монтаж трубопроводов, воздуховодов и другого оборудования следует выполнять таким образом, чтобы не образовывались не доступные для очистки зоны и поверхности, а также негерметичные углубления и отверстия.

Запрещается устанавливать раковины и сливы в зонах класса А/В, где осуществляется производство продукции в асептических условиях. В других зонах должен быть предусмотрен разрыв струи между оборудованием и канализационной трубой или стоком. Стоки в полу в чистых помещениях с более низким классом чистоты должны быть обеспечены сифонами или гидрозатворами для предотвращения обратного потока.

Помещения для переодевания должны быть спроектированы по принципу воздушных шлюзов. Они должны обеспечивать возможность физического разделения различных этапов переодевания, чтобы сводить к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами, а также эффективно вентилироваться отфильтрованным воздухом. Зона помещения для переодевания (перед выходом из нее) в оснащенном состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. В некоторых случаях для входа в чистые зоны и выхода из них целесообразно иметь отдельные помещения для переодевания. Как правило, устройства для мойки рук должны быть установлены только в передней части помещений для переодевания.

Запрещается одновременное открывание обеих дверей воздушного шлюза. Для предотвращения одновременного открывания более одной двери должна работать блокировочная система или система визуального и/или звукового предупреждения.

Подача отфильтрованного воздуха должна поддерживать положительный перепад давления относительно окружающих зон с более низким классом чистоты при всех рабочих условиях, а также эффективное обтекание воздухом контролируемой зоны. Смежные помещения с разными классами чистоты должны иметь перепад давления 10-15 Па (нормативное значение). Особое внимание следует уделять защите зоны наибольшего риска для качества продукции, то есть окружающей среде, непосредственному влиянию которой подвергается продукция или очищенные материалы, контактирующие с продукцией. При работе с некоторыми материалами (например, патогенными, высокотоксичными, радиоактивными или живыми вирусами, бактериальными материалами или лекарственными средствами из них) могут потребоваться специальные способы подготовки воздуха и обеспечения перепада давления. Для некоторых операций может потребоваться деконтаминация оборудования и обработка воздуха, удаляемого из чистой зоны.

Следует наглядно продемонстрировать, что направления воздушных потоков не представляют риска контаминации продукции, а также подтвердить, что в зону наибольшего риска для качества продукции с воздушным потоком не поступают частицы, источниками которых является обслуживающий персонал, выполняемая операция или оборудование.

Следует предусмотреть систему аварийного оповещения об отказе системы подачи воздуха. Если разница в давлении между двумя помещениями является важной, то между ними необходимо установить индикаторы перепада давления. Значения перепада давления следует регулярно записывать или документировать иным способом.

Особое значение имеет санитарная обработка чистых зон (помещений), которые должны быть тщательно очищены в соответствии с письменной инструкцией. При проведении дезинфекции дезинфицирующие средства необходимо периодически чередовать. Для обнаружения устойчивых штаммов микроорганизмов следует проводить регулярный контроль.

Моющие и дезинфицирующие средства необходимо контролировать в отношении микробиологической чистоты. Их растворы должны находиться в предварительно очищенных контейнерах. Хранение растворов, для которых не предусмотрена последующая стерилизация, допускается только в течение установленных сроков годности. В зонах A и B следует применять только стерильные моющие и дезинфицирующие средства.

Для снижения микробной контаминации недоступных для очистки мест может использоваться газовая дезинфекция (фумигация).

***Изолирующая технология***

Использование изолирующей технологии сокращает необходимость присутствия человека в производственных зонах, в результате чего значительно снижается риск микробной контаминации продукции, произведенной в асептических условиях, из окружающей среды. Существует много типов изоляторов и передаточных устройств. Изолятор и окружающая его среда должны быть сконструированы таким образом, чтобы в соответствующей зоне обеспечивалось необходимое качество воздуха.

Изоляторы, изготовленные из разных материалов, в большей или меньшей степени подвержены повреждению изоляции и разгерметизации. Конструкции передаточных устройств могут варьировать от устройств с одинарными или двойными дверями к полностью герметизированным системам, включая устройства для стерилизации.

Передача материалов внутрь и наружу устройства является одним из самых серьезных потенциальных источников контаминации. Обычно пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для проведения операций с высоким риском для качества продукции. В то же время допускается, что в рабочей зоне всех таких устройств может отсутствовать ламинарный поток воздуха.

Требования к чистоте воздуха в среде, окружающем изолятор, зависят от его конструкции и назначения. Чистоту этой среды следует контролировать; и для асептического производства она должна соответствовать, по крайней мере, классу чистоты D.

Эксплуатация изоляторов может быть начата только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, например, качество воздуха внутри и снаружи изолятора, порядок дезинфекции изолятора, процедуру передачи и целостность изолятора.

Необходимо постоянно проводить текущий мониторинг, включающий в себя частые испытания герметичности изолятора и узлов «перчатки/рукава».

***Технология выдувания/наполнения/герметизации***

Устройства для выдувания/наполнения/герметизации – это устройства специальной конструкции, где в одном автоматическом комплексе на протяжении одного непрерывного технологического цикла из гранулята термопласта формируются контейнеры (первичные упаковки), которые наполняются продуктом и герметизируются. Оборудование для технологии выдувания/наполнения/герметизации, используемое для производства в асептических условиях, с эффективным потоком воздуха класса А может быть установлено в окружающей среде, по крайней мере, класса С при условии использования одежды для классов A/B. Окружающая среда в оснащенном состоянии должна соответствовать установленным нормативам как по количеству частиц, так и по количеству жизнеспособных микроорганизмов, а в эксплуатируемом состоянии – только по количеству жизнеспособных микроорганизмов.

Оборудование для технологии выдувания/наполнения/герметизации, используемое в производстве продукции, подвергаемой конечной стерилизации (в герметичной первичной упаковке), должно быть установлено в зоне, по крайней мере, класса D.

Учитывая особенности и специфику этой технологии, необходимо обратить внимание на:

- конструкцию и аттестацию оборудования;

- валидацию и воспроизводимость процессов «очистка на месте» и «стерилизация на месте»;

- параметры чистого помещения, которое является окружающей средой для размещенного там оборудования;

- обучение операторов и их одежду;

- действия в критической зоне оборудования, включая любой монтаж в асептических условиях перед началом наполнения.

***Продукция, подвергаемая конечной стерилизации***

Подготовка первичной упаковки, других материалов и приготовление большинства видов продукции должны проводиться в окружающей среде, по крайней мере, класса D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень риска контаминации частицами и микроорганизмами перед стадиями фильтрации и стерилизации. Если микробная контаминация представляет высокий или особый риск для продукции (например, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов, либо ее стерилизации предшествует достаточно длительное время, либо технологический процесс ведется по большей части в открытых емкостях), технологические операции следует осуществлять в окружающей среде класса С.

Наполнение продукцией перед окончательной стерилизацией следует осуществлять в окружающей среде, по крайней мере, класса С.

При повышенном риске контаминации продукции из окружающей среды, например, когда операция наполнения осуществляется медленно, или контейнеры (первичные упаковки) имеют широкое горло или их необходимо держать открытыми более нескольких секунд до герметизации, наполнение должно проводиться в зоне класса А, находящейся в окружающей среде, по крайней мере, класса С.

Приготовление и фасование мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед окончательной стерилизацией необходимо, как правило, осуществлять в окружающей среде класса С.

***Асептическое производство***

Операции с первичной упаковкой и другими материалами после мойки должны осуществляться в окружающей среде, по крайней мере, класса D. Обработку стерильного исходного сырья и материалов, если в дальнейшем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, следует осуществлять в рабочей зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В.

Приготовление растворов, которые во время технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, следует проводить в окружающей среде класса C. Если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовку исходного сырья, материалов и приготовление продукции необходимо осуществлять в рабочей зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В.

Операции по подготовке и наполнению (фасованию) продукции, приготовленной в асептических условиях, следует осуществлять в рабочей зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В.

Транспортирование частично укупоренных первичных упаковок с продукцией, например, лиофилизированной, до завершения процесса укупорки необходимо осуществлять или в зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса B, или в герметичных передаточных контейнерах (биксах) в окружающей среде класса B.

Приготовление и фасование стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий необходимо проводить в рабочей зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса B, если продукция находится в открытых емкостях и в дальнейшем не подвергается стерилизующей фильтрации.

***Персонал***

В чистых зонах должно находиться минимальное количество необходимого персонала, что особенно важно для асептического производства. Проверки и контрольные операции, по возможности, следует осуществлять, находясь за пределами чистых зон.

Весь персонал (включая персонал, занимающийся очисткой и техническим обслуживанием), который работает в таких зонах, должен регулярно проходить обучение по дисциплинам, связанным с надлежащим производством стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии.

Если необходимо, чтобы посторонние работники, не прошедшие такого обучения (например, работающие по контракту строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то они должны быть подробно проинструктированы и за ними должно быть установлено строгое наблюдение.

Не допускается вход в зоны производства стерильной продукции персонала, работающего с материалами из тканей животных или культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, за исключением особых случаев, при которых необходимо соблюдать установленные процедуры для входа в эти зоны.

Необходимо соблюдать требования к личной гигиене и чистоте. Персонал, занятый в производстве стерильных лекарственных средств, должен быть проинструктирован о порядке оповещения руководства о любых факторах повышения уровня контаминации сверх допустимой нормы. Следует организовать контроль за состоянием здоровья персонала. Действия, которые необходимо предпринять в отношении персонала, который может стать источником микробной контаминации, должны определяться специально назначенным компетентным лицом.

В чистых зонах персоналу запрещается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику.

Переодевание и мытье необходимо осуществлять в соответствии с письменными инструкциями, чтобы свести к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах и не внести загрязнения в чистые зоны.

Одежда и ее качество должны соответствовать технологическому процессу и классу рабочей зоны.

Одежду следует носить таким образом, чтобы защитить продукцию от контаминации.

К одежде, предназначенной для зон каждого класса чистоты, предъявляются следующие требования.

**Класс D:** волосы и борода (при наличии) должны быть закрыты. Следует носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Должны быть приняты соответствующие меры для предотвращения любой контаминации чистой зоны извне.

**Класс С:** волосы, а также борода и усы (при их наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно прилегающий на запястьях и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От них практически не должны отделяться волокна или частицы.

**Класс А/В:** головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии); он должен быть заправлен под воротник костюма; необходимо на лице носить маску для предотвращения распространения капелек. Следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованные или продезинфицированные бахилы. Нижние края штанин должны быть заправлены в бахилы, а рукава одежды в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокна или частицы и должна задерживать частицы, которые отделяются от тела.

Уличную одежду запрещается вносить в помещения для переодевания, которые ведут в помещения классов В и С. Каждый работник в зоне класса А/В должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой для каждой смены. Перчатки во время работы необходимо регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять, по крайней мере, каждую смену.

Одежду для чистых помещений необходимо очищать и обрабатывать таким образом, чтобы она впоследствии не становилась причиной контаминации. Эти операции следует выполнять в соответствии с письменными инструкциями. Для подготовки такой одежды желательно иметь отдельные прачечные.

Ненадлежащим образом проведенная обработка одежды приводит к повреждению волокон ткани, что увеличивает риск отделения частиц.

***Оборудование***

Конструкция, установка и расположение оборудования, мест соединения и зоны обслуживания должны предусматривать возможность проводить работы с оборудованием, его техническое обслуживание и ремонт снаружи чистой зоны. Если необходима стерилизация, то она должна быть проведена после максимально полного монтажа оборудования.

Если при проведении технического обслуживания оборудования внутри чистой зоны был нарушен необходимый уровень чистоты (стерильности) во время этой работы, то до возобновления процесса производства, необходимо провести очистку, дезинфекцию и/или стерилизацию этого оборудования (зоны) (в зависимости от того, что подходит).

Получение воды требуемого качества должно гарантироваться проектом, конструкцией, монтажом и техническим обслуживанием систем подготовки и распределения воды. Не допускается эксплуатация оборудования подготовки воды сверх проектной мощности. Приготовление, хранение и распределение воды для инъекций следует выполнять так, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например за счет постоянной циркуляции воды при температуре выше плюс 800С.

Все критическое оборудование (стерилизаторы, системы подготовки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы приготовления, хранения и распределения воды и пр.) подлежит аттестации (валидации) и плановому техническому обслуживанию. Их повторный ввод в действие должен быть разрешен в установленном порядке.

***Технологический процесс***

На всех стадиях производства, в том числе на стадиях, предшествующих стерилизации, необходимо принимать меры, сводящие к минимуму контаминацию.

Не допускается приготовление лекарственных средств микробиологического происхождения или наполнение ими в зонах, используемых для производства других лекарственных средств.

При валидации асептического процесса следует проводить его имитацию с использованием питательной среды (наполнение средами). Питательную среду следует выбирать с учетом лекарственной формы, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности этой питательной среды для стерилизации.

Имитация процесса должна как можно более полно отражать текущий процесс асептического производства и включать в себя все критические стадии технологического процесса. Также следует учитывать различные воздействия на данный технологический процесс, которые возникают во время обычного производства, а также ситуации "наихудшего случая".

При первичной валидации имитация процесса должна включать три последовательных удовлетворительных имитирующих испытаний для каждой смены операторов. В дальнейшем их следует повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, в оборудовании, процессе или количестве смен. Как правило, моделирующие процесс испытания следует повторять дважды в год для каждой смены операторов и каждого процесса.

Число первичных упаковок, предназначенных для фасования питательных сред должно быть достаточным для получения достоверной оценки. Для небольших серий число первичных упаковок для наполнения питательными средами должно, как минимум, соответствовать размеру серии продукции. Испытания проводятся с целью проверки отсутствия роста микроорганизмов во всех упаковках, однако можно применять следующие нормы:

если наполняли менее 5000 единиц, не должно быть ни одной контаминированной единицы;

если наполняли от 5000 до 10000 единиц:

а) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования с рассмотрением повторного фасования питательных сред;

b) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования;

если наполняли более 10000 единиц:

а) одна (1) контаминированная единица является основанием для расследования причин;

b) две (2) контаминированные единицы рассматриваются как основание для проведения ревалидации после расследования.

При любом количестве первичных упаковок с питательной средой периодические случаи микробной контаминации могут указывать на контаминацию с низким уровнем загрязнения, что должно быть расследовано. При обнаружении значительной микробной контаминации расследование должно включать изучение потенциального влияния на стерильность серий, произведенных после проведения последнего успешного испытания с наполнением питательными средами.

Проведение любой валидации не должно создавать риска для технологических процессов.

Источники водоснабжения, оборудование для подготовки воды и полученная вода подлежат регулярному контролю на наличие химических и биологических загрязнений и, в необходимых случаях, на эндотоксины. Должна быть организована система документирования результатов контроля и любых предпринимаемых действий.

В чистых зонах, особенно в ходе технологического процесса в асептических условиях, деятельность персонала должна быть минимальной, а его передвижение методическим и контролируемым во избежание избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного повышенной двигательной активностью персонала. Учитывая специфику применяемой технологической одежды, следует обеспечить персоналу комфортные условия по температуре и влажности.

Микробная контаминация исходного сырья и материалов должна быть минимальной. Спецификации на них должны содержать требования в отношении микробиологической чистоты, если необходимость этого была установлена в процессе мониторинга.

В чистых зонах использование контейнеров (упаковок) и материалов, от которых возможно отделение волокон, должно быть минимальным.

Следует принимать меры по предотвращению загрязнения готовой продукции частицами.

По окончании процесса очистки компонентов первичных упаковок, контейнеров (емкостей) и оборудования с ними необходимо обеспечить условия, исключающие их повторную контаминацию.

Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией компонентов первичных упаковок, контейнеров (емкостей) и оборудования, а также между их стерилизацией и последующим использованием должны быть минимальными и иметь ограничения по времени в соответствии с условиями хранения.

Время между началом приготовления растворов и их стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть минимальным. Необходимо установить максимально допустимое время для каждого вида продукции с учетом ее состава и установленного порядка хранения.

Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной нагрузки. Должны быть установлены допустимые пределы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. Уровень микробной нагрузки следует количественно определять для каждой серии как продукции, наполнение которой проводилось в асептических условиях, так и продукции, подвергаемой конечной стерилизации. Если для лекарственных средств, подвергаемых конечной стерилизации, установлены более жесткие параметры стерилизации, уровень микробной нагрузки можно контролировать только через соответствующие интервалы времени, предусмотренные в графике. В случае систем выпуска по параметрам количественное определение уровня микробной нагрузки следует проводить для каждой серии и рассматривать как испытание в процессе производства. При необходимости следует контролировать уровень эндотоксинов. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, необходимо подвергать стерилизующей фильтрации, по возможности, непосредственно перед фасованием.

Компоненты первичной упаковки, контейнеры (емкости), оборудование и любые другие предметы, используемые в чистой зоне, особенно при работе в асептических условиях должны стерилизоваться и передаваться через вмонтированный в стену проходной стерилизатор с двусторонним доступом или иным способом, предотвращающим контаминацию. Негорючие газы должны проходить через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

Эффективность любого нового процесса должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с планом, учитывая эксплуатационные характеристики оборудования, а также при любых значительных изменениях в процессе или оборудовании.

***Стерилизация***

Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание следует уделять, если выбранный способ стерилизации не описан в ГФ РБ или другой соответствующей фармакопее или, если он используется для продукции, которая не является простым водным или масляным раствором. При возможности, термическая стерилизация должна быть способом выбора. Во всех случаях процесс стерилизации должен соответствовать регистрационному досье.

Перед выбором любого процесса стерилизации необходимо продемонстрировать с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения необходимых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через установленные планом промежутки, но не реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Необходимо хранить протоколы с результатами испытаний.

Процесс стерилизации должен обеспечивать эффективность стерилизации всего объема загрузки.

Для всех процессов стерилизации необходимо разработать способы (схемы) загрузки и провести их валидацию.

Применение биологических индикаторов следует рассматривать только как дополнительный метод контроля стерилизации. Биологические индикаторы должны храниться и использоваться согласно инструкциям изготовителя, а их качество должно контролироваться с помощью методов позитивного контроля. При использовании биологических индикаторов следует предусмотреть меры, исключающие микробную контаминацию от самих биологических индикаторов.

Должны быть четкие способы разделения непростерилизованной продукции и продукции, прошедшей стерилизацию. Каждая корзина, лоток или другая тара для продукции или компонентов (первичных упаковок) должны иметь четкую маркировку, содержащую следующие сведения: название материала, номер его серии, данные о прохождении стерилизации. Индикаторы, такие как автоклавная лента, при необходимости, могут быть использованы для информирования, что серия (или часть серии) подверглась процессу стерилизации, однако они не дают достоверного подтверждения действительно ли серия (или часть серии) стерильна.

Для каждого цикла стерилизации необходимо оформлять протоколы. Они должны быть утверждены как часть документации при выдаче разрешения на выпуск серии.

***Термическая стерилизация***

Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан в виде диаграммы в координатах время-температура в достаточно большом масштабе или быть зарегистрирован с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую правильность и точность. Место расположения температурных датчиков, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено во время валидации и в случае необходимости также проверено с помощью другого независимого температурного датчика, расположенного в том же месте.

Допускается использовать химические или биологические индикаторы, но они не должны заменять физические измерения.

До начала отсчета времени продолжительности стерилизации должно быть предусмотрено достаточное время, обеспечивающее достижение требуемой температуры во всем объеме загрузки. Это время должно определяться для каждого вида загрузки отдельно.

После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, должны быть простерилизованы, за исключением тех случаев, когда возможность использования негерметичных упаковок исключена и приведены соответствующие доказательства.

***Стерилизация паром***

При стерилизации паром следует контролировать температуру и давление. Как правило, средства управления должны быть независимы от средств контроля и записывающих устройств. При использовании для этих целей автоматизированных систем управления и контроля они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать соблюдение требований к критическому процессу. Нарушения в цикле стерилизации должны регистрироваться системой контроля и находиться под надзором оператора. В ходе процесса стерилизации, показания независимого датчика температуры следует постоянно сверять с показаниями диаграммы записывающего устройства. Для стерилизаторов, оборудованных стоком на дне камеры, также может возникнуть необходимость регистрировать температуру в этой точке в течение всего периода стерилизации. Если цикл стерилизации включает фазу вакуумирования, необходимо регулярно проводить проверку камеры на герметичность.

Стерилизуемые предметы, не находящиеся в герметичных упаковках, должны быть завернуты в материал, пропускающий воздух и пар, но предотвращающий повторную контаминацию этих предметов после стерилизации. Необходимо обеспечить контакт всех частей загрузки со стерилизующим агентом при заданных температуре и времени.

Для стерилизации должен использоваться пар соответствующего качества, не содержащий примесей в таком количестве, при котором может произойти контаминация продукции или оборудования.

***Сухожаровая стерилизация***

При сухожаровой стерилизации должны быть предусмотрены циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения попадания внутрь нее нестерильного воздуха.

Весь подаваемый воздух должен быть пропущен через фильтры высокой эффективности (типа НЕРА).

Если этот процесс предназначен также для устранения пирогенов, то при валидации, должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

***Радиационная стерилизация***

Радиационная стерилизация используется, главным образом, для стерилизации чувствительных к нагреванию материалов и продукции. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к ионизирующему излучению. В связи с этим, этот метод допускается только при экспериментальном подтверждении отсутствия его вредного влияния на продукцию. Облучение ультрафиолетовым излучением, как правило, не является приемлемым методом стерилизации.

Во время процесса стерилизации должна измеряться поглощенная доза ионизирующего излучения. Для этого следует использовать дозиметры, показания которых не зависят от используемой интенсивности излучения, но которые обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенную стерилизуемой продукцией. Дозиметры должны быть размещены среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком расстоянии друг от друга, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах, подвергаемых облучению. Показания дозиметров необходимо снимать на протяжении короткого отрезка времени по окончании облучения.

Для дополнительного контроля могут быть использованы биологические индикаторы.

Процедуры валидации должны гарантировать, что учтено влияние разной плотности укладки стерилизуемой продукции.

Процедуры обращения с материалами должны предотвращать перепутывание между облученными и необлученными материалами. На каждой упаковке также должен быть чувствительный к излучению цветовой индикатор для того, чтобы отличить облученные упаковки от необлученных.

Суммарная поглощенная доза излучения должна быть набрана в течение определенного промежутка времени, отведенного на процесс стерилизации.

***Стерилизация оксидом этилена***

Этот метод может быть использован только тогда, когда невозможно использование другого способа. Во время валидации процесса должно быть доказано, что отсутствует повреждающее влияние на продукцию, а предусмотренные для дегазации условия и время таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в установленных пределах, приемлемых для данного типа продукции или материала.

Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микроорганизмами; необходимо принять меры предосторожности, которые устраняют возможность проникновения микроорганизмов в материал (например, в кристаллы или лиофилизированный белок). Вид и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

Температуру и влажность материалов перед обработкой газом следует привести в соответствие с требованиями процесса. Необходимое для этого время перед стерилизацией должно быть минимальным.

Каждый цикл стерилизации следует контролировать с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке.

Полученная при этом информация должна быть включена в протокол на серию готовой продукции.

Для каждого цикла стерилизации должны быть составлены протоколы с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации и общего количества использованного газа. Давление и температуру следует регистрировать на протяжении всего цикла на диаграмме. Этот (эти) протокол(ы) должен(ны) включаться в протокол на серию готовой продукции как его составная часть.

После окончания стерилизации продукцию следует хранить под контролем в условиях вентиляции в целях обеспечения снижения содержания остаточного газа и продуктов реакции до установленного предела. Этот процесс должен пройти валидацию.

***Фильтрация лекарственных средств,***

***которые не могут быть простерилизованы в первичной упаковке***

Проведение стерилизующей фильтрации не является достаточным условием стерилизации, если возможна стерилизация продукции в первичной упаковке. Метод стерилизации паром является предпочтительным. Если стерилизация продукта в первичной упаковке невозможна, то перед наполнением растворов или жидкостей в предварительно стерилизованную первичную упаковку их следует пропускать через стерильные фильтры с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) или через фильтры с эквивалентными свойствами по удержанию микроорганизмов. Такие фильтры могут задерживать большую часть бактерий или плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. По возможности процесс фильтрации следует дополнять термической обработкой определенной степени.

В связи с тем, что при стерилизующей фильтрации существует потенциальный дополнительный риск контаминации продукции по сравнению с другими способами стерилизации непосредственно перед наполнением целесообразно проводить повторную фильтрацию через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту наполнения (фасования).

Следует использовать фильтры с минимальным отделением волокон.

Целостность стерилизующего фильтра должна быть проверена перед применением и подтверждена сразу же после использования соответствующим методом, таким как «точка пузырька», методом диффузионного потока или испытанием под давлением. При валидации следует установить время, необходимое для фильтрации известного объема нерасфасованного раствора, и разницу в давлении по разные стороны фильтра. Любые существенные отклонения от этих параметров во время производства следует записывать и исследовать. Результаты таких проверок должны быть внесены в протокол на серию продукции. Сразу после использования следует подтверждать целостность критических газовых и воздушных фильтров. Целостность других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие промежутки времени.

Не допускается использовать один и тот же фильтр в течение более одного рабочего дня, за исключением случаев, когда более длительное его использование подтверждено валидацией.

Фильтр не должен оказывать влияния на продукцию, задерживая ее ингредиенты или выделяя в нее какие-либо вещества.

***Окончание процесса производства стерильной продукции***

Частично укупоренные флаконы после завершения лиофильного высушивания должны находиться в зоне класса A до их полного укупоривания пробкой.

Контейнеры (первичные упаковки) должны быть укупорены соответствующими способами, которые прошли валидацию. При использовании метода запайки, например, стеклянных ампул или ампул из полимерных материалов, вся продукция подлежат 100 % контролю на целостность. Проверка целостности других первичных упаковок должна осуществляться согласно соответствующим методикам и процедурам.

Система укупорки флаконов, наполненных в асептических условиях, не является целостной до тех пор, пока алюминиевая крышка (колпачок) не будет обжата (обкатана) на укупоренном пробкой флаконе. То есть, обжим крышки необходимо осуществлять сразу, насколько это возможно, после укупорки пробкой.

Поскольку оборудование, используемое для обжима крышек (колпачков) на флаконах, может быть источником большого количества механических частиц, его необходимо размещать отдельно и обеспечить системой вытяжной вентиляции воздуха.

Обжим крышек (колпачков) на флаконах может осуществляться в асептических условиях с применением простерилизованных крышек (колпачков) или в условиях чистого помещения вне асептической зоны. В данном случае, флаконы должны находиться в зоне класса А, и в дальнейшем закупоренные пробками флаконы должны быть защищены путем подачи чистого воздуха класса А, пока на них не будут обжаты крышки (колпачки).

Флаконы без пробок, или со смещенной пробкой, следует удалить до обжима крышек (колпачков). Если при обжиме крышек (колпачков) требуется вмешательство работника, следует предпринять меры для исключения непосредственного контакта с флаконами и минимизации микробной контаминации.

Для обеспечения необходимых условий и сведения к минимуму непосредственного вмешательства человека в операцию обжима крышек может быть целесообразным использование ограничивающих доступ барьеров и изоляторов.

Контейнеры (первичные упаковки), укупоренные под вакуумом, должны проверяться на сохранение вакуума после с установленной периодичностью по времени.

Первичные упаковки с продукцией для парентерального введения необходимо поштучно контролировать на отсутствие посторонних включений или других несоответствий. Визуальный контроль следует проводить при установленных и контролируемых уровнях освещенности и фоне рабочего поля.

Персонал, осуществляющий визуальный контроль, должен регулярно проходить проверку зрения (если работники используют очки, то проверка зрения проводится в очках). При выполнении такого вида контроля следует организовывать частые перерывы в работе персонала. Если используются другие методы контроля, то процесс должен пройти валидацию, а состояние оборудования необходимо периодически проверять. Результаты визуального контроля необходимо протоколировать.

***Контроль качества***

Испытание готовой продукции на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в последовательности мер, гарантирующих ее стерильность. Необходимо обеспечить валидацию испытания на стерильность для каждого вида продукции.

В случаях, когда выдача разрешения на выпуск осуществляется по параметрам производственного процесса, особое внимание должно быть уделено его валидации и контролю всего технологического процесса.

Образцы, отобранные для проведения испытания на стерильность, должны быть репрезентативными для всей серии, в особенности необходимо отбирать образцы из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, например:

а) для продукции, фасование которой осуществлялось в асептических условиях, образцы должны включать контейнеры (первичные упаковки), наполнение которых происходило в начале и в конце производства серии, а также после любого значительного вмешательства в технологический процесс производства;

в) для продукции, подвергнутой термической стерилизации в первичной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально самых холодных частей загрузки стерилизатора.

**Примеры оформления различных разделов лабораторного**

**регламента для производства таблеток,**

**мягких лекарственных средств и растворов для инъекций**

Готовые лекарственные средства производятся на фармацевтических предприятиях согласно технологическим регламентам.

*Технологический регламент производства* - основной технологический документ, устанавливающий порядок, условия, технологические методы, технические средства и технологические нормы для осуществления процесса производства конкретной продукции, обеспечивающих безопасность ведения процесса и достижение оптимальных технико – экономических показателей.

Выбор способа производства должен осуществляться с учетом данных фармацевтической разработки состава. Технологический процесс должен обеспечивать качество готовой продукции в соответствии со спецификациями и Фармакопейной статьей производителя (ФСП) на лекарственное средство (ЛС). Разработка технологического процесса является основой для его оптимизации и установления требований к валидации.

***Производство таблеток***

*Описание*

Тромбо АСС® (Thrombo ASS®) - белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые кишечнорастворимой плёночной оболочкой; поверхность таблетки гладкая или слегка шероховатая, блестящая.

Состав:

**Состав по прописи на одну таблетку**

Действующее вещество:

Ацетилсалициловая кислота - 50 мг

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат - 65 мг

Целлюлоза микрокристаллическая - 28,5 мг

Кремния диоксид коллоидный - 1,5 мг

Крахмал картофельный - 5 мг

Состав оболочки

Тальк - 2,53 мг

Глицерилтриацетат - 0, 68 мг

Силиконовый антивспенивающий агент SE2 - 0, 03 мг

Поли - этилакрилат-метилакрилат 1:1 - 6,79 мг

Фармакологическая группа – нестероидное противовоспалительное и антиагрегантное средство.

Форма выпуска: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой «Тромбо АСС» по 50 мг и 100 мг, упакованные по 10 штук в контурные ячейковые упаковки из плёнки ПВХ и алюминиевой фольги (блистеры). По 3 блистера вместе с инструкцией по применению упаковываются в картонную пачку.

Нормативная документация, в соответствии с которой осуществляется производство данной продукции – ФСП.

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности – 3 года.

***Расчет загрузок на производство таблеток «Тромбо АСС»***

Необходимо изготовить 480 упаковок лекарственного средства «Тромбо АСС» 50 мг №30. Проводим расчеты общего количества таблеток: 30 таблеток \*480 упаковок = 14400 таблеток.

Таблица 3 - **Расчет загрузок на производство таблеток «Тромбо АСС»**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| №  п/п | **Разделы лабораторного**  **регламента производства**  **таблеток аскорбиновой**  **кислоты:** | **Состав**  **по прописи**  **на 1 таблетку,**  **г** | **Общее**  **количество на 14400 таблеток,**  **г** | **С учетом**  **Кр=1,19,**  **г** |
| 1 | Ацетилсалициловая кислота | 0,05 | 720,0 | 856,8 |
| 2 | Лактозы моногидрат | 0,065 | 936,0 | 1113,84 |
| 3 | Целлюлоза микрокристаллическая | 0,0285 | 410,4 | 488,38 |
| 4 | Кремния диоксид коллоидный | 0,0015 | 25,6 | 30,46 |
| 5 | Крахмал картофельный | 0,005 | 72,0 | 85,68 |
| 6 | Тальк | 0,00253 | 36,43 | 43,35 |
| 7 | Глицерилтриацетат | 0,00068 | 9,79 | 11,65 |
| 8 | Силиконовый антивспенивающий агент SE2 | 0,00003 | 0,432 | 0,514 |
| 9 | Поли-этилакрилат-метилакрилат 1:1 | 0,00679 | 97,78 | 116,36 |
| **Итого:** | | **0,16** | **2308,43** | **2747,03** |

***Изложение технологического процесса***

**ВР 1 Подготовка производства**

***ВР 1.1 Приготовление дезинфицирующих растворов***

В качестве дезинфицирующих средств используют:

**для обработки рук**

- рецептура «С-4» с объемной долей 2,4%;

-раствор спирта этилового с объемной долей 76%;

**для обработки оборудования**

**-** 3% раствор перекиси водорода с 0,5% содержанием моющего средства;

**для обработки помещений**

- 3% раствор перекиси водорода с 0,5% содержанием моющего средства;

- 6% раствор перекиси водорода с 0,5% содержанием моющего средства;

- 2% раствор хлорной извести;

В качестве моющих средств используют средства типа «Лотос».

Рецептура С-4

Рецептура С-4 – это смесь растворов перекиси водорода и муравьиной кислоты.

Для обработки рук следует использовать раствор рецептуры «С-4» с объемной долей 2,4%.

Приготовление раствора рецептуры «С-4»:

Требуемые количества ингредиентов смешивают в стеклянном сосуде, помещенном в холодную воду на 1,5 часа, при периодическом встряхивании.

Раствор рецептуры «С-4» можно хранить в герметично закрытом сосуде и в прохладном месте не более суток. Руки следует обрабатывать в течение 1 минуты.

Таблица 4 - Состав раствора рецептуры «С-4»

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Количество растворов рецептуры «С-4» с объемной долей 2,4% (л)** | **Количество ингредиентов** | | | **Вода (л)** |
| **Перекись водорода с объемной долей от 27,5 до 31%(мл)** | **Муравьиная кислота** | |
| **с объемной долей 100% (мл)** | **с объемной долей 85% (мл)** |
| 1 | 17,1 | 6,9 | 8,1 | до 1,0 |
| 2 | 34,2 | 13,8 | 16,2 | до 2 |
| 5 | 85,5 | 34,5 | 40,5 | до 5 |
| 10 | 171,0 | 69,0 | 81,0 | до 10,0 |

Приготовление спирта этилового с объемной долей 76%.

Для приготовления 1 л спирта этилового с объемной долей 76% к 791 мл спирта этилового с объемной долей 96% добавляют 209 мл воды очищенной и тщательно перемешивают вручную.

Для приготовления раствора нужной концентрации руководствуются следующей таблицей:

Таблица 5 – Состав дезинфицирующих растворов

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Состав рабочего раствора** | | | **Количество** | | |
| **Концентрация**  **перекиси**  **водорода,**  **массовая**  **доля,**  **%** | **Концентрация**  **моющего средства,**  **массовая**  **доля,**  **%** | **Количество**  **приготовленного**  **раствора,**  **л** | **Перекиси**  **водорода,**  **г** | **Моющего**  **средства,**  **г** | **Воды,**  **мл** |
| 3,0 | 0,5 | 1,0 | 120,0 | 5,0 | 875 |
| 3,0 | 0,5 | 10,0 | 1200,0 | 50,0 | 8750 |
| 6,0 | 0,5 | 1,0 | 240,0 | 5,0 | 755 |
| 6,0 | 0,5 | 10,0 | 2400,0 | 50,0 | 7550 |

Применять для обработки помещений и оборудования из расчета от 70 мл до 100 мл на 1 м2 поверхности. Срок хранения раствора не более 6 дней.

Лица, готовящие раствор, должны пройти инструктаж по правилам обращения с перекисью водорода.

Приготовление растворов хлорной извести или хлорамина.

Предварительно готовится 10% маточный (рабочий) раствор. При его приготовлении в темной посуде добавляют на каждые 10 л воды 1 кг хлорной извести или хлорамина. Используется рабочий раствор через сутки после приготовления. Срок годности рабочего раствора 7 суток.

Для приготовления 2% дезинфицирующего раствора доводят 200 мл рабочего раствора до 1 л водой очищенной.

***Подготовка воздуха, помещений, оборудования и персонала.***

Помещения производства таблеток по классу чистоты относятся к категории D.

Требования стандарта чистоты в этих помещениях достигаются путем обработки поверхностей стен, пола и оборудования дезинфицирующими растворами, подачей в помещения очищенного воздуха и соблюдением персоналом правил личной гигиены.

Во всех производственных помещениях предусматривается устройство приточно-вытяжной вентиляции с механическим и естественным побуждением воздуха. Воздухообмены в помещениях должны быть рассчитаны на ассимиляцию выделяющихся загрязнений, а также нормируемой кратности воздухообмена.

Воздух, подаваемый приточной системой в «чистые» помещения, проходит двухступенчатую очистку последовательно, в фильтрах рулонных с материалом ФСВУ и в фильтрах тонкой очистки типа «Лаик». Для достижения кратности воздухообмена предусмотрена рециркуляция воздуха.

Подачу воздуха в «чистые» помещения предусматривается осуществлять сверху-вниз. Удаление воздуха – из нижней зоны.

Внутренние и наружные поверхности воздуховодов и вентиляционных установок имеют покрытия (оцинкованная сталь, эмалевая покраска), допускающие их обработку дезрастворами.

Панели, двери, стены, поверхность оборудования и коммуникаций производственных помещений протирают влажными тряпками, смоченными приготовленным раствором перекиси водорода 3% с 0,5% моющим средством.

Электропроводку во время уборки обесточивают с записью в журнале.

Особенно тщательно протирают ручки и нижние части дверей не реже одного раза в смену. Наружные двери промывают не реже одного раза в неделю.

Отопительные приборы и пространства за ними должны регулярно очищаться от загрязнений.

Уборку полов производят ежедневно. Для обеззараживания пола, наряду с раствором перекиси водорода с моющим средством, используют 2% раствор хлорамина или хлорной извести.

Внутреннюю остекленную поверхность рам промывают и протирают по мере загрязнения, но не реже одного раза в неделю.

Материал и инвентарь для уборки производственных помещений необходимо хранить в отдельных шкафах. Запрещается использовать его в других целях.

Генеральную уборку производят по окончании определенного цикла, после остановки производства для проведения ремонтных работ, но не реже 1 раза в неделю, помещения и оборудования обрабатывают 3% раствором перекиси водорода с 0,5% содержанием моющего средства.

Оборудование моют и дезинфицируют в 3% растворе перекиси водорода с последующей промывкой водой. Проверяют исправность оборудования, ежедневно проводится влажная уборка производственных помещений. Панели, стены, окна, двери, вентиляционные воздухоотводы протирают тряпочкой, смоченной 3% раствором перекиси водорода c 0,5% моющего средства не реже 4 раз в неделю. Для обеззараживания полов используют раствор хлорамина Б. Генеральная уборка проводится 1 раз в месяц.

Лица, занятые в производстве лекарственных средств должны пройти медицинское освидетельствование и бактериологическое обследование. Перед началом работы персонал должен одеть специальную обувь и специальную одежду, обработать руки мылом и 1% раствором дегмина.

Персонал, работающий в помещениях по классу чистоты категории D, должен быть одет в предварительно подготовленную технологическую одежду (костюм, перчатки, колпак или косынка). Хранить одежду необходимо в специальных шкафчиках.

Для мытья рук следует использовать туалетное мыло и щетку (губку). Руки моют под краном теплой водой с мылом в течение 1-2 минут, обращая внимание на околоногтевые пространства. После мытья рук их следует ополоснуть водой для удаления мыла и вытереть насухо салфеткой или высушить при помощи электрополотенца. Затем руки обрабатывают раствором спирта этилового с объемной долей 76% в течение 1-2 минут или рецептурой «С-4».

Дезинфицирующие средства следует чередовать через каждые 5-6 дней.

После окончания работы руки необходимо смазать смягчающими средствами. После посещения санузла персонал должен провести полную обработку рук.

Обработку рук необходимо проводить до начала работы и во время производственного процесса через каждые 2-3 часа.

Персонал должен проходить обязательное медицинское обследование при поступлении на работу и периодические медицинские осмотры.

Персонал должен ставить в известность мастера смены о любых недомоганиях, способных оказать влияние на качество продукции.

Весь персонал, участвующий в производственном процессе, должен соблюдать правила личной гигиены.

Контроль микробной обсемененности технологического оборудования, одежды, рук персонала, воздуха производится котроллером КП и ТП.

**ВР 2 Подготовка исходного сырья**

***ВР 2.1 Отвешивание сырья***

Отвешивают рассчитанное количество ингредиентов на напольных весах (табл.6).

**Таблица 6 - Ингредиенты и их количества**

|  |  |
| --- | --- |
| **Наименование лекарственного вещества** | **Общее количество, г** |
| Ацетилсалициловая кислота | 856,8 |
| Лактозы моногидрат | 1113,84 |
| Целлюлоза монокристаллическая | 488,38 |
| Кремния диоксид коллоидный | 30,46 |
| Крахмал картофельный | 85,68 |
| Тальк | 43,35 |
| Глицерилтриацетат | 11,65 |
| Силиконовый антивспенивающий агент SE2 | 0,514 |
| Поли -этилакрилат-метилакрилат 1:1 | 116,36 |

***ВР 2.2 Измельчение сырья***

Измельчение ингредиентов проводят в небольших дисковых мельницах типа «Эксцельсиор».

***ВР 2.3 Просеивание сырья***

Все компоненты по отдельности просеивают на вращательно-вибрационном сите. Просеиваемый материал засыпают в бункер, откуда он поступает на сито, где за счет работы двух грузов вибратора создается такое колебание, которое приводит всю массу порошка во вращательное движение по ситу и конусу приемника. Сито в процессе работы герметизируется крышкой. Готовый продукт и отсев поступают в разные лотки, с которых ссыпается в заранее приготовленный контейнер.

***ВР 2.4 Приготовление плёночного покрытия***

Готовят раствор плёнкообразующих веществ из глицерилтриацетата, силиконового антивспенивающего агента SE2 и поли-этилакрилат-метилакрилата.

**ТП 1 Получение таблеточной массы**

***ТП 1.1 Смешивание компонентов таблеточной массы***

Смешивание отвешенных количеств ацетилсалициловой кислоты, лактозы моногидрата, микрокристаллической целлюлозы, кремния коллоидного и картофельного крахмала проводят в дезинтеграторе (смесителе), до получения однородной массы.

Дезинтегратор представляет собой устройство для смешивания. Он снабжен двумя дисками со шпильками, которые расположены так, что ряд одного диска помещается между рядами другого. Валы дисков приводятся во вращательное движение, и под действием центробежной силы материал начинает двигаться в радиальном направлении, попадает на шпильки и между ними измельчается силой удара и смешивается.

***ТП 1.2 Компактирование (грануляция прессованием)***

Поскольку ацетилсалициловая кислота разлагается под воздействием влаги, то для производства таблеток используют метод грануляции прессованием (прокатка). Для этого полученный однородный порошок подвергают прессованию - первичное уплотнение и измельчению и получают гранулят, который затем таблетируют - вторичное уплотнение.

**ТП 2 Таблетирование и обеспыливание**

***ТП 2.1 Таблетирование***

**Принцип действия РТМ:** При вращении ротора толкатели, с укрепленными на них пуансонами, проходят систему копиров, в профиле которых запрограммирован весь цикл технологического процесса от заполнения матрицы до выдачи готовой таблетки в приемный контейнер. Таблеточная масса из питающего бункера поступает в питатель, в котором смонтирован ворошитель, вращающийся от индивидуального привода. При вращении ротора, матрицы, проходя под питателем, заполняются таблеточной массой на определенную глубину, которая задается положением нижних штоков, опирающихся на нижний копир. Прессование происходит при прохождении верхних штоков и нижних роликов давления, при этом пуансоны уплотняют таблеточную массу, находящуюся в матрице. Таблетка формуется за один оборот ротора. На станине смонтирован привод, питатель, ротор и система копиров. Машины снабжены загрузочными устройствами, в которых встроены ворошители с плавно регулируемым числом оборотов, что весьма важно при переработке легко склеивающихся масс. Машины имеют от одного до трех потоков выхода готовых таблеток и снабжены пылесосом для улавливания пыли, в результате чего улучшаются условия работы и удлиняется срок службы машин. Машины снабжены цепными вариаторами дистанционного управления для автоматического регулирования скорости таблетирования. Машину обслуживает один человек.

Перед работой проверяют исправность машины на холостом ходу. Для этого нажимают кнопку «Пуск» и приводят таблеточную машину в движение. Затем нажимают кнопку «Стоп». Пресс должен остановиться.

Средняя масса таблеток проверяется через каждые 15-20 минут. Полученные таблетки собирают в полиэтиленовый мешок, установленный в пластиковый бачок с крышкой. На емкость наклеивают этикетку с указанием наименования лекарственного средства, массы таблеток в емкости, номер серии, дату приготовления, фамилию оператора таблеточной машины.

Контролер КП и ТП отбирает среднюю пробу на анализ. При получении положительного результата анализа таблетки передают на стадию расфасовки. Отходы таблеток собирают в специальные емкости и передают в помещение подготовки таблеточной массы для переработки.

***ТП 3 Покрытие оболочкой***

Покрытие таблеток оболочкой проводится в дражировочном котле. Для этого двояковыпуклые таблетки помещают в дражировочный котел, который вращается со скоростью 20-25 об/мин. Перед началом процесса покрытия с поверхности таблеток сильной воздушной струёй удаляется пыль. Приготовленный раствор плёнкообразующих веществ вводят в котёл путём периодического разбрызгивания, с помощью, установленных у отверстия котла форсунок. Для сушки оболочек таблетки в котле обдувают воздушной струёй.

**УМО 1 Упаковка, маркировка, отгрузка**

***УМО 1.1 Упаковка в первичный контейнер***

Полученные таблетки фасуют по 10 штук в контурные ячейковые упаковки из полиэтилена и алюминиевой фольги (блистеры) на блистерной машине.

***УМО 1.2 Упаковка******во вторичный контейнер***

Полученные блистеры упаковывают в картонные коробки (вторичная упаковка) вместе с инструкцией по применению.

***УМО 1.3 Групповая упаковка***

На этикетке указывают страну, наименование и адрес предприятия-изготовителя, его товарный знак, название лекарственного средства на русском языке и международное непатентованное название, количество доз в упаковке, информацию листка-вкладыша, условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код.

На картонной пачке указывают: торговое наименование лекарственного средства, название фирмы-изготовителя, её адрес и логотип в латинской транскрипции, название МНН и содержание действующего вещества, лекарственную форму, «Антиагрегационное средство», способ применения, количество таблеток в упаковке, номер серии, дату изготовления, «годен до», условия хранения, условия отпуска из аптек, «См. инструкцию по применению», предупреждающие надписи, штрих-код.

На групповой этикетке указывают страну, наименование и адрес предприятия-изготовителя, его товарный знак, название лекарственного средства на русском языке и МНН, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код, количество упаковок.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

***Оборудование, применяемое для упаковки таблеток***

**Блистерная упаковочная машина BP-102** с общим барабаном для непрерывного формирования и запайки выпускается индийским производителем Nicirome limited. Данная упаковочная машина разработана в сотрудничестве с компанией IWK Verpackungstechnik (Германия). Основным преимуществом данной машины является использование одного общего барабана для двух операций - формования блистера и припайки фольги. Компактные плоские блистеры позволяют значительно экономить материалы. Машина обладает следующими преимуществами: быстрая переналадка, меньшее количество сменных деталей при переходе на новый заказ. Точечная запайка придает блистерам более изящный и плоский вид. Максимальный размер блистера - 100x200 мм. Производительность данной машины составляет до 240 блистеров/мин.

**Блистерная машина DPP-250DII(DIII)** китайского производителя LUXUN INTERNATIONAL GROUP предназначена для упаковки таблеток и твердых или мягких желатиновых капсул в ячейковую упаковку.

Принцип действия машины основан на циклическом перемещении пленки и фольги по технологическим операциям: нагрева пленки, формования на ней ячеек, заполнения их таблетками, термосклейки полотна с фольгой и последующей вырубки блистеров. К отличительным особенностям машины относятся: пневматический механизм подачи и регулируемый шаг перемещения; механизм воздушной подушки, который защищает блистер от радиационного перегрева при остановке машины; модульная конструкция машины, удобная для перевозки, монтажа и наладки. Имеется модель, которая используется для упаковки нескольких видов таблеток или капсул в одном блистере. В такой машине контролируется наличие незаполненных ячеек, осуществляется автоматическая отборка бракованных блистеров, нанесение выходных данных, безотходная вырубка и контроль обрыва пленки и фольги.

**Деблистерные машины** предназначены для извлечения из блистерной упаковки таблеток, твердых и мягких желатиновых капсул в случае, когда блистерная упаковка не полностью заполнена продукцией.

**Автомат для упаковки таблеток в контурную безъячейковую упаковку** выпускается ООО «ФармМаш». Данный аппарат не относится к классу новых поколений упаковочных машин, однако в некоторых случаях оказывается необходимым. Принцип действия такого автомата заключается в том, что таблетки из предбункера попадают в чашу вибропривода, из которой поштучно (попадая в два ручья по лоткам) перекладываются в приемный бункер. Барабан выкладывает таблетки на разогретую бумажную ленту с термолаковым покрытием. Сверху таблетки покрываются разогретой покровной бумажной лентой с термолаковым покрытием. Далее идет запечатывание таблеток по периметру и обрезка на упаковки. Перед разогревом на бумажную ленту наносится печать. Автомат оснащен плавно регулируемым электроприводом, что значительно облегчает режим настройки, позволяет изменять производительность при использовании различающихся по интервалу температуры термосваривания упаковочных материалов. Рациональная схема протяжки обеспечивает строгое совмещение упаковочных материалов. Предварительный обогрев ленты позволяет осуществить процесс термосваривания при относительно невысокой температуре без потери производительности. Ориентированный вывод упаковок с помощью транспортера облегчает визуальный контроль и отбраковку.

**Компания Medi Seal**, являющаяся лидером в технологии упаковочных машин для фармацевтической промышленности, разработала 3-е поколение машин с использованием электронного управления. Такое управление машиной позволяет обрабатывать и запоминать пошагово рабочие параметры всех узлов и прослеживать каждый отдельный блистер от его формования до момента выхода из машины. Все эти данные могут быть выведены в производственные протоколы и использованы для оптимизации упаковочного процесса.

***Стандартизация готовой продукции***

Стандартизация готовой продукции осуществляется по следующим показателям согласно ФСП:

1) внешний вид – просматривают 20 таблеток и делают заключение о дефектах поверхности или их отсутствия. Определяют типоразмеры таблеток с помощью штангенциркуля (высота, диаметр).

Таблетки должны иметь правильную форму, цельные края без выщербленных мест, поверхность должна быть гладкой и однородной. Таблетки не должны крошиться и должны обладать достаточной прочностью. Высота таблеток должна быть 30-40% от диаметра.

2) средняя масса таблеток и отклонение от неё - взвешивают 20 таблеток на аналитических весах и рассчитывают среднюю массу. Её сравнивают со средней массой указанной в разделе «Состав» ФСП.

Отклонения в средней массе допускаются в пределах ±5% от средней массы, указанной в разделе «Состав» ФСП.

3) распадаемость – помещают 6 таблеток в трубку прибора «качающаяся корзинка» и определяют время их распадаемости.

В соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь (ГФ РБ) таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой не должны распадаться в течение 2 часов в кислом растворе пепсина и после промывки водой должны распадаться в щелочном растворе панкреатина в течение не более 1 часа.

4) растворение – 6 таблеток помещают в прибор с лопастной мешалкой (всего 6 таблеток) в кислый раствор пепсина. Через 60 минут определяют количество действующего вещества, перешедшего в раствор. В раствор должно перейти не более 10% действующего вещества. Затем эти же таблетки помещают в щелочной раствор панкреатина. Через 45 минут определяют количество действующего вещества, перешедшего в раствор. За 45 минут в раствор должно перейти не менее Q+5% действующего вещества (Q=80).

5) содержание лекарственного средства – заключается в количественном анализе содержания действующего вещества в таблетке и вычислении отклонения в его содержании. Анализ проводится на 20 таблетках. Отклонение в содержании действующего вещества допустимо ±5% (при содержании ЛС более 300 мг).

6) однородность дозированных единиц

Испытание проводится в соответствие в ГФ РБ 2.9.40. Для определения ОДЕ применяют метод прямого определения. В каждой из 10 отобранных таблетках определяют количественное содержание действующего вещества. Рассчитывают приемлемое значение.

7) однородность массы

Испытание проводится в соответствие в ГФ РБ 2.9.5. Для испытания отбирают 20 таблеток, точно взвешивают каждую в отдельности и определяют среднюю арифметическую массу. Определяют допустимое отклонение в процентах в соответствии с массой таблетки.

***Материальный баланс на производство таблеток,***

***покрытых оболочкой «Тромбо АСС»***

Материальный баланс составляется по действующему веществу (табл.7).

**Таблица 7 - Материальный баланс на производство таблеток «Тромбо АСС»**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Израсходовано** | | **Получено** | |
| **Наименование** | **Количество** | **Наименование** | **Количество** |
| Ацетилсалициловая кислота | 856,8 г | Таблетки, покрытые оболочкой «Тромбо АСС» 50 мг №30 | 720,0 г |
| Потери | 136,8 г |
| Итого | 856,8 г | Итого | 856,8 г |

***Формула материального баланса:***

М исх. с. = М гот. пр. + М потерь

где М исх. с. – масса исходного сырья;

М гот . пр. – масса готового продукта;

М потерь – масса потерь.

856,8 = 720,0 + 136,8

***Расчет выхода готового продукта, в %:***

ηвых = (М гот. пр./М исх. с.) х 100%

где ηвых– практический выход;

М гот . пр. – масса готового продукта;

М исх. с. – масса исходного сырья.

ηвых = (720,0/856,8) х 100% = 84,0 %

***Расчёт потерь, в %:***

ηпотерь = 100% - ηвых

где ηпотерь – материальная трата.

ηпотерь = 100% - 84,0% = 16%

Производство имеет среднюю рентабельность. Так как потери составляют 16%. Для улучшения производительности и уменьшения потерь при производстве, необходимо приобрести более современное оборудование или усовершенствовать методы получения таблеток покрытых оболочкой.

***Переработка и обезвреживание отходов***

Перерабатываемых и обезвреживаемых отходов в данном производстве не имеется.

Использование остатков продукта от серии посредством включения их в последующие серии должно проводиться в исключительных случаях на основе соответствующего письменного разрешения ОКК. Предельное количество остаточного продукта, добавляемого к последующей серии, должно быть четко регламентировано.

Серии продукта, содержащие остатки от предыдущих серий, могут быть разрешены к выпуску только при наличии разрешений на выпуск серий, из которых образовались эти остатки. Использование остатков, способных оказать отрицательное воздействие на качество продукта, недопустимо.

Забракованный продукт должен быть зарегистрирован, промаркирован и передан на карантин, не допускающий его использование в процессе производства вплоть до принятия решения ОКК о возможности утилизации брака. Переработка забракованного продукта допускается ОКК лишь при условии, что в результате переработки будет получен продукт, полностью удовлетворяющий всем требованиям нормативной документации. В противном случае забракованный продукт подлежит уничтожению. Уничтожение должно быть осуществлено в соответствии с письменной инструкцией и документально оформлено.

***Контроль и стандартизация производства***

С целью предотвращения выпуска готового продукта, не соответствующего требованиям нормативной документации, должен проводиться постадийный контроль процесса производства.

Стадия ВР 1. Контролируется.

Стадия ВР 2. Контролируется.

Стадия ТП 1. Контролируется.

Стадия ТП 2. Контролируется.

Стадия УМО 1. Контролируется.

***Техника безопасности.***

***Пожарная безопасность и производственная санитария***

Правила по технике безопасности, пожарной безопасности, а также производственной санитарии утверждаются соответствующими СНиП, правилами по технике безопасности.

К работе допускаются лица, достигшие 18 лет, не имеющие медицинских противопоказаний, прошедшие обучение безопасным методам работы в соответствии с «Положением об обучении, инструктаже и проверке знаний по вопросам охраны труда», и сдавшие экзамен на допуск к самостоятельной работе. Все работники лаборатории должны проходить медицинское освидетельствование.

Производственный персонал допускается к работе только в спецодежде и средствах индивидуальной защиты. Технологический процесс производственный персонал обязан вести в соответствии с действующим регламентом и рабочими инструкциями.

На рабочем месте должны быть запасы сырья и материалов, не превышающие сменную потребность. Необходимо знать специфические свойства применяемых веществ и соблюдать установленные правила работы с ними.

Производственный процесс должен быть организован так, чтобы не допускать выделения в воздух рабочей зоны пыли и вредных веществ.

Помещение опытно-производственной лаборатории, где возможно выделение пыли, оборудуется соответствующими проекту системами вентиляции.

Все эксплуатируемые электроустановки должны соответствовать требованиям «Правил технической эксплуатации электроустановок потребителей», и других нормативных документов. Эксплуатация электрооборудования без заземления не допускается. Помещения опытно-производственной лаборатории обеспечиваются первичными средствами пожаротушения согласно действующим нормам.

Все работники должны уметь пользоваться средствами пожаротушения и уметь оказывать первую помощь при несчастном случае.

Не допускается загромождения рабочих мест, проходов, выходов из помещений и здания, доступа к противопожарному оборудованию.

Противопожарная защита производства должна осуществляться в соответствии с действующими «Общими правилами пожарной безопасности для промышленных предприятий» и «Правилами пожарной безопасности для предприятий фармацевтической и микробиологической промышленности»

***Охрана окружающей среды***

Необходимо обеспечить правильное и безопасное хранение отходов производства, подлежащих уничтожению, и мусора. Их следует помещать в специальные промаркированные емкости. Токсические вещества и горючие материалы следует хранить в пригодных для этих целей, промаркированных, закрытых емкостях. Емкости с отходами следует ежедневно выносить в специально отведенные места вне производственных зданий, а их содержимое следует регулярно вывозить на переработку или утилизацию.

Жидкие отходы не разрешается хранить в зданиях. Они должны быть собраны в специальные приемники для последующего удаления из зданий по трубопроводам. Удаление их должно быть безопасным и проводиться регулярно через небольшие промежутки времени при соблюдении необходимых санитарно-гигиенических условий.

На предприятии должны быть созданы условия для предотвращения хищений подлежащих уничтожению вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, исходного сырья и забракованной продукции.

***Перечень производственных инструкций***

1. Общая инструкция по технике безопасности, промышленной санитарии, пожарной безопасности.
2. Инструкция о порядке хранения, выдачи и пользования технологической одеждой и индивидуальными средствами защиты.
3. Инструкция по эксплуатации измерительных приборов.
4. Инструкция по эксплуатации и технике безопасности при работе на таблеточном прессе.
5. Инструкция по эксплуатации дражировочного котла.
6. Инструкция по эксплуатации блистерной машины.
7. Инструкция о порядке ликвидации аварий в производстве таблеток.
8. Инструкция по эксплуатации автомата для нанесения маркировки.
9. Инструкция по эксплуатации упаковочной линии.

***Пример оформления спецификации оборудования***

Таблица 8 - Ведомость спецификаций оборудования

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№**  **п/п** | **Наименование** | **Количест-**  **во** | **Материал**  **рабочей части**  **оборудования** | **Характеристика аппаратов и оборудования** |
| 1. | Минипресс «Rimek» | 1 | Сталь пищевая нержавеющая | Производительность мах:20000 таблеток/час  Габаритные размеры:  650х430х1000мм  Мощность: 3 кВт/ч  Диаметр таблетки:20 мм |
| 2. | Смеситель ВАЭМСМ-165П | 1 | Сталь пищевая нержавеющая | Рабочая емкость-100 л  Оборот барабана -23 об/мин  Напряжение 220/380 В  Мощность -0,37 кВт  Габариты 1390х820х1480 мм |
| 3. | Мельница МУК  1-500 | 1 | Сталь пищевая нержавеющая | Производительность-50 кг/час  Напряжение – 3 фазы  Мощность -4 кВт  Масса -130 кг  Габариты 827х565х1420мм |
| 4. | Гранулятор | 1 | Сталь пищевая нержавеющая | Производительность-25кг/час  Мощность двигателя-0,75 кВт |
| 5. | Емкости для сырья | 10 | ПЭ пищевой | емкость 5 и 3 литра |
| 6. | Весы | 1 |  | ПВ -6- до 5 кг |
| 7. | Весы | 1 |  | РН 500Ш13-2 |
| 8. | Стол для фасовки и упаковки | 4 | Дерево, пластик | Габариты 1200х600х800мм |
| 9. | Сито металлическое | 1 | Нержавеющая сталь для пищевых целей | Размер отверстий 2 мм |
| 10. | Сито металлическое | 1 | -//- | Размер отверстий 3 мм |
| 11. | Сито металлическое | 1 | -//-- | Размер отверстий 0,29мм |
| 12. | Сито металлическое | 1 | -//- | №30 |
| 13. | Сито металлическое | 1 | -//- | №19 |
| 14. | Противни | 35 | Нержавеющая сталь для пищевых целей, пластик | 1,4х0,5 м |
| 15. | Облучатель бактерицидный | 5 |  | Ресурс: 10 000 часов  ДБ -30М- 8000 ч |
| 16. | Электрокофемолка бытовая ЭМУК-70 | 1 |  | Мощность – 0,05 кВт |
| 17. | Электроплитка | 1 | Сталь, керамика | Мощность – 3 кВт |
| 18. | Стеллаж-накопитель | 1 | Нестандартное оборудование | 1500х600х1600 мм |
| 19. | Тепловентилятор НД-2000 | 3 |  | 2 кВт |
| 20. | Подставка металлическая | 1 | Нержавеющая сталь | 500х400х600 |
| 21. | Подставка металлическая | 1 | Нержавеющая сталь | 500х400х800 |
| 22. | Кастрюля эмалированная | 1 |  | 8 литров |
| 23. | Бачки с крышками | 6 | Пищевой пластик | 30 литров |
| 24. | Ванночки | 3 | Пищевой пластик |  |

***Производство мягких лекарственных средств (МЛС)***

МЛС являются гетерогенными, как правило, дисперсными системами, обладая специфическими реологическими свойствами.

Производственный процесс должен обеспечивать отсутствие в производстве неоднородности из-за неравномерного распределения компонентов, образования газовых эмульсий, дестабилизации дисперсных систем.

Производственные помещения должны быть обеспечены вентиляцией с очисткой воздуха и представлять закрытую систему, в целях ее защиты от контаминации.

В конструкции оборудования необходимо сведение к минимуму недоступных зон или участков, в которых могут скапливаться остатки продукции, создавая среду для размножения микроорганизмов.

Избегать использования стеклянной аппаратуры. Места контакта с продукцией должны быть из нержавеющей стали.

Качество продукции, полученной в реакторе, необходимо проверять до того, как она будет перемещена в емкость для хранения до процесса фасовки.

Не допускается в помещениях наличия открытой продукции нахождение материалов, от которых возможно отделение волокон или других загрязняющих веществ (картон, деревянные поддоны и другое).

Процессы смешения и фасовки должны пройти валидацию во избежание расслаивания смесей, суспензий и т.д. Обеспечивается контролем в начале и в конце фасовки, а также после перерывов в работе.

Если продукция немедленно не фасуется и упаковывается, то необходимо устанавливать максимальные сроки и условия хранения и строго их соблюдать.

*Валидация процессов производства нестерильных ЛС (в том числе МЛС) включает*:

- валидацию сырья для их производства;

- контролируемые показатели:

1) параметры технологических процессов и критические стадии в производстве;

2) показатели продукции.

На каждый вид сырья должна быть разработана подробная спецификация, содержащая важнейшие химические и физические характеристики. В план валидации включают выполнение проверок нескольких партий сырья от основного поставщика и альтернативного. Заключительная стадия валидации сырьевых материалов – инспекция производства поставщика на месте с учетом требований GMP.

Параметры технологического процесса и его критические стадии соответствуют технологической схеме производства МЛС.

# ***Стандартизация мазей***

Внутрицеховой контроль мазей осуществляется практически на каждой стадии производства и, особенно, перед фасовкой лекарственного средства. Окончательное заключение по всем показателям качества готовой продукции дает отдел контроля качества предприятия.

В условиях промышленного производства испытание проводится в соответствии с требованиями общей статьи ГФ РБ на мази, а также требованиями, включенными в ФСП на отдельные наименования мазей. Мазь стандартизуют по внешнему виду, однородности, содержанию лекарственных средств, значению рН, степени дисперсности твердых частиц, коллоидной устойчивости и термостабильности.

На предприятии контролируют внешний вид, запах и характерные органолептические свойства (при их наличии) мазей и других мягких лекарственных средств. Они не должны иметь прогорклого запаха, а также (если нет других указаний в частных статьях) признаков физической нестабильности (агрегации частиц, коалесценции, коагуляции и расслоения).

**Содержание лекарственных средств** в мазях определяют по методикам, приведенным в ФСП на испытуемую мазь. Стандартизация мазей и лечебных кремов по качественному и количественному содержанию лекарственных средств или определение подлинности проводится также визуально по внешнему виду и по органолептическим признакам, а также путем проведения качественных реакций на лекарственные средства, входящие в их состав. Допустимое отклонение в содержании лекарственного средства в мазях, линиментах, пастах и лечебных кремах не должно превышать ±5 %. При необходимости определяют подлинность вспомогательных веществ и тип основы. Мази должны быть однородными. Однородность мазей определяют с учетом свойств конкретного лекарственного средства по внешнему виду или по следующей методике. Отбирают 4 пробы лекарственного средства по 20-30 мг каждая. Помещают по 2 пробы на предметное стекло. Накрывают вторым предметным стеклом и плотно прижимают до образования пятен диаметром около 2 см. При рассмотрении полученных проб невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаз) во всех четырех пробах не должно быть включений и (если нет других указаний в ФСП) признаков физической нестабильности: агрегации и коалесценции частиц, коагуляций, расслоения. Если в одной из проб присутствуют видимые посторонние включения, то определение проводят дополнительно еще на восьми пробах. При этом во всех дополнительных пробах не допускается наличия посторонних включений.

**Степень дисперсности частиц** мазей и кремов определяют с помощью электронного микроскопа с окулярным микрометром. Для суспензионных мазей дисперсность твердых частиц определяют по методике ГФ РБ. Нормы степени дисперсности частиц являются индивидуальными для каждой мази и должны быть указаны в ФСП. Степень дисперсности в эмульсионных мазях и кремах определяют при условии окраски дисперсной фазы. При этом определяют диаметр 1000 капель, а затем вычисляют в процентах содержание капель разного размера. Метод легко выполним, однако нормы качества для эмульсионных кремов и мазей пока ни в одной фармакопее не указаны.

**Определение рН мазей** необходимо для контроля поведения лекарственных средств и основы во время хранения. Сдвиг рН свидетельствует об изменении их физико-химических свойств. Для определения рН мазей и кремов навеску продукта заливают 50 мл воды очищенной с температурой 50-600С и встряхивают на вибраторе в течение 30 мин. Полученную вытяжку фильтруют и проводят потенциометрическое титрование по методике ГФ РБ.

Все мази, выпускаемые фармацевтическими предприятиями, имеют гарантийный срок хранения, в течение которого при правильном хранении они должны оставаться стабильными. Стабильность мазей определяется неизменностью содержания лекарственных средств (в пределах установленного допуска), структурных свойств и скорости высвобождения лекарственных средств. Особенно существенна проверка стабильности мазей в том случае, если они являются эмульсионными системами. Одной из приемлемых методик для проверки стабильности таких мазей является методика определения коллоидной устойчивости. Оценка коллоидной устойчивости крема или мази осуществляется на центрифуге при скорости 6000 об./мин в течение 5 мин. Под влиянием центробежной силы эмульсия разрушается тем быстрее, чем менее она стабильна. Отсутствие расслоения образца продукта свидетельствует об устойчивости композиции.

**Термостабильность** продукта определяют при нагревании мази или крема в сушильном шкафу при температуре 60°С в течение 1 ч. Если продукт качественный, то образец должен оставаться однородным без расслоения.

Иногда в мазях и кремах необходимо определять структурно-механические свойства (предельное напряжение сдвига, которое характеризует прочность структуры и консистенцию мазей, и пластическую вязкость, характеризующую течение системы с разрушенной структурой), степень высвобождения лекарственных средств и стабильность продукта при различных условиях хранения. Обычно эти определения осуществляются при разработке новых или усовершенствовании существующих мазей и кремов.

**Консистенция** мазей и мазевых основ требует объективной оценки, поскольку она влияет на процессы их приготовления и расфасовки, легкость нанесения мазей на кожу и высвобождение из них лекарственных средств. Одним из главных факторов, от которых зависит консистенция мазей, является предельное напряжение сдвига. Оно характеризует способность мазей оказывать некоторое сопротивление при размазывании, способность выдавливаться из туб, дозаторов и т.д.

**Предельное (или критическое) напряжение сдвига** - это сила в динах, действующая на площадь в 1 см2 тангенциально к плоскости смещения и вызывающая необратимую деформацию системы. Предельное напряжение сдвига называют также точкой течения, подразумевая под этим напряжение, необходимое для начала течения системы (для необратимой ее деформации). Чем выше значение этой величины, тем труднее мазь намазывается. Это важная характеристика мазей и мазевых основ, поскольку она определяет удобство применения мазей. Обычно для определения предельного напряжения сдвига используют ротационный вискозиметр системы Воларовича или конический пластометр.

**Пластическая вязкость** - еще одна важная реологическая характеристика мазей и мазевых основ - определяется на ротационном вискозиметре РВ-8 системы Воларовича.

**Степень высвобождения лекарственных средств** - это критерий оценки качества мазей, который должен стать основным при стандартизации и бракераже (проверке соответствия качества продукта требованиям стандарта) мазей. Разработаны методы определения степени высвобождения лекарственных средств in vitro и in vivo.

**Методы in vitro.**

Техническое выполнение экспериментов методом in vitro может быть различно и определяется, главным образом, свойствами включенных лекарственных средств.

***Метод прямой диффузии***. В этом случае проба мази должна находиться в непосредственном контакте со средой, в которую диффундирует лекарственное средство.

***Метод диффузии через мембрану***. Суть метода заключается в том, что исследуемая мазь отделена от водной среды полупроницаемой мембраной. Это может быть целлофан или липоидные мембраны животного происхождения, например яичная оболочка, отрезок кишки или кожа животного. Средами для диализа являются водные растворы или вода. Аппаратурное оформление этих исследований может быть различным. В последние годы появилось много установок, максимально приближающих условия опыта к условиям живого организма. Чаще всего это двухкамерные установки, разделенные мембранами или мембранными системами. В одной из камер находится мазь, а в другой - среда для диализа. Несмотря на конструктивные различия, установки подчинены одному принципу и отражают одинаковые зависимости.

**Методы in vivo.** В отличие от методов in vitro, эти методы позволяют дать оценку сразу двум процессам: способности мазевой основы высвобождать активные компоненты и степени резорбции активных компонентов через кожу. Методы in vivo включают следующие исследования:

1. Определение резорбированного количества лекарственных средств по разнице между нанесенной пробой мази и невсосавшейся ее частью. Подобная оценка допустима на коже, как животного, так и человека. Определенное количество мази наносят и равномерно растирают на строго ограниченном участке кожи, используя шаблон. На этот участок с помощью манжеты оказывают давление в 100 мм рт. ст. Нанесение пробы повторяют до тех пор, пока наложенные на испытуемую область диски фильтровальной бумаги перестанут воспринимать мазь. После этого определяют количество содержащегося в бумаге нерезорбированного лекарственного средства. Количество лекарственного средства, проникшего в кожу, устанавливают по оставшейся разнице.
2. Гистологические исследования с помощью микроскопа позволяют определить, какого слоя кожи достигло лекарственное средство. Мазь наносят на депилированный участок кожи животного, затем, после его забоя, делают гистологические срезы, которые могут быть продольными (для определения глубины проникновения) или поперечными (для оценки области распространения мази).
3. Определение лекарственных средств, резорбировавшихся в крови, органах и тканях, выделениях или выдыхаемом воздухе после локального нанесения мази.
4. Регистрация биологических или токсических реакций, вызываемых данным лекарственным средством (реакция зрачка, изменение болевых ощущений, сердечного ритма, наступление судорог или летального исхода и т.д.).
5. Радиоизотопный метод с применением меченых лекарственных средств.

Как методы in vitro, так и методы in vivo дают относительные результаты.

Если к первым нужно подходить критически на основании того, что они не учитывают физиологических функций кожи, то и вторые дают лишь приближенные результаты, так как кожа человека как по проявлению функций, так и по структуре существенно отличается от кожи животных. Окончательную оценку мази могут дать лишь клинические испытания.

Кроме описанных выше показателей качества мазей, контроль которых осуществляется перед фасовкой, после завершения всего процесса производства следует контролировать массу содержимого упаковки, которая должна быть не меньше массы, указанной на этикетке.

Отклонение в массе мазей или кремов, расфасованных в тубы или баночки, проверяют взвешиванием десяти образцов.

Для стерильных и нестерильных мазей, кремов и других мягких лекарственных средств следует проводить определение герметичности упаковки в соответствии со следующей методикой. Отбирают 10 туб с лекарственным средством и тщательно вытирают их внешние поверхности фильтровальной бумагой. Тубы в горизонтальном положении помещают на лист фильтровальной бумаги и выдерживают в термостате при температуре 60±3°С в течение 8 ч. На фильтровальной бумаге не должно быть подтеков лекарственного средства ни из одной тубы, при этом не принимают во внимание следы лекарственного средства, изначально находящиеся на резьбе колпачка и тубы. Если подтеки наблюдаются только из одной тубы, то испытание проводят дополнительно еще с 20 тубами. Результаты испытания считают удовлетворительными, если не наблюдалось подтеков из первых десяти туб или наблюдались подтеки только для одной из тридцати туб.

***Производство растворов для инъекций в ампулах***

*Характеристика конечной продукции производства*

Папаверина гидрохлорид, раствор для инъекций 2 % в ампулах по 2 мл в упаковке № 10 (ГФ РБ).

Раствор папаверина гидрохлорида применяется как миотропное спазмолитическое средство, расслабляющее гладкие мышцы кровеносных сосудов, а также бронхов и других внутренних органов

|  |  |
| --- | --- |
| *Состав:*  Папаверина гидрохлорида  (ГФ РБ, том 3, с. 468) | - 40, 0 мг |
| Динатриевой соли этилендиамин-  тетрауксусной кислоты (Трилон Б)  (ГФ РБ, том 2, с.115) | - 0,1 мг |
| DL-Метионина  (ГФ РБ, т.3, с. 405) | - 0,2 мг |
| Воды для инъекций  (ГФ РБ, т.2, с.95) | - до 2,0 мл |

*Описание.* ГФ РБ, том 3, с. 468 Прозрачная со слабым желтоватым оттенком жидкость.

*Подлинность.* Папаверин. ГФ РБ, 2.2.27. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при определении сопутствующих примесей, должно обнаружиться основное пятно на уровне пятна на хроматограмме раствора сравнения.

*Качественная реакция*. При прибавлении к сухому остатку лекарственного средства *кислоты азотной концентрированной Р* должно появиться желтое окрашивание, которое при нагревании на водяной бане должно перейти в оранжевое.

ГФ РБ, 2.2.25. Ультрафиолетовый спектр поглощения испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения, в области от 270 до 350 нм должен иметь максимумы при длинах волн (284 ± 2) нм и (309 ± 2) нм.

Метионин. *Качественная реакция.* При реакции лекарственного средства с *нингидрином Р*, должно появиться сине - фиолетовое окрашивание.

Динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б). *Качественная реакция.*

Хлориды. ГФ РБ, 2.3.1. Должен образоваться белый творожистый осадок, растворимый в *растворе аммиака Р*.

*Прозрачность.* ГФ РБ, 2.2.1. Лекарственное средство должно быть прозрачным.

*Цветность.* ГФ РБ, 2.2.2, метод II. Окраска лекарственного средства должна быть не интенсивнее эталона Y(Ж)5.

*Механические включения.* ГФ РБ, том I, II, 2.9.20. Лекарственное средство должно выдерживать требования.

*рН.* ГФ РБ, 2.2.3. От 3,0 до 4,0.

*Сопутствующие примеси.* ГФ РБ, 2.2.27. Не более 1 %.

*Номинальный объем.* ГФ РБ 2.9.17. Не менее 2 мл.

*Стерильность.* ГФ РБ, 5.1.4. Категория 1. Лекарственное средство должно быть стерильным.

*Пирогенность.* ГФ РБ 2.6.8. Лекарственное средство должно быть апирогенным.

*Количественное определение.* ГФ РБ, 2.2.25. Содержание С20Н21NO4 HCI (папаверина гидрохлорида) в 1 мл препарата должно быть от 19,0 до 21,0 мг.

*Упаковка.* По 2 мл в ампулы из стекла класса I в соответствии с ГФ РБ.

На каждую ампулу наклеивают этикетку из бумаги для многокрасочной печати по ТУ РБ 600017868.027-2000 или бумаги офсетной по ГОСТ 9094-89 или этикетку самоклеющуюся, или текст наносят на ампулу методом глубокой печати быстро закрепляющейся краской по ТУ 64-7-88-86.

По 10 ампул вместе с ножом или скарификатором для вскрытия ампул и листком-вкладышем вкладывают в коробку из картона полиграфического по ТУ РБ 00280146.030-98, либо картона хром- эрзац макулатурного по ТУ 13-0281020-97-90 с гофрированным вкладышем из бумаги для гофрирования по ГОСТ 7377-85.

Коробку оклеивают этикеткой-бандеролью из бумаги офсетной по ГОСТ 9094-89 или бумаги для многокрасочной печати по ТУ РБ 600017868.027-2000.

Групповая упаковка и транспортная тара по ГОСТ 17768-90.

*Маркировка.* На ампулу, этикетку или этикетку самоклеющуюся наносят название лекарственного средства, концентрацию, объем лекарственного средства в миллилитрах, номер серии, срок годности.

На этикетку или этикетку самоклеющуюся дополнительно наносят название предприятия-изготовителя, адрес, «Стерильно, «Подкожно», «Внутримышечно», «Внутривенно».

На этикетке-бандероли и пачке указывают название предприятия-изготовителя, адрес и его товарный знак, название лекарственного средства, МНН, наименование лекарственной формы, концентрацию, объем в миллилитрах, состав в единице фасовки, количество ампул, «Стерильно», «Подкожно», «Внутримышечно», «Внутривенно», «Хранить в недоступном для детей месте», «Применять по назначению врача», условия хранения, регистрационный номер, номер серии, срок годности, штриховой код, номер версии графического оформления.

На пачке дополнительно указывают фармакод.

Номер серии и срок годности указывают на боковой стороне упаковки.

Транспортная маркировка в соответствии с ГОСТ 14192-96.

*Транспортирование.* В соответствии с ГОСТ 17768-90.

*Хранение.*Список Б. В защищенном от света месте, при температуре не выше 25ºС.

*Срок годности.* 2 года

***Пример расчета загрузки***

Объем загрузки должен соответствовать приказу о формировании серии, но не должен превышать количества, вырабатываемого отделением ампулирования за одну смену (370 л). Расчет загрузки производит технолог цеха.

Для приготовления 370 л раствора папаверина гидрохлорида 2 %, с учетом потерь в производстве, потребуется сырья папаверина гидрохлорида, в пересчете на 100 % 7,434 кг, трилона Б, в пересчете на 100 % 0,035 кг, DL-метионина, в пересчете на 100 % 0,0176 кг.

Объем воды для инъекций, необходимый для приготовления данной загрузки до 370 л.

Техническую массу сырья технолог рассчитывает с учетом количественного содержания и влажности.

***Пример расчета***

В цех поступило сырье со следующими характеристиками:

количественное содержание папаверина гидрохлорида – 99,3 %

количественное содержание трилона Б – 99,5 %

количественное содержание DL-метионина – 99,1 %

количественное содержание угля активного – 53,8 %

Тогда получаем

Мпапаверина гидрохлорида = А ∙ 100 / а,

где:

Мпапаверина гидрохлорида – техническая масса папаверина гидрохлорида, кг;

А – количество сырья папаверина гидрохлорида,

в пересчете на 100 %, кг;

а – количественное содержание папаверина гидрохлорида

в сырье, 99,3 %;

Мпапаверина гидрохлорида = 7,434 ∙ 100/99,3 = 7,49 (кг)

Мтрилона Б = А ∙ 100 / а,

где:

Мтрилона Б – техническая масса трилона Б, кг;

А – количество сырья трилона Б, в пересчете на 100 %, кг;

а – количественное содержание трилона Б в сырье, 99,5 %;

Мтрилона Б = 0,035 ∙ 100/99,5 = 0,0352 (кг)

М DL метионина = А ∙ 100 / а,

где:

М DL метионина – техническая масса DL -метионина, кг;

А – количество сырья DL-метионина, в пересчете на 100 %, кг;

а – количественное содержание DL-метионина в сырье, 99,1 %;

М DL метионина = 0,0176 ∙ 100/99,1 = 0,0178 (кг)

М угля активного = 

где:

М угля активного – техническая масса угля активного, кг;

V – объем раствора, л;

а – количественное содержание угля активного в сырье, 53,8 %;

0,0012 – количество угля активного (100 %) на 1 л раствора, кг;

М угля активного =  (кг)

М воды для инъекций = (V ∙ ρ) – А,

где V – объем раствора;

ρ – плотность раствора, кг/л;

А – количество сырья папаверина, кг

где: М воды для инъекций = 370 ∙ 1,002 – 7,49 = 363,25 л

***Примечание***

Остаток от розлива каждой серии (далее по тексту раствор-остаток), объем которого не должен превышать 12 л, в конце работы отсасывают из емкости в полиэтиленовую емкость, маркированную идентификационной этикеткой с указанием наименования, серии, даты, смены, времени закладки на хранение, фамилии и подписи. Раствор-остаток от розлива хранят в холодильнике при температуре не выше 8ºС не более 12 ч в защищенном от света месте.

При соответствии требованиям ГФ РБ по показателям рН, количественное содержание, цветность допускается использовать раствор - остаток для приготовления загрузки. Раствор-остаток добавляют в загрузку после внесения основных компонентов.

Приготовление раствора папаверина гидрохлорида 2 % проводится аппаратчиком приготовления стерильных растворов в реакторе.

Перед началом работы аппаратчик приготовления стерильных растворов надевает спецодежду (костюм х/б, головной убор), спецобувь (кожаные тапочки) и СИЗ (респиратор типа 3М и резиновые перчатки)

Перед началом работы аппаратчик приготовления внешним осмотром проверяет:

* работу приточно-вытяжной вентиляции;
* исправность пусковых кнопок, защитного заземления, целостность электропроводки, изоляции на токоведущих частях оборудования;
* исправность оборудования (отсутствие механических повреждений);
* исправность приборов КИПиА (при отсутствии давления и вакуума стрелка должна находиться на нуле, не должно быть повреждений, должно быть клеймо с отметкой о проведении поверки и соответствовать сроку поверки, должна быть красная черта допустимого давления);
* исправность запорной арматуры (все вентили должны быть закрыты, не должно быть течи вентилей, трубопроводов), исправность изоляции паропроводов;
* чистоту оборудования (после промывки оборудования проверяют отсутствие воды в аппаратах продувкой сжатым воздухом);
* герметичность и надежность крепления резиновых шлангов (должны крепиться при помощи хомутов);
* готовность фильтров (все фильтры должны быть заправлены);
* наличие пара, вакуума, сжатого воздуха в системе;
* целостность и надежность крепления мерных стекол.

Перед загрузкой проверяют отсутствие воды в реакторе, сборнике, для чего закрывают вентили сообщения с атмосферой, открывают вентили нижнего слива и вентили подачи сжатого воздуха. Реактор и сборник продувают в течение 5 - 10 мин, давление воздуха не должно превышать 0,06 МПа (контроль по мановакууметрам).

***Подготовка ампул к наполнению***

***Технологическая схема и принцип работы линии АП-3283.2.***

***Порядок работы***

Подготовка ампул к наполнению производится на автоматической линии АП-3283.2, предназначенной для автоматического осуществления последовательных стадий технологического процесса обработки набранных в кассету ампул:

* мойку наружной и внутренней поверхностей ампул с обработкой ультразвуком;
* ополаскивание;
* сушку;
* охлаждение;
* наполнение;
* установку ампул капиллярами вверх (переворот);
* продавливание из капилляров в ампулы;
* обмывку капилляров и запайку ампул.

Линия АП-3283.2 представляет собой ряд последовательно установленных на раме самостоятельных аппаратов. Каждый аппарат оборудован индивидуальным пультом с контрольно-измерительной и управляющей арматурой. Главный пульт управления предназначен для автоматического управления модулями и всей линией в целом. В нем размещены элементы системы автоматического управления линией.

Подача воды, газа, сжатого воздуха, вакуума производится при помощи системы трубопроводов.

***Кинематическая схема***

Кинематика линии выполняет следующие задачи:

1) Подъем и опускание крышек аппаратов мойки, сушки, наполнения рабочей емкости аппарата, запайки осуществляется с помощью индивидуальных пневмоцилиндров.

2) Возвратно-поступательное шаговое движение штангового транспортера осуществляется с помощью электродвигателя с тормозом. Электродвигатель с помощью клинно-ременной передачи приводит во вращение винт механизма перемещения, на котором закреплены штанги транспортера. Штанги передвигаются по роликовым опорам. Ход транспортера вперед и назад выполняется за 18 секунд.

3) Переворот кассеты производится при помощи кантователя, который поворачивается на 180º и устанавливает ампулы капиллярами вверх. Поворот кантователя начинается после возвращения штангового транспортера в исходное положение. Кантователь имеет направляющие для кассет, закрепленные на осях. Оси приводятся во вращение звездочками, получающими вращение через цепь от пневмоцилиндра.

4) Привод горелки узла запайки ампул осуществляется от электродвигателя через червячный редуктор. Редуктор приводит во вращение винт механизма перемещения каретки с горелкой, которые, проходя над капиллярами ампул, осуществляют запайку. Дойдя до последнего ряда ампул, каретка останавливается и находится в покое 1 секунду, следующий этап – каретка уходит назад и опускается ванна модуля запайки.

***Гидравлическая схема***

Сжатый воздух от заводской магистрали давлением (0,3 - 0,4) МПа поступает в ресивер сжатого воздуха. После входа в ресивер воздух очищается при помощи сетчатого фильтра от влаги и загрязнений. Очищенный сжатый воздух поступает в пневмосистему каждого аппарата, а также в газовоздушную систему узла запайки. Часть сжатого воздуха поступает во второй ресивер, оборудованный фильтрующей насадкой, для более тонкой очистки воздуха от влаги, масла, других загрязнений.

Очищенный сжатый воздух окончательно фильтруется в фильтре тонкой очистки и поступает в рабочую емкость аппарата.

Вода для инъекций по трубопроводу подается к модулям мойки наружной, внутренней поверхностей ампул, к модулю ополаскивания, продавливания и запайки ампул. Затем через клапаны, управление которыми осуществляется электропневматическими вентилями, подается в рабочие емкости этих модулей.

К модулю внутренней мойки ампул подается холодная водопроводная вода для работы магнитострикционного излучателя.

Сжатый воздух из компрессорной, через ресивер по трубопроводу, через фильтрующий элемент с порогом задержания 0,2 мкм, поступает в модуль продавливания. Давление сжатого воздуха в ресивере контролируется по манометру и составляет (0,3 - 0,4) МПа.

Вакуум, разряжением 0,08 МПа от заводской магистрали, поступает в ресиверы вакуума и далее по соответствующим патрубкам подается к клапанам модулей наружной, внутренней мойки, ополаскивания, модулям сушки ампул, наполнения и продавливания.

Природный газ давлением не более 0,005 МПа от заводской магистрали через электромагнитный вентиль по трубопроводу поступает в смеситель и в запальник модуля запайки. В смесителе газ экжектируется поступающим от магистрали сжатым воздухом и образующаяся газовая смесь попадает в горелку модуля запайки.

***Пневматическая схема***

Сжатый воздух давлением (0,3 - 0,4) МПа из ресивера по трубопроводу поступает в пневмосистему каждого из модулей.

Пневмосистема каждого модуля оборудована влагоотделителем, установленным на входе.

После влагоотделения поток сжатого воздуха раздваивается: одна часть через регулятор давления, настроенный на 0,3 МПа, поступает в маслораспылитель и далее, через воздухораспределитель с электромагнитным приводом, поступает в пневмоцилиндр каждого аппарата. Для регулировки скорости перемещения крышек аппаратов пневмоцилиндры оборудованы дросселями с обратными клапанами.

Другой поток сжатого воздуха после влагоотделителя поступает в другой регулятор давления, настроенный на (0,15 - 0,2) МПа, после которого воздух подается через коллектор к воздухораспределителям, соединенным с мембранными приводами рабочих клапанов. Сжатый воздух в пневмосистему аппарата продавливания поступает из ресивера через фильтроэлемент с порогом задержания 5 мкм. В модуле запайки сжатый воздух после влагоотделителя разделяется на два потока: один поток через регулятор давления подается в пневмоцилиндр и пневмоклапаны, другой поток через регулятор давления, настроенный на 0,1 МПа, поступает в газовоздушную систему модуля запайки.

Укладчик продукции медицинского назначения передает кассету, наставленную ампулами капиллярами вниз, в передаточный стеллаж.

Запайщик забирает кассету из передаточного стеллажа и устанавливает в ванну, где ручным душирующим устройством ополаскивает кассету и крышку от стеклянной пыли, затем устанавливает на секцию загрузки кассет и закрывает крышкой.

***Наружная мойка ампул***

Кассета с ампулами штанговым транспортером перемещается с направляющих приемного стола на модуль мойки. Датчик наличия кассеты дает сигнал, крышка опускается и закрывается сливной клапан, атмосфера открыта. В емкость подается вода для инъекций с температурой (55 ± 5)ºС. После достижения заданного уровня (3/4 высоты емкости) включается активатор, подача воды прекращается, активатор работает заданное время, открывается слив, и некоторое время активатор работает с открытым сливным клапаном. Затем для удаления оставшейся воды из капилляров емкость вакуумируется до 0,05 МПа, после чего соединяется с атмосферой, открывается клапан слива и поднимается крышка.

***Внутренняя мойка ампул с обработкой ультразвуком***

***частотой 20 кГц***

Начало процесса – опускание крышки модуля, закрытие сливного клапана, подача горячей воды для инъекций (55 ± 5)ºС. После заполнения емкости до заданного уровня, создается восемь циклов попеременного вакуумирования (0,065 ± 0,05) МПа и соединения с атмосферой через атмосферный клапан в крышке емкости. Параллельно включается магнитострикционный излучатель на 7 секунд. После чего емкость соединяется с атмосферой и открывается сливной клапан. Для удаления воды из ампул емкость вакуумируется (0,065 ± 0,05) МПа, при этом клапан слива закрывается, емкость соединяется с атмосферой, открывается слив, крышка поднимается.

***Ополаскивание ампул***

Начало процесса – опускание крышки модуля, закрытие сливного клапана. В емкость подается вода для инъекций и подключается вакуум (0,065 ± 0,05) МПа, по достижении водой 1/2 объема емкости производится восемь циклов вакуум-атмосфера, после чего емкость соединяется с атмосферой и открывается сливной клапан. Для удаления воды из капилляров закрывается сливной клапан и клапан атмосферы, емкость вакуумируется и затем соединяется с атмосферой, после чего поднимается крышка.

***Сушка ампул***

Начало процесса – опускание крышки модулей. Емкость вакуумируется (0,06 ± 0,01) МПа, по истечении некоторого времени емкость соединяется с атмосферой, производится три таких цикла. Нагреватели включены постоянно с момента включения линии и до окончания работы. Температура модуля 1-ой сушки (225 ± 45)ºС, температура модуля 2-ой сушки (125 ± 25)ºС. Глубина вакуума (0,06 ± 0,01) МПа.

***Охлаждение ампул***

Для охлаждения ампул воздух через НЕРА-фильтр вентилятором подается непосредственно на ампулы, создавая подпор фильтрованного воздуха в тоннеле.

***Технологический процесс***

***ТП.1.1 Приготовление раствора***

Приготовление раствора проводит аппаратчик приготовления. Загрузку сырья производят в респираторе 3М и резиновых перчатках, при включенной приточно-вытяжной вентиляции.

Аппаратчику приготовления в мерник, открыв вентиль подачи воды, набрать необходимое количество воды для инъекций (контроль по мерному стеклу). Из мерника, открыв вентиль нижнего слива, самотеком слить воду для инъекций в реактор. Температура воды для инъекций для приготовления раствора должна быть (32,5 ± 2,5) ºС.

Если температура воды для инъекций в реакторе выше 35ºС (контроль по термометру), включить подачу охлаждающей воды в рубашку реактора, открыв вентиль отвода охлаждающей воды из рубашки и вентиль подачи охлаждающей воды в рубашку, включить мешалку в реакторе.

По достижении температуры воды для инъекций 35 ºС в реакторе выключить мешалку, прекратить подачу охлаждающей воды в рубашку (закрыть вентиль подачи и вентиль отвода охлаждающей воды), приступить к загрузке сырья.

На реакторе открыть вентиль нижнего слива и слить (10 – 20) л воды для инъекций в промежуточную емкость. В промежуточную емкость загрузить предварительно взвешенное на весах количество сырья трилона Б и DL-метионина, перемешать при помощи пластмассового весла до получения однородной суспензии. На реакторе закрыть вентиль сообщения с атмосферой, открыть вентиль на линии вакуума (глубина вакуума не менее 0,06 МПа) и вентиль на растворной линии, загрузить суспензию в реактор. Из реактора в промежуточную емкость дважды самотеком слить (5 – 7) л раствора для ополаскивания промежуточной емкости и также с помощью вакуума загрузить в реактор.

Закрыть вентиль на линии вакуума и вентиль на растворной линии. Включить мешалку и перемешать раствор в течение 15 мин.

По окончании перемешивания на реакторе открыть вентиль нижнего слива и слить (10 – 20) л раствора в промежуточную емкость. В промежуточную емкость поместить предварительно взвешенное на весах количество сырья папаверина гидрохлорида, раствор-остаток со стадии ампулирования при наличии, перемешать при помощи пластмассового весла до получения однородной суспензии. На реакторе закрыть вентиль сообщения с атмосферой, открыть вентиль на линии вакуума (глубина вакуума не менее 0,06 МПа), вентиль на растворной линии и загрузить суспензию в реактор. Из реактора в промежуточную емкость дважды самотеком слить (5 – 7) л раствора для ополаскивания промежуточной емкости и также с помощью вакуума загрузить в реактор.

Закрыть вентиль на линии вакуума, вентиль на растворной линии. Включить мешалку и перемешать раствор в течение 30 мин.

По окончании перемешивания на реакторе открыть вентиль нижнего слива и слить (10 – 20) л раствора в промежуточную емкость. В промежуточную емкость загрузить предварительно отвешенное на весах количество угля активированного, перемешать при помощи пластмассового весла до получения однородной суспензии. На реакторе закрыть вентиль сообщения с атмосферой, открыть вентиль на линии вакуума (глубина вакуума не менее 0,06 МПа), вентиль на растворной линии и загрузить суспензию в реактор. Из реактора в промежуточную емкость дважды самотеком слить (5 – 7) л раствора для ополаскивания промежуточной емкости и также с помощью вакуума загрузить в реактор.

Закрыть вентиль на линии вакуума, вентиль на растворной линии. Включить мешалку и перемешать раствор в течение 30 мин.

По окончании перемешивания раствора в реакторе выключить мешалку и выстаивать раствор в течение 30 мин.

По окончании настаивания охладить раствор до температуры (19 ± 1)ºС по описанной выше схеме.

Открыв вентиль, аппаратчику отобрать пробу раствора объемом 200 мл в мерную колбу с притертой пробкой (пробу предварительно отфильтровать через воронку с бумажным фильтром) для испытания соответствия раствора в аналитической лаборатории следующим показателям:

**описание – прозрачная со слабым желтоватым оттенком жидкость;**

**подлинность – должна быть положительна;**

**прозрачность – должен быть прозрачным;**

**цветность – не интенсивнее эталона Y(Ж)5;**

**рН раствора – (3,0 – 4,0);**

**количественное содержание**

**папаверина гидрохлорида в растворе – (19,5 – 21,0) мг/мл**

При получении удовлетворительных результатов испытаний аппаратчику приготовления приступить к фильтрации раствора.

***ТП.1.2 Фильтрация раствора***

Для фильтрации раствора из реактора в сборник через нутч-фильтр на реакторе закрыть вентиль сообщения с атмосферой, открыть вентиль на линии сжатого воздуха (давление не выше 0,05 МПа) и вентили на растворной линии и заполнить нутч-фильтр на 3/4 объема. Закрыть вентили. На сборнике закрыть вентиль сообщения с атмосферой, открыть вентили на растворной линии и вентиль на линии вакуума (глубина вакуума не менее 0,06 МПа). После окончания фильтрации первой порции раствора, отобрать пробу раствора из сборника в стеклянную колбу с притертой пробкой из пробоотборника, открыв вентиль, для визуального контроля качества фильтрации (должны отсутствовать частицы угля).

В случае обнаружения частиц угля в пробе раствор возвратить в реактор. На нутч-фильтре снять фильтрующие материалы. Промыть водой для инъекций сборник, нутч-фильтр Ф-5, трубопроводы и шланги на растворной линии, заправить новые фильтрующие материалы на фильтре.

При получении удовлетворительных результатов продолжить фильтрацию раствора в сборник по описанной выше схеме.

По окончании фильтрации аппаратчику отобрать пробу раствора объемом 200 мл в мерную колбу с притертой пробкой (пробу предварительно отфильтровать через воронку с бумажным фильтром) для испытания соответствия раствора в аналитической лаборатории следующим показателям:

**описание – прозрачная со слабым желтоватым оттенком жидкость;**

**прозрачность – должен быть прозрачным;**

**цветность – не интенсивнее эталона Y(Ж)5;**

**рН раствора – (3,0 – 4,0);**

**количественное содержание**

**папаверина гидрохлорида в растворе – (19,5 – 21,0 мг/мл)**

При получении удовлетворительных результатов испытаний аппаратчику приготовления приступить к дальнейшей фильтрации раствора.

Отфильтровав (20 – 30) л раствора в сборник аппаратчику отобрать в колбу пробу раствора и визуально проверить качество фильтрации. В случае обнаружения механических частиц, раствор возвратить в сборник, на фильтре снять фильтрующие материалы, промыть водой для инъекций фильтры, сборник, трубопроводы и заправить новые фильтрующие материалы. Вновь приступить к фильтрации раствора в сборник.

***Примечание***

Приготовленный раствор папаверина гидрохлорида может храниться не более 12 ч в сборнике при комнатной температуре, в защищенном от света месте.

Замену фильтрующей мембраны на фильтре проводят по мере необходимости, но не реже 1 раза в смену.

***ТП.2 Ампулирование***

**ТП.2.1 Наполнение и запайка ампул**

Наполнение раствора папаверина гидрохлорида 2 % для инъекций в ампулы вместимостью 2 мл осуществляется на линии АП-3283.2.

Наполнение раствора в ампулы на линии осуществляют запайщики. Перед началом работы запайщик одевает спецодежду (костюм х/б, колпак), спецобувь (кожаные тапочки) и СИЗ (перчатки резиновые, фартук прорезиненный, защитные очки).

***Наполнение ампул***

Начало процесса – опускание крышки модуля. Емкость вакуумируется до 0,07 МПа. Для наполнения ампул емкость вакуумируется до 0,07 МПа, подается раствор на 1/2 высоты емкости. После окончания подачи раствора емкость вакуумируется до 0,07 МПа, затем емкость соединяется с атмосферой, происходит наполнение ампул раствором.

***Поворот кассет***

Кантователь поворачивается на 180ºи устанавливает ампулы капиллярами вверх. Поворот кантователя начинается после возвращения штангового транспортера в исходное положение.

***Обмывка капилляров ампул и продавливание раствора***

В процессе перемещения кассеты с ампулами с узла кантования в узел продавливания происходит обмывка капилляров ампул.

Продавливание раствора осуществляется сжатым воздухом.

После опускания крышки, в емкость через фильтр с диаметром пор 0,2 мкм подается сжатый воздух под давлением 0,2 МПа. Давление гасится соединением рабочей емкости с атмосферой. Производится два таких цикла.

***Запайка ампул***

Начало процесса – подъем запаечной ванны и установка уровня воды для инъекций. Затем каретка с горелкой проходит над капиллярами и осуществляется запайка ампул. Дойдя до последнего ряда ампул, каретка останавливается и находится в покое 1 секунду, следующий этап – каретка уходит назад, опускается ванна, слив воды осуществляется по времени. В смеситель горелки подается воздух давлением 0,1 МПа и газ давлением не более 0,005 МПа. Над горелочным устройством должно быть разряжение (0,2 - 0,25) МПа.

Привод штангового транспортера состоит из рамы и представляет собой стол выдачи кассет. На конце рамы установлен датчик наличия кассеты, который фиксирует заполнение кассетами стола выдачи. С лицевой стороны рамы расположен пульт управления транспортером.

Запайщик производит выгрузку ампул из кассет на стол отбраковки, отбраковывает некачественно запаянные, битые и пустые ампулы в полиэтиленовую емкость для отходов. Оставшиеся ампулы запайщик аккуратно ссыпает в бикс и устанавливает на тележку. Полученная продукция поступает в отделение стерилизации.

***ТП.3 Стерилизация, проверка на герметичность и просмотр ампул***

**ТП.3.1 Стерилизация ампул**

Стерилизация ампул проводится насыщенным водяным паром при температуре 120ºС в течение (9 ± 1) мин в установке для стерилизации АП-18М и/или ГПСД-1700А.

Стерилизатор состоит из следующих основных узлов: корпуса на опоре, двух дверей, системы трубопроводов, системы автоматики, тележек и стеллажей. Стерилизатор представляет собой прямоугольную горизонтальную камеру из нержавеющей стали, оборудованную двумя дверями с центральными затворами. Центральные затворы имеют предохранительные устройства, препятствующие открыванию двери при наличии давления внутри камеры. В камере установлены направляющие уголки, по которым закатываются стеллажи с биксами. Стерилизатор оборудован трубопроводами для подачи пара, слива конденсата и сообщения камеры с атмосферой, трубопроводами для подачи и слива окрашенного раствора метиленового синего и моющей воды, водоуказательной трубкой, предохранительным клапаном, настроенном на срабатывание при избыточном давлении 0,22 МПа. На передней стенке смонтированы два мановакуумметра, предназначенные:

- для контроля давления пара в камере. На этой же стенке смонтирован электронный мост КП-24-5 для записи изменения температуры в камере во время всего процесса стерилизации, а также для визуального контроля температуры. Датчик температуры установлен в нижней части камеры. На противоположной стенке стерилизатора находятся две индикаторные лампочки «Процесс идет» и «Процесс окончен».

- для контроля давления сжатого воздуха в камере.

Стеллаж представляет собой сварной каркас, на 4-х колесах, с помощью которых он передвигается по направляющим тележки и стерилизатора. Изготовлен стеллаж из нержавеющей стали. Тележка представляет собой сварную раму, перемещающуюся на двух больших и двух поворотных колесах. На тележке установлены направляющие уголки для перемещения по ним колес стеллажей. Тележка оборудована дугой, служащей для направления тележки при стыковке со стерилизатором. На дуге имеются два стыковочных фиксатора. Для предотвращения схода стеллажа с тележки на направляющем уголке тележки расположен упор, выполненный в виде шпингалета.

Для контроля ампул на герметичность используется раствор метиленового синего, который готовит стерилизаторщик в емкости.

Система автоматического управления стерилизатора состоит из:

1. датчика температуры (термометр сопротивления), установленного в камере стерилизатора в нижней части (в критической самой холодной точке);
2. щита управления с электронным мостом, регулирующим температуру в процессе стерилизации по нижнему датчику и регистрирующим ее на диаграмме;
3. блока автоматики, размещенного в щите управления, на лицевую крышу которого вынесены кнопки управления и сигнальные лампочки;
4. электроконтактных мановакуумметров, установленных на передней панели стерилизатора и соединенных с камерой;
5. клапана подачи пара, установленного на трубопроводе пара.

Сжатый воздух для управления клапаном подачи пара в стерилизационную камеру поступает через электровоздушный клапан.

***Принцип работы***

В камеру стерилизатора, загруженную биксами с ампулами, поступает сверху насыщенный водяной пар. Под давлением пара воздух постепенно вытесняется из камеры. Начинается повышение температуры в камере до 110ºС и прогрев в течение 10 мин. Затем температура в камере повышается до 120ºС по нижнему датчику и идет процесс стерилизации в течение (9 ± 1) мин. Температура в процессе выдержки поддерживается регулирующим прибором, который включает и отключает клапан подачи пара.

По окончании процесса стерилизации для контроля ампул на герметичность в стерилизационную камеру подают раствор метиленового синего и выдерживают в течение 10 мин. Если в стенках ампул имеются трещины, раствор метиленового синего проникает внутрь, что позволяет отбраковать негерметичные ампулы на стадии просмотра. Далее ампулы промываются горячей (температура не менее 50ºС) водой для инъекций повторного использования от раствора метиленового синего.

***Порядок работы***

Заполненные и запаянные ампулы в биксах запайщик устанавливает на полках стеллажей, находящихся на тележках, биксы накрывает решетками. Максимальное количество биксов на тележке - 36 (6 рядов по 6 биксов). Количество тележек - 1 или 2. Тележки со стеллажами стерилизаторщик подкатывает к стерилизатору и стыкует с ним. После фиксации тележек убирает упор, наклоняет раму и закатывает стеллаж в камеру стерилизатора. После загрузки стеллажей закрывает двери и плотно зажимает поворотом вправо двух штурвалов. Включает электропитание, при этом, если двери закрыты полностью с обеих сторон, должны загораться сигнальные лампочки «Процесс окончен». Если какая-нибудь дверь не закрыта, то вместо лампочек «Процесс окончен» горит на одной из дверей лампочка «Противоположная дверь открыта».

Все операции процесса стерилизации идут автоматически. Во время прогрева и процесса стерилизации загораются соответствующие лампочки на пульте управления.

***ТП.3.2 Проверка ампул на герметичность***

Проверка ампул на герметичность осуществляется в том же стерилизаторе АП-18М и/или ГПСД-1700А что и стерилизация. Процесс проверки ампул на герметичность осуществляется в автоматическом режиме.

Перед началом работы стерилизаторщик должен одеть спецодежду (костюм х/б, головной убор), спецобувь (кожаные тапочки) и СИЗ (резиновые перчатки и прорезиненный фартук).

Подача раствора метиленового синего в стерилизатор осуществляется с помощью насоса. Стерилизаторщик открывает вентиль подачи раствора метиленового синего, нажимает кнопку «Пуск» на приборе управления насосом. После заполнения стерилизатора (уровень наполнения стерилизационной камеры раствором метиленового синего виден по водоуказательной трубке) стерилизаторщик нажимает кнопку «Стоп» на приборе управления насосом. Закрывает вентиль на линии подачи раствора метиленового синего и спустя 10 мин открывает вентиль на линии слива раствора метиленового синего из стерилизатора в сборник метиленового синего. После слива раствора метиленового синего из стерилизатора стерилизаторщик закрывает вентиль на линии слива раствора метиленового синего и открывает вентиль подачи воды для инъекций повторного использования для промывки ампул. Подача воды для инъекций повторного использования осуществляется с помощью насоса. После заполнения стерилизатора (уровень наполнения стерилизационной камеры водой для инъекций повторного использования виден по водоуказательной трубке) стерилизаторщик закрывает вентиль подачи воды. Промывка производится дважды. После полного слива воды промывной из стерилизатора стерилизаторщик закрывает вентиль слива конденсата. После охлаждения стерилизационной камеры до температуры 40ºС (контроль по шкале термометра), открывает затвор на двери выгрузки и дверь, соблюдая осторожность. Каждую загрузку проверяет на чистоту отмывки от красящего раствора. Стерилизаторщик производит выгрузку стеллажей из камеры при помощи крюка, убирает с помощью щетки-сметки стеклобой в специальную маркированную емкость для отходов стеклобоя, скопившийся на дне камеры, в фильтре сливного отверстия и закрывает дверь со стороны выгрузки. В каждый выгруженный бикс с ампулами стерилизаторщик вкладывает паспорт с указанием наименования лекарственного средства, объема, даты стерилизации, номера серии и загрузки, ставит фамилию и подпись.

***ТП.4 Просмотр ампул***

Ампулы с раствором папаверина гидрохлорида 2 % для инъекций простерилизованные, прошедшие микробиологические испытания проверяют на отсутствие механических включений, прозрачность раствора согласно «Инструкции по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств», утвержденной приказом МЗ РБ № 299 от 23.09.99 и ГФ РБ.

Осуществляются следующие виды контроля чистоты инъекционных растворов в ампулах.

1) Первичному контролю подлежат 100 % ампул с инъекционными растворами, прошедших стадию стерилизации.

Первичный контроль осуществляют просмоторщики. В каждый просмотренный бикс с ампулами просмоторщик вкладывает:

- идентификационную этикетку, переданную со стадии стерилизации, где дополнительно указывает дату просмотра, фамилию, подпись, номер просмотрщика ампул;

- этикетку с обозначением номера просмоторщика.

Результаты первичного контроля ампул просмоторщик отмечает в протоколе стадии.

Перед началом работы просмоторщик готовой продукции медицинского назначения одевает спецодежду (костюм х/б, колпак), спецобувь (кожаные тапочки) и СИЗ (перчатки резиновые, нарукавники х/б).

Просмоторщик осторожно высыпает ампулы из бикса на бязь, отбирает ампулы с окрашенным раствором и битые, кладет их в емкость для отбракованных окрашенных ампул.

Оставшиеся на столе ампулы тщательно протирает бязью. Поверхность ампул для просмотра должна быть чистой и сухой. Положение глаз просмоторщика относительно света и контролируемого объекта должно соответствовать следующим условиям: расстояние от глаз просмоторщика до объекта контроля должно быть в пределах 25 – 30 см; угол между направлением лучей света и оптической осью просмотра должен быть примерно равен 90 º.

Источник освещения должен быть расположен таким образом, чтобы свет от него непосредственно не падал на глаза просмоторщику, линия зрения должна быть направлена несколько книзу при вертикальном положении головы.

Отбраковывает ампулы, в которых обнаружены видимые механические включения, ампулы с некачественной запайкой (пузыри, крючки), ампулы с обгоревшими капиллярами, незаполненные ампулы, ампулы с несоответствующим объемом заполнения, в емкость, идентифицированную красной этикеткой с черной рамкой, на которой указано наименование лекарственного средства, концентрация, вместимость, номер серии, дата, фамилия и подпись мастера. Затем по мере заполнения емкости для несоответствующей продукции, ссыпает ее в емкость промаркированную «Стеклобой загрязненный», идентифицированную красной этикеткой с черной рамкой, на которой указано наименование лекарственного средства, концентрация, вместимость, номер серии, дата, фамилия и подпись мастера.

Просмотр серий ампул с лекарственным средством осуществляется в соответствии с их порядковыми номерами: каждую последующую серию можно брать только после завершения просмотра всей предыдущей серии.

Через каждые 1,5 ч работы необходимо устраивать 10-минутный перерыв.

2) Вторичный контроль осуществляет контролер цеха.

От количества ампул, просмотренных одним просмоторщиком за смену, контролер отбирает среднюю пробу – 5 % от партии до 2000 штук просмотренных ампул и 250 штук от другого количества просмотренных ампул. При обнаружении более 2 % ампул с механическими включениями, от отобранной средней пробы, возвращают для повторного первичного контроля. Все результаты вторичного контроля ампул контролер цеха заносит в протокол стадии.

**УМО.1 Маркирование и упаковывание ампул**

**УМО.1.1 Маркирования и упаковывание ампул в индивидуальную упаковку**

Маркирование и упаковывание ампул с раствором папаверина гидрохлорида 2 % для инъекций осуществляется на автоматической линии Ц 2123, которая предназначена для изготовления десятиместных картонных коробок с гофрированными вкладышами, нанесения надписи на ампулах и укладки в коробки ампул вместимостью 2 мл, закрывания коробок и их обандероливания. Автоматическую линию обслуживают два машиниста РУМ и укладчик продукции медицинского назначения:

1) машинист РУМ-1 выполняет операции на узлах формирования пачек, маркирования и укладки ампул в коробки;

2) машинист РУМ-2 выполняет операции на узле обандероливания пачек с ампулами и упаковывает коробки и вкладывает инструкции (листки-вкладыши) в групповую упаковку, обандероливает групповую упаковку лентой, наклеивает групповую этикетку, под ней наклеивает манипуляционную этикетку;

3) укладчик продукции медицинского назначения 2-го разряда укладывает инструкции (листки-вкладыши) в индивидуальную коробку в соответствии с ТНПА.

Машинист РУМ приступает к работе только при включенной приточно-вытяжной вентиляции, в спецодежде (костюм х/б, головной убор), спецобуви (кожаные тапочки) и СИЗ (резиновые перчатки, фартук прорезиненный, очки защитные).

**УМО.1.2 Упаковывание коробок в групповую упаковку.**

Упаковывание коробок с ампулами в ящики картонные производит машинист РУМ вручную на упаковочном столе.

**ПО.1 Переработка и обезвреживание несоответствующей продукции.**

Несоответствующей продукцией при производстве являются ампулы с некачественной запайкой, механическими включениями и негерметично запаянные ампулы, отбракованные на стадиях ампулирования и просмотра ампул. Несоответствующая продукция со стадий просмотра и ампулирования собирается в специальные маркированные емкости и вывозится в отделение переработки и обезвреживания.

Стеклобой ампульный незагрязненный со стадий резки и наставки собираются в промежуточные емкости и затем – в big-bag для сбора стеклобоя ампульного незагрязненного.

Стеклобой ампульный загрязненный, подлежащий переработке, поступает в помещение обезвреживания несоответствующей продукции в промежуточных емкостях. Переработку осуществляет аппаратчик переработки отходов в химической промышленности на дробилке ампул. Дробилка состоит из каркаса, бункера, вальцов, панели управления, привода. Каркас представляет собой сварную металлоконструкцию, выполненную из швеллера. На каркасе устанавливаются бункер, вальцы, пульт управления и привод. Каркас устанавливается на виброопорах. Бункер представляет собой сварную металлоконструкцию. В бункер засыпаются ампулы и подаются на вращающиеся вальцы.

Вальцы предназначены для непосредственного раздавливания ампул.

Объем бункера - 60 л;

Габаритные размеры, мм: 1074 х 1095 х 1578;

Скорость вращения вальцов - 57 об/мин.

Таблица 12 – Материальный баланс на сменную загрузку

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Израсходовано** | | | **Получено** | | | |
| **Наименование сырья и полупродуктов** | **Количество**  **кг** | | **Наименование**  **конечного продукта,**  **отходов и потерь** | | | **Количество** |
| кг |
| Сырье:  Для приготовления 2 % раствора:  Папаверина гидрохлорид, в пересчете на 100 %  Трилон Б, в пересчете на 100 %  DL-метионин,в пересчете на 100 %  Вода для инъекций | 7,434  0,035  0,0176  до 370 | | Раствор папаверина гидрохлорида 2 % для инъекций в ампулах 2 мл,  в том числе:  папаверина гидрохлорида | | | 290,6  5,812 |
| Неучтенные механические потери | | | 86,887 |
| **ИТОГО: 377,487 377,487** | | | | | | |
|  | |  | |  |  |  |

***Охрана труда, техника безопасности, пожарная безопасность,***

***производственная санитария и условия труда работающих***

Основные правила охраны труда при ведении технологического процесса.

Требования к безопасному ведению технологического процесса разрабатываются в соответствии с ТКП 232-2009 «Производство фармацевтической и микробиологической продукции. Требования безопасности».

Технологический процесс должен осуществляться в строгом соответствии с указанными в регламенте требованиями охраны труда.

В производстве присутствуют опасные и вредные производственные факторы:

*физические:*

* движущиеся машины и механизмы;
* подвижные части производственного оборудования;
* повышенный уровень шума;
* острые кромки материалов;
* повышенная температура поверхностей оборудования;
* повышенное барометрическое давление в рабочей зоне;
* повышенное напряжение в электрической цепи, замыкание которой может пройти через тело человека;

*химические:*

* раздражающие;
* токсические;

*по способу попадания в организм:*

* + через органы дыхания;
  + через желудочно-кишечный тракт;
  + через слизистые и кожные покровы.

При нарушении правил охраны труда и требований ведения технологического процесса в производстве могут возникнуть опасности:

Механические травмы:

1. При отсутствии ограждения на движущихся частях оборудования – приступать к работе при наличии ограждений на движущихся частях оборудования.

2. При ремонте, чистке и смазке оборудования на ходу – запрещается производить обслуживание оборудования на ходу.

3. Порезы острыми кромками материалов (стеклянные ампулы) – работать только в перчатках, треснувшие ампулы отбраковывать пинцетом.

Поражение электротоком:

1. При работе с неисправными кнопками пуска, рубильниками, при отсутствии защитного заземления электрооборудования, при отсутствии и нарушении целостности изоляции токоведущих частей – перед началом работы внешним осмотром убедиться в наличии защитного заземления, наличии и целостности изоляции токоведущих частей. Запрещается пользоваться поврежденными, неисправными рубильниками, кнопками пуска. Ремонт, подключение электрооборудования осуществляется только электротехническим персоналом.

2. При ремонте электрооборудования (смазке, чистке) – необходимо приступить к ремонту, чистке или смазке оборудования только после отключения его от электросети и, вывесив табличку – «Не включать! Работают люди».

Ожоги

При отсутствии или нарушении целостности термоизолирующего покрытия паропровода, разрыве паропровода, неисправности запорной арматуры на паропроводах – перед началом работы проверить наличие и целостность термоизолирующего покрытия паропроводов, рубашки реактора, исправность запорной арматуры. В случае выявления неисправностей приступать к работе только после их устранения и разрешения мастера.

Вредное воздействие на организм человека

При отвешивании и загрузке без средств индивидуальной защиты, отключенной приточно-вытяжной вентиляции возможно раздражение слизистых оболочек, аллергические реакции – отвешивание, загрузку сырья осуществлять в респираторе, резиновых перчатках избегая пыления, просыпания, при включенной приточно-вытяжной вентиляции. Спецодежда должна быть одета и заправлена так, чтобы максимально закрывать кожные покровы, должна быть исправна, застегнута на все пуговицы.

Контроль воздушной среды рабочей зоны осуществляется химиком аналитической лаборатории по методикам химического анализа воздуха промышленных предприятий, СанПиН 9-80 РБ 98 «Санитарные правила и нормы. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений» и ГОСТ 12.1.005-88 «Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны».

***Правила остановки производства***

Плановые остановки оборудования предусмотрены графиком планово-предупредительного ремонта (ППР) и проводятся в соответствии с СТП-СМК-06-018 «Порядок планирования и проведения планово-предупредительного ремонта оборудования».

Основанием для плановой остановки оборудования и проведения ремонтных работ персоналом цеха является распоряжение начальника цеха в соответствии с графиком ППР. До начала ремонтных работ механик цеха обязан провести ремонтному персоналу инструктаж по безопасным методам работы и оформить соответствующую документацию в соответствии с СТП-СМК-06-018 «Порядок планирования и проведения планово-предупредительного ремонта оборудования».

*Правила пуска и остановки производства в зимнее время.*

Все оборудование, задействованное в производстве, расположено в отапливаемых закрытых помещениях, поэтому правила пуска и остановки оборудования для всех времен года одинаковы.

*Правила аварийной остановки производства*

Аварийная остановка производства, агрегатов и оборудования осуществляется в следующих случаях:

* отключение электроэнергии;
* возникновение пожара;
* прекращение работы вентиляции;
* превышение рабочего давления в сосуде, работающем под давлением;
* утечка газа.

При отключении электроэнергии

Рабочему персоналу:

* отключить все работающее оборудование нажатием соответствующих кнопок «Стоп» (кнопки блокируются);
* закрыть все вентили на трубопроводах подачи пара, сжатого воздуха, вакуума инертного газа;
* поставить в известность мастера.

Мастеру:

* по телефону поставить в известность зам. начальника цеха по техническим вопросам;
* по телефону поставить в известность мастера энергоучастка.

При пожаре

Рабочему персоналу:

* отключить общие обменную и местную системы вентиляции;
* отключить все работающее оборудование нажатием соответствующих кнопок «Стоп» (кнопки блокируются);
* закрыть все вентили на трубопроводах подачи пара, сжатого воздуха, вакуума инертного газа;
* поставить в известность мастера;
* приступить к тушению пожара первичными средствами пожаротушения.

Мастеру:

* по телефону поставить в известность начальника цеха.

Утечка газа

* немедленно открыть окна и двери;
* закрыть краны к узлам запайки;
* эвакуировать персонал из помещения;
* сообщить ответственному за газовое хозяйство;
* перекрыть подачу газа в цех;
* устранить причину утечки газа.

При прекращении работы вентиляции

Рабочему персоналу:

* отключить все работающее оборудование нажатием соответствующих кнопок «Стоп» (кнопки блокируются);
* закрыть все вентили на трубопроводах подачи пара, сжатого воздуха, вакуума инертного газа;
* поставить в известность мастера.

Мастеру:

* по телефону поставить в известность зам. начальника цеха по техническим вопросам;
* по телефону вызвать дежурного электрика.

*Аварийные состояния производства, способы их предупреждения и устранения.*

Превышение рабочего давления в сосуде, работающем под давлением

Признаки – срабатывание предохранительного клапана, характерный звук.

Предпосылки – неисправность КИПиА (манометр).

Мероприятия по предотвращению – перед началом проверить отсутствие механических повреждений на манометрах, стрелка манометра при отсутствии давления должна находиться на нуле, на шкале манометра должна быть нанесена черта, указывающая допустимое давление. Перед началом работы срабатывание предохранительного клапана проверить методом подрыва. На сосуде, работающем под давлением, должна быть табличка с указанием сроков проведения испытаний и рабочего давления.

Действия – немедленно перекрыть подачу пара и сжатого воздуха в сосуд, работающий под давлением.

**Перечень тем – заданий для выполнения курсовых работ**

**«Разработка лабораторного регламента»**

Таблица 13 – Материальные потери на стадиях производства таблеток

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Стадия** | **Вариант 1** | **Вариант 2** | **Вариант 3** | **Вариант 4** |
| Получение массы для таблетирования | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,3 |
| Таблетирование и обеспыливание | 0,3 | 0,4 | 0,4 | 0,3 |
| Таблетки, используемые для регенерации | 0,5 | 0,4 | 0,5 | 0,5 |
| Фасовка и упаковка таблеток | 0,3 | 0,2 | 0,2 | 0,3 |

**Тема 1. «Разработать лабораторный регламент производства таблеток норсульфазола 0,5 г (на 100 кг таблеток средней массой 0,560)»**

*Состав на 1 таблетку, г:*

Норсульфазол – 0,500

Сахар – 0,021

Крахмал (в перерасчете на 100 % препарат) – 0,023

Тальк – 0,011

Кальция стеарат– 0,005

**Средняя масса - 0,560**

**Тема 2. «Разработать лабораторный регламент производства таблеток аскорбиновой кислоты 0,05 г (на 100 кг таблеток средней массой 0,250)»**

*Состав на 1 таблетку, г:*

Аскорбиновая кислота – 0,05

Сахар – 0,15

Крахмал (в перерасчете на 100 % препарат) – 0,044

Тальк – 0,004

Кальция стеарат– 0,002

**Средняя масса - 0,250**

**Тема 3. «Разработать лабораторный регламент производства таблеток аскорбиновой кислоты 0,1 г с сахаром 0,5 г (на 100 кг таблеток средней массой 0,720)»**

*Состав на 1 таблетку, г:*

Аскорбиновая кислота - 0,1

Сахар - 0,5

Крахмал (в перерасчете на 100 % препарат) - 0,1

Тальк – 0,012

Кальция стеарат– 0,008

**Средняя масса - 0,720**

**Тема 4. «Разработать лабораторный регламент производства таблеток глюкозы 0,5 г или 1 г (на 100 кг таблеток средней массой 0,510 или 1,02)»**

*Состав на 1 таблетку, г:*

Глюкоза – 0,5

Крахмал (в перерасчете на 100 % препарат) – 0,004

Тальк – 0,004

Кальция стеарат– 0,002

**Средняя масса - 0,510**

**Тема 5. «Разработать лабораторный регламент производства таблеток дибазола 0,02 г (на 100 кг таблеток средней массой 0,260)»**

*Состав на 1 таблетку, г:*

Дибазол – 0,02

Сахар – 0,2

Крахмал – 0,0311

Тальк – 0,0077

Кальция стеарат– 0,0012

**Средняя масса - 0,260**

**Тема 6. «Разработать лабораторный регламент производства таблеток димедрола 0,02 г для детей (на 100 кг таблеток средней массой 0,05)»**

*Состав на 1 таблетку, г:*

Димедрол – 0,02

Сахар молочный – 0,024

Крахмал – 0,004

Тальк – 0,0015

Кальция стеарат– 0,0005

**Средняя масса - 0,05**

**Тема 7. «Разработать лабораторный регламент производства таблеток от кашля (на 100 кг таблеток средней массой 0,289)»**

*Состав на 1 таблетку, г:*

Трава термопсиса в порошке – 0,01

Натрия гидрокарбонат– 0,25

Крахмал – 0,02

Тальк – 0,006

Кальция стеарат– 0,003

**Средняя масса - 0,289**

**Тема 8. «Разработать лабораторный регламент производства таблеток угля активированного (на 100 кг таблеток средней массой 0,637)»**

*Состав на 1 таблетку, г:*

Уголь активированный – 0,5

Крахмал – 0,097

Сахар – 0,040

**Средняя масса - 0,637**

**Тема 9. «Разработать лабораторный регламент производства таблеток кальция глюконата 0,5 г (на 100 кг таблеток средней массой 0,530 г)»**

*Состав на 1 таблетку, г:*

Кальция глюконат – 0,5

Крахмал – 0,01

Тальк – 0,015

Кальция стеарат– 0,005

**Средняя масса - 0,53**

**Тема 10. «Разработать лабораторный регламент производства таблеток стрептоцида 0,3 г (на 100 кг таблеток средней массой 0,330 г)»**

*Состав на 1 таблетку, г:*

Стрептоцид – 0,3

Крахмал – 0,0291

Тальк – 0,0009

**Средняя масса - 0,330**

Таблица 14 - Материальные потери на стадиях производства стерильных растворов для инъекций в ампулах или флаконах, %

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Стадия** | **Вариант 1** | **Вариант 2** | **Вариант 3** | **Вариант 4** |
| Приготовление раствора | 0,1 | 0,15 | 0,2 | 0,1 |
| Ампулирование | 0,3 | 0,25 | 0,3 | 0,2 |
| Стерилизация | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,3 |
| Контроль качества | 0,4 | 0,5 | 0,3 | 0,4 |
| Этикетирование | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |

**Тема 11. «Разработать лабораторный регламент производства раствора глюкозы 5, 10, 20, 40 % для инъекций в ампулах (на 1000 л раствора, расфасованного в ампулы по 10, 20, 25 и 50 мл).**

*Состав раствора:*

Глюкоза безводная – 50г, 100г, 200г, 400г

Раствор хлористоводородной кислоты 0,1 М до рН 3,0 – 4,1

Натрия хлорид – 0,26 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 12. «Разработать лабораторный регламент производства раствора адреналина гидротартрата 0,18 для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1 мл)»**

*Состав:*

Адреналина гидротартрат – 1,8 г

Натрия метабисульфит – 1 г

Натрия хлорид – 8 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 13. «Разработать лабораторный регламент производства раствора аминазина 2,5 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1, 2, 5 и 10 мл)»**

*Состав:*

Аминазин – 25 г

Натрия сульфит безводный – 1 г

Натрия метабисульфит – 1 г

Кислота аскорбиновая – 2 г

Натрия хлорид – 6 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 14. «Разработать лабораторный регламент производства раствора атропина сульфата 0,1 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1 мл)»**

*Состав:*

Атропина сульфат – 1 г

Раствор кислоты хлористоводородной 0,1М – 10 мл

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 15. «Разработать лабораторный регламент производства раствора ретинола ацетата в масле 3,44 %, 6,88 % и 8,60% (на 1000л в ампулах по 1 мл)»**

*Состав:*

Ретинола ацетат – 34,4 г или 68,8 г, или 86,0 г

Масло соевое рафинированное, полученное путем прессования, или гидратированное – до 1 л.

**Тема 16. «Разработать лабораторный регламент производства раствора тиамина хлорида 5 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1 мл)»**

*Состав:*

Тиамина хлорид – 50 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 17. «Разработать лабораторный регламент производства раствора пиридоксина гидрохлорида 1 %, 2,5 % или 5 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1 мл)»**

Состав:

Пиридоксина гидрохлорид – 10 г, 25 г или 50 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 18. «Разработать лабораторный регламент производства раствора желатина 10 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 10 и 25 мл)»**

*Состав:*

Желатин медицинский – 100 г

Раствор едкого натра 1М – до рН 6,0 – 7,2

Натрия хлорид – 5 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 19. «Разработать лабораторный регламент производства раствора гексаметилентетрамина 40 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 5 и 10 мл)»**

*Состав:*

Гексаметилентетрамин – 400 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 20. «Разработать лабораторный регламент производства раствора дезоксикортикостерона ацетата в масле 5 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1 мл)»**

*Состав:*

Дезоксикортикостерон ацетат – 50 г

Масло персиковое – до 1 л

**Тема 21. «Разработать лабораторный регламент производства раствора димедрола 1 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1 и 2 мл)»**

*Состав:*

Димедрол – 10 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 22. «Разработать лабораторный регламент производства раствора кальция глюконата 10 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 10 мл)»**

*Состав:*

Кальция глюконат – 100 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 23. «Разработать лабораторный регламент производства раствора кальция хлорида 10 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 5 и 10 мл)»**

*Состав:*

Кальция хлорид – 100 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 24. «Разработать лабораторный регламент производства раствора камфоры в масле 20 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1,2 и 10 мл)»**

*Состав:*

Камфора – 200 г

Масла персиковое – до 1 л.

**Тема 25. «Разработать лабораторный регламент производства раствора кислоты аскорбиновой 5 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1 и 5 мл)»**

*Состав:*

Аскорбиновая кислота – 50 г

Натрия гидрокарбонат – 23,85 г

Натрия сульфит безводный – 2 г

Натрия метабисульфит – 1 г

Вода для инъекций, насыщенная углекислым газом – до 1 л.

**Тема 26. «Разработать лабораторный регламент производства раствора хинина гидрохлорида 50 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1 мл)»**

*Состав:*

Хинина гидрохлорид – 500 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 27. «Разработать лабораторный регламент производства раствора кофеина – бензоата натрия 10 % или 20 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 5 и 10 мл)»**

*Состав:*

Кофеина-бензоат натрия – 100 или 200 г

Раствора натрия гидроксида 0,1М – 4 мл

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 28. «Разработать лабораторный регламент производства раствора эфедрина гидрохлорида 5 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1 мл)»**

*Состав:*

Эфедрина гидрохлорид – 50 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 29. «Разработать лабораторный регламент производства раствора магния сульфата 20 % или 25 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 5,10,20 и 30мл)»**

*Состав:*

Магния сульфат – 200 г или 250 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 30. «Разработать лабораторный регламент производства раствора натрия тиосульфата 30 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 5, 10 и 50 мл)»**

*Состав:*

Натрия тиосульфат – 300 г

Натрия гидрокарбонат – 20 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 31. «Разработать лабораторный регламент производства раствора натрия хлорида изотонический 0,9 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 10,20 и флаконах по 250 мл)»**

*Состав:*

Натрия хлорид – 9 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 32. «Разработать лабораторный регламент производства раствора новокаинамида 10 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1,2 и 5 мл)»**

*Состав:*

Новокаинамид – 100 г

Натрия метабисульфит – 5 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 33. «Разработать лабораторный регламент производства раствора новокаина 0,25 %, 0,5 %, 1 % или 2 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1,2,5 и 10 мл)»**

*Состав:*

Новокаин – 2,5, 5, 10 или 20 г

Раствор кислоты хлористоводородной 0,1М – до рН 3,8 – 4,5

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 34. «Разработать лабораторный регламент производства раствора платифиллина гидротартрата 0,2 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 5 и 10 мл)»**

*Состав:*

Платифиллина гидротартрат – 2 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 35. «Разработать лабораторный регламент производства раствора промедола 1 % или 2 % для инъекций (на 1000 л в ампулах по 1 мл)»**

*Состав:*

Промедол – 10 или 20 г

Вода для инъекций – до 1 л.

**Тема 36. «Разработать лабораторный регламент производства раствора папаверина гидрохлорид раствор 2 % в ампулах № 10 для инъекций (на 1000 л в ампулах по 2 мл)»**

*Состав:*

Папаверина гидрохлорид- 40, 0 мг

Динатриевая соль этилендиамин-

тетрауксусной кислоты (Трилон Б) - 0,1 мг

DL-Метионин - 0,2 мг

Вода для инъекций - до 2,0 мл

Таблица 15 - Материальные потери на стадиях производства мазей

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Стадия** | **Вариант 1** | **Вариант 2** | **Вариант 3** | **Вариант 4** |
| Приготовление основы | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,3 |
| Приготовление мази | 0,3 | 0,2 | 0,3 | 0,2 |
| Гомогенизация мази | 0,3 | 0,2 | 0,2 | 0,3 |
| Расфасовка мази | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |

**Тема 37. «Разработать лабораторный регламент производства мази ртутной белой (на 100 кг)»**

*Состав:*

Ртути амидохлорид мельчайший порошок – 10 ч

Вазелин – 60 ч

Ланолин – 30 ч

**Тема 38. «Разработать лабораторный регламент производства мази с йодидом калия (на 100 кг)»**

*Состав:*

Калия йодид – 50 ч

Натрия тиосульфат – 1 ч

Вода очищенная – 44 ч

Ланолин безводный – 135 ч

Эмульсионная основа – 170 ч

**Тема 39. «Разработать лабораторный регламент производства пасты салицилово-цинковой (на 100 кг)»**

*Состав:*

Кислота салициловая мельчайший порошок – 2 ч

Цинка оксид – 25 ч

Крахмал – 25 ч

Вазелин медицинский – 48 ч

**Тема 40. «Разработать лабораторный регламент производства мази амикозоловой 5 % (на 100 кг)»**

*Состав:*

Амикозол – 5 ч

Моноэтиловый эфир этиленгликоля – 4,5 ч

Ланолин безводный – 10 ч

Эмульгатор Т-2 – 20 ч

Спирт коричный – 0,15 ч

Натрия тетраборат – 1,5 ч

Вода очищенная– 48,85 ч

**Тема 41. «Разработать лабораторный регламент производства мази нафталанной (на 100 кг)»**

*Состав:*

Нафталанская нефть – 70 ч

Парафин – 18 ч

Петролатум – 12 ч

**Тема 42. «Разработать лабораторный регламент производства мази Бом-Бенге (на 100 кг)»**

*Состав:*

Ментол или мятное масло – 4 ч

Метилсалицилат – 21 ч

Вазелин – 75 ч

Парафин – 4 ч

**Тема 43. «Разработать лабораторный регламент производства мази камфорной (на 100 кг)»**

*Состав:*

Камфора – 10 ч

Вазелин – 60 ч

Ланолин безводный – 30 ч

**Тема 44. «Разработать лабораторный регламент производства мази борной (на 100 кг)»**

*Состав:*

Кислота борная – 10 ч

Вазелин – 90 ч

**Тема 45. «Разработать лабораторный регламент производства мази ксероформной (на 100 кг)»**

*Состав:*

Ксероформ – 10 ч

Вазелин – 90 ч

**Тема 46. «Разработать лабораторный регламент производства мази стрептоцидовой (на 100 кг)»**

*Состав:*

Стрептоцид – 10 ч

Вазелин – 90 ч

**Тема 47. «Разработать лабораторный регламент производства пасты цинковой (на 100 кг)»**

*Состав:*

Крахмал – 25 ч

Цинка оксид – 25 ч

Вазелин – 50 ч

**Тема 48. «Разработать лабораторный регламент производства мази «Эфкамон» (на 100 кг)»**

*Состав:*

Камфора – 10 ч

Эфирное масло гвоздичное – 3 ч

Эфирное масло горчичное – 3 ч

Масло эвкалиптовое – 7 ч

Ментол – 14 ч

Метилсалицилат – 8 ч

Тимол – 3 ч

Хлоралгидрат – 3 ч

Настойка стручкового перца – 4 ч

Спирт коричный – 1 ч

Спермацет – 15 ч

Вазелин – до 100 ч

**Тема 49. «Разработать лабораторный регламент производства мази серной (на 100 кг)»**

*Состав:*

Сера очищенная – 100 ч

Консистентная эмульсия – 200 ч

**Тема 50. «Разработать лабораторный регламент производства мази скипидарной (на 100 кг)»**

*Состав:*

Очищенный скипидар – 20 ч

Консистентная эмульсия – 80 ч

**Тема 51. «Разработать лабораторный регламент производства мази декаминной (на 100 кг)»**

*Состав:*

Декамин – 1 ч

Эмульгатор Т-2 – 20 ч

Ланолин безводный – 5 ч

Натрия тетраборат – 1 ч

Глицерин – 1 ч

Твин-80 – 0,5 ч

Вода очищенная– до 100 ч

**Тема 52. «Разработать лабораторный регламент производства мази серной (на 100 кг)»**

*Состав:*

сера осажденная – 33,3 ч

вазелин медицинский – 40 ч

вода очищенная – 20 ч

эмульгатор Т – 2 – 6,7 ч

**Тема 53. «Разработать лабораторный регламент производства мази стрептоцида (на 100 кг)»**

*Состав:*

Стрептоцид – 10 ч

Вазелин – 90 ч

**Тема 54. «Разработать лабораторный регламент производства мази фурацилина 0,2 % (на 100 кг)»**

*Состав:*

фурацилин – 0,2 ч

вазелин – 98,8 ч

**Перечень тем – заданий курсовых работ по теме**

**«Процессы и аппараты»**

1. Абсорбция
2. Сушка. Устройство сушилок
3. Адсорбция
4. Прессованные и дражированные покрытия таблеток
5. Насосы
6. Нагревание топочными газами, минеральными маслами, электрическим током
7. Выпаривание. Вакуум-выпарные установки.
8. Рекуперация и ректификация спирта из отработанного сырья.
9. Экстрагирование лекарственного растительного сырья.
10. Перемешивание в жидких средах.
11. Нагревание. Теплообменные аппараты.
12. Аппараты и приборы для промышленного производства медицинских капсул.
13. Измельчение твердых материалов.
14. Технологический процесс производства таблеток: грануляция, сушка и нанесение покрытий на таблетки.
15. Грануляция и сушка в псевдоожиженном слое.
16. Технологический процесс производства таблеток. Таблеточные машины.

**Список литературных источников**

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т.1 Общие методы контроля лекарственных средств/М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: под общ. Ред. А.А. Шерякова. - Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.
2. Курс лекций по промышленной технологии ЛС: учеб.-метод. пособие / Витебский государственный медицинский университет; авт.-сост. В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2001. – 368 с.
3. Методические указания по выполнению лабораторных работ по промышленной технологии ЛС / [Витебский государственный медицинский университет, Кафедра фармацевтической технологии с курсом ФПК и ПК; сост.: В.И. Ищенко]. – Витебск, 2003. – 214 с.
4. Методические указания по выполнению контрольных работ по промышленной технологии лекарственных средств: пособие / О.М. Хишова, Н.В. Дубашинская. – Витебск: ВГМУ, 2011 – 51 с.
5. Промышленная технология ЛС: учеб.-метод. пособие / Витебский государственный медицинский университет; авт.-сост. В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. - 567 с.
6. «Практическое руководство по выполнению лабораторных работ по фармацевтической технологии промышленного производства ЛС для студентов 5 курса заочного отделения: учеб.-метод. пособие: / Витебский государственный медицинский университет; авт.-сост. О.М. Хишова. – Витебск: ВГМУ, 2008. – 181 с.
7. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство.
8. ТКП 030 – 2013 (02040) Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика.
9. ТКП 362 – 2011 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок и контроль подготовки первичной упаковки.
10. ТКП 428 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Контроль качества.
11. ТКП 429 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок подготовки воды для фармацевтических целей.
12. ТКП 431 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Испытания стабильности.
13. ТКП 432 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний.
14. ТКП 437 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация процессов очистки.
15. ТКП 442 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Досье производственного участка.
16. ТКП 446 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Правила проектирования фармацевтических производств.
17. ТКП 448 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Асептические процессы.
18. РД РБ 0408.02-96 Продукция фармацевтической и микробиологической промышленности. Технологические регламенты производства. Порядок разработки.