

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»
Институт химии и инженерной экологии
Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

Г.И. Остапенко

(И.О. Фамилия)

« _____ » _____ 2017г.

ЗАДАНИЕ

на выполнение бакалаврской работы

Студенту: Кирилину Максиму Сергеевичу

1. Тема: Усовершенствование технологической схемы аналитического контроля качества на предприятии ООО «Озон»

2. Срок сдачи студентом готовой работы: 28.06.2017

3. Исходные данные к работе: методика аналитического контроля концентрации препарата «Никотиновая кислота» с помощью УФ-спектрофотометра, объем полупродукта 150 л., температура процесса 30 °С

4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке вопросов). Введение. Теоретическая часть. Технологическая часть – анализ технологической схемы ПСЛС на предприятии ООО «Озон». Экспериментальная часть – сравнение результатов двух методик. Расчетная часть – составление материального и теплового балансов, подбор и расчет реактора с мешалкой, Расчет экономической эффективности. Заключение. Список использованной литературы

5. Перечень графического материала и иллюстрационного материала (ориентировочный):

Принципиальная технологическая схема и схема аналитического контроля качества участка производства стерильных лекарственных средств; технологическая схема получения полупродукта; предлагаемая технологическая схема получения полупродукта «Никотиновая кислота»; чертеж реактора с мешалкой ; результаты эффективности предложенного метода

6. Дата выдачи задания на выполнение бакалаврской работы: 13.02.2017г.

Заказчик: начальник контрольной лаборатории ООО«Озон»

_____ (Инюшева А.С.)
(подпись, дата)

Руководитель _____ (Пономарева Н.Н.)
(подпись, дата)

Задание принял к исполнению _____ (Кирилин М.С.)
(подпись, дата)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и инженерной экологии
Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой

_____ Г.И. Остапенко
(подпись) (И.О. Фамилия)

« _____ » _____ 2017г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН
бакалаврской работы

Студента: Кирилина Максима Сергеевича
по теме: Усовершенствование технологической схемы аналитического
контроля качества на предприятии ООО «Озон»

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполне- нии	Подпись руководи- теля
Введение	26.02.2017	26.02.2017		
Теоретическая часть	20.03.2017	20.03.2017		
Технологическая часть	10.04.2017	10.04.2017		
Расчетная часть	10.05.2017	10.05.2017		
Выполнение чертежей:	01.06.2017	01.06.2017		
Выполнение плакатов	03.06.2017	03.06.2017		
Заключение	10.06.2017	10.06.2017		
Предварительная защита	20.06.2017	20.06.2017		
Оформление работы	08-18.06.2017	08-18.06.2017		

Руководитель выпускной
квалификационной
работы
Задание принял к
исполнению

(подпись)

(подпись)

Н.Н.Пономарева

М.С. Кирилин

АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа состоит из пояснительной записки и графической части. Пояснительная записка выполнена на 76 страницах, содержит 13 таблиц, 2 рисунка, Библиография представлена 40 источниками.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО, КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА, СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ, УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТР, ИК-ФУРЬЕ-СПЕКТРОМЕТРИЯ, ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ, РЕАКТОР С МЕШАЛКОЙ

Объектом исследования является действующая методика определения количественного содержания никотиновой кислоты на фармацевтическом предприятии ООО «Озон»

Графическая часть выполнена на 6 листах формата А1 и включает принципиальную технологическую схему участка стерильных лекарственных средств, технологическая схема стадии производства полупродукта, модернизированная технологическая схема стадии производства полупродукта, схема водоподготовки, чертеж реактора с мешалкой, таблица эффективности модернизированного аналитического контроля

Цель работы – усовершенствование технологической схемы аналитического контроля качества производства на предприятии ООО «Озон», а именно, внедрение экспресс-анализа для определения количественного содержания никотиновой кислоты на стадии приготовления полупродукта-раствора.

В процессе работы рассмотрена технологическая схема производства стерильных лекарственных средств, подобран экспресс-метод определения количественного содержания никотиновой кислоты в растворе и доказана его эффективность. В результате сокращения времени аналитического контроля стало возможным производство серий полупродукта меньшего объема; проведен расчет реактора с мешалкой уменьшенного объема; составлена новая технологическая схема; выполнен расчет предполагаемой экономической

прибыли.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
1. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	8
1.1 Состояние российской фармацевтической отрасли.....	8
1.2 Патентный поиск.....	10
1.3 Общие сведения о предприятии ООО «Озон».....	13
1.4 Краткое описание подготовки технологической среды на предприятии«Озон».....	14
1.5 Общие сведения о службе контроля качества на предприятииООО «Озон».....	19
2. ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	22
2.1. Характеристика сырья и готовой продукции.....	22
2.2. Описание технологической схемы ПСЛС.....	26
2.3. Критический анализ.....	52
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	55
3.1. Принципы работы на приборах.....	55
3.2. Проведение анализа на приборе УФ-спектрофотометре	57
3.3. Проведение анализа на приборе ИК-Фурье-спектрометре.....	59
3.4. Сравнение полученных результатов.....	62
4. РАСЧЕТНАЯ ЧАСТЬ.....	64
4.1. Расчет материального и теплового балансов.....	64
4.2. Технологический расчет реактора.....	66
4.3. Расчет экономической эффективности.....	70.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	72
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	73
ПРИЛОЖЕНИЕ	
А. Принципиальная технологическая схема участка ПСЛС	
Б. Аналитическая схема контроля качества производства стерильных лекарственных средств	
В. Технологическая схема стадии приготовления раствора	
Г. Модернизированная технологическая схема стадии приготовления раствора	
Д. Общий вид реактора с мешалкой	
Е. Результаты эффективности предложенного метода аналитического контроля	
Ж. Оригиналы аналитических листов	

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая промышленность сегодня является важным и перспективным направлением развития национальной экономики и здравоохранения. Как наукоемкая и инновационная отрасль она поддерживает и поощряет молодых специалистов, а как источник крупных инвестиций является двигателем российской экономики и источником роста ВВП.

Сегодня в России крупнейшими фармацевтическими предприятиями являются компании: Р-Фарм, Фармстандарт, Байер, Роста, Озон. Их суммарный годовой оборот за 2015 год составил 4 млрд долларов [1]. ООО «Озон» располагается на 5 месте в «ТОП 10: влиятельные производственные фармкомпании» по версии маркетингового агентства полного цикла «BatterseaPowerMarketing» в 2015 году[2].

Фармацевтическая компания «Озон» - один из лидеров отечественного фармацевтического рынка по производству дженериков — аналогов патентованных готовых лекарственных средств (ГЛС) [3]. Производственные объемы компании ежегодно растут. В 2016 году объем выпускаемой продукции составил 250 млн упаковок [2].

Производственные мощности компании сосредоточены в двух корпусах. В 2017 году планируется открытие нового дочернего предприятия «OzonFarm» в свободной экономической зоне города Тольятти. Компания занимается производством, хранением и реализацией лекарственных препаратов, а именно:

- препаратов, содержащих сильнодействующие вещества (капсулы, таблетки непокрытые, таблетки покрытые оболочкой);
- препаратов, содержащих высокотоксичные вещества (гормоны в форме мазей и таблеток, непокрытых оболочкой; цитостатики в форме таблеток, покрытых оболочкой);
- препаратов, не требующих специального выделения в отдельное производство (гель, капли, капсулы, крем, линимент, мазь, паста, порошок,

раствор, сироп, спрей, суспензия, таблетки непокрытые, таблетки покрытые оболочкой, таблетки шипучие, эмульсия).

- стерильных лекарственных средств (растворы для инъекций)[4].

Одной из главных задач, стоящих перед компанией, является увеличение объемов производства при сохранении высокого уровня качества выпускаемой продукции. Проблема заключается в длительности аналитического контроля на каждом этапе производства, что ведет к простоему технологического оборудования. В данной работе была сделана попытка решить данную проблему путем внедрения экспресс-анализа полупродукта при проведении внутривыпускного контроля.

Цель работы – усовершенствование технологической схемы аналитического контроля качества (АКК) при производстве стерильных лекарственных средств (ПСЛС)

Задачи работы:

- провести анализ действующей системы АКК ПСЛС;
- заменить существующую методику контроля качества проб на автоматизированный экспресс-анализ.
- провести анализ эффективности предложенного метода.

1 ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1.1 Состояние российской фармацевтической отрасли

Сегодня российский фармацевтический рынок входит в десять крупнейших фармацевтических рынков мира и представляет собой один из наиболее динамичных и перспективных: по итогам 2012 г. Россия занимает по темпам роста третье место [5]. При этом лидирующим в мире является фармрынок США, где лишь розничный оборот лекарственных средств (ЛС) приносят почти 240 миллиардов долларов, хотя в 2012 году продажи немного снизились, как и во всех европейских странах. Объем отечественного фармацевтического рынка в 2012 г. составил 920 млрд. руб. в пересчете на розницу, что больше показателя предыдущего года почти на 12% [6].

Основные проблемы фармацевтической промышленности России

Сегодня фармацевтическая промышленность России отстает от мировой и имеет множество проблем:

- неспособность удовлетворить потребителя по основным группам лекарственных средств (ЛС);
- зависимость от импортных субстанций;
- большое количество «устаревшей» продукции;
- малое количество инновационных разработок;
- большое количество контрафактной продукции;
- недостаток высококвалифицированных специалистов [7].

Российская фармацевтическая промышленность отличается от мировой преобладанием дженериков, ведь отечественные производители выделяют всего 2% от прибыли на инновационные разработки, тогда как зарубежные - до 15%. Также встречаются препараты, разработанные в 70-80х годах прошлого века, которые уже давно не выпускаются в других странах. Все это и невозможность большинства предприятий работать по стандарту GMP привели к отсутствию экспорта российских ЛС в развитые страны. На

данный момент экспорт осуществляется преимущественно в страны СНГ и то в размере 7% [8].

Наши фармацевтические предприятия почти полностью зависят от ввозимых субстанций – веществ, обладающих фармакологической активностью и предназначенных для производства и изготовления лекарственных препаратов. Производство собственных субстанций катастрофически мало: при ежегодном потреблении около 8 тысяч тонн, в России производится 1,5 тысячи тонн. За прошедшую четверть века производство сократилось в 20 раз [9].

При рентабельности в 17% изношенность производственных фондов составляет 60%, а загруженность предприятий 80%.

Недостаток финансирования ВУЗов и упадок научного фонда привели к дефициту квалифицированных кадров, что отрицательно сказывается на всей фармацевтической отрасли.

Важной проблемой является фальсификация лекарственных средств. В России подделывают более 150 наименований ЛС, причем часто контрафакт поступает из Индии, Китая, Польши и республик бывшего СССР [10].

Поддержка российской фармацевтической отрасли государством

Приоритетным направлением внутригосударственной политики является модернизация фармацевтической отрасли. Для этого в 2009 году была принята «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года». Также введена программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности на период до 2020 года и дальнейшую перспективу [11,12]. После реализации этих программ ожидаются следующие изменения:

- увеличение на 50% отечественной продукции на внутреннем рынке;
- увеличение перечня жизненно необходимых лекарственных средств до 90%;
- разработка и внедрение инновационных препаратов;
- увеличение экспорта;

-увеличение выпуска отечественных субстанций до размеров, способных покрыть спрос на 85%

-модернизация 75 предприятий.

Сейчас, после внедрения программ, что их эффективность очень мала [13]. Как считает Балашов А.И., вначале условия программы могут сказаться перспективно на фармацевтической отрасли, но т.к. инновационные препараты так и не были разработаны, а предприятия не смогли даже приблизиться к импортозамещению субстанций, это сводит все попытки по улучшению фармпромышленности на нет [14],

Современная структура фармацевтической промышленности

В России представлены следующие виды предприятий:

-контрактные предприятия;

-предприятия, соответствующие стандарту GMP [15].

Министерство промышленности и торговли Российской Федерации (Минпромторг) приводит следующие данные (на 28.01.2013): 476 отечественных предприятий имеют лицензию, тогда как в РФ поступают ЛС от 1037 зарубежных предприятий.

Сейчас набирает обороты тенденция объединения российских и иностранных производителей. Она заключается в строительстве «локальных» зарубежных производств на территории РФ. Минпромторгом был разработан и одобрен проект, по которому все ЛС, произведенные на территории РФ с использованием иностранных средств, оборудования и субстанция, являются российской продукцией [16].

Это очень важный шаг для выхода отечественной продукции на мировой рынок.

1.2 Патентный поиск

Для определения технического уровня разрабатываемой темы был проведен патентный поиск. Исследуемая тема индексируется согласно

международной патентной классификации (МПК) по следующим классам: G01N 21/00, G01N 35/00. Целью поиска является подтверждение возможности применения метода ИК-Фурье-спектроскопии для проведения экспресс-анализа и ознакомление с предлагаемыми решениями.

Список изобретений, относящихся к исследуемой теме, представлен в таблице 1.1:

Таблица 1.1 – Патентный поиск по предлагаемому методу анализа (ИК-Фурье-спектроскопии)

Номер документа	Название документа	Патентообладатель	Источник информации
Патент № 2615722 Заявлено 11.01.2016	Способ неинвазивной экспресс-диагностики диабета второго типа методом ИК-спектроскопии	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Пензенский государственный университет" (ФГБОУ ВПО "Пензенский государственный университет")	Интернет
Патент № 2616777 Заявлено 22.03.2017	Система и способ исследований с помощью совместного использования лиэс и ИК-спектроскопии поглощения	ФОСС Аналитикал А/С (DK)	Интернет
Патент № 2611413 Заявлено 25.02.2016	Способ определения суммарного содержания углеводов в водах	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского" (RU)	Интернет
Патент № 2611373 Заявлено 07.10.2015	Способ определения объемной концентрации цементного раствора в грунтоцементной пульпе при струйной цементизации	Гришко Дмитрий Алексеевич	Интернет

Наиболее близким по техническим решениям и ожидаемым результатам оказался патент № 2615722 (таблица 1.2):

Таблица 1.2 – Близкое патентное решение к предлагаемому методу анализа

Номер патента	Название	Цель изобретения	Сущность изобретения
№ 2615722	Способ неинвазивной экспресс-диагностики диабета второго типа методом ИК-спектроскопии	Проведение экспресс-диагностики диабета второго типа неинвазивным способом (без забора крови)	Проводится забор биологического материала (слюны человека); с помощью метода ИК-Фурье-спектроскопии записываются ИК-спектры полос поглощения подсушенного при 20°C материала; идентифицируются характеристические пики поглощения; определяется наличие или отсутствие расщепления полосы поглощения (маркера) с максимумом 1550 см-1, соответствующей колебаниям группы амид II; отсутствие расщепления данной полосы поглощения однозначным образом указывает на наличие диабета второго типа.

Проведенный патентный поиск выявил новизну и актуальность разрабатываемой темы. Обнаружены попытки внедрения экспресс-анализа с помощью ИК-Фурье-спектроскопии не только в химической промышленности, но и в смежных областях.

1.3 Общие сведения о предприятии ООО «Озон»

Предприятие ООО «Озон» является фармацевтическим отечественным предприятием, выпускающим лекарственные средства по международному стандарту GMP. В истории существования ООО «Озон» можно выделить несколько временных этапов.

2001г. – создание фармацевтической компании ООО «Озон». Необходимые производственные мощности были размещены в здании, неиспользовавшемся когда-либо для производства лекарственных средств (производственный корпус №1). Проект реконструкции здания разработан специалистами ГУП «Государственный проектный и научно-исследовательский институт медицинской промышленности», г. Москва. Строительные работы и монтаж систем и оборудования производственного корпуса №1 осуществлялись специализированным Российско-Чешским предприятием ЗАО «Фармконструкция», г.Н. Новгород.

2003г. – закончено строительство производственного корпуса №1. Начало выпуска твердых нестерильных лекарственных препаратов по стандартам GMP.

2007г. – построен и запущен в эксплуатацию отдельный склад хранения сырья и упаковочных материалов.

2010г. – построен и запущен в эксплуатацию отдельный склад хранения готовой продукции.

2012г. – построен и запущен производственный корпус №2. Производство твердых и мягких нестерильных лекарственных средств по стандартам GMP. Проектированием здания занималась компания ООО «ПСК Проект», г. Москва, РФ. Проект прошел оценку со стороны компании T.E.C.O Participation S.A., Швейцария. Монтаж чистых помещений в соответствии с проектом осуществляла компания NicomacEuropeS.r.l., Италия.

2014г. – построена и запущена отдельная производственная линия по выпуску жидких стерильных лекарственных форм в ампулах в производственном корпусе №2

2015г. – построен и запущен в эксплуатацию склад со специальными условиями хранения («холодовая» зона).

В настоящее время производственная площадка занимает площадь 36723,2 м², из них застроенная площадь - 10466,1 м² и включает в себя комплекс зданий, предназначенный для выполнения всего процесса производства.

Общая численность сотрудников на предприятии (на 01.02.2016г.) 1286 человек, в том числе: производственная служба (747 человек); служба заместителя директора по качеству (172 человека); отдел продаж (31 человек); служба главного инженера (95 человек); служба обеспечения сырьем и материалами (102 человека)[17].

1.4 Краткое описание подготовки технологической среды на предприятии ООО «Озон»

Краткое описание производственных участков

Производство лекарственных средств осуществляется в производственных корпусах №1, №2. В составе производственных корпусов семь производственных участков:

- участок №1 - производство твердых нестерильных лекарственных форм, содержащих высокотоксичные вещества (цитостатики: таблетки покрытые и не покрытые оболочкой, капсулы, антибиотики, за исключением сенсibiliзирующих веществ).
- участок № 2 - производство твердых нестерильных лекарственных форм (капсулы, таблетки покрытые и не покрытые оболочкой, драже, порошок, гранулы, таблетки для

использования в полости рта, таблетки шипучие), в том числе препараты, содержащие, сильнодействующие вещества (капсулы, таблетки покрытые и не покрытые оболочкой).

- участки № 3, № 4 - производство твердых нестерильных лекарственных форм (капсулы, таблетки покрытые и не покрытые оболочкой, драже, порошок, гранулы, таблетки для использования в полости рта, таблетки шипучие).
- участок № 5 – производство мягких нестерильных лекарственных форм (гель, крем, линимент, мазь, паста), жидких нестерильных лекарственных форм (капли, сиропы, растворы, суспензии, эмульсии, спреи), в том числе производство высокотоксичных веществ (гормонов: мазь).
- участок № 6 - производство твердых нестерильных лекарственных форм (капсулы, таблетки покрытые и не покрытые оболочкой, драже, порошок, гранулы, таблетки для использования в полости рта, таблетки шипучие), в том числе производство препаратов, содержащих высокотоксичные вещества (гормонов: таблетки не покрытые оболочкой).
- участок № 9 - производство жидких стерильных лекарственных форм в ампулах, в том числе содержащих, сильнодействующие вещества[18].

Краткое описание системы кондиционирования и вентиляции.

Температура производственных помещений поддерживается на уровне от (+18) до (+24)°С и относительной влажности воздуха от 40 до 60 %. Для обеспечения производства нестерильных лекарственных средств (класс чистоты «D») и производства стерильных лекарственных средств (класс чистоты «B», «C» «D») воздухом с нормируемыми показателями применяются вентиляционные установки:

- «HYDRONIC S.A», Франция (производственный корпус № 1);
- AERMEC Spa, Италия (производственный корпус № 2).

Система вентиляции построена таким образом, что в технологическом коридоре участков создается избыточное давление по отношению к рабочим помещениям и окружающей среде. За счет подпора воздуха создается естественный поток, предотвращающий перекрестную контаминацию и проникновение возможных загрязнений из окружающей среды непосредственно в «чистые» помещения. Автоматика системы вентиляции позволяет контролировать и регулировать требуемый перепад давлений и приводить его в соответствие с требуемыми параметрами.

Циркуляция воздуха в производственных участках №2,3,4,5,6/7 осуществляется по полузакрытому принципу с подсосом 10-20% наружного атмосферного воздуха, в участке №1 воздух из помещений выбрасывается наружу и снова забирается из атмосферы.

Циркулирующий воздух проходит через трехступенчатую систему фильтрации.

В производственных помещениях участка №9 используется четырехступенчатая система фильтрации воздуха для обеспечения более глубокой очистки.

Качество воздуха в помещениях обеспечивается за счет мониторинга перепадов давления между производственными зонами и периодической заменой фильтров.

Контроль микробного загрязнения воздуха производственных помещений класса чистоты «D» проводят аспирационным методом по графику (не менее 1 раза в неделю), производственных помещений участка №9 проводят аспирационным и седиментационным методом на чашке Петри: Кратность воздухообмена в рабочих помещениях варьирует в зависимости от назначения помещения: для помещений класса «B», «C» – от 20 до 40 и для помещений класса «D» – более 10[19].

Краткое описание системы водоподготовки.

Забор воды питьевой производится из городской системы водоснабжения. Питьевая вода используется для приготовления воды очищенной и бытовых нужд.

В ходе технологического процесса производства нестерильных лекарственных средств используется вода очищенная, соответствующая по качеству ФС «Вода очищенная» и требованиям Европейской фармакопеи. Работы по получению воды очищенной производятся в помещениях водоподготовки.

Система водоподготовки - мембранная обратноосмотическая двухступенчатая, основанная на комбинации сорбции, ионного обмена и обратного осмоса.

В производственном корпусе № 1 используется установка получения воды очищенной AL330.00.00.00, с производительностью 600 л/ч по очищенной воде.

В производственном корпусе № 2 используется установка получения воды очищенной AL406.00.00.00 ПС с производительностью 1000 л/ч по очищенной воде.

Система водоподготовки состоит из:

- блока предварительной подготовки воды (фильтр сетчатый (грубой очистки), фильтр обезжелезивания, фильтр угольный, фильтр умягчения, блок корректировки рН воды (Ед-Нд-QE1), фильтр барьерный);
- установки мембранной обратноосмотической (двухступенчатое обессоливание воды методом обратного осмоса).

Качество воды очищенной оценивается датчиком электропроводности, показания которого выводятся на блок визуального контроля.

Для производства стерильных лекарственных средств используется вода очищенная, соответствующая по качеству ФС «Вода очищенная» и требованиям Европейской фармакопеи; вода для инъекций, соответствующая по качеству ФС «Вода для инъекций» и требованиям Европейской

фармакопеи; чистый пар, соответствующий требованиям Европейской фармакопеи [20]. Воду для инъекций и чистый пар получают из воды очищенной. В производственном корпусе №2 расположена установка получения воды очищенной с помощью установки двухступенчатого обратного осмоса STILMAS S.p.A., с производительностью 2500 л/ч по очищенной воде; многоколонная установка дистилляции воды PHARMASTILL "HP" серии MS – HPS с производительностью 1825 л/ч воды для инъекций; парогенератор "STILMAS" тип PSG – DTS с производительностью чистого пара 750 л/ч.

Система получения воды очищенной состоит из системы дозирования NACLO, системы предварительной фильтрации, обезжелезивающего фильтра STS-ZA-36, автоматического умягчителя STS-A-150 DUPLEX, установки микрофильтрации, установки двойного обратного осмоса.

Установка получения дистиллированной воды для инъекций состоит из колонн с верхним кожухотрубчатый испарителем; промежуточных санитарных кожухотрубчатых теплообменников, кожухотрубчатого конденсатора, кожухотрубчатого финишного охладителя. Установка производит дистиллированную воду через 10 мин после запуска. Большой диаметр камеры колонны позволяет пару подниматься на низкой скорости, полностью отделяясь от капель – так называемая «гравитационная сепарация». Вследствие этого достигается максимальная чистота пара и максимальная гибкость процесса. При небольшой производительности, скорость пара в колоннах уменьшается, увеличивается эффективность «гравитационной сепарации».

Первоначальная санитизация системы осуществляется автоматически посредством воды для инъекций при температуре 97°C.

Установка для получения чистого пара состоит из теплообменника с двойной трубной решёткой и вертикального резервуара (деконтаминационная камера).

Оборудование

Конструкция производственного оборудования позволяет легко и тщательно очищать его. Детали оборудования, контактирующие с продуктом, являются съемными, имеют гладкую поверхность, изготовлены из нетоксичного, стойкого к коррозии материала, который не реагирует с используемым сырьем или материалами и выдерживает очистку и обработку дезинфицирующими средствами.

Контроль качества очистки заключается в определении микробиологической чистоты, остаточной концентрации моющих и/или дезинфицирующих средств, остаточной концентрации производимого продукта.

Некоторые единицы производственного и лабораторного оборудования имеют регистрирующие устройства для контроля параметров процесса и снабжены устройствами сигнализации, оповещающими о неисправности. Правильность работы данных устройств подтверждается в ходе проведения квалификации оборудования. Достоверность результатов достигается периодической калибровкой и обязательной государственной поверкой средств измерения при участии инженерной службы.

1.5. Общие сведения о системе контроля качества на предприятии ООО «Озон»

В компании служба качества является независимой от других подразделений, представлена отделом контроля качества (ОКК), отделом обеспечения качества (ООК), отделом сертификации (ОС), уполномоченными лицами по фармаконадзору и работе по лицензированию и претензиям. В структуру ОКК входят контрольная лаборатория, бактериологическая лаборатория, группа контролеров складского комплекса осуществляющих входной контроль сырья и выходной контроль готовой

продукции и группа контролеров производства, осуществляющих внутрипроизводственный контроль.

В службе качества имеются соответствующие помещения, оснащение оборудованием и средствами измерений. Штат укомплектован обученным персоналом, имеющим соответствующее образование, профессиональную подготовку и опыт проведения испытаний. Проводится обучение сотрудников службы качества в соответствии с программой обучения.

Все необходимые методики для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, для мониторинга условий производственной среды разработаны и утверждены.

Служба качества осуществляет следующие мероприятия в рамках требований к контролю качества:

- проведение отбора проб и испытания исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции на соответствие утвержденным спецификациям в соответствии с утвержденными СОП;
- постадийный контроль процесса производства и регистрация всех анализов и полученных результатов, проведенных в ходе производственного процесса;
- контроль качества готовой продукции на соответствие спецификации на выпуск;
- контроль качества готовой продукции по физико-химическим показателям в ходе наблюдения за стабильностью препаратов при хранении в течение установленных сроков годности и регистрация результатов анализа в соответствующих журналах;
- контроль микробной контаминации воздуха производственных помещений, оборудования, спецодежды, персонала;
- проверку печатной упаковки на соответствие утвержденного оригинал-макета;

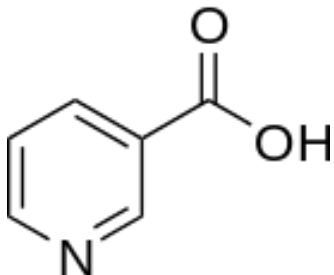
- сохранение достаточного количества контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит при необходимости проводить испытания в будущем (в качестве архива и для наблюдения за стабильностью);
- валидацию;
- разработку и внесение изменений в методики по отбору проб, проведению контроля качества сырья, упаковочных материалов, полупродукта и готовой продукции, аналитические методики;
- хранение досье на серию лекарственного препарата;
- регистрацию всех поступающих претензий, расследование претензий и отзыв продукции с рынка с последующим анализом причин отклонения ее качества и предупреждения повторения выявленных недостатков[21].

2.ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

2.1 Характеристика сырья (субстанций) и готовой продукции

Никотиновая кислота. Химическое название 3-пиридинкарбоновая кислота

Структурная формула:



Эмпирическая формула. $C_6H_5NO_2$

Описание. Белый кристаллический порошок, практически без запаха.

Умеренно растворим в воде, растворим в кипящей воде и в кипящем спирте 96 %.

Проверка на подлинность.

1. ИК-спектр субстанции по положению полос поглощения должен соответствовать ИК-спектру СО никотиновой кислоты.

Температура плавления от 234 до 238 °С.

Прозрачность раствора. 1 % раствор субстанции в воде должен быть прозрачным или по степени мутности не превышает эталон I.

Цветность раствора. Окраска 1 % раствора субстанции в воде не должна быть интенсивнее эталона В₉.

Родственные соединения. Любой единичной примеси не более 0,5 %.

Посторонние примеси. Сумма примесей – не более 2,0 %.

Хлориды. Не более 200 ppm.

Сульфаты. Не более 200 ppm.

Сульфатная зола. Не более 0,1 %.

Тяжелые металлы. Не более 20 ppm.

Потеря в массе при высушивании. Не более 1,0 %.

Бактериальные эндотоксины. Не более 3,5 ЕЭ/мг субстанции.

Количественное определение. Не менее 99,5 и не более 100,5 в пересчете на сухое вещество.

Микробиологическая чистота. Категория 1.2 Б

Общее число аэробных бактерий и грибов в 1 г- не более 100

Энтеробактерии в 1 г - не допускается

Pseudomonas aeruginosa в 1г - не допускается

Staphylococcus aureus - не допускается

Хранение. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Срок годности. 3 года [22].

Вода для инъекций. Эмпирическая формула. H₂O

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса.

рН. От 5,0 до 7,0.

Сухой остаток. Не более 0,001 %.

Проверка на содержание следующих веществ:

восстанавливающие вещества - должна сохраниться розовая окраска;

диоксид углерода - в течение 1 часа не должно возникать помутнения;

нитраты и нитриты - не должно появляться голубого окрашивания;

аммиак - окраска испытуемого раствора не должна превышать эталон (0,0002 %);

хлориды - не должно возникать опалесценции;

сульфаты - не должно возникать помутнения;

кальций - не должно возникать помутнения;

тяжелые металлы - не должно возникать окрашивания;

пирогенность - должна быть апиrogenной;

Бактериальные эндотоксины. Не более 0,25 ЕЭ/мл

Микробиологическая чистота.

- Общее микробное число в 1 мл - не более 100
- Энтеробактерий в 1 мл не допускается

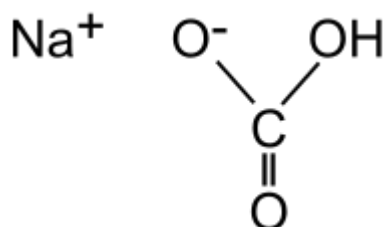
- *Pseudomonasaeruginosa* в 1 г не допускается
- *Staphylococcus aureus* в 1 г не допускается

Использование и хранение. Используют свежеприготовленной или хранят при температуре от 80 до 95 °С в закрытых емкостях, изготовленных из материалов, не изменяющих свойств воды и защищающих воду от попадания механических включений и микробиологических загрязнений, но не более 24 ч [23].

Гидрокарбонат натрия

Эмпирическая формула. NaHCO_3

Структурная формула.



Молекулярная масса: 84,007 г/моль

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок

Растворимость. Растворим в воде

Идентификация.

А. качественная реакция. Формирование бледно-розового окрашивания, переходящего в красное при нагревании, при этом выделяется газ

В. Качественная реакция на карбонаты, гидрокарбонаты Формирование белого осадка, исчезающего при добавлении избытка хлористоводородной кислоты

С. Качественная реакция на натрий. Формирование плотного белого осадка

Прозрачность раствора. Раствор препарата должен быть прозрачным

Цветность раствора. Раствор препарата должен быть бесцветным.

Карбонаты. рН свежеприготовленного раствора не более 8,6

Хлориды. Не более 150 ppm

Сульфаты Не более 150 ppm

Кальций Не более 100 ppm

Количественное определение. Титрование, от 99,0 до 101,0%

Микробиологическая чистота.

- Общее число грибов в 1 г не более 100
- Энтеробактерии в 1 г не допускается
- *Pseudomonasaeruginosa* в 1 г не допускается
- *Staphylococcus aureus* в 1 г не допускается

Хранение. В закрытых складских помещениях при температуре 15-25°C

Срок годности. Не менее 1 года [24].

«Никотиновая кислота раствор для инъекций 10 мг/мл».

Регистрационное удостоверение: ЛП 002404.

Международное непатентованное название: Никотиновая кислота.

Категория продукции: раствор для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: витамин.

Код АТХ: C10AD02

Фармакологические свойства: специфическое противопеллагрическое средство. Оказывает выраженное непродолжительное сосудорасширяющее действие, улучшает углеводный и азотистый обмен, обладает гиполипидемической активностью, снижает содержание общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, повышает содержание липопротеидов высокой плотности, улучшает микроциркуляцию. В организме никотиновая кислота превращается в никотинамид, который связывается с коэнзимами кодегидразы I и кодегидразы III (НАД и НАДФ), переносящими водород. Участвует в метаболизме жиров, протеинов, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании, гликолизе, синтетических процессах. Восполняет дефицит витамина PP (витамина B₃). Оказывает вазодилатирующее действие на уровне мелких сосудов (в т. ч. Головного мозга), улучшает микроциркуляцию, оказывает слабое антикоагулянтное действие (повышает фибринолитическую активность крови).

Показания к применению:

- Гиповитаминоз PP, авитаминоз PP (пеллагра);

- В составе комбинированной терапии:

При ишемическом инсульте; облитерирующих заболеваниях сосудов конечностей; неврите лицевого нерва; сахарном диабете, в том числе его осложнениях.

- Болезнь Хартнупа.

Описание: прозрачная бесцветная жидкость.

Подлинность: УФ-спектрофотометрия (поглощения испытуемого и стандартного растворов, приготовленных для количественного определения, в области от 230 до 300 нм должны иметь максимум при (261 ± 2) нм).

Качественная реакция с 10 % раствором меди (II) сульфита. Выпадает осадок синего цвета.

Прозрачность: препарат должен быть прозрачным (ГФ XII, ч. 1, с. 98).

Цветность: препарат должен быть бесцветным (ГФ XII, ч. 1, с. 93).

pH. От 5,0 до 7,0 (потенциометрически, ГФ XII, ч. 1, с. 89).

Механические включения:

≥ 10 мкм – не более 6000 включений на ампулу;

≥ 25 мкм – не более 600 включений на ампулу.

Посторонние примеси: не более 0,5 % (допускается наличие только одного пятна)

Содержание никотиновой кислоты в 1 мл препарата должно быть от 9,5 до 10,5 мг.

Хранение. В защищенном от света месте при температуре не выше 25° С. Не замораживать.

Срок годности. 3 года [25].

2.2 Описание технологического процесса

Подготовка сырья и материалов

Процесс приемки на центральный склад предприятия товара: активной фармацевтической субстанции (АФС), вспомогательных веществ (ВВ),

упаковочных материалов (УМ) осуществляется согласно требованиям процедуры по приемке товара от поставщика на склад.

Кладовщик получает извещение от менеджера ОМТС на начало выгрузки товара. Устанавливает паллеты для группировки товара по наименованию и сериям производителя и отдельную паллету, предназначенную для упаковочных единиц, из которых будут отбираться пробы. Контролер ОКК прибывает на склад до начала выгрузки товара, определяет по извещению количество упаковочных единиц, необходимых для отбора проб по сериям. И разрешает выгрузку товара проставив в Извещении: «дата, время, штамп, «контролер ОКК №...».

После чего транспортное место выгружается в тамбур приемки и проверяется наличие маркировки на упаковочной единице. Кладовщик склада осуществляет приемку товара по количеству, контролер ОКК - по качеству. На каждую упаковочную единицу наклеивается статусная карточка «Карантин», означающая, что материал проходит входной контроль. Выборочно упаковочные единицы помечаются карточками «Анализ» и из этих упаковочных единиц отбираются образцы для проведения входного контроля. Такие упаковочные единицы кладовщик перемещает в зону для отбора проб.

Контролер ОКК после сверки сопроводительной документации, маркировки, оценки внешнего вида проводит процедуру отбора проб.

После получения результатов контроля, соответствующих требованиям нормативной документации, сырье и УМ получают статус «Пропущено». На каждой упаковочной единице карточка «Карантин» заменяется на карточку «Пропущено». Статус материалов изменяется в программном обеспечении предприятия и материалы разрешается использовать в производстве.

Учет передаваемых/принимаемых АФС, ВВ, УМ ведется в программном обеспечении (ПО) и на бумажных носителях.

Подготовка очищенного сжатого воздуха

Система состоит из безмасляного компрессора и адсорбционного осушителя холодной регенерации. Осушитель оснащен предварительным фильтром служащим для предотвращения попадания загрязнений в адсорбент, и пост фильтром для предотвращения попадания ад-сорбента в систему. Принцип действия адсорбционного осушителя основан на поглощении влаги из сжатого воздуха адсорбентом. Осушаемая среда проходит через адсорбционный слой, при этом влага удерживается адсорбентом. Осушитель имеет две колонны с адсорбентом, работающие по очереди и обеспечивает постоянную подачу сухой среды. Одна из колонн всегда находится в рабочем режиме, а вторая – в процессе регенерации.

После этого очищенный сжатый воздух подается к оборудованию. В каждой точке потребления установлен стерилизующий фильтр с рейтингом 0,22 мкм.

Подготовка вентиляционного воздуха

Воздухозаборные устройства приточной вентиляции расположены на высоте 8,50 м над уровнем фундамента в местах с максимальной чистотой воздуха, с учетом направлений господствующих ветров и архитектурно-планировочных решений.

Для подготовки вентиляционного воздуха используются следующие системы:

- система П1 обслуживает помещения: персональный шлюз 1.101, хранение стерильного оборудования 1.110, персональный шлюз 3 вход/выход 1.112, персональный шлюз 5 вход/выход 1.114, материальный шлюз 1.119, помещение уборочного инвентаря 1.120, персональный шлюз 6 1.121, наполнение и запайка ампул 1.122, мойка и стерилизация ампул 1.123, выход продукции не подлежащей стерилизации 1.124;
- Система П2 – помещения: персональный шлюз 1.102, материальный шлюз 1.103, помещение уборочного инвентаря 1.104, коридор 1.105, взвешивание сырья 1.106, хранение инвентаря для загрузки 1.107, мойка

оборудования 1.108, стерилизация оборудования 1.109, приготовление растворов 1.111, персональный шлюз 4 вход 1.113, персональный шлюз 4 выход 1.114;

– Система ПЗ обслуживает помещения: персональный шлюз, прачечная одежды D, персональный шлюз, прачечная для одежды C, B, помещения уборочного инвентаря, передаточные шлюзы;

Системы П1, П2, ПЗ обеспечивают поддержание постоянного расхода воздуха и заданного давления в помещениях при помощи установки регуляторов давления и расхода подаваемого воздуха. Так же системы имеют резервные электродвигатели вентиляторов;

Система П4 – помещения: зона охлаждения стерилизованных ампул 1.125, выгрузка/мойка кассет 1.126, хранение форматных частей 1.127, хранение брака 1.128, помещение визуального контроля 1.129, помещение уборочного инвентаря 1.130, хранение печатных материалов 1.132, помещение упаковки 1.134, коридор 1.135;

Система П5 – помещения: водоподготовка, компрессорная, насосная, венткамера;

Система П6 – коридор;

Система МО1.1 (местный отсос) вытяжка от машины для мойки ампул, расположенной в помещении 1.123 «Помещение мойки и стерилизации ампул». Система МО1.1 обеспечивает поддержание постоянного расхода удаляемого воздуха от технологического оборудования при помощи установки механического регулятора расхода. Вытяжная система МО1.1 имеет резервный вентилятор на случай аварии;

Система МО4.1 (местный отсос) удаляет тепловыделения от оборудования, расположенного в помещениях 1.134 «Помещение упаковки». Система МО4.1 обеспечивает поддержание постоянного расхода удаляемого воздуха от технологического оборудования при помощи установки механического регулятора расхода. Вытяжная система МО1.1 имеет резервный двигатель на случай аварии.

Расчетная производительность систем вентиляции и кондиционирования воздуха определена из условий, необходимых для обеспечения требуемых параметров: скорости потока воздуха, чистоты воздуха, влажности и температуры в рабочей зоне с учетом принятой схемы организации воздухообмена. Кратность воздухообмена в помещениях пропорциональна удельному тепловыделению и обратно пропорциональна высоте помещений.

Очистка приточного воздуха осуществляется ступенчато. Очистка воздуха, подаваемого в контролируемую зону С 4-х ступенчатая. На первой ступени используют карманные фильтры для грубой очистки класса G4. На второй — фильтры для тонкой очистки класса F5 из синтетических волокон. На третьей — фильтры класса F9. На четвертой — HEPA фильтры для конечной очистки типа H14. Первая ступень фильтров установлена на входе в кондиционер или в приточную камеру, вторая и третья — на выходе приточной камеры. Четвертая ступень установлена непосредственно перед воздухораздаточными устройствами.

Очистка воздуха, подаваемого в контролируемые зоны В и D — 4-х ступенчатая. На первой ступени используют карманные фильтры для грубой очистки класса G4. На второй — фильтры для тонкой очистки класса F5 из синтетических волокон. На третьей — фильтры класса F9. На четвертой — фильтры высокой эффективности класса H14 (H12). Первая ступень фильтров установлена на входе в кондиционер или в приточную камеру, вторая и третья на выходе из приточной камеры. Четвертая ступень установлена непосредственно перед воздухораздаточными устройствами.

Контролируемая зона А создается «чистыми» камерами ламинарного потока стерильного воздуха, который поступает в рабочую зону со скоростью 0,3 – 0,5 м/с.

Условия воздухообмена в «чистых» помещениях представлены в таблице 2.1

Таблица 2.1 – Условия воздухообмена

Контролируемая зона	Кратность воздухообмена в час	Подпор воздуха, Па
A	Более 40	60-75
B	20-40	45-60
C	20-40	30-45
D	Более 10	15-30

На каждой ступени очистки установлены штуцеры для отбора проб воздуха для определения концентраций механических частиц до и после фильтра. Все HEPA фильтры подлежат проверке 1 раз в месяц с помощью счетчика частиц.

Производительность системы вытяжной вентиляции составляет 80-90% от производительности системы приточной вентиляции для обеспечения подпора воздуха в соответствии с заданными выше условиями и может регулироваться для компенсации возмущающих воздействий или загрязненности фильтров.

Подача воздуха в чистые помещения осуществляется через регуляторы постоянного расхода с электроприводом типа TVJ фирмы TROX, которые обеспечивают постоянную подачу воздуха, компенсируя загрязненность фильтров конечной очистки. На вытяжных воздуховодах установлены регуляторы давления в помещениях, обеспечивающие постоянный подпор воздуха. Перепад давления в чистых помещениях непрерывно контролируется с архивацией в диспетчерском пункте.

Кондиционирование вентиляционного воздуха

В чистых помещениях поддерживается температура воздуха $21\pm 2^{\circ}\text{C}$ зимой и $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ летом, относительная влажность — 30-50%. Указанные параметры поддерживаются водяными воздухонагревателями в зимний период и воздухоохладителями в летний, с непрерывным контролем в диспетчерском пункте. Регулирование относительной влажности происходит с помощью системы пароувлажнения.

Система кондиционирования воздуха соответствует требованиям МУ 42-51-1-93. Кондиционирующие камеры выполнены в исполнении, применяемом для фармацевтической промышленности, фирма-изготовитель «GEA». Корпуса кондиционирующих камер изготовлены из «сэндвич»-панелей. Система пароувлажнения выполнена с использованием чистого пара. Обеспечен эффективный отвод конденсата. Вентиляторы в кондиционирующих камерах имеют рабочий и резервный двигатели [26]

Обработка системы подготовки воздуха

Внутренние и наружные поверхности фильтркамер и воздухопроводов вентустановок контролируемых зон В, С, D имеют покрытие, допускающее дезобработку раствором перекиси водорода 3%.

В чистых помещениях воздухопроводы не расположены. На потолочных и стеновых панелях расположены только приточные и вытяжные решетки. Их текущую обработку проводят в конце смены или рабочего дня, обмывая поверхности дезраствором.

Не реже 1 раза в квартал проводят чистку фильтра 1-й ступени от пыли. Замену фильтров производят 1 раз в полгода для 2-й ступени и 1 раз в год для 3-й ступени. Одновременно со сменой фильтров очищают внутренние поверхности венткамер и воздухораспределительных устройств. После монтажа HEPA фильтров осуществляется их проверка на DOP тест.

Сроки замены могут корректироваться по фактической загрязненности фильтров, контролируемой датчиками предельного перепада на фильтре и по данным мониторинга.

Контроль чистоты и микробной контаминации воздуха производственных помещений

Контроль чистоты воздуха осуществляют с помощью счетчика частиц MicroPro 400 фирмы «ClimetinstrumentalCo.» и датчиков Remote 5104 фирмы «Lighthouse» (непрерывный контроль механических частиц под ламинаром). Контроль микробной обсемененности воздуха производственных

помещений проводится методом аспирации или методом седиментации на чашках Петри [27].

Подготовка моющих и дезинфицирующих растворов

Для санитарной обработки объектов на предприятии проводят обработку моющими и дезинфицирующими растворами помещений и поверхностей оборудования, а также подготовку персонала к работе в соответствии с требованиями методических указаний «Организация и контроль производства лекарственных средств. Стерильные лекарственные средства» которые в установленном порядке зарегистрированы в России и разрешены к применению на предприятиях химико-фармацевтической промышленности с целью мойки и/или дезинфекции помещений, тары, инвентаря, специального оборудования и других объектов [28].

Подготовка производственных помещений

Под подготовкой производственных помещений к работе подразумевается комплекс мероприятий, состоящий из влажной уборки и дезинфекции стен, полов и других поверхностей, направленный на достижение необходимой чистоты в помещении.

Подготовка производственных помещений делится на ежедневную и генеральную. Если в процессе работы при проведении микробиологического мониторинга производственных помещений обнаружено несоответствие требованиям, проводят дополнительную обработку помещений на уровне генеральной подготовки.

Контроль качества подготовки проводят согласно требованиям МУ 42-51-9-93.

Подготовка оборудования

Очистку и подготовку оборудования и стерилизацию системы приготовления растворов препаратов (реактор приготовления раствора, емкость для хранения раствора, системы предварительной и стерилизующей фильтрации), инвентаря и линии наполнения и запайки ампул проводят в соответствии с определенными на предприятии процедурами по очистке.

Подготовка систем получения и распределения воды очищенной и воды для инъекций проводится в автоматическом режиме, периодичность - 1 раз в полгода или при достижении уровня микробной контаминации 20 КОЕ/мл.

Определение микробной контаминации поверхности оборудования проводится во время производственного процесса: зона В — ежедневно; зона С — 2 раза в неделю; зона D — 1 раз в 2 недели; непосредственно после обработки оборудования дезинфицирующими растворами — 1 раз в 2 недели.

Для смывов с поверхности оборудования установлены следующие пределы микробного загрязнения: в процессе работы: зона В — не более 5 КОЕ/25 см²; С — не более 25 КОЕ/25 см²; после дезобработки В и С – не более 1 КОЕ/25 см², D — не более 50 КОЕ/25 см².

Подготовка системы приготовления растворов, системы предварительной и стерилизующей фильтрации

Внутренние поверхности реакторов и систему фильтрации моют и стерилизуют не разбирая оборудование, в составе линии, сразу по окончании процесса розлива препарата. Перед проведением очистки, аппаратчик через смотровой люк осматривает внутреннюю поверхность реактора, состояние запорной арматуры, привода мешалки, трубопроводов, при обнаружении подтеков, нарушений поверхности и других отклонений, аппаратчик оповещает мастера, который после проверки сообщения, заносит их в журнал неисправностей помещения и оборудования. К подготовке приступают после завершения ремонтных работ.

а) между сериями одного и того же препарата

По окончании розлива в реактор через орошающую головку в течение 5 минут подают ВДИ с температурой 85°С при открытом клапане нижнего слива в канализацию.

Через орошающую головку набирают 400 л ВДИ с температурой 85°С, открывают клапан слива с реактора на вход насоса системы очистки и

клапан на входе в трубопровод орошающей головки, включив насос, в течение 10 минут проводят мойку внутренней поверхности реактора. Сливают промывную воду через систему фильтрации в канализацию. Продувают систему через реактор стерильным сжатым воздухом при давлении 2 бара.

Промывают реактор через орошающую головку: в течение 5 минут подают ВДИ с температурой 85°C при открытом клапане нижнего слива через систему фильтрации в канализацию. Продувают систему через реактор стерильным сжатым воздухом при давлении 2 бара.

По окончании промывки проводят стерилизацию реактора и систему фильтрации чистым паром при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 30 минут.

б) при переходе с одного препарата на другой:

снять фильтродержатели и извлечь картриджи. В реактор через орошающую головку в течение 5 минут подают ВДИ с температурой 85°C при открытом клапане нижнего слива в канализацию.

Через орошающую головку набирают 400 л ВДИ с температурой 85°C, открывают клапан слива с реактора на вход насоса системы очистки и клапан на входе в трубопровод орошающей головки, включив насос, в течение 15 минут проводят мойку внутренней поверхности реактора. Сливают промывную воду через систему фильтрации в канализацию. Продувают систему через реактор стерильным сжатым воздухом при давлении 2 бара.

Дважды в течение 5 минут промывают реактор ВДИ с температурой 85°C через орошающую головку при открытом клапане нижнего слива через систему фильтрации в канализацию. Продувают систему через реактор стерильным сжатым воздухом при давлении 2 бара.

Проверяют значение удельной электрической проводимости промывной воды. При значении более 5,0 мкСм/см, повторяют промывку ВДИ и продувку сжатым воздухом. По окончании промывки проводят

стерилизацию реактора и системы фильтрации чистым паром при температуре $121\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 30 минут.

Внешние поверхности оборудования протирают безворсовыми салфетками, смоченными моющим раствором, затем протирают безворсовыми салфетками, которые полощут в ВДИ.

Подготовка оборудования стадии мойки и стерилизации ампул

По окончании смены поднимают крышку с машины мойки ампул, полностью опорожняют ванну, с помощью кисточки и совка собирают стекло со всех поверхностей и мест слива. С помощью пылесоса удаляют стекло с конвейера стерилизующего туннеля. При проведении генеральной подготовки дополнительно обрабатывают внутреннюю и внешнюю поверхности машины мойки моющим раствором (0,5% моющего средства, 1% водорода пероксида), затем водой, снимают защитные кожуха с туннеля и с помощью пылесоса и кисточки удаляют стекло, обрабатывают внешние поверхности моющим раствором, затем водой.

Подготовка машины для наполнения и запайки ампул

После окончания производства серии препарата демонтируют форматные части машины и производят очистку от механических загрязнений. Далее, с помощью CIP/SIP системы выполняют очистку и стерилизацию оборудования в составе линии.

Последовательно выполняют процесс мойки и стерилизации в соответствии с установленной программой.

Внешние поверхности оборудования протирают безворсовыми салфетками, смоченными моющим раствором (0,5% моющего средства 3% водорода пероксида), затем протирают безворсовыми салфетками, которые полощут в ВДИ. Перед использованием протирают безворсовой салфеткой, смоченной в растворе спирта этилового 76%.

Подготовка паровых стерилизаторов

Производят очистку камеры и грязевых сит на дне камеры с помощью салфетки, щетки и кисточки. Производят смазку дверного уплотнения

силиконовой смазкой, допускающей контакт с пищевыми продуктами. Производят очистку металлической облицовки стерилизатора чистящим средством. Проверяют работоспособность манометров.

Подготовка автоматической инспекционной машины

По окончании производства серии препарата демонтируют форматные части машин. Пылесосом и кисточкой удаляют остатки стекла, препарата с форматных частей, внутренних поверхностей, колес инспекции, столов, конвейеров. При помощи салфетки из безворсовой ткани, смоченной 76%-ным раствором этилового спирта, протирают центрирующие тарелки, очищают оси вращения. Устанавливают форматные части на место.

Подготовка кассет из нержавеющей стали

Кассеты моют водой водопроводной (температура воды 25°C) в помещении мойки, укладывают на тележки из нержавеющей стали и высушивают естественным способом в течение 1-2 часов [29].

Подготовка сменных частей машины для наполнения и запайки ампул

Сменные части вручную моют водой для инъекций (25-35°C), далее каждую помещают в пакет для стерилизации, помещают на тележку для стерилизации и стерилизуют в паровом стерилизаторе СтП-1 при температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 45 минут. После естественного охлаждения, переносят для хранения в помещение 1.127.

Подготовка инвентаря для взвешивания и загрузки сырья

Тару для взвешивания, совки, воронки, мерную посуду моют под струей воды очищенной при температуре 30-35°C в раковине в помещении 1.108 с помощью ерша и щеток, тщательно ополаскивают ВДИ. Перед использованием протирают безворсовой салфеткой, смоченной в растворе спирта этилового 76%.

Подготовка персонала

Требования к персоналу, работающему на производственных участках, предъявляются в соответствии с Приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. N 916 "Об утверждении Правил

организации производства и контроля качества лекарственных средств”, МУ 64-09-001-2002. Весь персонал, задействованный на производстве, проходит подготовку по специальности, а также систематическое обучение правилам производства стерильных продуктов, включая вопросы гигиены и производственной санитарии.

Подготовка технологической одежды

Для работы в чистых помещениях используют технологическую одежду, изготовленную из материалов с минимальным ворсоотделением (полиэфирные материалы, материалы из полиамида, полипропилена, из смеси полиэфирных и хлопчатобумажных тканей).

Подготовка технологических сред

Подготовка воды очищенной

Вода из системы городского водоснабжения поступает на два сетчатых фильтра предварительной очистки воды (200 мкм), удаляющих из воды механические частицы. Далее вода подвергается обработке раствором гипохлорита натрия для удаления органических загрязнений. Обработанную воду фильтруют через картридж с рейтингом 50 мкм.

Для поддержания оптимальной температуры (18-20°C), воду пропускают через пластинчатые теплообменники, где, в зависимости от температуры исходной воды, происходит нагрев воды горячей водой либо техническим паром.

Контроль и регулирование процесса производится при помощи встроенных электронных блоков управления. Далее вода подается в многослойный фильтр, затем вода поступает на автоматический умягчитель STS-A-150 DUPLEX, на котором происходит удаление ионов кальция и магния ионнообменным методом, бесперебойность работы обеспечивается наличием двух умягчителей, что позволяет проводить регенерацию смол без остановки системы.

Умягченную воду фильтруют на установке микрофльтрации с рейтингом 10 мкм. Для удаления свободного хлора воду обрабатывают

раствором метабисульфита натрия, контроль остаточного хлора проводят с помощью детектора REDOX.

Для удаления свободного диоксида углерода в воду вводят раствор каустической соды до $pH=8,6-9,0$, контроль проводится с помощью pH-метра.

Полученную умягченную воду собирают в емкость, откуда с помощью подающего насоса через фильтр 5 мкм она поступает в насос высокого давления (18 бар), который питает первую ступень установки обратного осмоса PHRO-71. В результате прохождения умягченной воды через мембрану происходит отделение ионов и отвод их с концентратом, и очищенная вода первой ступени.

Очищенную воду первой ступени насосом высокого давления (18 бар) подают на вторую ступень обратного осмоса PHRO-60. После прохождения через мембрану образуются концентрированный солевой раствор, который частично сбрасывается в канализацию и рециркулирует к питающей емкости. В зависимости от уровня в емкости хранения воды очищенной (ВО), происходит либо набор ВО в емкость хранения, либо рециркуляция в питающую емкость.

При отклонении показателя удельной электрической проводимости ВО от заданного (1,3 мксм/см) происходит автоматический сброс в канализацию. Когда емкость хранения ВО наполнена, включается режим периодической рециркуляции: 45 минут выдержка, 15 минут рециркуляция. Данный режим позволяет экономить воду и электроэнергию, а также обеспечить контроль роста микробиологических культур. В результате санитизацию системы требуется проводить не чаще 2 раз в год. Санитизация емкости хранения и трубопровода петли распределения проводится нагретой с помощью теплообменника до $85^{\circ}C$ ВО.

Для поддержания характеристик мембран осмоса, производится химическая мойка (растворами едкого натра или соляной кислоты) мембран с использованием напорной емкости и насоса

Накопительная емкость представляет собой резервуар из нержавеющей стали AISI 316L вместимостью 4000 литров, выполненный по типу «емкость в емкости», имеющий «дыхательный» фильтр.

Очищенную воду при помощи насоса из резервуара направляют на ультрафиолетовый стерилизатор, а затем в систему распределения воды к точкам потребления.

Система распределения воды очищенной спроектирована и изготовлена как закрытое трубопроводное кольцо, обеспечивающее постоянную циркуляцию воды и отсутствие застойных зон. Все элементы системы распределения выполнены из нержавеющей стали с применением метода орбитальной сварки.

Система получения ВО работает в автоматическом режиме, шкаф управления имеет сенсорную панель. Основные параметры регистрируются на диаграммный самописец.

Отбор проб воды очищенной ежедневно производит контролер ОКК. Вода очищенная должна соответствовать требованиям ФС 42-2619-97

Подготовка воды для инъекций

Получение воды для инъекций производится на многоколонной дистилляционной установке PHARMASTILL модель MS1006HPS, изготовленной из нержавеющей стали AISI 316L.

Вода очищенная поступает в теплообменник, где подогревается выходящим из последней колонны чистым паром, а затем дополнительно нагревается в шести промежуточных теплообменниках и входит в первую колонну дистиллятора, где с использованием технического пара в испарительных колоннах производится дистилляционная перегонка, после выхода из последней колонны охлаждается в теплообменнике и конденсаторе. Большой диаметр колонн позволяет образующемуся вторичному пару подниматься на низкой скорости, при этом происходит полное отделение капель, частиц и пирогенов за счет гравитационной

сепарации. Получаемый в каждой колонне концентрат автоматически отводится в канализацию.

Для охлаждения горячих стоков используется емкость из стали AISI 304 с пневматическим клапаном подачи охлаждающей воды через распылительную форсунку.

Вода для инъекций хранится в емкости хранения из нержавеющей стали AISI 316L, выполненной по принципу «емкость в емкости», вместимостью 4000 литров, оборудованной «дыхательным» фильтром. Подача ВДИ в распределительную систему осуществляется с помощью центробежного насоса из нержавеющей стали AISI 316L.

Распределительная система состоит из линии распределения воды для инъекций температурой 85°C и линии распределения воды для инъекций с теплообменником, позволяющим охлаждать ВДИ в автоматическом режиме, объединенных общей возвратной линией. Неиспользованная вода для инъекций поступает на теплообменник, где подогревается до 85°C и затем сливается в резервуар. Все элементы системы распределения выполнены из нержавеющей стали AISI 316L с применением метода орбитальной сварки. Система получения ВДИ работает в автоматическом режиме, шкаф управления имеет сенсорную панель. Установка обеспечивает уровень содержания бактериальных эндотоксинов в воде дистиллированной ниже 0,25 ЕЭ/мл и удельную электрическую проводимость не более 1,1 мкСм/см при 20°C, при превышении указанного значения, вода автоматически сбрасывается в канализацию.

Информация о текущем режиме работы установки, а также о качестве воды отображается на сенсорной панели.

Отбор проб воды для инъекций ежедневно производит контролер ОКК. Вода для инъекций должна соответствовать требованиям ФС 42-0325-11. Аналитический лист прикладывают к досье на производство препарата.

При превышении уровня тревоги по показателю микробиологическая чистота, проводится санитизация емкости хранения и системы

распределения ВДИ – обработка линии распределения и емкости хранения ВДИ, нагретой до 122°C с помощью установленного на линии теплообменника.

Получение чистого пара

Получение чистого пара производится на парогенераторе PSG-DTS. Вода очищенная поступает на установку, где в испарительной колонне происходит ее нагрев. Отделение производственного пара от питающей воды посредством колпачкового отделителя происходит в верхней части колонны. Используемый способ получения чистого пара обеспечивает уровень содержания бактериальных эндотоксинов не более 0,25 ЕЭ/мл и проводимость не более 1,3 мкСм/см при 25°C.

Информация о текущем режиме работы установки отображается на жидкокристаллическом дисплее.

Система распределения чистого пара потребителям выполнена из нержавеющей стали с применением метода орбитальной сварки.

Чистый пар должен соответствовать требованиям ФС 42-2620-97

Подготовка кислорода и азота

Получение кислорода для нужд производства происходит на генераторе кислорода «Провита-50С». Адсорбционный генератор кислорода, снабжен системой управления типа PCS-6 и работает в автоматическом режиме. Система управления PCS-6 обеспечивает контроль основных параметров процесса, имеет счетчик времени работы, таймер наработки, и другие функции.

Получение азота для нужд производства производится системой, состоящей из адсорбционного генератора азота «ПРОВИТА-N230U» с системой контроля и управления типа PSC-6, ресивер азотный оцинкованный 900 л.

Блок управления системой имеет пользовательский интерфейс, информация отображается на ж/к-дисплее на русском или английском языке,

ввод и корректировка данных осуществляется при помощи пленочной клавиатуры.

Блок управления подает команду на отключение установки в следующих случаях:

1. Превышение давления воздуха на входе в установку (может задаваться оператором, но не более 10 атм)
2. Превышение давления кислорода на выходе из установки (может задаваться оператором)
3. Превышение температуры окружающей среды свыше 40°C
4. При прекращении потребления газа (с последующим автоматическим запуском при возобновлении потребления кислорода).

Для обеспечения стабильной подачи, кислород собирается в ресивере вместимостью 230 л, из которого по трубопроводу из нержавеющей стали под давлением поступает на участок запайки ампул, где через редуктор подключается к машине наполнения и запайки ампул AFV 4080.

Для обеспечения стабильной подачи, азот собирается в ресивере вместимостью 900 л, из которого по трубопроводу из нержавеющей стали под давлением поступает на участок запайки ампул, где через редуктор подключается через стерилизующий фильтр к машине наполнения и запайки ампул AFV 4080 и реакторам приготовления растворов [30].

Приготовление и фильтрация раствора

Расчет количества загружаемого сырья выполняет инженер-технолог ПСЛС, взвешивание и загрузку производит аппаратчик приготовления растворов, под контролем инженера-технолога ПСЛС.

Субстанции никотиновой кислоты, натрия гидрокарбоната взвешивают в помещении 1.106 на весах с термопечатью серии ВПМ -32.2-Ф ТСР/П и ВПМ -6.2-Ф ТСР/П в специальную тару. В предварительно подготовленный реактор загружают рассчитанное количество -430 л (для объема 450 л), 140 л (для объема 150 л) воды для инъекций с температурой 30-40 °С (КТ-ТП.3.-2.). При работающей мешалке вносят взвешенное количество никотиновой

кислоты (КТ-ТП.3.-3.); раствор перемешивают в течение 10-15 минут, через смотровое окно люка реактора проверяют полноту растворения, если в растворе видны кристаллы субстанций, продолжают перемешивание в течение 10 минут. В реактор вводят натрий гидрокарбонат до рН= 5,3 – 6,7, после чего догружают воду для инъекций до 451,35 кг (для объема 450 л). Перемешивают 10-15 минут. По окончании перемешивания через пробоотборник отбирают пробу для определения рН. В случае соответствия значения рН указанному выше диапазону, отбирают пробу для определения количественного содержания никотиновой кислоты. При отклонении значения рН от указанного проводится корректировка натрием гидрокарбонатом.

Полученный раствор препарата должен иметь:

- рН от 5,3 до 6,7;
- содержание никотиновой кислоты, мг/мл от 9,7 до 10,2,

В случае несоответствия содержания никотиновой кислоты, проводят корректировку добавлением субстанции или воды для инъекций. Раствор перемешивают в течение 15 минут и повторно отбирают пробу на анализ.

При получении удовлетворительных результатов анализа, повторяют отбор пробы. Если результаты анализов соответствуют предыдущей пробе, а также при готовности участка розлива, раствор из реактора Р-1, под давлением стерильного сжатого воздуха 0,5-2,0 бар, через фильтры 0,45 мкм и 0,22 мкм подают на машину заполнения и запайки ALF 4080.

Перед началом и по окончании стерилизующей фильтрации проводят проверку целостности стерилизующего фильтроэлемента при помощи прибора для контроля целостности фильтроэлементов «Palltronic» (КТ-ТП.3.-6.).

Наполнение, запайка и стерилизация ампул

Мойка и стерилизация пустых ампул

Коробки с ампулами, прошедшими входной контроль, устанавливают на поддоны и транспортируют в материальный шлюз. Из материального

шлюза ампулы заносят в помещение мойки и стерилизации пустых ампул класса D.

Ампулы стеклянные для лекарственных средств операторы линии подготовки и наполнения ампул просматривают визуально и отбраковывают ампулы, имеющие отклонения по внешнему виду от требований НД такие как:

- сколы и посечки;
- инородные включения;
- суженный верх;
- суженная перемычка;
- плоские;
- несоосные;
- неотмываемые загрязнения.

Мойка ампул осуществляется шприцевым методом в машине мойки ампул RRU 3085, изготовитель: фирма «Bosch» (Германия), производительность до 24000 ампул/час.

Ампулы непосредственно из упаковки подаются в загрузочный лоток, где посредством душирующей установки наполняются водой, что препятствует их всплыванию в ультразвуковой ванне, где происходит отделение частиц грязи. Далее ампулы, предварительно перевернутые «горлом вниз», проходят следующие этапы очистки:

- мойка рециркулированной водой для инъекций дважды изнутри, один раз снаружи;
- продувка стерильным сжатым воздухом изнутри;
- полоскание водой для инъекций изнутри;
- продувка стерильным сжатым воздухом изнутри дважды, один раз снаружи.

Затем чистые ампулы поворачиваются «горлом вверх» и с помощью передающего устройства поступают в стерилизационный туннель проходного типа HQL 3420 (СТ).

В туннельном стерилизаторе ампулы проходят три зоны:

- зону сушки;
- 2 зоны стерилизации (при температуре $300\pm 5^{\circ}\text{C}$ 10-20 мин) (КТ-ТП.4.1.-1.);
- зону охлаждения.

Во все зоны туннеля подается стерильный воздух, прошедший через высокотемпературные фильтры тонкой очистки типа «HEPA». Охлажденные до комнатной температуры стерильные ампулы перемещаются транспортером на машину наполнения и запайки ампул ALF 4080.

Наполнение и запайка ампул

Наполнение и запайку ампул производят на машине для наполнения и запайки ампул фирмы «Bosch» марка: ALF 4080 в помещении класса В (1.122) с локальной защитой продукта в месте наполнения и запайки ламинарным потоком стерильного воздуха класса чистоты А.

Перед началом наполнения и запайки протирают поверхность машины салфеткой безворсовой, смоченной 76% раствором спирта этилового.

Устанавливают дозирующие иглы в штатные места и производят регулировку их центровки и глубины опускания в ампулы в соответствии с уровнем наполнения и вязкостью препарата. Устанавливают объем рабочей дозы на панели управления.

Открывают вентили подачи пропана, кислорода и сжатого воздуха. Производят автоматический розжиг газовых горелок с помощью панели управления. С помощью ротаметров регулируют пламя горелок. Устанавливают высоту запайки в зависимости от вместимости ампул.

Раствор никотиновой кислоты из реактора Р-1 перекачивают стерильным сжатым воздухом под давлением от 0,5 до 2,0 бар (от 0,05 до 0,2 МПа) в дозировочный бак машины для наполнения и запайки ампул и далее подают на дозаторы машины для наполнения и запайки ампул.

Стерильные ампулы по ленточному конвейеру через входной шнек подают на технологическое колесо. Скорость конвейера регулируют таким образом, чтобы ампулы подавались к входному шнеку без пробелов. Далее ампулы попадают под балку с иглами, где производится наполнение ампул

раствором никотиновой кислоты. Заполненные ампулы перемещаются к узлу прогрева, где с помощью газовых горелок проводится нагрев стеблей ампул, а затем на узел запайки, на котором проводится запайка ампул с оттяжкой капилляров. Запаянные ампулы при помощи выходного шнека принимаются в кассеты.

Отбор проб производится при запуске машины розлива, после каждой остановки процесса и каждый час в процессе розлива. В ходе работы следят за качеством запайки ампул. Номинальный объем контролируют каждый час взвешиванием ампулы с раствором. Он должен быть не менее 1 мл.

Кассеты с ампулами укладывают на тележку, которую перемещают к автоклаву. В каждую кассету вкладывают карточку для идентификации кассет с полупродуктом с наименованием препарата, указанием концентрации, номером серии и номером стерилизации.

Кассеты с запаянными ампулами передают на операцию термической стерилизации.

Термическая стерилизация препарата

Тележку с кассетами, содержащими запаянные ампулы, помещают в автоклав TURBOTHERMSDT-09.09.18/2 фирмы «SBM» (Австрия), где стерилизуют паром при избыточном давлении 0,11 МПа (1,1 кгс/см²) и температуре $121 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 8 минут согласно СОП-ПСЛС-011 «Процесс термической стерилизации полупродукта в паровом стерилизаторе TURBOTHERM». Запуск режима стерилизации производится с помощью сенсорной панели, путем выбора рецепта из сохраненного списка. По окончании программы на панели появится сообщение, что цикл окончен и можно открыть дверь автоклава. Аппаратчик стерилизации открывает дверь выгрузки и извлекает корзину на тележку.

После высыхания ампул кассеты с ампулами передают на стадию контроля ампул на механические включения и герметичность.

Отбор проб производится контролером ОКК из каждой стерилизации [31].

Контроль ампул на механические включения и герметичность

Первичный контроль ампул с раствором «Никотиновая кислота, раствор для инъекций 10 мг/мл» на наличие отклонений по механическим частицам, некачественной запайке и уровню наполнения проводят в помещении 1.129 на автоматической инспекционной машине фирмы «Seidenader» (Германия), тип CS-30 HVLD (конструкция машины и используемые материалы соответствуют нормам GMP). Разработка программного обеспечения и порядок проведения тестирования следуют правилам GMP.

Первичному контролю подвергаются 100% ампул.

В машине используются CCD матричные камеры. Камеры и оптические элементы защищены от пыли и механических повреждений. Окошки из стекла оптического качества позволяют камерам сфокусироваться на объектах с минимальным оптическим искажением или отражениями, при этом, допуская надлежащую очистку всех наружных поверхностей. Операторы не могут сместить положение камеры.

Камеры, положение которых необходимо менять в зависимости от разных размеров ампул, установлены на высокоточных направляющих и оснащены программируемыми позиционирующими приводами. Положение регулируется автоматически путем выбора соответствующего рецепта продукта и всегда контролируется. При необходимости, эти камеры могут быть выдвинуты для очистки и техобслуживания и затем, после завершения этих работ, снова установлены в нужное, контролируемое положение.

Инспектирование на наличие механических включений

До начала инспекции на наличие частиц ампулы вращаются для того, чтобы поднять потенциально имеющиеся в жидкости частицы. Непосредственно перед достижением инспекционной станции вращение контейнеров прекращается. Жидкость продолжает двигаться, и камеры фиксируют последовательные изображения. Изображения посылаются в видеопроцессор, который производит наложенный снимок этих

последовательных фотографий. Видеопроцессор сверяет объекты, которые изменили свое положение на этих последовательных изображениях. Эти объекты идентифицируются как дефекты в виде частиц. Для обнаружения достаточно даже минимального смещения частиц, что очень важно для вязких продуктов.

Эта инспекция повторяется на второй станции, в зависимости от спектра обрабатываемых продуктов, может быть установлена третья станция инспектирования с различной системой освещения или скоростью взбалтывания.

В дополнение к этому, в продуктах с прозрачным раствором специальный инспекционный инструмент определяет большие, тяжелые, отражающие частицы, которые не движутся.

Машина сочетает преимущества метода затухания света (обнаружение теней, создаваемых частицами) и метод рассеивания света (обнаружение отражений, создаваемых частицами) для того, чтобы обнаружить более широкий диапазон различных частиц.

Параметры для точки разлома, скорость вращения и направление сохраняются с рецептом продукта (конфигурацией) и валидированные(контрольные) параметры сохраняются для каждого продукта. Ручные настройки не нужны.

Инспектирование на наличие косметических и функциональных дефектов

В дополнение к инспекции на наличие частиц, машина CS также предлагает широкий диапазон дополнительных станций камер для того, чтобы охватить функциональные и косметические дефекты - ампулы обычно проверяются на наличие запаечных меток и формы верхушки ампулы.

Все камеры в инспекционной карусели получают наложение изображений по всей окружности (360°) ампул. Это вращение полностью синхронизировано с главным инспекционным приводом для того, чтобы все

объекты инспектировались с одинаковой точностью, независимо от рабочей скорости, ускорения или остановки.

Инспекция укупорки ампул выполняется на станции, которая находится снаружи инспекционной карусели, для того, чтобы обеспечить беспрепятственную презентацию объектов камерам.

Инспектирование ампул на герметичность

Прошедшие контроль ампулы по конвейеру поступают на узел контроля герметичности ампул, где перемещаются под электродами, при прохождении которых на ампулах формируется коронный разряд. С помощью этого разряда (10-30 кВ, 100 мкА) формируется сигнал о негерметичности ампулы, подающий команду на выходные шестерни, где и происходит отбраковка ампул. Каждая ампула в ходе инспекции проходит под двумя группами электродов, которые контролируют: 1 группа — герметичность боковой стенки; 2 группа — герметичность доньшка ампулы. Контролер ОКК осуществляет вторичный контроль, для чего производит выборку ампул и контроль механических включений согласно.

Выход на стадии ТП.5. Контроль ампул на механические включения и герметичность составляет 91% от загруженной субстанции [32].

Упаковка и маркировка готового продукта

Маркировка ампул и упаковка в картонную пачку

Маркировку ампул, прошедших инспекцию, осуществляют на этикетировочной машине ESA 1025 (ЭМ) согласно СОП-ПСЛС-015 «Процесс маркировки ампул на этикетировочной машине ESA 1025». Перед началом работы проверяют соответствие печати на этикетке и картонной упаковке номеру серии и сроку годности препарата, указанному в маршрутной карте. Установка номера серии и срока годности отмечается в маршрутной карте. Ампулы вручную выгружают из кассет на ленточный транспортер этикетировочной машины, на которой осуществляется наклеивание этикеток.

На каждую ампулу наклеивается самоклеющаяся этикетка. На каждой этикетке типографским способом нанесены наименование производителя лекарственного препарата, торговое наименование лекарственного препарата, концентрация в мг/мл, объем препарата в ампуле в миллилитрах, фарм-код. Переменные данные (номер серии и срок годности) на этикетки наносятся способом термопечати.

Этикетировочная машина оснащена системами контроля фарм-кода и наличия переменной информации. Ампулы, имеющие этикетки с отличным от установленного фарм-кодом или без переменной информации, автоматически отбраковываются.

Промаркированные ампулы вместимостью 1 мл поступают на автоматический термоформовочный автомат FB220 (ТА). Термоформовочный автомат формирует из пленки ПВХ контурные ячейковые упаковки (КЯУ) и помещает в нее 5 ампул. Далее блистера подаются на автоматический картонажный автомат МА155 (КА) для укладки блистеров в картонную пачку, где по 1 или 2 контурных ячейковых упаковки с 5 ампулами вместимостью 1 мл вместе с инструкцией по применению помещаются в пачек. Картонажный автомат оснащен системой контроля фарм-кодов картонных упаковок (пачек) и инструкций по применению. Картонные упаковки и инструкции по применению, имеющие фарм-код, отличный от установленного, автоматически отбраковываются.

Переменные данные номер серии (включающий дату выпуска) и срок годности на картонную упаковку наносятся методом тиснения. Пачки передают на стол для упаковки в гофроящик.

Упаковка в транспортную тару

Упаковку картонных пачек с ампулами в транспортную тару производят вручную.

После упаковки продукцию передают на склад промежуточного хранения.

Упакованную продукцию предъявляют на контроль в ОКК на соответствие требованиям ФСП ЛП 002404-190314 «Никотиновая кислота раствор для инъекций 10 мг/мл», а так же для хранения образцов готовой продукции в качестве арбитражных проб.

При соответствии продукции требованиям ФСП ОКК выписывает паспорт качества, на основании которого уполномоченное лицо оформляет разрешение на реализацию готовой продукции [33].

2.3. Критический анализ

Изготовление лекарственных средств, в частности производство стерильных лекарственных форм, трудоемкий и затратный по времени процесс. Только на стадии приготовления полупродукта – раствора, технологические операции занимают примерно 7 часов(таблица 2.2):

Таблица 2.2. – Время, затраченное на технологические операции

Операция	Время, часов
Очистка оборудования	2
Стерилизация оборудования	1,5
Генеральная уборка (ГУ)	2
Приготовление раствора	1,5
Розлив в ампулы	До 24 часов

Контроль качества полученного полупродукта и качества подготовки помещения и оборудования к проведению следующего технологического процесса занимает более 3 часов (таблица 2.3)

Таблица 2.3 – Время, затраченное на контроль качества

Операция	Время, часов
Отбор проб	0,25
Доставка пробы в лабораторию	0,5
Выполнение анализа в КЛ	2,0
Принятие ГУ	0,5

Несомненно, каждый производитель стремится к увеличению прибыли. А этого можно добиться двумя путями: повышением производительности труда и/или сокращением затрат.

При технологических процессах производительность зависит от параметров оборудования и выбранных методик. Но на действующих предприятиях что-либо изменить без серьезного вмешательства в оборудование не представляется возможным – оборудование работает на максимально допустимой скорости, методики являются оптимальными, а конструктивные изменения, вплоть до замены агрегатов будут, в большинстве своем, экономически невыгодны в связи с огромными финансовыми затратами на реконструкцию оборудования и на внесение изменений в зарегистрированные нормативные документы. Но технологические процессы занимает около 75% времени, затрачиваемого на производство полупродукта. Остальные 25% приходятся на контроль качества. При осуществлении контроля качества оборудование не задействовано, а на языке технологов это означает «простой». И хороший технолог скажет, что «простой» можно сократить.

При анализе системы контроля качества на стадии производства полупродукта, мы выяснили, что: принятие ГУ, отбор проб проводятся по методикам, которые так же являются валидированными и их эффективность и оптимальность доказаны. И понятно, что большую часть времени занимает проведение анализа контроля качества полупродукта. Для многих растворов анализ заключается в определении количественного содержания активного вещества и рН. рН определяет лаборант в течение 5 минут, а определение количественного содержания активного вещества занимает более двух часов и проводится спектрофотометрическим методом химиком-аналитиком на УФ-спектофотометре.

Известно, что пробоподготовка для проведения анализа достаточнообъемна, и занимает около часа по времени; обработка результата занимает дополнительное время и проводится вручную. Все вышесказанное

означает, что при проведении анализа не исключена лабораторная ошибка. Наша задача упростить проведение анализа, сократить время проведения тестирования и исключить человеческий фактор. Мы предположили, что метод УФ-спектофотометрии, используемый в настоящее время на предприятии, не единственно возможный. Нас заинтересовал прибор ИК-Фурье-спектрометр ALPHA фирмы «BRUKER», который имеется в наличии в контрольной лаборатории предприятия и используется для идентификации подлинности порошкообразных субстанции при проведении входного контроля. Изучив характеристики прибора, было сделано предположение о возможности проведения экспресс-анализа растворов по принципу идентификации с образцами, результат анализа которых известен. Для консультации мы связались с представителями фирмы «BRUKER», которые подтвердили наше предположение и согласились предоставить необходимые опции к данному прибору для проведения экспериментов, а именно кювету, в которую будет помещаться испытуемый раствор.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Принципы работы приборов

УФ-спектрофотометр UV-1800 (фирма-производитель «Shimadzu»)

Двухлучевой сканирующий спектрофотометр для научных лабораторий, технологических и фармацевтических предприятий. Прибор имеет мощные оптические характеристики вместе с компактностью и простотой управления. Полностью соответствует международным требованиям GLP/GMP, Европейской и Японской Фармакопеям.

Данная модель оснащена встроенным жидкокристаллическим дисплеем, и имеет возможность управления, как со встроенного дисплея с предустановленным программным обеспечением, так и с персонального компьютера с программным обеспечением UVProbe. Подключение и передача данных осуществляется по средством USB-разъема. Предустановленное программное обеспечение позволяет осуществлять работы в нескольких режимах:

- фотометрический;
- спектральный;
- кинетический;
- количественный [34].



Рисунок 3.1 - УФ-спектрофотометр UV-1800 («Shimadzu»)

ИК-Фурье –спектрометр ALPHA (фирма-производитель «Bruker»)

ИК-Фурье-спектрометр ALPHA предназначен для измерения оптических спектров пропускания, диффузного и зеркального отражения в ИК диапазоне, определения концентрации различных органических и неорганических веществ в твёрдой, жидкой и газообразной фазах, продукции нефтехимического производства, органического синтеза, продуктах питания, фармацевтики и т.п.

ИК-Фурье-спектрометры представляют собой стационарные автоматизированные приборы.

Основой ИК-Фурье-спектрометров является двухлучевой интерферометр, в котором при перемещении интерферометрических зеркал происходит изменение разности хода между интерферирующими лучами. Для уменьшения влияния внешних воздействий интерферометр построен по схеме с зеркалами в виде световозвращателей. Регистрируемый световой поток на выходе интерферометра в зависимости от разности хода (интерферограмма) представляет Фурье-образ регистрируемого оптического спектра. Сам спектр (в шкале волновых чисел) получается после выполнения специальных математических расчётов (обратное преобразование Фурье) интерферограммы.

Движение зеркал в интерферометре осуществляется по линейному закону с помощью прецизионного механизма. Точное положение зеркала (разность хода в интерферометре) определяется с помощью референтного канала с диодным лазером. Нулевое значение разности хода (основной максимум интерферограммы) определяется расчётным путём.

Конструктивно ИК-Фурье-спектрометр выполнен в виде настольного прибора с отдельно устанавливаемым компьютером.

ИК-Фурье-спектрометры имеют сменные модули, которые позволяют измерять оптические спектры диффузного и зеркального отражения, спектры

НПВО (нарушенного полного внутреннего отражения). Модули заменяются без инструментов и автоматически распознаются прибором.

В ИК-Фурье-спектрометре используется программное обеспечение (ПО) OPUS, предназначенное для настройки параметров измерения, осуществления Фурье-преобразования интерферограммы, обработки выходной информации, в том числе построения градуировочных графиков по образцовым веществам, печати результатов и сохранения результатов анализа. Программный комплекс OPUS обеспечивает экспорт результатов измерения в другие программы для подготовки отчетов.

ВПО входит приложение OPUS ValidationProgram (OVP) - прикладная программа, которая обеспечивает автоматическую проверку спектрометра, выполняя Тест Качества Работы (PQ) и Тест Качества Функционирования (OQ) [35].

3.2 Проведение анализа на УФ-спектрофотометре UV-1800

Подготовка испытуемого раствора:

1 мл препарата помещаем в мерную колбу на 100 мл. Доводим до метки 0,1М раствором хлористоводородной кислоты и перемешиваем. 10мл полученного раствора помещаем в мерную колбу на 100 мл и доводим до метки 0,1М раствором хлористоводородной кислоты (готовим параллельно три испытуемых образца).

Подготовка стандартного раствора:

Около 50мг (точная навеска) стандартного образца ниацина (USPRS) помещаем в мерную колбу на 100мл, прибавляем 80мл 0,1М раствора хлористоводородной кислоты и растворяем при перемешивании. Доводим объем раствора до метки тем же растворителем и перемешиваем. 2 мл приготовленного раствора помещаем в мерную колбу на 100 мл, доводим объем до метки 0,1М раствором хлористоводородной кислоты и перемешиваем.

Для приготовления всех растворов используются пипетки Мора.

Измеряем оптическую плотность растворов в максимуме поглощения при длине волны 261 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм:

- наполняем первую кювету раствором сравнения – 0,1М раствор хлористоводородной кислоты
- наполняем вторую кювету стандартным раствором
- измеряем оптическую плотность при длине волны 261 нм
- сохраняем под названием СО (стандартный образец)
- меняем раствор во второй кювете на испытуемый №1
- измеряем оптическую плотность при длине волны 261 нм
- сохраняем под названием Исп1 (испытуемый раствор №1)
- повторяем действия для испытуемого раствора №2 и №3
- создаем отчет, объединяя 4 полученных спектра вписав в него название продукта (Никотиновая кислота р-р д/ин 10мг/мл), серию продукта, кто и когда провел анализ
- распечатываем отчет.

Содержание никотиновой кислоты в 1мл препарата вычисляем по формуле:

$$X = \frac{A \times a_0 \times 2 \times 100 \times 100 \times P}{A_0 \times 100 \times 100 \times V \times 10 \times 100} = \frac{A \times a_0 \times P}{A_0 \times V \times 500}$$

где,

A – средняя оптическая плотность испытуемых растворов;

A₀– оптическая плотность стандартного раствора;

a₀ – навеска СО ниацина, в миллиграммах;

P – содержание ниацина (никотиновой кислоты) в СО, в процентах;

V – объем препарата, используемый для анализа, в миллилитрах.

Нормируемое значение: От 9,5 до 10,5 мг никотиновой кислоты в 1 мл препарата.

Полученные результаты представлены в таблице 3.1

Таблица 3.1 - Результаты определения концентрации никотиновой кислоты

№ образца	Результат по показателю «Количественное определение», мг/мл
1	10,05
2	9,98
3	10,02
4	9,92
5	10,08

3.3 Проведение анализа на ИК-Фурье-спектрометре

Подготавливаем несколько образцов препарата «Никотиновая кислота» с известными параметрами по показателю «Количественное определение». Образцы выбираем так, чтобы они охватывали как можно больший диапазон нормируемых значений.

Калибруем первый образец (снимаем спектр):

- наполняем кюветное отделение раствором никотиновой кислоты;
- задаем параметры (название, номер), концентрацию (количественный состав) и единицу измерения (mg)
- снимаем спектр
- сохраняем калибровку.

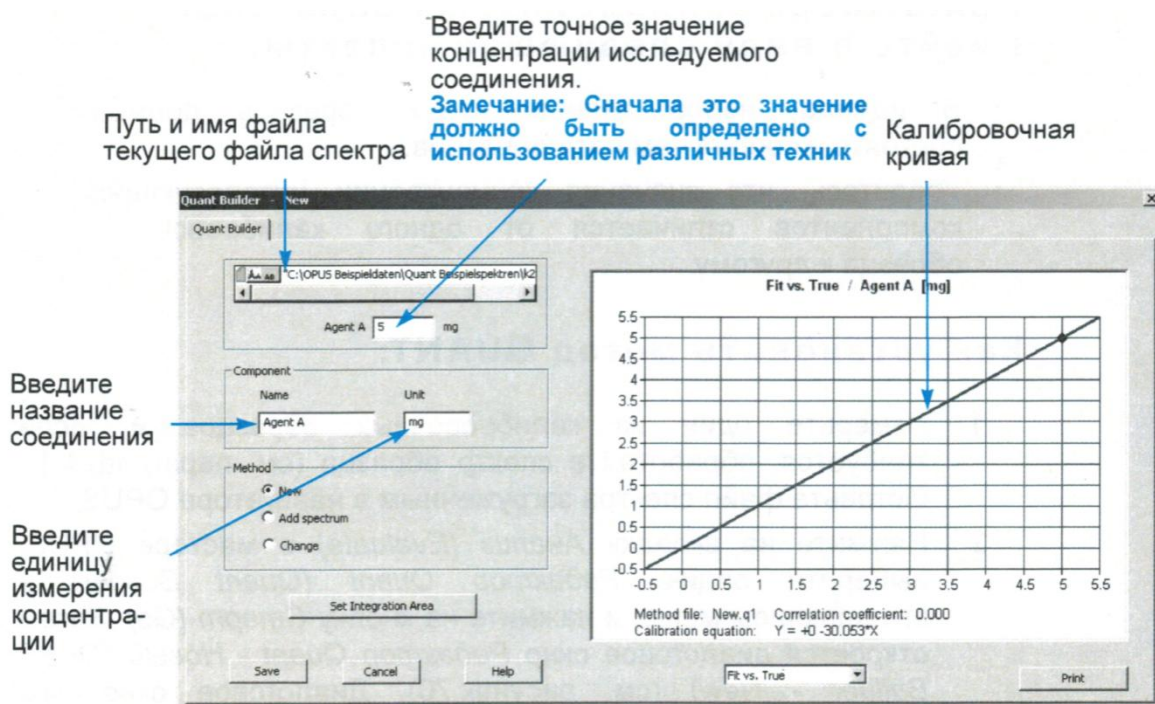


Рисунок 3.2 – схема установки метода QUANT

На базе одного калибровочного спектра и его соответствующего значения концентрации, OPUS вычисляет калибровочную кривую. На будущих шагах установки метода, эта кривая будет уточняться с добавлением данных о других калибровочных образцах.

Далее снимаем спектр с оставшихся образцов, указывая результат по показателю «Количественное определение» конкретного образца.

Устанавливаем область интегрирования на тех спектральных полосах, которые отвечают за компонент, который мы анализируем и сохраняем метод QUANT.

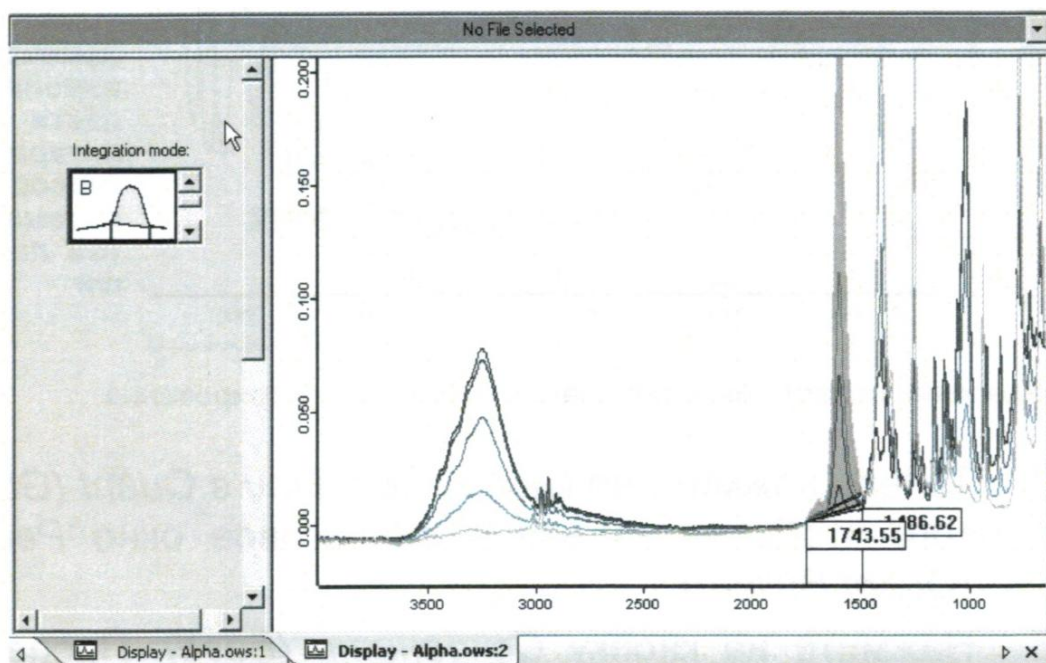


Рисунок 3.3 – установка области интегрирования

Данный созданный метод будет сохранен и может использоваться в любое время для проведения анализа по показателю «Количественное определение». Метод (библиотеку спектров) можно пополнять, изменять пределы измерений.

Для создания библиотеки спектров мы использовали растворы препарата «Никотиновая кислота» ранее произведенных серий, предварительно проведя повторный контроль по показателю «Количественное определение». Таким образом, библиотека спектров была создана на основе 8 образцов. Результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Библиотека спектров

№ серии препарата	Результат по показателю «Количественное определение», мг/мл
010416	9,95
020416	9,91
030816	10,01
040816	10,04
050916	10,08
060916	10,0
010217	10,12
020217	9,98

Теперь мы можем приступить к определению количественного анализа в интересующем нас растворе (образце) никотиновой кислоты с неизвестным значением параметра «Количественное определение»:

- содержимое испытуемого образца помещаем в кюветное отделение;
- указываем метод, ранее созданный в системе;
- система выдает результат, на основании кривой, созданной при калибровке образцов,
- распечатываем отчет (оригиналы отчетов представлены в приложении).

Анализ с оформлением отчета о проведении тестирования занимает 15 минут (при условии, что библиотека спектров создана).

На пяти модельных образцах мы получили следующие результаты:

Таблица 3.3 – Результаты, полученные на ИК-Фурье-спектрометре

№ образца	Результат по показателю «Количественное определение», мг/мл
1	1,04
2	9,98
3	10,01
4	9,91
5	10,08

3.4 Сравнение полученных результатов.

Сравнение результатов, полученных с помощью обоих методов, представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Сравнение результатов измерений концентрации никотиновой кислоты

№ образца	Концентрация никотиновой кислоты, мг/мл	
	Метод УФ-спектрофотометрии	Метод ИК-Фурье-спектрометрии
1	10,05	10,04
2	9,98	9,98
3	10,02	10,01
4	9,92	9,91
5	10,08	10,08

По результатам экспериментов можно сделать вывод о взаимозаменяемости двух методик количественного определения вещества в растворах. Это подтверждает то, что обе методики валидированны: методика, использующая УФ-спектрофотометр валидирована и подтверждена самим предприятием ООО «Озон», а методика, предлагающая использование ИК-Фурье-спектрометра – фирмой BRUKER.

По собственным наблюдениям, полученным в ходе экспериментов, замечено, что метод ИК-Фурье-спектроскопии можно считать более точным, по сравнению с УФ-спектрофотометрией, т.к. не требуется разведение испытуемого раствора и подготовки стандартного образца, а значит исключен человеческий фактор, который может сказаться на точности и достоверности. Стоит обратить свое внимание и на тот факт, что при расширении библиотеки спектров на ИК-Фурье-спектрометре точность результатов будем повышаться.

Обратим внимание, что предлагаемый метод можно использовать как для внешнего, так и для внутреннего контроля. Отличие заключается в том, что для изменения существующей методики внешнего контроля необходимо вносить изменения в нормативные документы и фармакопейную статью, а для осуществления внутреннего контроля этого не требуется.

Беря во внимание факт того, что анализ раствора-полупродукта является внутренним контролем, рекомендуем метод ИК-Фурье-спектроскопии для внедрения экспресс-анализа количественного определения вещества в растворе

4. РАСЧЕТНАЯ ЧАСТЬ

4.1. Материальный и тепловой балансы

Рассчитаем необходимое количество активной фармацевтической субстанции (АФС) и вспомогательных веществ (ВВ) для приготовления 1% раствора никотиновой кислоты объемом 450 литров:

1. Процентное определение содержания никотиновой кислоты в АФС берем по нижней границе (на производстве принимают значение, выданное контрольной лабораторией)
2. На производстве добавлением гидрокарбоната натрия корректируется рН раствора (от 5 до 7), поэтому принимаем его значение из технологического регламента

Расчеты сведены в таблицу 4.1

Таблица 4.1 – Количество реагентов для приготовления 450 л полупродукта (никотиновой кислоты)

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано		
		Масса		Объем, л
		кг	кг основного вещества	
Никотиновая кислота	99,5	4,522	4,500	
Натрия гидрокарбонат	100	3,150	3,150	
Вода для инъекций	100			До 450

Потери на данном этапе составляют:

- отбор проб в КЛ – 1 л
- вход в серию – 9 л
- потери на стадии фильтрации -1 л (согласно параметрам оборудования)
- общие потери - 11 л (2,5%)

Найдем необходимое количество ампул для розлива.

Розлив препарата «Никотиновая кислота» осуществляется в ампулы объемом 1 мл. Согласно выбранному режиму работы в ампулы наполняют 1,1 мл. Учитывая потери на стадии приготовления получаем:

$$n_{\text{ампул}} = \frac{V_{\text{общ}}}{V_n} = \frac{439000}{1,1} = 399090 \text{ шт}$$

Сведем материальный баланс выпуска препарата «Никотиновая кислота раствор для инъекций, 10 мг/мл» (объем загрузки 450 л) в таблицу 4.2.

Таблица 4.2 – Материальный баланс

Приход				Расход		
Сырье	Масса, кг	Масса, кг основного вещества	Объем, л	Продукт	Кол-во ампул, шт	Объем, л
Никотиновая кислота	4,522	4,500		Ампулы №1 (1мл)	399090	439
Гидрокарбонат натрия	3,150	3,150		Потери общие		11
Вода для инъекций			До 450			
Итого			450	Итого		450

Составим те же расчеты для приготовления 1% раствора никотиновой кислота объемом 150 литров:

Таблица 4.3 – Количество реагентов для приготовления 150 л полупродукта (никотиновой кислоты)

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано		
		Масса		Объем, л
		кг	кг основного в-ва	
Никотиновая кислота	99,5	1,508	1,500	
Натрия гидрокарбонат	100	1,050	1,050	
Вода для инъекций	100			До 150

Общие потери – 11 л (7,3%) (рассчитано выше)

Необходимое количество ампул:

$$n_{\text{ампул}} = \frac{V_{\text{общ}}}{V_n} = \frac{139000}{1,1} = 126363 \text{ шт}$$

Материальный баланс выпуска препарата «Никотиновая кислота раствор для инъекций, 10 мг/мл» (объем загрузки 150 л) представлен в таблице 4.4.

Таблица 4.4 Материальный баланс для выпуска полупродукта объемом 150 л

Приход				Расход		
Сырье	Масса, кг	Масса, кг основного вещества	Объем, л	Продукт	Кол-во ампул, шт	Объем, л
Никотиновая кислота	1,508	1,500		Ампулы №1 (1мл)	126363	139
Гидрокарбонат натрия	1,050	1,050		Потери общие		11
Вода для инъекций			До 150			
Итого			150	Итого		150

4.2. Технологический расчет реактора

Реактор представляет собой реактор идеального смешения с перемешивающим устройством. Реактор имеет форму цилиндра с эллипсоидным днищем и эллипсоидной крышкой. Объем реактора определяется по формуле

$$V_R = 1,57D^3,$$

где D– диаметр реактора.

Высота реактора принимается, исходя из оптимальных параметров для данного типа реакторов, равной двум диаметрам [36]

Объем реакционной массы принимаем $150 \text{ л} = 0,15 \text{ м}^3$

Определяем объем реактора:

$$V_R = \frac{V_{p.m.}}{\varphi} = \frac{0,15}{0,75} = 0,2 \text{ м}^3$$

где $V_{p.m.}$ – объем реакционной массы, м^3

φ – коэффициент заполняемости реактора

Определяем диаметр реактора:

$$D = \sqrt[3]{\frac{0,2}{1,57}} = \sqrt[3]{\frac{0,2}{1,57}} = 0,5 \text{ м}$$

Находим высоту реактора

$$H = 2D = 2 * 0,5 = 1 \text{ м}$$

Исходя из расчетных величин, подберем реактор.

Согласно ГОСТ 9931-85, стандартные размеры равны:

$$D_p = 600 \text{ мм}, L_p = 1000 \text{ мм}, l_p = 650 \text{ мм}, S_{\text{внут.р}} = 2,10 \text{ м}^2$$

где D_p – диаметр реактора, мм; L_p – расстояние от крышки до днища реактора, мм; l_p – высота цилиндрической части реактора, $S_{\text{внут.р}}$ – площадь внутренней поверхности реактора, мм.

3.5 Расчет площади теплообмена

Поверхность теплообмена определяется по формуле[37]:

$$F = \pi * d_a * h_1 + 2\pi * R * h_2$$

где d_a – внутренний диаметр реактора, м; R – радиус кривизны днища реактора, м; h_1 – высота цилиндрической части реактора, заполненной жидкостью, м; h_2 – высота сферической части днища реактора, м.

$$R = \frac{d_a^2}{4 * L_p} = \frac{0,36}{4} = 0,09 \text{ м}$$

$$F = 3,14 * 0,6 * 0,625 + 2 * 3,14 * 0,09 * 0,125 = 1,84 \text{ м}^2$$

Расчет перемешивающего устройства

$$T_{\text{пр}} = 303 \text{ К}$$

Растворитель – вода для инъекций

Растворяемое вещество – никотиновая кислота и гидрокарбонат натрия

Расчет:

При температуре процесса равной 303 К динамическая вязкость $\mu = 0,798 * 10^{-3}$ Па*с и $\rho_c = 1$ кг/м³

По условиям процесса необходимо обеспечить растворение, т.е. равномерное распределение частиц по раствору. Плотность и размер частиц у никотиновой кислоты больше чем у гидрокарбоната натрия, а растворимость хуже, поэтому расчеты будем вести по никотиновой кислоте:

Наибольший диаметр частицы $d_q = 0,25$ мм (по данным производителя)

Плотность $\rho_q = 1470$ кг/м³

Определим диаметр мешалки:

$$d_m = \frac{D}{3,3} = \frac{0,6}{3,3} = 0,18 \text{ м}$$

Определим тип мешалки. Производитель предлагает два типа: пропеллерную трехлопастную и турбинную закрытого типа. Согласно ГОСТ 20680-2002 «Аппараты с механическими перемешивающими устройствами. Общие технические условия» под наши условия подходят следующие типы мешалок: лопастная, турбинная и клетьевая[38]. Следовательно, останавливаем свой выбор на тех типах, которые может предложить производитель.

Для нахождения требуемых значений критерия $Re_{ц}$ и величины определяющей частоты вращения воспользуемся обобщенным уравнением:

$$Re_{ц} = CGa^k S_p^l \Gamma_{d_q}^m \Gamma_D^n$$

из справочных данных:

	C	k	l	m	n
Для пропеллерной мешалки	0,105	0,6	0,8	0,4	1,9
Для турбинной мешалки	0,25	0,57	0,37	0,33	1,15

Вычисляем значения критериев и симплексов подобия[39]:

$$G_a = \frac{d_m^3 \rho_c^2 q}{\mu^2} = \frac{1,8^3 * 10^{-3} * 1,2^2 * 10^6 * 9,81}{0,798^2 * 10^{-6}} = 109 * 10^9;$$

$$S_\rho = \frac{\rho_{\text{ч}}}{\rho_0} = \frac{1,47 * 10^3}{1 * 10^3} = 1,47;$$

$$\Gamma_{d_q} = \frac{d_q}{d_M} = \frac{2,5 * 10^{-4}}{1,7 * 10^{-1}} = 1,47 * 10^{-3};$$

$$\Gamma_D = \frac{D}{d_M} = \frac{0,5}{1,7 * 10^{-1}} = 2,94.$$

Находим значения критерия $Re_{\text{ц}}$ и определяющей частоты вращения для пропеллерной мешалки:

$$\begin{aligned} Re_{\text{ц}} &= 0,105 Ga^{0,6} * S_\rho^{0,8} * \Gamma_{d_q}^{0,4} * \Gamma_D^{1,9} \\ &= 1,05 * 10^{-1} * 109^{0,6} * 10^{5,4} * 1,47^{0,8} * 1,47^{0,4} * 10^{-1,2} * 2,94^{1,9} \\ &= 214,4 * 10^{3,2} \end{aligned}$$

$$n_0 = Re_{\text{ц}} \frac{\mu}{\rho_c * d_M^2} = \frac{214,4 * 10^{3,2} * 0,798 * 10^{-3}}{1 * 10^3 * 1,7^2 * 10^{-2}} = 9,38 \frac{\text{об}}{\text{с}} = 563 \frac{\text{об}}{\text{мин}}$$

Для турбинной мешалки:

$$\begin{aligned} Re_{\text{ц}} &= 0,25 Ga^{0,57} * S_\rho^{0,37} * \Gamma_{d_q}^{0,33} * \Gamma_D^{1,15} \\ &= 2,5 * 10^{-1} * 109^{0,57} * 10^{5,13} * 1,47^{0,37} * 1,47^{0,33} * 10^{-0,99} \\ &\quad * 2,94^{1,15} = 163,95 * 10^{3,14} \end{aligned}$$

$$n_0 = Re_{\text{ц}} \frac{\mu}{\rho_c * d_M^2} = \frac{163,95 * 10^{3,14} * 0,798 * 10^{-3}}{1 * 10^3 * 1,7^2 * 10^{-2}} = 6,25 \frac{\text{об}}{\text{с}} = 375 \frac{\text{об}}{\text{мин}}$$

Определяем мощность, затрачиваемую непосредственно на перемешивание. Воспользуемся графиком $K_N = f(Re_{\text{ц}})$ [40] и найдем коэффициент мощности для пропеллерной мешалки: $K_N = 0,58$; для турбинной мешалки: $K_N = 1,2$. Вычисляем постоянный множитель:

$$\rho_c d_M^5 = 1 * 10^3 * 1,8^5 * 10^{-5} = 0,19$$

Мощность, потребляемая пропеллерной мешалкой:

$$N = K_N * n_0^3 * \rho_c d_M^5 = 0,58 * 9,38^3 * 0,19 = 91 \text{ Вт}$$

Мощность, потребляемая турбинной мешалкой:

$$N = K_N * n_0^3 * \rho_c d_M^5 = 1,2 * 6,25^3 * 0,19 = 56 \text{ Вт}$$

Выбираем ту мешалку, у которой потребляемая мощность и частота вращения меньше, т.е. турбинную.

4.3 Расчет экономической эффективности

Расчет экономической эффективности проведем по одному из показателей измерения эффективности производства – прибыли.

Предположим размещение ИК-Фурье-спектрометра на производственном участке и поручим выполнения анализа инженеру-технологу. Так же будем считать, что на производстве выпускается только препарат «Никотиновая кислота».

Производство одной серии занимает около 24 часов. Приравняем его к 1 суткам. При внедрении экспресс-анализа, время для производства сократится более чем на 2,5 часа (таблица 4.5)

Таблица 4.5 – Сравнение времени анализа на разных приборах

Операция	Время при выполнении анализа на УФ-спектрофотометре	Время при выполнении анализа на ИК-фурье-спектрометре
Отбор проб	0,25	0,25
Доставка пробы в лабораторию	0,5	0
Выполнение анализа	2,5	0,25

в месяц это:

$$30 \text{ дней} \times 2,5 \text{ часа} = 75 \text{ часов} \approx 3 \text{ суток}$$

Таким образом, каждый месяц, возможно, производить на 3 серии больше. В серии 35000 упаковок. 1 упаковка дает чистой прибыли 3 руб. Дополнительная прибыль предприятия составит 315 тысяч рублей в месяц. В год это составит 3780000 рублей.

Дополнительно, можно указать, сокращение человека-часов на 2,5 ежесуточно для контрольной лаборатории и 0,5 человека-часа для отдела контроля качества (время доставки пробы).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате работы был проведен анализ технологической схемы аналитического контроля качества на производстве ООО «Озон».

Был предложен и экспериментально доказана эффективность метода экспресс-анализа на приборе ИК-Фурье-спектрометр для определения процентного содержания вещества в растворе.

Была предложена усовершенствованная схема производства и аналитического контроля качества, для приготовления серий препарата меньшего объема. В связи с этим был подобран реактор меньшего объема (для 150 л полупродукта), а так же подобрана турбинная мешалка.

Были рассчитаны материальные и тепловые балансы для действующего и предложенного реакторов, в том числе необходимое количество подаваемого пара для нагрева в подобранном реакторе.

В результате применения данного метода вспомогательное время между сериями препарата сократилось на 18%, а экономическая прибыль составила 3780000 руб/ год.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Крупнейшие фармацевтические компании России [Электронный ресурс]: Режим доступа: www.pharmvestnik.ru/publs/lenta/obzory/23-farmkompanii-popali-v-rejting-krupnejshix-kompanij-rossii-po-objemu-realizatsii-produktsii/ (дата обращения 26.02.2017).
2. О компании Озон [Электронный ресурс]: Режим доступа: www.ozonpharm.ru/company/ (дата обращения 26.02.2017)
3. What does «generic» mean? [Электронный ресурс]: Режим доступа: www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/factsheet_pharm03_e/ (дата обращения 26.02.2017).
4. Каталог продукции компании Озон [Электронный ресурс]: Режим доступа: <http://www.ozonpharm.ru/products/catalog.php> (дата обращения 26.02.2017)
5. Лин, А.А., Соколова С.В. Фармацевтический рынок: фундаментальные особенности (Статья 1, часть 1) / А.А.Лин, С.В.Соколова // Проблемы современной экономики. — 2012. — №3 (43). — С. 372-376.
6. Аналитический обзор «Фармацевтический рынок России. Итоги 2012 года» [Электронный ресурс]: Режим доступа: <http://dsm.ru/marketnews/1170> (дата обращения 05.03.2017)
7. Доклад «Современное состояние и перспективы развития Российской фармацевтической промышленности». // «Финансовая газета». — 2012. — 27 с.
8. Мелик-Гусейнов, Д.В. Фармацевтический рынок России — больше, чем рынок / Д.В.Мелик-Гусейнов // Фармакоэкономика. — 2008. — №1. — С. 22-25.
9. Юргель, Н.В. Состояние фармацевтического рынка Российской Федерации и воздействие на него мирового финансового и экономического кризиса / Н.В.Юргель, Е.А.Тельнова // Вестник Росздравнадзора. — 2009.- №1. — С.46-56.

10. Иващенко, А. Концепция инновационного развития отечественной фармацевтической отрасли/А.Иващенко, Д.Кравченко // Фарма 2020: Проблемы и перспективы. — 2009. — С. 19-26.
11. Распоряжение Правительства РФ «Об утверждении Концепции федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и на дальнейшую перспективу»» от 01.10.2010 г. № 1660-р. — Собрание законодательства РФ от 11.10.2010 г., №41 — ст. 5266.
12. Постановление Правительства РФ от 17.02.2011 г. № 91 «О Федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу»/ Российская газета.- 2011.- № 57.-18 марта.
13. Дмитриев, В. «Фарма — 2020» — не панацея от всех болезней/ В.Дмитриев // Новости GMP/ 1(1) .- Осень 2010. — С. 12-17.
14. Балашов, А.И. Формирование устойчивого развития фармацевтической отрасли: автореф. дис. д-ра.экон. наук: утв.08.00.2005/А.И.Балашов. — СПб - 2012. — 38 с.
15. Фармацевтический рынок России. // Еженедельный информационно-аналитический обзор СМИ.- 2013.-Вып. 10 (959). — С. 40.
16. Юргель, Н.В. Приоритеты государственного регулирования в условиях стабильного фармацевтического рынка/Н.В.Юргель // Ремедиум. — 2008. — №1. — С. 32-35.
17. Мастер-файл предприятия компании ООО «Озон», обновление от 2016, 12 с.
18. Технологический регламент предприятия ООО «Озон» с.56-62
19. Георгиевский, В.П. Технология и стандартизация лекарств/В.П.Георгиевский.- Харьков: РИРЕГ, 2000. —Т.2. - 771 с.
20. ФС.2.2.0019.15 «Вода для инъекций». М.: Государственная Фармакопея XIII издание. — 2015.
21. Мастер-файл предприятия ООО «Озон», обновление от 2016, 44 с.

22. Luckenbach, Reiner. TheBeilsteinHandbookofOrganicChemistry: the first hundred years/ Reiner Luckenbach. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*—1981. – P.101-102 .
23. Water for Pharmaceutical Purposes// hmc.usp.org/ p. 2. Retrieved 14 January 2017.
24. Pasquali, I. Thermal behaviour of diclofenac, diclofenac sodium and sodium bicarbonate compositions/I.Pasquali,R.Bettini, F.Giordano, // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. - 2007 – 90 p.
25. ФС 42-0263-07 «Никотиновая кислота». М.: Государственная Фармакопея XII издание – 2007.
26. Постоянный технологический регламент производства стерильных лекарственных средств участка №9 предприятия ООО «Озон», 2015 ,40-56 с.
27. МУ 42-51-3-93 «Контроль чистоты воздуха и классификация производственных помещений». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации – 1993.
28. МУ 42-51-7-93 «Подготовка дезинфицирующих растворов с моющими средствами». М.:Министерство здравоохранения Российской Федерации – 1993.
29. МУ 42-51-6-93 «Подготовка технологического оборудования». М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации – 1993.
30. Постоянный технологический регламент производства стерильных лекарственных средств участка №9 предприятия ООО «Озон» - 2015 ,72-89 с.
31. Постоянный технологический регламент производства стерильных лекарственных средств участка №9 предприятия ООО «Озон».- 2015 ,101-119 с.
32. РД 42-501-98 «Инструкция по контролю на механические включения инъекционных лекарственных средств».

33. Постоянный технологический регламент производства стерильных лекарственных средств участка №9 предприятия ООО «Озон». - 2015 ,134-139 с.
34. Skoog .Principles of Instrumental Analysis (6th ed.)/ Skoog, A.Douglas,F.Holler, James, Crouch, R.Stanley //Belmont, CA: Thomson Brooks/Cole.– 2007. - 169–173 p.
35. Shadman,Soran. Open-path cavity ring-down spectroscopy sensor for atmospheric ammonia/SoranShadman, Rose Charles, P.Azer ,Yalin //Applied Physics B. – 2016. - №122.- 194 p.
36. Вихман, Г.Л. Основы конструирования аппаратов и машин нефтеперерабатывающих заводов. Изд.2, перераб. и доп./Г.Л.Вихман, С.А.Круглов. - М.: Машиностроение, 1978. - 226 с.
37. Касаткин, А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии/ А.Г.Касаткин. - М.: Госхимиздат, 1961. – 831с.
38. ГОСТ 20680-2002 Аппараты с механическими перемешивающими устройствами. Общие технические условия.- М.: Изд-во стандартов, 2005.- 43 с.
39. Павлов, К. Ф. Примеры и задачи по курсу процессов и аппаратов химической технологии. Учебное пособие для вузов. 10-е изд., перераб. и доп. /К.Ф.Павлов,П.Г.Романков, А.А. Носков– Л.: Химия, 1987.-134с.
40. Плановский, А.Н. Процессы и аппараты химической и нефтехимической технологии /А.Н.Плановский,П.И.Николаев. - М.:Химия, 1987. – 540 с.