Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Кафедра фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

Утверждено на заседании кафедры

фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

протокол № \_\_ от \_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_ г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ОБУЧАЮЩИМСЯ

для лабораторного занятия

по промышленной технологии лекарственных средств

специальности 1 -79 01 08 «Фармация»

4 курс, фармацевтический факультет

дневная форма получения высшего образования

**Тема занятия:** Составление технологической документации на производство таблеток.

**Продолжительность:** 4 часа

Составители:

О.М. Хишова, заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор

Витебск, 2024 г.

**Мотивационная характеристика необходимости изучения темы**

**Цели и задачи занятия:**

**Обучающие цели:**

1. Закрепить знания и умения по технологии получения таблеток.

1. Изучить принципы составления технологической документации на производство таблеток.

**Развивающие цели:** Формирование у студентов внимательности, наблюдательности при рассмотрении вопросов занятия и при отработке практических навыков.

**Воспитательные цели**: Формирование у студентов ответственности за порученное дело, аккуратности в выполнение практической части занятия, исполнительности, добросовестности, понимания значимости профессии.

В ходе изучения темы учебного занятия обучающийся должен

**изучить:**

основные понятия: определение технологический регламент производства; надлежащая производственная практика, материальный баланс, расходный коэффициент, расходная пропись;

вопросы промышленного производства таблеток прямым прессованием, формованием, лиофилизацией, с применением различных способов гранулирования;

технологическое оборудование, применяемое для производства таблеток прямым прессованием, формованием, лиофилизацией, с применением различных способов гранулирования.

**научиться:**

составлять различные разделы технологических (лабораторного) регламентов.

**отработать:**

навыки составления технологических схем производства таблеток прямым прессованием, формованием, лиофилизацией, с применением различных способов гранулирования.

**Практические навыки, формируемые при проведении занятия, в том числе с использованием симуляционных технологий обучения:**

1. Практический навык: составление материального баланса и технологических схем производства таблеток с применением влажного гранулирования продавливанием.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на характеристику технологических регламентов производства, надлежащая производственная практика и ее основные разделы, способы производства таблеток (прямое прессование, формование, лиофилизация, с применением гранулирования), организацию производства таблеток на фармацевтических предприятиях, а также испытания для таблеток в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь, которые необходимо контролировать при их производстве.

**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 – 2017 (33050)).

Организация и функционирование соответствующей системы качества и надлежащее производство ЛС 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.

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.

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Характеристика и классификация таблеток.
2. Теоретические основы таблетирования.
3. Технологические и физико-химические свойства порошков лекарственных средств и принципы выбора технологической схемы производства таблеток.
4. Вспомогательные вещества, их характеристика и использование в производстве таблеток.
5. Стадии производства таблеток.
6. Покрытие таблеток оболочками.
7. Испытания для таблеток в соответствии с ГФ РБ.
8. Фасовка и упаковка таблеток.
9. Контроль качества и фармацевтический анализ таблеток.

Практическая часть

1. Составить технологическую схему производства таблеток.
2. Описать технологический процесс производства таблеток.
3. Составить материальный баланс с учетом потерь на отдельных стадиях и операциях производства соответствующих таблеток.

Студент получает индивидуальное задание на производство таблеток. Представляет технологическую схему, описывает технологический процесс и делает расчеты материального баланса.

**1. АППАРАТУРНАЯ СХЕМА ПРОИЗВОДСТВА И**

**СПЕЦИФИКАЦИЯ ОБОРУДОВАНИЯ**

**Ведомость спецификаций оборудования**

Таблица 1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Наименование** | **Коли-****чест-****во** | **Материал****рабочей части****оборудования** | **Характеристика аппаратов и оборудования** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** |
| 1. | Минипресс «Rimek» | 1 | Сталь пищевая нержавеющая | Производительность мах:20000 таблеток/часГабаритные размеры:650х430х1000ммМощность: 3 кВт/чДиаметр таблетки:20 мм |
| 2. | Смеситель ВАЭМСМ-165П | 1 | Сталь пищевая нержавеющая | Рабочая емкость-100 лОборот барабана -23 об/минНапряжение 220/380 ВМощность -0,37 кВтГабариты 1390х820х1480 мм |
| 3. | Мельница МУК1-500 | 1 | Сталь пищевая нержавеющая | Производительность-50 кг/часНапряжение – 3 фазыМощность -4 кВтМасса -130 кгГабариты 827х565х1420мм |
| 4. | Гранулятор | 1 | Сталь пищевая нержавеющая | Производительность-25кг/часМощность 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 часовДБ -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 |  |

**2. ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА**

**ВР. 1. Подготовка помещений, оборудования, персонала, воздуха.**

Помещения производства таблеток кислоты аскорбиновой по классу чистоты относятся к категории D.

Стандарт 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.

Приготовление дезрастворов.

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»:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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 |

Требуемые количества ингредиентов смешать 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 течении 1 минуты.

Приготовление спирта этилового.

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

Для приготовления раствора нужной концентрации руководствуются следующей таблицей:

|  |  |
| --- | --- |
| **Состав рабочего р-ра** | **Количество** |
| **Концентрация****перекиси водорода, массовая доля, %** | **Концентрация****моющего средства, массовая доля,%** | **Количество****приготовленного****р-ра, 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 кв.м 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.

**ВР.1.1. Подготовка производственных помещений и оборудования**.

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

Электропроводку во время уборки обесточивают с записью в журнал.

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 ежемесячно. Для обеззараживания пола, наряду с раствором перекиси водорода с моющим средством, используют 2% раствора 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.

После каждой смены в производственных помещениях включают бактерицидные лампы не менее чем на 30 минут.

**ВР.1.2. Подготовка воздуха производственных помещений**.

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.

**ВР.1.3. Подготовка персонала к работе.**

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 около ногтевые пространства. После мытья рук 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 течении 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 фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.**

**ВР. 2.1. Отвешивание фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.**

Сырье со склада, погруженное на тележку, подают в «Помещение отвешивания компонентов».

**ВР. 2.2. Измельчение и просеивание фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ.**

Измельчение сахара, глюкозы и аскорбиновой кислоты. Перед началом работы проверяют наличие и исправность защитного заземления и работу мельницы кулачковой на холостом ходу.

Закрепить на нижнем патрубке мельницы полиэтиленовый мешок при помощи ремня. Установить полиэтиленовый мешок в пластиковую ванночку. Нажать кнопку «Пуск» на мельнице и дождаться, когда мешок наполнится воздухом. Выключить мельницу нажатием кнопки «Стоп». Заполнить загрузочный бункер мельницы измельчаемым сырьем (сахар, в количестве 31,81 кг, 12,84 кг глюкозы, 0,46 кг аскорбиновой кислоты). Нажать кнопку «Пуск», дождаться, когда мельница наберет максимальные обороты – звук ее работы станет ровным. Медленно поднять вверх до упора заслонку загрузочного бункера. По мере освобождения бункера загрузить в него измельчаемое сырье, не допуская полного опустошения бункера. При заполнении приемного мешка на ¾, остановить размол нажатием кнопки «Стоп». Поменять приемный мешок на другой, продолжить размол.

Измельченное сырье просеивают чрез сито №30 в пластиковую ванночку и собирают в полиэтиленовый мешок.

Измельчение стеариновой кислоты. Стеариновую кислоту (или стеарат кальция) в количестве 0,51 кг измельчают в бытовой кофемолке и просеивают через сито №29.

**ВР. 2.3. Приготовление сахарного сиропа.**

Заполнить кастрюлю водой очищенной в количестве 2,72 л. Поставить кастрюлю с водой на электроплитку, включить нагрев. Когда температура воды достигнет 50-700С засыпать 4,67кг сахара. Периодически помешивая металлической ложкой, довести сироп до кипения. Снять кастрюлю с электроплитки, выключить электроплитку. Остудить сахарный сироп до температуры 30-400 С. Отключить электроплитку от электрической сети.

После охлаждения в сахарный сироп вносят 0,0052 кг вкусоароматической добавки и перемешивают.

**ТП. 1. Приготовление таблеточной массы.**

**ТП. 1.1. Смешивание компонентов и увлажнение.**

Смешивание массы проводят в смесителе. Перед началом работы проверяют наличие и исправность защитного заземления и работу смесителя на холостом ходу.

Исходные компоненты смеси: измельченные сахар, глюкозу, аскорбиновую кислоту и 0,535 кг крахмала загружают в смеситель и включают его. Время смешивания в смесителе 50-60 минут, после чего процесс останавливают.

Для увлажнения массы используют сахарный сироп. Остывший сахарный сироп добавляют через открытый загрузочный люк смесителя в массу и перемешивают при закрытой крышке в течение 15-20 минут. Останавливают смешивание и перемешивают массу с помощью совка, тщательно отделяя ее от стенок смесителя. Опять включают смешивание на 15-20 минут и еще раз перемешивают массу при помощи совка, тщательно отделяя ее от стенок.

**ТП. 1.2. Влажное гранулирование.**

Гранулирование массы производится продавливанием двумя способами: ручным и механическим.

Ручное гранулирование. Устанавливают сито с диаметром ячейки 3 мм на пластиковую ванночку. Насыпают на него 1-1,5 кг массы из смесителя. Протирают массу через сито. Раскладывают програнулированную массу (гранулят) на противни, распределяя ее по поверхности равномерным слоем в количестве 1-2 кг (на малые противни) и 3-5 кг (на большие противни). Противни устанавливают на стеллажах для сушки. В сушилке включенные тепловентиляторы направляют на стеллаж для сушки гранулята.

Механическое гранулирование. Установить и натянуть сито в грануляторе. Включить гранулятор в розетку – на пульте управления должна загореться красная лампочка «Сеть». «РЕГУЛЯТОР ОБОРОТОВ» установить в крайнее левое положение – минимальная скорость. Убедиться, что красная кнопка «СТОП» разблокирована. Нажать зеленую кнопку «ВКЛ».

Медленно вращая «РЕГУЛЯТОР ОБОРОТОВ», запустить гранулятор в работу, поднять скорость до средней, затем уменьшить до минимальной и нажать кнопку «СТОП».

Установить под выгрузным отверстием пластиковую ванночку для гранулята. Заполнить приемный бункер при помощи пластикового совка увлажненной массой. Нажать кнопку «ВКЛ» и «РЕГУЛЯТОРОМ ОБОРОТОВ» установить нужную величину оборотов контролируя ее по электронному табло (рекомендуемая величина 330-370 об/мин). По мере высвобождения приемного бункера досыпать в него массу. После окончания работы остановить гранулятор кнопкой «СТОП» после того, как вся масса выйдет из загрузочного бункера.

Получаемый гранулят раскладывают на противень, распределяя ее по поверхности равномерным слоем в количестве 1-2 кг (на малые противни) и 3-5 кг (на большие противни).

**ТП. 1.3 Сушка гранулята.**

Противни с гранулятом устанавливают на стеллаж-накопитель для просушивания. Сушка длится 6-8 часов при температуре 30-360С и относительной влажности в помещении 30-50%. Перемешивание гранулята осуществляется через каждые 30 минут. Конечная влажность гранулята должна быть не более 1,5-2,5%.

**ТП. 1.4. Сухое гранулирование и опудривание гранулята.**

Высушенный гранулят протирают через сито с диаметром ячейки 2 мм. Просеянные гранулы загружают в смеситель и посыпают измельченной стеариновой кислотой или стеаратом кальция с крахмалом в количестве 0,535 кг. Затем массу смешивают в смесителе в течение 30-40 минут. Опудренный гранулят из смесителя выгружают в полиэтиленовые мешки, вставленные в пластиковые емкости с крышками, взвешивают и подают в «Помещение таблетирования»

**ТП. 2. Таблетирование и обеспыливание.**

**ТП. 2.1. Таблетирование.**

Таблетки аскорбиновой кислоты получают путем прессования таблеточной массы, используя при этом таблеточный пресс.

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

Таблеточную массу засыпают в загрузочный бункер таблеточного пресса и делают пробный пуск. Затем засыпают таблеточную массу в загрузочную воронку таблеточного пресса совком из пищевой пластмассы. Включают мини-пресс включателем, затем нажимают кнопку «Пуск», проверяют работу установки, чтобы средняя масса таблеток составляла 3,0 ± 0,15г. Первые 15-20 таблеток могут быть промасленными. Они отбрасываются как брак, не подлежащий технологической переработке. Загрузка бункера производится по мере необходимости.

Однородность массы таблеток и прочность на сжатие проверяются через каждые 15-20 минут. Полученные таблетки собирают в полиэтиленовый мешок, установленный в пластиковый бачок с крышкой. На емкость наклеивают этикетку с указанием наименования ЛС, массы таблеток в емкости, номер серии, дату приготовления, фамилию оператора таблеточной машины.

Контролер 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. 2.2. Обеспыливание.**

Полученные таблетки обеспыливают.

**УМО. 1. Упаковка таблеток. Маркировка. Отгрузка.**

**УМО. 1.1 Упаковка таблеток в первичный контейнер.**

Таблетки кислоты аскорбиновой упаковывают вручную по 10 штук в прокладку из парафинированной бумаги ОДП-25, затем заклеивают в этикетку из бумаги основы парафинированной ОДПЭГ-25.

На этикетке указывают страну, наименование и адрес предприятия-изготовителя, его товарный знак, название ЛС 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.

**УМО. 1,2. Групповая упаковка**

Упаковки по 10 штук заворачивают в групповую упаковку и складывают в ящики из гофрированного картона по 32 упаковки. Ящик заклеивают с двух сторон липкой лентой и наклеивают групповую этикетку.

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

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96

**3. Материальный баланс**

|  |  |
| --- | --- |
| **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:** | 31,8112,840,46**45,1** | **Конечный продукт**Измельченная массаПотери**Итого:** | 43,31,8**45,1** |
| ТП 1.3. Приготовление сахарного сиропа |
| 1. Сахар
2. Вода для приготовления сиропа
3. ВАД

**Итого:** | 4,672,720,0052**7,395** | 1. Сахарный сироп

Потери**Итого:** | 7,390,005**7,395** |
| **ТП 2. Подготовка таблетмассы** |
| 1. Измельченная масса
2. Сахарный сироп
3. Крахмал
4. Стеариновая кислота
5. Таблеточная масса (из нестандартных таблеток)

**Итого:** | 43,37,391,070,512,4**54,67** | 1. Таблеточная масса**Потери:**потери массыунос влаги**Итого:**  | 51,111,162,4**54,67** |
| **ТП 3. Таблетирование** |
| 1. Таблеточная масса**Итого:** | 51,11**51,11** | 1. Таблетки кислоты аскорбиновой**Потери:**потери массыунос влаги**Итого:** | 50,540,060,51**51,11** |
| **УМО 1. Фасовка, упаковка** |
| 1. Таблетки аскорбиновой кислоты**Итого:** | 50,54**50,54** | **1. Таблетки аскорбиновой кислоты упакованные**Потери:На анализ ПТЛПри упаковкеОтходыНестандартные таблетки**Итого:** | **48,0**0,060,082,4**50,54** |

**Задания и вопросы для контроля усвоения темы**

1. Дать определение таблеткам, надлежащей производственной практике, технологическому регламенту производства.
2. Требования к помещениям, оборудованию, персоналу, воздуху в соответствии с надлежащей производственной практикой.
3. Подготовка помещений, оборудования, персонала, воздуха к работе при производстве таблеток.
4. Перечислить основные технологические стадии производства таблеток с применением влажного гранулирования и прямого прессования с указанием видов контроля на каждой технологической стадии.
5. Перечислить способы осуществления влажного гранулирования.
6. Подготовка фармацевтических субстанций для влажного гранулирования.
7. Перечислить особенности конструкции таблеточных машин.
8. Перечислить испытания для таблеток в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь и интерпретация их результатов.

**Литература**

**Основная:**

* + - 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. –1220с.
			2. Государственная фармакопея Республики Беларусь в 2 т. Т.2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368с.
			3. Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств / В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 567с.
			4. ТКП 030 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 216с.
			5. Хишова, О.М. Руководство для выполнения курсовых работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск: ВГМУ, 2016. – 128с.
			6. Хишова, О. М. Руководство для выполнения лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск, ВГМУ, 2020. – 314с.
			7. Хишова, О. М. Практическое руководство по выполнению лабораторных работ по фармацевтической технологии промышленного производства лекарственных средств для студентов 5 курса заочного отделения / О. М. Хишова – Витебск, 2012. – 182с.
			8. Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

**Дополнительная:**

* + - 1. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
			2. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
			3. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472с.

Зав. кафедрой фармацевтических технологий

с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова