**Министерство здравоохранения Республики Беларусь**

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет**

**Дневник**

промышленно-технологической (производственной) практики

с ХХ.ХХ.2020 по ХХ.ХХ.2020 г.

Студентки 5 курса ХХ группы фармацевтического факультета

ХХХХХХХ Марии Викторовны

№ приказа и дата по УО «ВГМУ» о направлении на практику

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Руководитель практики

от предприятия \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ В. Л. Фарбер

печать

* **Индивидуальное задание**

Ознакомиться со структурой фармацевтического предприятия ООО «Рубикон»; системой водоподготовки; условиями поступления, хранения фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, упаковочного материала, готовых лекарственных средств; протоколами выбора поставщиков; досье на серию и оценкой качества выпускаемой продукции; системой обеспечения качества; контрольно-измерительными приборами; утилизацией и уничтожением некачественных фармацевтических субстанций и лекарственных средств (в том числе с истёкшим сроком годности).

Освоить проведение испытаний для готовых лекарственных средств (таблеток, в т.ч. покрытых оболочкой).

* **Календарный график прохождения практики**

|  |  |
| --- | --- |
| Дата | Содержание выполненных работ |
|  | Общее знакомство со структурой и организацией работы на фармацевтическом предприятии (ООО «Рубикон»), ознакомление с номенклатурой производимых лекарственных средств, охраной труда и техникой безопасности. |
|  | Знакомство с поступлением фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и упаковочного материала на склад и их контролем. |
|  | Знакомство с системой подготовки воздуха и водоподготовки на предприятии. |
|  | Знакомство с документацией на предприятии, самоинспекцией, учёбой персонала и организацией работы с рекламациями. Знакомство с производством ветеринарной продукции. |
|  | Предварительное распределение.  Знакомство с организацией работы с поставщиками фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, упаковочных материалов (УСР). |
|  | Знакомство с формированием ассортиментного портфеля фармацевтического предприятия, с функционированием системы сбыта, продвижение выпускаемой продукции на фармацевтический рынок. |
|  | Знакомство с досье на серию и оценкой качества выпускаемой продукции. Знакомство с системой обеспечения качества на предприятии, порядком допуска на рынок готовой продукции и её хранением. |
|  | Ознакомление с организацией производственного процесса готовых лекарственных средств: таблетки, суппозитории, капли назальные. |
|  | Ознакомление с организацией производственного процесса готовых лекарственных средств: растворы для парентерального применения (для инъекций и инфузий). |

* **Занятия, семинары, экскурсии во время практики**

11.02.2020 – экскурсия в логистический центр ООО «Рубикон».

13.02.2020 – экскурсия в филиал предприятия, осуществляющий производство ветеринарной продукции;

20.02.2020 – лекция, просмотр фильма и экскурсия по цеху нестерильных лекарственных форм.

* **Оценка студентом соответствия условий практики требованиям программы, организации практики и предложения по улучшению практики**

Условия практики полностью соответствовали требованиям программы, на предприятии были созданы все необходимые условия для получения знаний по специальности. На время прохождения практики все были обеспечены методическими и информационными материалами, также необходимую помощь оказывали руководители практики.

**V**. **Отзыв руководителя практики**

Подпись \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

отношении качества продукции не допускается её повторное использование или повторный выпуск, но допускается её химическая переработка с целью регенерации активных ингредиентов. Все выполняемые действия должны быть оформлены документально.

Просроченные или непригодные к использованию печатные или первичные упаковочные материалы должны быть уничтожены с документальным оформлением.

**Индивидуальное задание:**

Не выдавалось

Подпись \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**День 3**

**Содержание выполненных работ:**

Знакомство с системой подготовки воздуха и водоподготовки на предприятии. Утилизация и уничтожение некачественных лекарственных средств и лекарственных средств с истёкшим сроком годности (таблетки «Лорсепт», «Шалфей», «Венолекс»).

**Получение воды очищенной**

Вода очищенная (ВО) используется для:

* изготовления неинъекционных лекарственных средств;
* для получения пара;
* санитарной обработки;
* мытья посуды (за исключением финишного ополаскивания);
* в лабораторной практике и др.

На фармацевтическом производстве вода очищенная является исходной при получении воды для инъекций. На ООО «Рубикон» воду очищенную получают комбинацией методов, ионного обмена, обратного осмоса. Вода очищенная должна отвечать требованиям по ионной и органической химической, а также микробиологической чистоте.

Поскольку воду очищенную получают из воды питьевой, источником которой является природная вода, важным моментом следует считать освобождение ее от присутствующих примесей: механических частиц, органических веществ, микроорганизмов, коллоидов, растворенных химических соединений, растворенных химически активных и неактивных газов, бактериальных эндотоксинов, остаточных дезинфицирующих веществ и другое.

**Фильтрация**

Используются современные фильтрующие системы представляют собой установки с 3-ти цикловым режимом работы с возможностью как автоматического (с помощью программируемого контроллера), так и ручного управления:

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |

При 3-х цикловом режиме работы фильтрационной установки предусмотрены получение очищенной воды, обратная промывка и прямая промывка фильтрующей среды. Данный режим используется в установках с засыпкой, не требующей регенерации (многослойные фильтры, фильтры обезжелезивания на основе Birm, фильтры с активированным углем).

При использовании многослойных фильтров необходимо обеспечить минимальную скорость фильтрации воды - 5-10 м/час и высокую скорость обратной промывки – 35-40 м/час. Исходя из этого, важным критерием является правильный выбор насоса для обеспечения надлежащих скоростей фильтрации и обратной промывки.

Используются фильтры с активированным углем, адсорбирующим органические вещества с низким молекулярным весом, хлор и удаляют их из воды. Они используются для получения определенных качественных признаков (обесцвечивания воды и улучшения ее вкуса и др.), для защиты от реакции следующими за ними поверхностями из нержавеющей стали, резиновых изделий, мембран.

Умягчение является частным случаем ионного обмена. Умягчители воды удаляют такие катионы, как магний и кальций, т.е. позволяют понизить жесткость воды.

Умягчители, удаляя поливалентные ионы из исходной воды, снижают тем самым потенциальную возможность образования нерастворимого осадка на мембранах обратного осмоса и внутренних поверхностях дистиллятора. К тому же, помимо удаления солей жесткости, путем умягчения можно удалить следовые концентрации очень нежелательных ионов, таких как барий, алюминий, стронций.

**Ионный обмен**

Является одним из эффективных методов удаления из воды анионов и катионов. Это одна из важнейших стадий очистки, используемая как этап предварительной очистки, так и для получения воды очищенной.

Ионный обмен основан на использовании ионитов – сетчатых полимеров разной степени сшивки, гелевой микро- или макропористой структуры, ковалентно связанных с ионогенными группами.

Существует два типа ионообменных аппаратов, наиболее часто используемых в фармацевтической практике, как правило, колоночных:

- с раздельным слоем катионита и анионита;

- со смешанным слоем.

Аппараты первого типа состоят из двух последовательно расположенных колонн, первая из которых по ходу обрабатываемой воды заполнена катионитом, а вторая – анионитом. Аппараты второго типа состоят из одной колонны, заполненной смесью этих ионообменных смол.

ООО Рубикон использует аппарат 2 типа.

Использование метода ионного обмена целесообразно при слабой минерализации воды: 100-200 мг/л солей, т.к. уже при умеренной (около 1 г/л содержании солей) для очистки 1 м3 воды будет необходимо затратить 5 л 30% раствора соляной кислоты и 4 л 50% раствора щелочи.

**Обратный осмос**

Обратный осмос обеспечивает самый тонкий уровень фильтрации. Обратноосмотическая мембрана действует, как барьер для растворимых солей, неорганических и органических молекул, а также для микроорганизмов и пирогенных веществ. В среднем содержание растворенных веществ после стадии обратного осмоса снижается до 1-9%, органических веществ – до 5%, коллоидные частицы, микроорганизмы, пирогены отсутствуют. Вода, получаемая обратным осмосом, содержит минимальное количество общего органического углерода.

Получаемая этим методом вода холодная (большинство систем используют воду с температурой от 5 до 28оС), что увеличивает возможность микробной контаминации.

Для снижения микробной контаминации в циркуляционную петлю встроен УФ излучатель.

**Получение воды очищенной**

1 способ: двойной обратный осмос

2 способ: обратный осмос + электродеионизация

**Получение воды высокоочищенной**

1 способ: обратный осмос + электродеионизация + ультрафильтрация

При ультрафильтрации используются фильтры с пределом разделения по молекулярному весу 10 000 – 100 000 Дальтон (необходимо для удаления бактериальных эндотоксинов).

Дополнительно можно заказать опции:

1. Мембранная дегазация (для удаления )
2. Санитизация горячей водой умягчителя
3. Санитизация горячей водой системы обратного осмоса и электроде-ионизатора

**Получение воды для инъекций:**

УСТАНОВКА BOSCH D8ST 400-S4



*Описание принципа действия*

Дистиллятор предназначена для производства стерильной апирогенной воды для инъекций (WFI).

Дистилляционный процесс основан на энергоэффективном принципе использования нескольких колонн. Оборудование обладает всеми возможными характеристиками для обеспечения максимальной экономии электроэнергии и охлаждающей воды. Техническим паром нагревается только первая колонна дистилляционной установки. После попадания в испаритель и передачи своей скрытой теплоты (теплоты конденсации) очищенной питающей воде технический пар полностью конденсируется. Под действием небольшого избыточного давления конденсат отводится и возвращается в систему технического пара. Испарение очищенной воды в каждой колонне происходит в соответствии с принципом естественной циркуляции. Благодаря разнице в плотности холодной очищенной воды, поступающей в испаритель, и уже нагретой техническим паром очищенной воды происходит естественная циркуляция без подачи дополнительной энергии. Основной движущей силой естественной циркуляции является разница значений температуры, давления и плотности в самотечной трубе, защищенной изоляционным кожухом с одной стороны и греющим трубным пучком с другой стороны. Перед попаданием в первую колонну вся очищенная вода подогревается в конденсаторе конденсирующимся чистым паром, что приводит к тому, что температура близка к рабочей температуре в первой колонне.

В процессе конденсации в перегретый дистиллят чистый пар в первой колонне передает свою скрытую теплоту следующей колонне, приводя к испарению содержащейся в ней жидкой фазы. Энергия дистиллята утилизируется в последующих колоннах системы. Этот процесс повторяется во всех последующих колоннах, кроме последней колонны, с постоянным снижением давления и температуры.

Чистый пар из последней колонны полностью конденсируется в конденсаторе, охлаждаемом питающей водой. Стерильный фильтр в самой высокой точке конденсатора обеспечивает аэрацию системы. Дистиллят из последней колонны и конденсат чистого пара охлаждаются при помощи внешней охлаждающей среды в холодильнике до температуры отходящей воды для инъекций. Колонны очищенной воды и конденсата чистого пара соединены между собой так называемыми переливными трубами по принципу сообщающихся сосудов. Для того, чтобы в колоннах выровнять уровни, полученные в результате разных значений давления, переливы оборудованы диафрагмами, регулирующими перепады давления и, соответственно, расходы очищенной воды и конденсированной чистого пара. Между первой и второй колоннами регулируется только расход очищенной воды, т.к. конденсат технического пара отбирается из первой колонны.

Во время пуска или когда параметры воды для инъекций превышают заданные предельные значения температуры (приблизительно, +/- 5°С) и / или электропроводности, полученный дистиллят отбраковывается мембранным клапаном с автоматическим закрыванием клапана подачи готовой продукции в емкость хранения воды для инъекций.

Для удаления содержащихся в очищенной воде частиц взвешенных частиц, состоящих в основном из силикатов, в последней колонне осуществляется непрерывный отбор (так же называемый продувкой). Для частичного отбора потока служит диафрагма непосредственно над основным фланцевым соединением. Уровень отбора составляет, примерно, 5% от питающей воды, в зависимости от типоразмера установки. Это обеспечивает очень высокий коэффициент эффективности около 95 *%* образования воды для инъекций из питающей воды.

В Приложении 3 приведен мониторинг воды очищенной ОВЛ ООО «Рубикон».

**Система биодеконтаминации воздуха**

Система для биодеконтаминации воздуха в помещениях Bioquell Z предназначена для быстрой и качественной деконтаминации (дезинфекции) лабораторных или иных помещений, лабораторного оборудования с помощью паров перекиси водорода. В качестве реагента используется 20%-я перекись водорода с содержанием серы не более 0,04% и нелетучего остатка 0,005%. Высококонцентрированная перекись водорода крайне агрессивна, в связи с чем следует соблюдать соответствующие меры предосторожности при работе с перекисью.

Запатентованная технология Dual Loop, применяемая в оборудовании Bioquell Z, позволяет значительно сократить время и повысить уровень биологической деконтаминации.

Автономность работы прибора обеспечивается благодаря наличию пульта дистанционного управления. Это очень удобно и безопасно для оператора.

Основные преимущества системы Bioquell Z: быстрая и полностью автоматизированная дезинфекция комнат; микропроцессорная система определяет наиболее эффективный цикл и устанавливает параметры биодеконтаминации;

встроенный испаритель с каталитической конверсией; наличие пульта дистанционного управления прибором; простота в использовании.

Внешний вид системы для биодеконтаминации воздуха в помещениях Bioquell Z представлен на рисунке 1.

Рисунок 1 — Внешний вид системы для биодеконтаминации воздуха в помещениях Bioquell Z



*Принцип работы*

Установка размещается в помещении (предпочтительнее в центре комнаты), которое необходимо деконтаминировать. Пульт управления находится снаружи комнаты. Дверь комнаты необходимо плотно закрыть, а все щели-заклеить скотчем.

Все, что нужно для начала процесса дезинфекции - это ввести размеры комнаты или объем воздуха в помещении для расчета цикла дезинфекции. Далее процесс идет автоматически.

Существует 4 основных стадии процесса биодеконтаминации:

1. КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

На этом этапе происходит подготовка помещения перед запуском цикла. Прибор регулирует значения температуры и влажности.

1. РАСПЫЛЕНИЕ ПАРОВ ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА

На этом этапе происходит непосредственное распыление паров перекеси водорода в заданном объеме.

1. ПОДДЕРЖАНИЕ ЗАДАННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ

На этом этапе прибор находится в режиме поддержания максимальной концентрации паров перекеси водорода заданное время. На этом этапе прибор собирает пары перекиси водорода из заданного объема и разлагается на воду и кислород.

1. ПОДДЕРЖАНИЕ ЗАДАННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ

Длительность цикла дезинфекции зависит прежде всего от размеров комнаты, а также от наличия/отсутствия мебели, оборудования и применяемых материалов. Полная дезинфекция прямоугольной комнаты общей площадью 100 кв. м с использованием одного генератора Bioquell Z занимает около 4 часов.

Система Bioquell Z обеспечивает инактивацию всех микроорганизмов в течение цикла дезинфекции.

Для контроля степени биологической инактивации используют стандартные стрипы, на которые наносят культуру (например Geobacillus stearothermophilus) в количестве 106 микроорганизмов.

В норме система Bioquell Z обеспечивает полную инактивацию указанной культуры микроорганизмов.

**Описание конструкции и принцип работы системы подготовки воздуха**

Система вентиляции и кондиционирования воздуха предназначена для принудительной подачи воздуха требуемых параметров а также для удаления воздуха из помещений.

Система вентиляции и кондиционирования воздуха состоит из следующих составляющих:

* Кондиционер в комплекте с автоматикой и частотным регулятором К1, служит для подачи воздуха участка МБЛ, для удаления воздуха служат центробежные вентиляторы В-12, В-13, В-14.

Оборудование системы вентиляции и кондиционирования воздуха размещается в специальном изолированном помещении - вентиляционной камере.

Система вентиляции и кондиционирования воздуха включает в себя центральный кондиционер, вентиляторы, систему воздуховодов, систему теплоснабжения и систему хладоснабжения.

Система воздуховодов состоит из компонентов:

* воздуховоды оцинкованные;
* чистые насадки, включая НЕРА-фильтры;
* решетки вытяжные и приточные;
* воздухораспределительные насадки;
* регулирующие клапаны;
* регуляторы поступления воздуха;
* глушители шума;
* монтажные, прокладочные и соединительные материалы;

-теплоизоляционные материалы.

Наружный воздух будет подаваться в чистые помещения через трехуровневую систему фильтрации, а отработанный воздух через фильтры удаляется во внешнюю среду. Воздух, поступающий в чистые помещения, проходит следующие этапы обработки в кондиционере:

* первая ступень фильтрации F5;
* охлаждение;
* нагревание;
* подача воздуха с помощью приводных вентиляторов;
* вторая ступень фильтрации F9;
* третья ступень фильтрации Н12. Данная ступень фильтрации осуществляется фильтрами, расположенными в насадках в подвесном потолке чистых помещений.

Вытяжка отработанного воздуха осуществляется внизу у пола помещения. Из помещений воздух попадает через фильтр G3/G4 в вытяжной решетке чистого помещения и выводится наружу.

Система воздуховодов обеспечивает постоянную величину воздушного потока, поступающего в отдельные помещения. Класс чистоты помещения обеспечивается вентиляцией и кондиционированием с установленной кратностью воздухообмена, многоступенчатой фильтрацией подаваемого в помещение воздуха и перепадом давления между помещениями.

В системе вентиляции и кондиционирования воздуха используются фильтра в целях достижения определенной чистоты воздуха помещений и для защиты следующих за ним блоков самой системы кондиционирования воздуха. Они призваны удалять из воздуха частицы пыли самых разных размеров, а также устранять возможно содержащиеся там грубо- и мелкодисперсные примеси, поглощать неприятные запахи и связывать вредные газообразные вещества.

Фильтры имеют первоначальное сопротивление. По мере загрязнения фильтров сопротивление фильтра увеличивается и, при достижении конечного перепада давления по паспорту, по отношению к фактическому начальному, его необходимо заменить.

При превышении перепада давления на фильтрах F5, F9, установленных в кондиционерах, загорается соответствующий индикатор на щите автоматики.

Для фильтрующих элементов 3-й степени очистки Н12 необходимо проводить измерения перепада давления не реже 1 раза в б месяцев и данные фиксировать в «Журнале учета перепада давления на фильтрах МБЛ».

Нахождение чистых помещений под избыточным давлением достигается превышением количества приточного воздуха по отношению к удаляемому. При нарушении равновесия параметров чистого помещения (содержание частиц в воздухе, температура, влажность, перепад давления между помещениями) система воздухообеспечения должна восстанавливать их.

Система управления и автоматики контролирует, координирует и визуализирует параметры работы оборудования системы вентиляции и кондиционирования воздуха МБЛ. Основная задача контроллера XL1000 заключается в том, чтобы управляя подключенными конечными элементами, обеспечить подачу (вентилятор PV1\_SF,) проектного количества воздуха нужной температуры и влажности в обслуживаемое помещение.

Скорость вентилятора PV1\_SF управляется посредством преобразователя частоты так, чтобы реальное статическое давление (измеряется датчиком PV1\_PE1) в воздуховоде подачи воздуха соответствовало заданному значению статического давления (устанавливается во временной программе Press\_Sp). Так как количество подаваемого воздуха прямо пропорционально зависит от статического давления воздуха, такой контроль позволяет обеспечить постоянное количество подаваемого воздуха вне зависимости от положения заслонок камеры рециркуляции, степени загрязнения фильтров и других факторов.

Заданная (нужная) температура подачи воздуха подсчитывается автоматически и зависит от соотношения реальной температуры и относительной влажности в помещении (измеряется комбинированным датчиком PV1\_TH2\_T/PV1\_TH2\_H) с желаемыми значениями, которые задает пользователь.

Для поддержки расчетной температуры и влажности подаваемого воздуха, контроллер управляет конечными элементами системы:

* Двумя заслонками системы подачи с улицы и рециркуляции воздуха (PV1\_DA);
* Теплообмеником нагревания воздуха, т.е. приводом, клапана регулирования (PV1\_VA1) потока воды и насосом малого круга теплообменника (PV1\_P1, PV2\_P1);
* Теплообмеником охлаждения (и осушения) воздуха, т.е. регулированием мощности холодильной машины (VAl\_Cooling);
* Клапаном дополнительной секции подогрева воздуха (PV1\_VA2,).

Контроллер также следит за степенью загрязнения фильтров системы (датчики

перепада давления PV1\_DPS3,4 и PV1\_DPS5), контролирует работу вентиляторов (датчики перепада давления PV1\_SF,EF).

В приложение 4 приведен протокол испытаний № 0127-17/0322 системы подготовки, хранения и распределения сжатого воздуха.

Подпись руководителя на рабочем месте \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_В.И.Фадеев

**День 4**

**Содержание выполненных работ:**

Знакомство с документацией на предприятии, самоинспекцией, учёбой персонала и организацией работы с рекламациями. Знакомство с производством ветеринарной продукции. Работа с ЛС с истёкшим сроком годности (таблетки «Лорсепт»), подготовка к утилизации.

Учёба и подготовка персонала регламентируется ТКП 095-2007 (09140) Производство лекарственных средств. Порядок подготовки персонала.

Правильная подготовка персонала, включая обучение, контроль состояния здоровья и выполнение гигиенических требований, является важной составной частью системы обеспечения качества выпускаемой продукции в производстве лекарственных средств.

Для решения всех задач, находящихся в сфере ответственности производителя лекарственных средств, должно быть достаточное количество персонала, имеющего соответствующее образование, квалификацию и/или практический опыт. Каждый сотрудник должен хорошо знать, понимать и тщательно выполнять установленные обязанности, а также непосредственно относящиеся к его деятельности требования GMP. Должны быть в наличии программы по обучению персонала. Необходимо регулярно проводить обучение по вопросам, относящимся к функциональным обязанностям каждого сотрудника, а также принципам надлежащей производственной практики, которые касаются его деятельности. Должны сохраняться записи об обучении сотрудников. Результативность обучения должна периодически оцениваться. Должны быть в наличии программы по гигиене. Весь персонал должен быть обучен правилам личной гигиены и неукоснительно их соблюдать. Состояние здоровья персонала должно позволять ему выполнять свои обязанности без ущерба для здоровья и риска для качества продукции. Каждое лицо, входящее в производственные помещения, должно носить технологическую одежду, соответствующую операциям, выполняемым в данных помещениях. Внутри производственной зоны или в любой смежной зоне должны быть запрещены все действия, нарушающие гигиенические требования, если они могут неблагоприятно повлиять на продукцию.

Обучение должно выполняться в соответствии с программами обучения, утверждаемыми соответственно руководителями производства и службы качества.

При определении объёма программы обучения необходимо учитывать:

- масштаб и структуру организации;

- специфику выпускаемой продукции;

- начальный уровень подготовки персонала;

- результаты оценки эффективности предыдущего обучения;

- принятую в организации периодичность обучения;

Результаты самоинспекций должны быть оформлены документально. Отчёты должны содержать в себе все наблюдения, сделанные в ходе проверки, и предложения по корректирующим действиям. Действия, предпринимаемые по результатам проведённых самоинспекций, также следует оформлять документально.

**Индивидуальное задание:**

Работа с ЛС с истёкшим сроком годности (таблетки «Лорсепт»), подготовка к утилизации.

Подпись руководителя на рабочем месте \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_В.И.Фадеев

**День 7**

**Содержание выполненных работ:**

Знакомство с досье на серию и оценкой качества выпускаемой продукции. Знакомство с системой обеспечения качества на предприятии, порядком допуска на рынок готовой продукции и её хранением. Фармацевтическая разработка генерического ЛС. Знакомство с системой обеспечения качества на предприятии, порядком допуска на рынок готовой продукции и её хранением. Выполнение теста «Распадаемость» для таблеток Гепсил-РН и Венолекс. Утилизация и уничтожение некачественных ЛС и ЛС с истёкшим сроком годности (суппозитории «Руферон», «Лактриол»).

Досье на серию препарата Гепсил**-**РН содержит следующие документы:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Материалы досье на серию | Отметка о наличии документов | | Количество листов |
| есть | нет |
| Титульный лист досье на серию | + |  | 1 |
| Сертификат качества | + |  | 2 |
| Протокол оценки досье на серию препарата | + |  | 1 |
| Производственная часть досье | + |  | 26 |
| Аналитическая часть досье | + |  | 9 |
| Общее количество листов на момент архивации | | 39 | |

Сведения о дополнении досье

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Наименование документа | Кол-во листов | Дата внесения |
| 1 | Протокол оптовой реализации серии готовой продукции | 1 | 27.06.2013 |

**Титульный лист**

Наименование препарата: Гепсил-РН, таблетки ПО

Номер серии 391112 Срок годности 12.2014

Количество продукции в серии: 3095 упаковок

Дата выпуска серии: 28 марта 2013 года

Дата уничтожения досье: 01. 2020

**Сертификат качества**

№ 110-13 от 28 марта 2013

приводят к ожидаемым результатам с заранее установленными критериями приемлемости. Валидируются как процессы, так и методики испытаний.

***Тест «Распадаемость»:***

Испытание на распадаемость позволяет определить, распадаются ли таблетки в пределах установленногo времени, если они помещены в жидкую среду в эксперимен­тальных условиях.

В данном испытании под распадаемостью не подразумевают полное растворение образ­ца или даже его активногo компонента. Считают, что образцы распались, если любой остаток об­разца, за исключением фрагментов нераствори­мой оболочки, прилипших к сетке или к нижней поверхности диска состоит из мягкой массы без явногo плотногo ядра.

Прибор Erweka включает в себя корзинку; низкий стакан вместимостью 1 литр, высотой 149±11 мм и внутренним диаметром 106±9 мм для жидкости для распадаемости; тepмостa­тическое устройство для нaгpeвa жидкости до температуры от 35ºС до З9ºС; приспособление для поднимания и опускания корзинки в жид­кости для распадаемости с постоянной часто­той (30 циклов в минуту) на расстояние 55±2 мм. Верх корзинок не погружается в жидкость. Время движения корзинки вверх равно времени движения коp­зинки вниз.

Корзинка состоит из шести прозрач­ных трубок. Трубки удерживаются в вертикальном положении с помощью двух пластин с 6 отверстиями, paвно удалёнными от центра пластины и на одинаковом расстоянии одно от другoго. К нижней поверхности нижней пластины прикреплена плетёная сетка.

В каждую из 6 трубок помещают 1 таблетку и диск. Проводят испытание, используя в качестве среды – воду очищенную, поддерживаемую при температуре 37±2ºС. По истечении необходимого времени вынимают корзинку из жидко­сти и исследуют состояние дозированных единиц: все таблетки должны полностью pac­пасться. Если одна или две дозированные единицы не распались, повторяют испытание с использова­нием 12 дополнительных дозированных единиц. 16 из 18 дозированных единиц должны распасться.

Гепсил-РН – таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Время распадаемости по ГФ РБ – не более 30 минут. Результаты испытаний: 6 таблеток из серий №1 и 2 распались за 1 минуту.

Венолекс – таблетки, покрытые оболочкой. Время распадаемости по ГФ РБ – не более 60 минут. Результаты испытаний: 6 таблеток из серий №5 и 6 распались за 55 минут.

Подпись руководителя на рабочем месте \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_В.И.Фадеев

**День 8**

**Содержание выполненных работ:**

Ознакомление с организацией производственного процесса готовых лекарственных средств: таблетки, суппозитории, капли назальные. Утилизация и уничтожение некачественных ЛС и ЛС с истёкшим сроком годности (суппозитории «Руферон», «Ибуфлекс», «Лактриол»).

ООО «Рубикон» осуществляет производственную деятельность с 2010 г. За это время, завоевав авторитет надежного фармацевтического предприятия. Предприятие стало ведущим производителем современных эффективных ЛС, удовлетворяющие самым строгим требованиям безопасности. Высокое качество их продукции, которая производится по нормам и стандартам GMP. Руководство компании постоянно уделяет большое внимание развитию и совершенствованию производственной базы, оснащению ее новейшим производственным и аналитическим оборудованием ведущих мировых фирм, не имеющих аналогов в Беларуси.

**Производство**

На предприятии производится три вида ЛФ: мягкие, твердые, жидкие.

Производственные мощности включают два цеха для производства:

* стерильных лекарственных форм (растворы во флаконах),
* нестерильных лекарственных форм (таблетки, суппозитории, назальные и ушные растворы).

На нижнем уровне производственного корпуса оборудован склад, обеспечивающий хранения сырья и материалов на краткосрочный период производства, а также обеспечивающий карантинное хранение готовой продукции на стадии контроля качества и до передачи на аптечный, оптовый склад.

Сырье, материалы проходят процедуру кодирования и автоматически контролируются при поступлении в производство с целью исключения рисков перепутывания. Перед поступлением в производство все сырье и материалы проходят многоступенчатый входной контроль.

Готовая продукция кодируется цифровым электронным кодом для обеспечения адресного хранения готовых лекарственных форм.

Производство оснащено высокотехнологичным, автоматизированным оборудованием ведущих европейских производителей (Bosch, Fette, Marchesini, Sarong), отвечающим требованиям GMP.

Ведется работа по текущей модернизации и запуску в работу новых производственных линий. Ежегодно приобретается по 3-4 единицы производственного оборудования.

В состав производства входит опытно-производственный участок имеющий всю базу лабораторного оборудования для выполнения широкого спектра работ по разработке и облегчению внедрения новых лекарственных средств, а также совершенствования существующих технологий. Все оборудование опытного участка соответствует производственному, но в меньших размерах и объемах загрузки. Что облегчает процесс переноса и воспроизводимость технологий.

Дизайн производственных площадок выполнен по принципу разделения потоков сырья, материалов и персонала. Конструктивно помещения выполнены из инертных, износостойких материалов обеспечивающих легкодоступную очистку. В зависимости от назначения на предприятии поддерживаются различные классы чистоты (A, C, D). На всех участках поддерживается каскад перепадов давления воздуха системы приточно-вытяжной вентиляции (компания GEA), для подготовки поступающего в помещения воздуха используется многоступенчатая система очистки. Параметры производственной среды (температура, влажность) поддерживаются автоматически. Для контроля используется системы не прерывного мониторинга, а также производится, по установленной процедуре, микробиологический мониторинг. Движения персонала и сырья осуществляется через систему шлюзов. Для обеспечения работы систем и оборудования построен технический этаж, все инженерные сети подключены в сеть и могут контролироваться удаленно, все параметры работы систем регистрируются в электронном виде.

Все среды поступающие на производство (вода, сжатый воздух), проходят соответствующую подготовку. На предприятии функционирует три системы водоподготовки (для каждого цеха, а также отдельная система для лаборатории), для получения воды очищенной и инъекционной (BWT, Bosch).

Разработка новых лекарственных средств синхронизирована с процессом модернизации и проектирования новых участков.

**Твердые лекарственные формы**

ООО "Рубикон" производит твердые лекарственные формы:

– таблетки без оболочки;

– таблетки, покрытые оболочкой;

– таблетки для рассасывания;

– таблетки диспергируемые.

Ниже приведена характеристика вышеуказанных лекарственных форм.

Таблетки – твердая дозированная лекарственная форма, содержащая в своем составе одну дозу одного или более действующих веществ, получаемая путем прессования определенного объема отдельных частиц или агрегатов частиц или иным подходящим способом – формованием, экструзией или лиофилизацией.

Таблетки без оболочки – однослойные таблетки, полученные одноразовым (одномоментным) прессованием составляющих, или многослойные таблетки, которые состоят из концентрических или параллельных слоев, полученные последовательным прессованием составляющих различного состава.

Таблетки, покрытые одним или несколькими слоями различных веществ, таких как натуральные или синтетические смолы, камеди, желатин, неактивные и нерастворимые растворители, пластификаторы, полиспирты, воски, красители, разрешенные для медицинского применении и специальные ароматизаторы для действующих веществ.

Вещества, которые используются для покрытия таблеток, обычно наносят в виде растворов или суспензий в условиях, которые позволяют растворителю испариться. Когда оболочка представляет собой очень тонкое полимерное покрытие, таблетки определяют как таблетки, покрытые плечной оболочкой.

Таблетки, покрытые оболочкой, имеют гладкую поверхность, которая часто окрашена и может быть отполирована. На разломе при рассмотрении под лупой видно ядро, ограниченное одним или несколькими цельными слоями различной структуры.

Диспергированные таблетки – это таблетки без оболочки или таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Перед применением их диспергируют в воде до образования гомогенной суспензии.

**Номенклатура таблеток для внутреннего применения, производимые предприятием ООО "Рубикон":**

1) Таблетки, покрытые оболочкой:

- Моксодин;

- Энтеросепт;

- Ибуфлекс 400;

- Гепсил-Рн;

- Сонекс;

2) Таблетки без оболочки:

- Венолекс;

- Магнетаб;

- Меласон;

- Орнимед;

- Нимефаст;

3) Таблетки для рассасывания:

- Шалфей;

- Лорсепт;

- Ангисептин;

4) Таблетки диспергируемые:

- Ультрасмектин.

**Испытания в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь:**

* однородность содержания;
* прочность таблеток на сжатие;
* прочность таблеток без оболочки на истирание;
* однородность массы для единицы дозированного лекарсвтенного средства;
* однородность дозированных единиц;
* тест на растворение;

Процесс производства на участке твердых ЛФ включает в себя:

* получение таблеточной массы;
* таблетирование;
* покрыетие функциональной или косметической оболочкой;
* укладку и первичную упаковку, маркировку и вторичную упаковку.

**Технологическая схема производства таблеток прямым прессованием**

**ВР 1. Подготовка помещения, оборудования, персонала, воздуха (Кт, Кх, Кмб)**

ВР1.1. Подготовка помещения

ВР1.2. Подготовка оборудования

ВР1.3. Подготовка персонала

ВР1.4. Подготовка воздуха

**ВР 2. Подготовка фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и контейнеров (Кт, Кх, Кмб)**

ВР 2.1. Отвешивание

ВР 2.2. Измельчение

ВР 2.3. Просеивание

**ТП 1. Получение массы для таблетирования (Кт)**

ТП 1.1. Смешивание

ТП 1.2. Опудривание

**ТП 2. Таблетирование и обеспыливание (Кт)**

ТП 2.1. Таблетирование

ТП 2.2. Обеспыливание

**ТП 3. Стандартизация (Кт, Кх, Кмб)**

**УМО1.Упаковка, маркировка, отгрузка (Кт, Кх, Кмб)**

УМО 1.1. Упаковка в первичный контейнер

УМО 1.2. Упаковка в вторичный контейнер

УМО 1.3. Маркировка

УМО 1.4. Упаковка в групповой контейнер

УМО 1.5. Отгрузка на склад

В приложении 8 приведена краткая схема производства таблеток, покрытых оболочкой, «Сонекс».

Таблеточный пресс, используемый на предприятии, позволяет производить в час до 180 тыс таблеток правильной формы или сложной геометрии, отбраковывая продукцию по техническим характеристикам, выходящую за пределы спецификации.

Для изготовления таблеточных масс используются грануляторы кипящего слоя, а также установки с высоким усилием сдвига. Таблетирование осуществляется на таблеточном прессе высокой производительности. Для нанесения функциональных и косметических оболочек используется коатер.

Системы загрузки оборудования, перенос продукта на последующие стадии осуществляется безпыльным способом, для предотвращения перекрестной контаминации.

Первичная и вторичная упаковка осуществляется на автоматических линиях (блистерные, картонирующие и этикетировочные машины).

**Мягкие лекарственные формы**

Суппозитории – твёрдые однодозовые лекарственные средства, которые содержат одно или более действующих веществ, диспергированных или растворённых в подходящей основе, которая растворяется или плавится при температуре тела. Форма, объём и консистенция должны соответствовать применению.

В состав суппозиториев, если необходимо, могут входить вспомогательные вещества (разбавители, адсорбенты, ПАВ, смазывающие вещества, антимикробные консерванты, красители, разрешённые к медицинскому применению).

**Классификация суппозиториев по способу применения**:

* ректальные;
* вагинальные.

Преимущества ректального способа введения ЛС:

* поступление ЛС непосредственно в кровоток, минуя инактивирующее действие пищеварительных соков и печени;
* высокая скорость всасывания многих ЛС;
* уменьшение или исчезновение побочного действия ЛС, в том числе снижение степени и частоты развития аллергических реакций;
* независимость эффекта от заполнения пищеварительного тракта;
* возможность введения ЛС, имеющих неприятные органолептические свойства;
* простота и безболезненность введения, возможность использования в бессознательном состоянии.

Недостатки ректального способа введения ЛС:

* затруднения при использовании в условиях жаркого климата суппозиториев на жировой основе;
* неэстетичность применения;
* возможное преждевременное удаление (дефекация, подтекание).

**Номенклатура выпускаемые суппозиториев:**

1) суппозитории вагинальные:

- Румизол лайт;

- Лактриол;

- Натацин;

- Пантесепт;

- Сертазол;

- Гексосепт-Рн;

- Руферон- Рн;

- Румизол;

- Микозол-Рн;

- Рувидон.

2) суппозитории ректальные:

- Лаксимед;

- Ибуфлекс детский.

На фармацевтическом предприятии «Рубикон» суппозитории получают методом выливания расплавленной массы в формы.

**Технологическая схема производства суппозиториев методом выливания (на примере суппозиториев «Рувидон»)**

Весь технологический процесс проходит в помещениях класса чистоты D.

**ВР 1. Подготовка помещений, оборудования, персонала, воздуха (Кт, Кх, Кмб)**

ВР 1.1. Подготовка помещений

ВР 1.2. Подготовка оборудования

ВР 1.3. Подготовка персонала

ВР 1.4.Подготовка воздуха

**ВР 2. Подготовка фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ (Кт, Кх, Кмб)**

ВР 2.1. Отвешивание повидон-йода

ВР 2.2. Измельчение повидон-йода

ВР 2.3. Отвешивание макрогола-1000

ВР 2.4. Расплавление макрогола-1000

ВР 2.5. Фильтрование расплавленной основы

**ТП 1. Получение суппозиториев (Кт)**

ТП 1.1. Введение повидон-йода в основу (макрогол-1000)

ТП 1.2. Формование суппозиториев

**ТП 2. Стандартизация (Кт, Кх, Кмб)**

**УМО 1. Упаковка, маркировка, отгрузка на склад (Кт, Кх, Кмб)**

УМО 1.1. Упаковка в первичный контейнер

УМО 1.2. Упаковка во вторичный контейнер

УМО 1.3. Упаковка в групповой контейнер

УМО 1.4. Отгрузка на склад

В приложении 9 приведена краткая схема производства вагинальных суппозиторий "Рувидон".

На фармацевтическом предприятии «Рубикон» существует новейшая суппозиторная линия (производство Италия), состоящая из трёх узлов:

· узел дозирования;

· узел формирования и охлаждения суппозиториев;

· узел запайки, клеймения и нарезки.

Благодаря одновременной работе 6 дозирующих игл мощность линии достигает 12000 суппозиториев в час.

**Испытания для суппозиториев:**

* распадаемость суппозиториев – позволяет определить, размягчаются или распадаются ректальные или вагинальные суппозитории в пределах установленного времени (испытывают 3 суппозитория или пессария);
* определение времени деформации липофильных суппозиториев - позволяет определить при заданных условиях время, необходимое для деформации суппозиториев с момента помещения в воду до момента, когда ЛС не оказывает сопротивления определённому приложенному весу;
* устойчивость суппозиториев и пессариев к разрушению - предназначено для определения устойчивости суппозиториев и пессариев к разрушению при заданных условиях путём измерения массы, необходимой для их разрушения раздавливанием;
* однородность дозированных единиц;
* однородность содержания;
* однородность массы.

Для изготовления растворов и суппозиториев используются реакторные установки оснащенные устройствами для перемешивания (якорные, магнитные), а также гомогенизаторами (в зависимости от назначения оборудования). Реакторы имеют возможность нагрева и охлаждения и способны работать как с избыточным, так и отрицательным давлением. Что дает широкие возможности при использовании различных технологий производства лекарственных средств.

**Отдел контроля качеств**

Микробиологический и физико-химический контроль осуществляется на современном оборудовании мировых производителей. Микробиологическая лаборатория работает с культурами клеток, монобиологическими препаратами, проводит исследования противовирусной активности ЛС. Тест на микробиологическую обсемененность проходит каждая серия выпускаемого ЛС.

Готовая продукция, прошедшая все стадии производства и помещенная во вторичную упаковку, контролируется согласно нормативам, утверждающим схему отбора образцов . Климатические камеры позволяют проводит долгосрочные и ускоренные испытания стабильности, устанавливать и подтверждать срок годности ЛС. В течение всего срока годности хранятся активные образцы каждой серии. Благодаря этому возможно проведение полного испытания продукции по всем показателям нормативной документации.

**Производство назальных капель**

Назальные лекарственные средства – жидкие, мягкие или твёрдые лекарственные средства, предназначенные для введения в носовую полость с целью получения системного или местного действия. Они содержат одно или более действующих веществ. Назальные лекарственные средства не должны оказывать раздражающего и другого неблагоприятного воздействия на слизистую носа и ее волоски.

Водные назальные лекарственные средства обычно изотоничны и могут содержать вспомогательные вещества, например, для обеспечения вязкости, создания или стабилизации pH, повышения растворимости действующего вещества или обеспечения стабильности лекарственного средства.

Назальные лекарственные средства выпускают в контейнерах, содержащих одну или несколько доз лекарственного средства, снабженных, если необходимо, приспособлением, которое обеспечивает удобство применения и предотвращает загрязнение. Если нет других указаний в частной статье, водные назальные лекарственные средства в многодозовых контейнерах содержат подходящий антимикробный консервант в необходимой концентрации, за исключением лекарственных средств, обладающих достаточным антимикробным действием.

**Назальные лекарственные средства можно классифицировать как:**

- назальные капли и жидкие назальные спреи, аэрозоли;

- назальные порошки;

- назальные мягкие лекарственные средства;

- назальные промывки;

- назальные палочки.

Назальные капли и жидкие назальные спреи – растворы, эмульсии или суспензии, предназначенные для инстилляции или распыления в носовую полость. Назальные капли обычно выпускают в многодозовых контейнерах, снабженных подходящей насадкой.

На ООО «Рубикон» производятся капли назальные «Риноцил», 1 мл раствора содержит: фенилэфрин 2,5 мг, диметиндена малеат 0,25 мг. Это комбинированный препарат с сосудосуживающим и противоаллергическим компонентами.

Производство капель осуществляется в цехе нестерильных лекарственных форм. Сырье, материалы проходят процедуру кодирования и автоматически контролируются при поступлении в производство с целью исключения рисков перепутывания. Перед поступлением в производство все сырье и материалы проходят многоступенчатый входной контроль.

Производство оснащено высокотехнологичным, автоматизированным оборудованием ведущих европейских производителей отвечающим требованиям GMP.

Для изготовления растворов используются реакторные установки оснащенные устройствами для перемешивания (якорные, магнитные).

Реакторы имеют возможность нагрева и охлаждения и способны работать как с избыточным, так и отрицательным давлением. Что дает широкие возможности при использовании различных технологий производства лекарственных средств.

Для упаковки капель во флаконы используется оборудование компании

Marchesini Group, которая в настоящее время является лидером на итальянском и международном рынках. Отличительной чертой компании Marchesini Group является то, что она полностью основывает свое производство в Италии.

Весь технологический процесс проходит в помещениях класса чистоты D.

**Испытания назальных капель:**

- Однородность дозированных единиц

- Однородность содержания

- Однородность массы

- Однородность дозирования капель

В качестве примера ветеринарной продукции, выпускаемой ООО «Рубикон», можно привести раствор для инъекций «Рубиферан». Технологическая схема производства представлена в приложении 10.

**Индивидуальное задание:**

Утилизация и уничтожение некачественных ЛС и ЛС с истёкшим сроком годности (суппозитории «Руферон», «Ибуфлекс», «Лактриол»).

Подпись руководителя на рабочем месте \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_В.И.Фадеев

**День 9**

**Содержание выполненных работ:**

Ознакомление с организацией производственного процесса готовых лекарственных средств: растворы для парентерального применения (для инъекций и инфузий).

Лекарственные средства для парентерального применения – это стерильные лекарственные средства, предназначенные для введения путем инъекций, инфузий или имплантации в организм человека.

На предприятии ООО «Рубикон» производятся следующие ЛС:

* Гемастад-РН (раствор для внутривенного введения).

Состав на 1 ампулу:

Транексамовой кислоты 50 мг

Воды для инъекций до 1 мл.

* Паралгин (раствор для инфузий)

Состав на 1 флакон:

Парацетамола 200 мг

Воды для инъекций до 20 мл.

Также на предприятии несколько ЛС находятся на стадии регистрации (например, L-орнитин-аспартат, торговое наименование – Гепта-РН).

ТКП 030-2017 (33050) Надлежащая производственная практика регламентирует организацию производства стерильной продукции.

К производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. Стерильную продукцию производят в чистых зонах, доступ в которые персонала и поступление оборудования, исходных и упаковочных материалов осуществляется через воздушные шлюзы. В чистых помещениях поддерживается уровень чистоты, отвечающий соответствующему стандарту чистоты, в них подают воздух, который прошёл через фильтры соответствующей эффективности.

Чистые помещения (зоны) при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на 4 класса:

1) класс A – локальное помещение (зона) для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, например, помещения (зоны) наполнения, укупорки, помещения (зоны), где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях. Такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на рабочем месте. Системы ламинарного потока воздуха обеспечивают равномерную скорость воздуха в диапазоне 0,36 – 0,54 м/с в рабочей зоне открытого чистого помещения.

2) класс B – помещение (зона), непосредственно окружающее зону класса A, предназначенную для асептического приготовления и наполнения;

3) классы C и D – чистые помещения (зоны) для выполнения менее критичных стадий производства стерильной продукции.

Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукции и наполнению осуществляют в отдельных зонах внутри чистого помещения класса A и C. Приготовленный раствор подвергают стерилизующей фильтрации. Продукцию подвергают финишной стерилизации (в первичной упаковке).

*Требования к персоналу:*

В чистых помещениях допускается нахождение только минимально необходимого количества персонала. Весь персонал (в том числе персонал, занятый очисткой и техническим обслуживанием), работающий в чистых помещениях, проходит регулярное обучение по вопросам надлежащего производства стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Необходимо выполнять требования к личной гигиене и чистоте. Персонал, занятый в производстве стерильных лекарственных средств, проинструктирован о том, что он обязан сообщать о любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения аномального количества или видов контаминантов. При возникновении таких обстоятельств необходимы периодические медицинские осмотры сотрудников. Действия, которые необходимо предпринять в отношении персонала, который может стать источником микробной контаминации, должны определяться специально назначенным компетентным лицом.

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

Переодеваться необходимо в соответствии с инструкциями, принятыми в форме письменного документа и разработанными так, чтобы свести к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах или внесения контаминантов в чистые зоны.

Одежда и её качество соответствуют технологическому процессу и классу рабочей зоны. Её нужно носить так, чтобы обеспечить защиту продукции от контаминации.

Для работы в чистых помещениях класса D волосы, борода и усы персонала должны быть закрыты, следует носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Для работы в чистых помещениях класса С волосы, борода и усы должны быть закрыты, следует носить комбинезон или брючный костюм, плотно облегающий запястья и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От одежды и обуви практически не должны отделяться волокна или частицы. Для работы в чистых помещениях классов А или В головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы и должен быть вставлен в воротник костюма, на лице следует носить маску для предотвращения распространения капелек, а также следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованную или продезинфицированную обувь. Нижние края штанин должны быть заправлены внутрь обуви, а рукава одежды – в перчатки. Защитная одежда не выделяет волокон и задерживает частицы, отделяющиеся от тела.

*Требования к помещениям:*

В чистых зонах все открытые поверхности гладкие, непроницаемые и неповреждённые (для сведения к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов), позволяют многократно применять моющие и дезинфицирующие средства.

Двери сконструированы без углублений, недоступных для очистки.

Монтаж трубопроводов, воздуховодов и другого оборудования выполнен так, чтобы не было углублений и незакрытых отверстий, а также отсутствовали поверхности, не доступные для очистки.

Помещения для переодевания сконструированы как воздушные шлюзы и используются для обеспечения физического разделения разных этапов смены одежды и сведения к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они эффективно обдуваются отфильтрованным воздухом. Зона перед выходом из помещения для переодевания в оснащённом состоянии имеет тот же класс чистоты, что и помещение, в которое она ведет. Обе двери воздушного шлюза не могут быть открыты одновременно. Для предотвращения одновременного открывания более одной двери работает блокировочная система, система визуального и звукового предупреждения.

Подача отфильтрованного воздуха поддерживает положительный перепад давления относительно производственных зон с более низким классом при всех рабочих условиях. Смежные помещения с разными классами чистоты имеют разницу в давлении 10 – 15 Па.

Разница в давлении между двумя помещениями является критичной, между ними установлены датчики перепада давления.

*Требования к оборудованию:*

Оборудование, места соединения и зоны обслуживания спроектированы и установлены таким образом, чтобы работы с оборудованием, его техническое обслуживание и ремонт проводились снаружи чистого помещения. Стерилизация (при необходимости) проводится после максимально полной сборки оборудования.

Воду для инъекций производят, хранят и распределяют таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, за счет её постоянной циркуляции при температуре выше 70°С.

Вода для инъекций — вода, используемая в качестве растворителя при изготовлении лекарственных средств для парентерального применения. Воду для инъекций производят из воды питьевой или воды очищенной методом дистилляции. Оборудование обеспечено эффективным приспособлением дляпредотвращения захвата капель. Необходимо надлежащее содержание и техническое обслуживание оборудования. Первую порцию воды, полученную в начале работы, отбрасывают, затем дистиллят собирают. Во время производства и дальнейшего хранения контролируют и отслеживают суммарное количество жизнеспособных аэробов. Контроль качества: испытания на кислотность и щёлочность, удельную электропроводность, содержание нитратов, алюминия, восстанавливающих веществ, хлоридов, сульфатов, кальция и магния, солей аммония; остаток после выпаривания; механические включения: невидимые частицы; стерильность; бактериальные эндотоксины; пирогенность.

Такое оборудование, как стерилизаторы, системы обработки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы обработки, получения, хранения и распределения воды, подлежат валидации и плановому техническому обслуживанию. На его повторное введение в эксплуатацию выдаётся разрешение.

**Технологическая схема производства раствора в ампулах**

**ВР 1. Подготовка помещений, оборудования, персонала, воздуха (Кт, Кх, Кмб)**

ВР 1.1. Подготовка помещений.

ВР 1.2. Подготовка оборудования.

ВР 1.3. Подготовка персонала.

ВР 1.4. Подготовка воздуха.

**ВР 2. Подготовка фармацевтических субстанций и вспомогательных материалов** **(Кт, Кх, Кмб)**

ВР 2.1. Отвешивание фармацевтических субстанций,

ВР 2.2. Получение воды для инъекций.

ВР 2.3. Подготовка фильтров и фильтровальных материалов к работе.

ВР 2.4. Подготовка вспомогательных веществ.

**ТП 1. Приготовление и фильтрация раствора (Кт, Кх)**

ТП 1.1. Растворение действующих веществ (изотонирование, стабилизация, введение вспомогательных веществ).

ТП 1.2. Фильтрование раствора.

**ТП 2. Ампулирование раствора (Кт, Кх)**

ТП 2.1. Резка ампул.

ТП 2.2. Укладка ампул в кассеты.

ТП 2.3. Мойка, сушка ампул.

ТП 2.4. Наполнение и запайка ампул.

**ТП 3. Стерилизация (Кт, Кх, Кмб)**

ТП 3.1. Стерилизация ампул.

ТП 3.2. Проверка на герметичность.

**ТП 4. Просмотр ампул (Кт)**

**УМО 1. Маркирование и упаковывание ампул (Кт, Кх, Кмб)**

УМО 1.1. Маркирование ампул.

УМО 1.2. Упаковывание ампул.

Мойка ампул: наружная мойка осуществляется душированием горячей фильтрованной водой, внутренняя мойка осуществляется шприцевым, вакуумным и пароконденсационным (не используется на предприятии) способами. Метод наполнения ампул соответствует способу их мойки.

Для изготовления растворов используются реакторные установки, оснащённые устройствами для перемешивания (якорные, магнитные). Первичная и вторичная упаковка осуществляется на автоматических линиях.

Стерилизующую фильтрацию осуществляют с использованием мембранных фильтров. Мембранные фильтры имеют номинальный размер 0,22 мкм, толщину 0,3 мм; ситовый механизм задержания, определяется размером пор материалов. Мембранные фильтры изготавливают из природных полимеров эфиры целлюлозы, например целлюлозы ацетат, из синтетических полимеров - поливенилдендифторид, политетрофторэтилен.

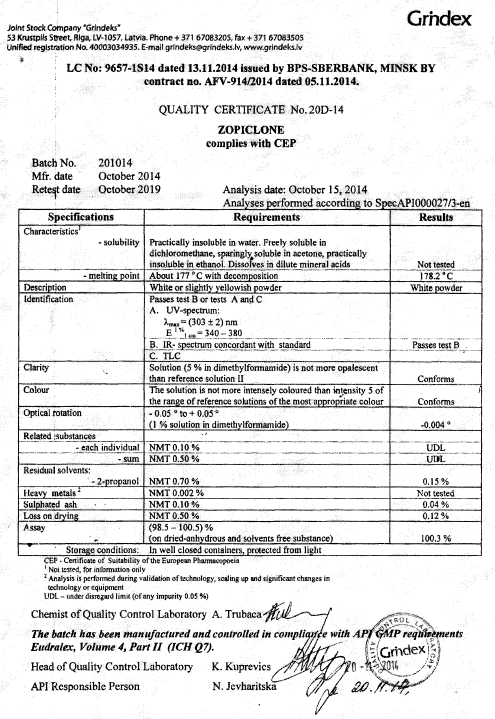
Стерилизация бывает: химическая, термическая, радиационная. К стерилизации также относят стерилизующую фильтрацию. На предприятии используют термический способ. Термическая стерилизация:

- паровая (насыщенным водяным паром при избыточном давлении - 0,11 МПа при 120°С или 0,2 МПа при 132°С) в паровом стерилизаторе;

- сухожаровая стерилизация (сухим горячим воздухом при температуре 160, 180, 200°С, используется чаще всего).

Производство оснащено высокотехнологичным, автоматизированным оборудованием ведущих европейских производителей (Bosch, Fette, Marchesini, Sarong), отвечающим требованиям GMP.

Подпись руководителя на рабочем месте \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_В.И.Фадеев

**Приложение 5**

**Приложение 6**