

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.К. Ахунбаева**

На правах рукописи
УДК 615:615.014:615.4

ИСМАИЛОВ ИСАБЕК ЗАЙЛИДИНОВИЧ

**НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ОБОСНОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГОТОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ФИТОПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ
НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ RADUS GRAYANA MAXIM,
ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

14.04.01 – технология получения лекарств

ПРИЛОЖЕНИЯ

диссертации на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Научный консультант:
член-корр. НАН КР.,
д.м.н., проф. Зурдинов А.З.

Бишкек – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

№ приложения	Наименование приложения	Стр.
1.0	Патенты на изобретения	225
1.1.	Решение о выдаче Патента на изобретение № 20170100.1 «Способ получения сухого экстракта из надземных частей <i>Padus Grayana Maxim</i> »	225
1.2.	Решение о выдаче Патента изобретение № 20170104.1 «Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей <i>Padus Grayana Maxim</i> ».....	226
2.0	Опытно-промышленный регламент на готовые лекарственные формы фитопрепарата <i>Padus Grayana Maxim</i>	227
2.1.	Опытно-промышленный регламент «Таблетки из сухого экстракта <i>Padus Grayana Maxim</i> , 30мг».....	227
2.2.	Опытно-промышленный регламент «Капсулы из сухого экстракта <i>Padus Grayana Maxim</i> , 30мг».....	282
2.3	Опытно-промышленный регламент «Гранулы из сухого экстракта <i>Padus Grayana Maxim</i> , 30мг (саше)»	338
3.0	Проекты фармакопейной статьи предприятия (ФСП) на готовые лекарственные формы фитопрепарата <i>Padus Grayana Maxim</i>	392
3.1	ФСП «Таблетки из сухого экстракта <i>Padus Grayana Maxim</i> , 30мг».....	392
3.2	ФСП «Капсулы из сухого экстракта <i>Padus Grayana Maxim</i> , 30мг».....	399
3.3	ФСП «Гранулы из сухого экстракта <i>Padus Grayana Maxim</i> , 30мг (саше)».....	406
4.0	Акт внедрения научных результатов диссертации в производственный процесс ОсОО «Биовит», Кыргызская Республика	412

Форма ИЗ-ПЗ



КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН ОКМОТУНО КАРАШТУУ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛДЫК МЕНЧИК ЖАНА ИННОВАЦИЯЛАР
МАМЛЕКЕТТИК КЫЗМАТЫ

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ И ИННОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
(КЫРГЫЗПАТЕНТ)

УПРАВЛЕНИЕ ЭКСПЕРТИЗЫ

720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62

отдел экспертизы изобретений, полезных
моделей и промышленных образцов:
996(312) 46-13-10, 68-11-23, 68-16-45,
68-04-75
отдел кадров и делопроизводства:
996(312) 68-16-98
факс: 996(312) 68-17-03
e-mail: info@patent.kg

Наш № 3322 от 21.09.2017 г. (98) Адрес: 720073, г. Бишкек, 5м-н, дом 66, кв. 57,
Исмаилов И.З., тел: 0312 543133

РЕШЕНИЕ
о выдаче патента

(21) Заявка №	20170100.1	(22) Дата подачи	21 сентября 2017 г.
Приоритет установлен:			
(22) по дате подачи заявки	21 сентября 2017 г.		
(23) по дате поступления дополнительных материалов от	"___" _____ 201 г.		
(62) по дате поступления первоначальной заявки №	_____ от		
"___" _____ 201 г.			
(31) номер конвенционной заявки	(32) дата конвенционного приоритета	(33) код страны приоритета	
(86) Регистрационные данные заявки РСТ			
(71) Заявитель(и)	Исмаилов И.З. (KG)		
(72) Автор(ы)	Зурдинов А.З., Исмаилов И.З., Сабирова Т.С. (KG)		
(73) Владелец(ы) патента	Исмаилов И.З. (KG)		
(51) МПК	A61K 36/00 (2017.01)		
(54) Название изобретения	Способ получения сухого экстракта из надземных частей <i>Padus Grayanae Maxim</i>		
<p>В результате проведения предварительной экспертизы заявки установлено соответствие заявленного изобретения условиям патентоспособности, определенным ч.1 ст.23² Закона Кыргызской Республики «Патентный закон». На основании ч.11 ст.23² Закона Кыргызской Республики «Патентный закон» по данной заявке вынесено решение о выдаче патента Кыргызской Республики с формулой изобретения, приведенной на <u>1</u> листе(ах).</p>			
Патент выдается под ответственность заявителя			



КЫРГЫЗ РЕСПУБЛИКАСЫНЫН ӨКМӨТҮНӨ КАРАШТУУ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛДЫК МЕНЧИК ЖАНА ИННОВАЦИЯЛАР
МАМЛЕКЕТТИК КЫЗМАТЫ

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СЛУЖБА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ И ИННОВАЦИЙ ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
(КЫРГЫЗПАТЕНТ)

УПРАВЛЕНИЕ ЭКСПЕРТИЗЫ

720021, г. Бишкек, ул. Московская. 62

отдел экспертизы изобретений, полезных
моделей и промышленных образцов:
996(312) 46-13-10, 68-11-23, 68-16-45,
68-04-75
отдел кадров и делопроизводства:
996(312) 68-16-98
факс: 996(312) 68-17-03
e-mail: info@patent.kg

Наш № 3326 от 28.09.2017 г. (98) Адрес: 720073, г. Бишкек, 5 м-н, дом 66, кв. 57,
Исмаилову И.З., тел: 0312 543133

РЕШЕНИЕ
о выдаче патента

(21) Заявка № 20170104.1	(22) Дата подачи 28 сентября 2017 г.
Приоритет установлен:	
(22) по дате подачи заявки 28 сентября 2017 г.	
(23) по дате поступления дополнительных материалов от “___” _____ 201 г.	
(62) по дате поступления первоначальной заявки № _____ от “___” _____ 201 г.	
(31) номер конвенционной заявки	(32) дата конвенционного приоритета
(33) код страны приоритета	
(86) Регистрационные данные заявки РСТ	
(71) Заявитель(и)	Исмаилов И.З. (KG)
(72) Автор(ы)	Зурдинов А.З., Исмаилов И.З., Сабирова Т.С. (KG)
(73) Владелец(ы) патента	Исмаилов И.З. (KG)
(51) МПК	A61K 9/20 (2018.01); A61K 36/00 (2018.01)
(54) Название изобретения	Лекарственное средство в виде таблеток на основе сухого экстракта из надземных частей <i>Radix Grayanae Maxim</i>
<p>В результате проведения предварительной экспертизы заявки установлено соответствие заявленного изобретения условиям патентоспособности, определенным ч.1 ст.23² Закона Кыргызской Республики «Патентный закон». На основании ч.11 ст.23² Закона Кыргызской Республики «Патентный закон» по данной заявке вынесено решение о выдаче патента Кыргызской Республики с формулой изобретения, приведенной на <u>1</u> листе(ах).</p>	
Патент выдается под ответственность заявителя	

ОсОО «Биовит»

Утверждено:

Генеральный директор
Общества с ограниченной
ответственностью «Биовит»



А.Ж. Бабаев

» сентябрь 2017 г.

ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

Таблетки из сухого экстракта Padus Grayana Maxim, 30 мг

ОПР-68- _____

Срок введения в действие с « ____ » _____ 201 ____ г.

Срок действия до « ____ » _____ 201 ____ г.

Содержание

Табл. П. 2.1.1

Общая часть
Раздел 1. Характеристика конечной продукции
Раздел 2. Химическая схема производства
Раздел 3. Технологическая схема производства
Раздел 4. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования
Раздел 5. Характеристика сырья и материалов
Раздел 6. Изложение технологического процесса
Раздел 7. Материальный баланс
Раздел 8. Переработка и обезвреживание отходов производства
Раздел 9. Контроль в процессе производства
Раздел 10. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария
Раздел 11. Охрана окружающей среды
Раздел 12. Перечень производственных инструкций и стандартных операционных процедур (СОП)
Раздел 13. Техничко-экономические нормативы
Ошибка! Источник ссылки не найден.

Общая часть

Настоящий опытно промышленный регламент на производство таблеток из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, разработан ОсОО «Биовит» в соответствии с требованиями национальных стандартов и правил по разработке и производства лекарственных средств.

Лабораторная партия

Перед выпуском пробной (опытной) партии рекомендуется выпустить лабораторную партию (100 - 5000 единиц (таблеток)). Лабораторная партия производится только в целях тестирования, но не для реализации.

Пробная (опытная/пилотная) партия

На основании экспериментальных данных лабораторных партий продукции, выбирается рецептура, удовлетворяющая всем требованиям проекта спецификации или проекта нормативного документа по качеству на продукции. Пробная партия подтверждает, что продукт может быть произведен по предложенной рецептуре на рекомендованном для производства продукции оборудовании. Размер пробной партии определяется руководителем производства на основе минимального количества, которое может быть обработано на этом производственном оборудовании. Ориентировочный размер пробной (опытной) партии 10 000 – 500 000 единиц (таблеток). Рекомендуется производство трех пробных партий. Валидация аналитических методик, первичное (ускоренное) изучения стабильности продукции проводятся на пробных партиях. Пробные партии производятся по заранее подготовленной рецептуре и в случае полного соответствия параметров качества заданным в спецификациях требованиям, могут быть упакованы и отпущены в реализацию.

Документально оформленные параметры качества продукции и другие данные, полученные при производстве пробных партий, служат основой для получения разрешения на выпуск продукции.

Серийное производство

После получения разрешения на выпуск продукции для реализации на рынке, осуществляется серийное (промышленное) производство продукции в соответствии с надлежащим образом утвержденной документацией.

Ориентировочный размер промышленной партии свыше 50 000 единиц (таблеток).

Раздел 1. Характеристика конечной продукции

Таблетки из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг

Описание.

Плоскоцилиндрические таблетки с риской с одной стороны и фаской, бежевого цвета с вкраплениями от светло-коричневого до коричневого цвета.

Фармакологические свойства.

Таблетки из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim* обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием.

Показания.

Полные показания к применению таблеток из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim* будут сформулированы после завершения клинических испытаний.

Упаковка.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 или импортной, фольги алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ 745-79, ТУ 48-21-270-94 или импортной.

По 2, 3 и 5 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в индивидуальную коробку из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89 или аналогичного импортного.

По 50 таблеток в банки из полимерного материала, разрешенного к медицинскому применению.

Индивидуальные коробки от 20 до 300 или банки от 20 до 100 штук помещают в групповую упаковку в коробки из гофрокартона ГОСТ 15629-83. Коробка оклеивается лентой клеевой и на него наклеится этикетка из писчей бумаги по ГОСТ 18510-87 или из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86.

Маркировка.

На контурной ячейковой упаковке указывают название фирмы - производителя и ее товарный знак, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, номер серии и срок годности.

На индивидуальной коробке указывают название фирмы-производителя и ее товарный знак, адрес, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, количество, состав, регистрационный номер, предупредительные надписи, условия хранения и отпуска, номер серии, срок годности и штриховой код.

На этикетке банок указывают название фирмы - производителя и ее товарный знак, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, номер серии и срок годности.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90.

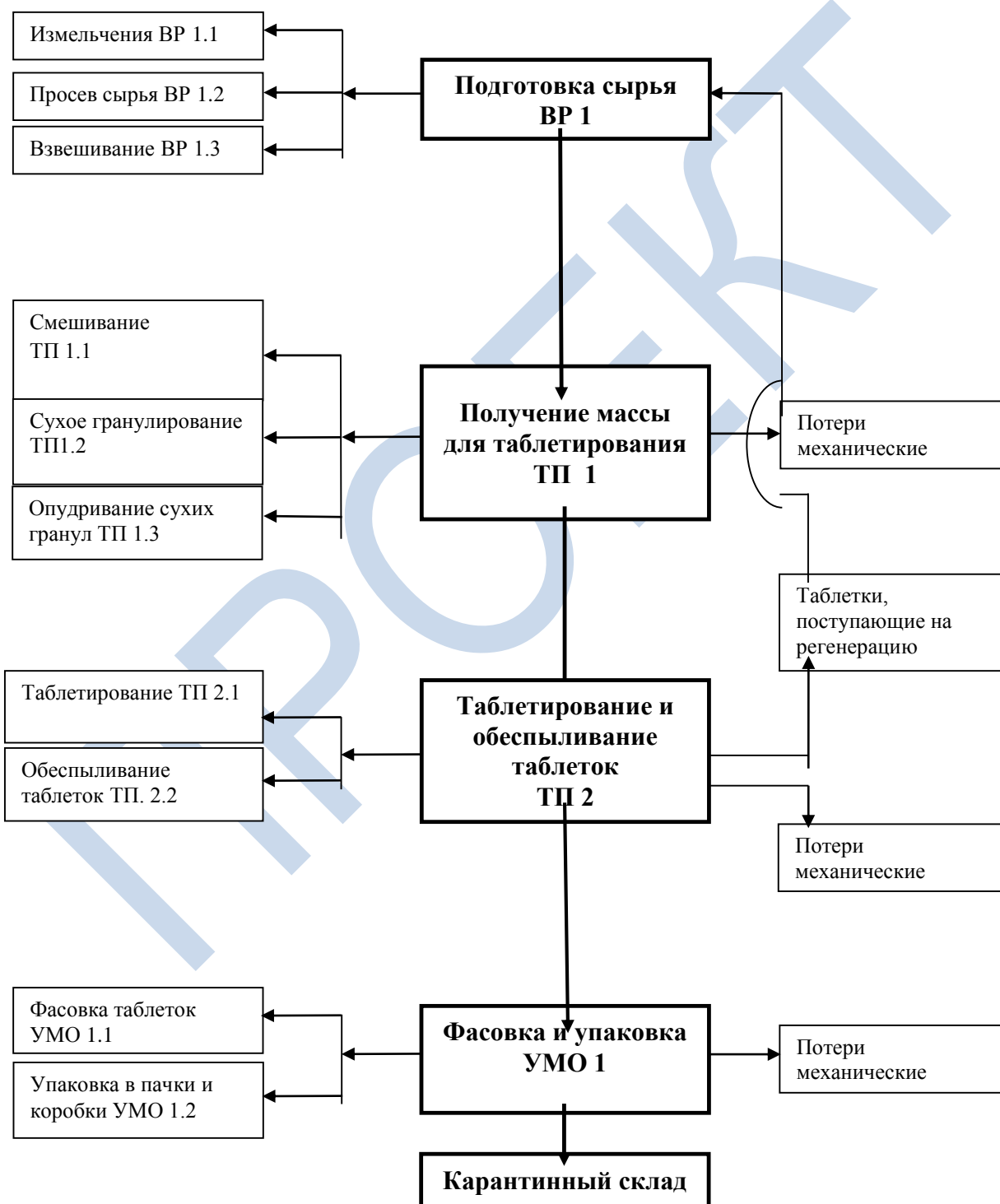
Хранение. В сухом месте, при температуре не выше 25⁰С.

Срок годности. 1 год.

Раздел 2. Химическая схема производства

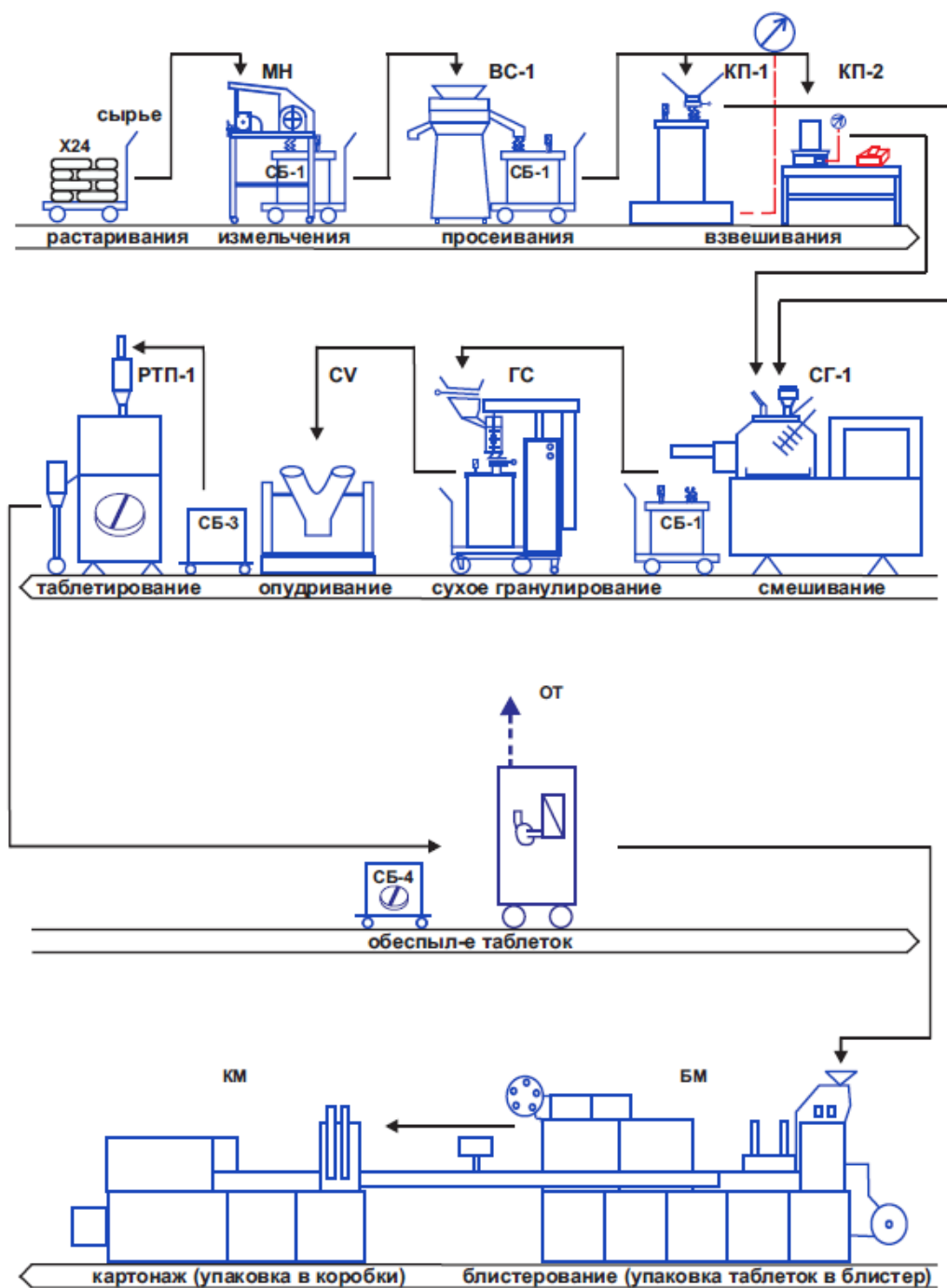
В процессе производства таблеток из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, химических превращений не происходит, поэтому химическая схема производства не прилагается.

Раздел 3. Технологическая схема производства



Раздел 4. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования

Аппаратурная схема производства



Ведомость спецификаций оборудования

Табл. П. 2.1.2

Наименование	Кол-во ед.	Материал рабочей зоны	Техническая характеристика
1	2	3	4
МН Мельница	1	Нержавеющая сталь	Ножевого типа, N-1,5 кВт, n – 900об/мин
ВС-1 Вибросито	1	Нержавеющая сталь, капрон	Размер отверстий 0,3; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 мм, число вибраций 200, амплитуда колебаний до 3 мм. ГОСТ 214-57.
КП-1 КП-2 Весы	2	Нержавеющая сталь	Градуировка до 50 кг, РН – 6Ц13УМ, класс 3 средний; ТУ 25-06.2052-82. Градуировка до 2 кг, ВЭУ-2-0,5/1, ТУ 25-7724.010-98.
СГ-1 Смеситель-гранулятор	1	Нержавеющая сталь	Вместимость – 150 кг, снабжен якорной мешалкой N – 1,5 кВт, n – 150-300об/мин и высокоскоростной мешалкой n – 1000-3000об/мин, N-3,5 кВт
ГС Аппарат сухого гранулирования	1	Нержавеющая сталь	Производительность – 100 кг/час, снабжен ситами с размером отверстий 0,3; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 мм, двигатель 20-300 об/мин, N = 1,5 кВт
CV Смеситель V-образный	1	Нержавеющая сталь	Вместимость – 150 кг, N – 1,5 кВт, n -10-40 об/мин
РТП-1 Роторный таблет-пресс машина	1	Нержавеющая сталь	Снабжен сменным комплектом пуансонов и матриц; Q = 1000-150000 таб/час

Табл. П. 2.1.2 (продолжение)

1	2	3	4
ОТ Обеспыливатель таблеток	2	Нержавеющая сталь	Размер отверстий 1,5 мм, число вибраций 200, амплитуда колебаний до 0,1 мм
БМ Блистер-упаковочная машина	1	Нержавеющая сталь	Производительность – 5000 – 100000 блистеров/час, 4,5 кВт
КМ Картонажно-упаковочная машина	1	Нержавеющая сталь	Производительность – 5000 – 100000 блистеров/час, 2,5 кВт
СБ-1 Сборник для сырья	4	Нержавеющая сталь	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-30 л.
СБ-2 Сборник для воды очищенной	2	Полиэтилен	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-20 л.
СБ-3 Сборник для сухих опудренных гранул	3	Нержавеющая сталь	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-30 л.
СБ-4 Сборник для таблеток	3	Нержавеющая сталь	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-30 л.

Раздел 5. Характеристика сырья и материалов

Табл. П. 2.1.3

нпп	Наименование	Стандарт (НД, ГОСТ, ТУ, спецификация, СП)	Показатели, обязательные для проверки
1	Сухой экстракт Padus Grayana Maxim	СП (стандарт предприятия)	Все показатели
2	Лактоза (SuperTab 30GR)	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)	Все показатели
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)	Все показатели
4	Кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200)	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)	Все показатели
5	Магния стеарат	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)	Все показатели
6	Пленка поливинилхлоридная (ПВХ)	ГОСТ 25250-88	Все показатели
7	Фольга алюминиевая блистерная	ГОСТ 754-79, ТУ 48-21-270-94	Все показатели
8	Коробки индивидуальные	ГОСТ 7933-89	Внешний вид, маркировка
9	Коробки из гофрированного картона	ГОСТ 15629-83	Внешний вид, маркировка
10	Этикетка из писчей бумаги	ГОСТ 18510-87	Внешний вид, маркировка

Раздел 6. Изложение технологического процесса

Рецептура на одну загрузку

Табл. П. 2.1.4

№ П	Ингредиенты	кол-во на 1 таблетку	ед. изм.	на 100000 таблеток	ед. изм.
1	Сухой экстракт <i>Radus Grayana Maxim</i>	30,000	мг	3,000	кг
2	Лактоза (SuperTab 30GR)	184,700	мг	18,470	кг
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	80,000	мг	8,000	кг
4	Кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200)	2,300	мг	0,230	кг
5	Магния стеарат	3,000	мг	0,300	кг
	ИТОГО	300,000	мг	30,000	кг

Примечание к рецептуре:

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ) прописан жирным шрифтом; его количества указан из расчета 100%го количественного содержания; в случае, если количественное содержание АФИ отличается от 100%, фактическое его количество, необходимое для производство, рассчитывается использованием формулы, которая приведена ниже; при этом, общая масса загрузки не должно изменится: баланс общей массы загрузки должно быть сохранено путем возмещения/вычитывания за счет целлюлозы микрокристаллической (наполнителя).

формула расчета фактически необходимого количества АФИ:

$$m_f = \frac{m_s \times 100}{P_f}$$

где: m_f – фактическое количество АФИ на одну загрузку;
 m_s – количество АФИ на одну загрузку по рецептуре;
 P_f – количественное содержание АФИ в %

Технологический процесс

ВР 1. Подготовка сырья

ВР 1.1. Измельчение.

При необходимости дополнительного измельчения (большой размер частиц), проводят измельчения сухого экстракта *Radus Grayana Maxim* на мельнице ножевом (МН) в количестве, равной или превышающей необходимого для загрузки количестве.

ВР 1.2. Просеивание.

Если требуется, до взвешивания ингредиенты просеивают на вибрирующем сите (ВС-1) с диаметром отверстий 0,5 или 1,0 мм.

ВР 1.3. Взвешивание.

Расчетное количество ингредиентов, необходимое для производства серии, взвешивают на весах (КП-1 и КП-2).

ТП 1. Получение массы для таблетирования

ТП 1.1. Смешивание.

В смеситель-гранулятор (СГ-1) загружают активную субстанцию сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, кремния диоксида коллоидного и перемешивают высокоскоростной якорной мешалкой в течение 10-15 минут.

Полученный смесь выгружают через выгрузочный люк в сборник (СБ-1).

ТП 1.2. Сухое гранулирование.

Смесь из сборника переносят в гранулятор-компактор (ГС) и проводят сухое гранулирование массы, пропуская через системы компактирование-измельчение-просеивание. Полученные гранулы выгружают в сборник (СБ-1).

ТП 1.3. Опудривание сухих гранул.

Гранулы из сборника (СБ-1) переносят в V-образный смеситель, хорошо перемешивают около 12-15 минут, затем для опудривания добавляют магния стеарат, перемешивают около 3-5 минут. По завершении процесса опудривания, гранулы выгружают в сборник для сухих опудренных гранул (СБ-3).

На сборник наклеивают этикетку с указанием наименования продукта, номера серии, веса нетто, даты производства, ФИО оператора, ответственного за взвешивание. Инспектор лаборатории отбирает пробу гранул для испытания по показателю «количественное определение» активной субстанции в составе гранулята.

ТП 2. Таблетирование и обеспыливание таблеток

ТП 2.1. Таблетирование.

После получения положительного результата испытаний, опудренные гранулы переносят в участок таблетирования. Таблетирование гранул производят на роторной таблет-пресс машине (РТП-1). Опудренные гранулы из сборника (СБ-3) загружают в бункер РТП-1, регулируют заданную массу подачи гранул в матрицы и давление прессования таблеток. После чего продолжают таблетирование гранул.

Полученные таблетки оценивают по внешнему виду, определяют среднюю массу и содержание активной субстанции в одной таблетке.

Оценку внешнего вида таблеток производят, осматривая невооруженным глазом 20 таблеток. Таблетки не должны крошиться. Они должны иметь целые края без выщербленных мест.

Среднюю массу и твердость таблеток определяют через каждые 15-20 минут взвешиванием 20-ти таблеток в процессе производства.

Если таблетки не отвечают требованиям по массе и твердости, то производят регулировку массы или давления на пуансонах таблет-пресс машины.

Некондиционные таблетки помещают в сборник (СБ-4), взвешивают, наклеивают этикетку с указанием наименования препарата, номера серии, веса брутто, нетто, даты производства, Ф.И.О. ответственного лица за взвешивание и передаются на переработку на стадию ВР 1(Подготовки сырья), где добавляются в размере до 10% от общей массы гранулята к следующим сериям с обязательной отметкой в технологической документации (наименование препарата, с какой стадии взяты таблетки (или смесь для таблетирования) на переработку и в каком количестве, номер серии, дата производства, Ф.И.О ответственного за взвешивание).

ТП 2.2. Обеспыливание таблеток

В процессе таблетирования, таблетки прямо попадают в приемный бункер обеспыливателе таблеток (ОТ) и сразу подвергаются обеспыливанию в обеспыливателе таблеток (ОТ), который обычно устанавливается рядом с таблет-пресс машиной (РТП-1).

Обеспыливатель таблеток (ОТ) - представляет собой небольшой камеры, внутри которой находится шнек вокруг, которого установлена сетка в виде трубы из нержавеющей стали. Нижней части камеры присоединен пылеуловитель (пылесос). Таблетки из бункера попадают внутрь сетчатой трубы. При вращении шнека таблетки, переворачиваясь, двигаются к выпускному отверстию. В это время происходит обеспыливание таблеток за счет отсоса пыли пылеуловителем. Качественные таблетки собирают в сборник (СБ-4), плотно закрывают крышку, взвешивают и наклеивают этикетку, на которой указывают наименование препарата, номер серии, вес брутто, нетто, дату производства, ФИО ответственного лица за взвешивание.

Инспектор лаборатории отбирает образцы данной серии готовых таблеток на полный анализ. При положительном результате анализа таблетки поступают на фасовки и упаковки.

УМО 1. Фасовка и упаковка таблеток

Упаковку таблеток производят с целью обеспечения сохранности в течение установленных сроков годности при их хранении, транспортировке и применении.

Количество таблеток в упаковке, способ их упаковывания, вид потребительской и групповой упаковки, количество контурных ячейковых в единице упаковки и в единице транспортной тары устанавливает по заданию начальник цеха.

УМО 1.1. Фасовка таблеток в первичную контурную ячейковую упаковку (блистер).

Фасовка таблеток в контурную ячейковую упаковку осуществляют блистер-упаковочной машине (БМ). Он представляет собой механизм смешанного типа с непрерывной формовкой пленки, загрузкой ее таблетками, запечатыванием, периодической маркировкой и вырубкой готовых упаковок. Все узлы (зоны) машины работают синхронно относительно друг к другу.

Таблетки фасуются в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 или импортной, фольги алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ Р 52145-2003, ТУ 48-21-270-94 или импортной.

Процесс упаковки таблеток в поливинилхлоридную пленку (ПВХ) и фольгу на блистер-упаковочной машине осуществляется следующим образом. Бобина с пленкой ПВХ насаживается на установочный ролик. С бобины пленка ПВХ через обводные стержни поступает в зону нагревания пленки, где две плиты, расположенные друг против друга, в которых установлены электротены для предварительного нагревания пленки ПВХ. Температура нагревания плит поддерживается автоматически в пределах 150-160°C. При прохождении пленки между плитами, пленка нагревается, смягчается и поступает в формовочную зону. Формовочная зона состоит из двух плит, расположенные друг против друга, нижний из которых является пресс-формой контурно-ячейковой упаковки. Верхняя плита ровная, но имеет маленькие отверстия, через которые при формовке проходит фильтрованный сжатый воздух. Разогретая смягченная пленка поступает в формовочную зону, где верхняя плита опускается вплотную на пресс-форму (нижнюю плиту) и через отверстия верхней плиты подается сжатый воздух, с помощью которого формируется пленка в пресс-форме. Далее отформованная пленка проходит через «стол», где наполняется таблетками.

Затем формованная плёнка с таблетками поступает в зону термосклеивания пленки ПВХ и фольги. Сюда же через направляющие стержни поступает фольга. Зона термосклеивания состоит из двух плит, расположенных друг против друга, верхнюю плиту вмонтированы электротены. Температура нагрева регулируется автоматически в пределах 150-160°C. В нижнюю плиту, имеющую пресс-форму такую же, как и в зоне формовки, подводится холодная вода, чтобы нижняя плита не нагревалась и не плавил пленку ПВХ. Перед зоной термосклеивания фольга накладывается на отформованную пленку с таблетками. При попадании в зону термосклеивания формованная пленка с таблетками насаживается в пресс-форму. В это время горячая верхняя плита прижимается к нижней плите и происходит склеивание фольги с верхней частью формованной пленки ПВХ, не касаясь таблеток. Склеенное полотно огибает обводной ролик и попадает к маркировочному механизму, где методом тиснения выдавливается номер серии, срок годности. В процессе вырубки

штампом готовые упаковки отделяются от полотна и попадают на конвейер, откуда поступают в контейнер.

УМО 1.2. Упаковка в пачки и коробки.

Полученные при фасовке блистеры (первичная упаковка) по конвейеру поступают в картонажно-упаковочную машину (КМ), где блистеры упаковываются в пачки (индивидуальные коробки) вместе с листком-вкладышем, одновременно на пачки наносятся номер серии и срок годности препарата методом тиснения на специальных устройствах картонажно-упаковочной машины. Далее пачки укладываются в групповую упаковку из гофрированного картона, заклеиваются лентой клеевой на бумажной основе или лентой полиэтиленовой с липким слоем, наклеиваются наружные этикетки с указанием наименования продукции, номер серии, срок годности, количество упаковок, название производителя и её адрес.

По окончании процесса упаковки готовую продукцию на тележках вывозят на склад-карантин. На складе-карантине она хранится до полного тестирования готовой продукции и до выдачи протокола испытания или сертификата качества со стороны лаборатории. Далее ее отправляют на склад готовой продукции.

Раздел 7. Материальный баланс

Табл. П. 2.1.5

Израсходовано			Получено	
Наименования сырья и полупродуктов		Значение, кг	Наименования сырья и полупродуктов	Значение, кг
1		2	3	4
BP 1. Подготовка сырья				
Сухой экстракт Padus Grayana Maxim		3,000	Сухой экстракт Padus Grayana Maxim	3,000
Лактоза (SuperTab 30GR)		18,470	Лактоза (SuperTab 30GR)	18,470
Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)		8,000	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	8,000
Кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200)		0,230	Кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200)	0,230
Магния стеарат		0,300	Магния стеарат	0,300
			Потери (0%):	0,000
ИТОГО:		30,000	ИТОГО:	30,000
ТП 1. Получение массы для таблетирования				
Масса компонентов		30,000	Масса гранул	29,550
			Потери (1,5%):	0,450
ИТОГО:		30,000	ИТОГО:	30,000
ТП 2. Таблетирование и обеспыливание таблеток				
Масса гранул		29,550	Масса таблеток	29,048
			Потери (1,7%):	0,502
ИТОГО:		29,550	ИТОГО:	29,550
			Потери общие (3,28%):	0,952
ВСЕГО:		30,000	ВСЕГО:	30,000

Раздел 8. Переработка и обезвреживание отходов производства

Некондиционные таблетки, забракованные по внешнему виду, прочности, распадаемости, средней массе в процессе таблетирования и обеспыливание на стадии ТП 2, собирают в мешок полиэтиленовый и передают для размалывания на стадию BP 1.

Размолотые таблетки передают на стадию таблетирования, где их добавляют к массе для таблетирования в количестве не более 10%.

Перечень и характеристика используемых отходов, переработанных на отдельных стадиях производства

Табл. П. 2.1.6

Наименование отхода и место его образования (номер стадий производства)	Наименование и номер по схеме оборудования, в котором собирается отход до переработки	Количество отходов		Характеристика отходов					Наименование и номер стадии, на которой перерабатывается (используется) отход
		от одной технологической операции или в единицу времени		в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг(м ³)	агрегатное состояние, плотность кг/м ³ или уд. объем м ³ /кг	Наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	Содержание ценных веществ в отходе (%по массе или объему)		
		кг кг/сут	м ³ м ³ /сут				До обработки (обезвреживанию)	После обработки (обезвреживания)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Некондиционные таблетки, ТП 2.	Емкость из нержавеющей стали, высланной ПЭ пленкой, снабженной биркой с информацией о продукте	0 – 1,5% от массы для таблетирования	-	Не более 0,015 кг	Твердое	-	-	-	ВР 1. (следующей партии)

Перечень и характеристика обезвреживаемых отходов на отдельных стадиях производства

Табл. П. 2.1.7

1	2	Количество отходов		Характеристика отходов			Содержание вредных веществ в отходе (%по массе или объему)		10
		от одной технологической операции или в единицу времени		5	6	7			
		кг кг/сут	м ³ м ³ /сут				8	9	
				в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг(м ³)	агрегатное состояние, плотность кг/м ³ или уд. объем м ³ /кг	наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	до обработки	после обработки	Наименование и номер стадии, на которой перерабатывается отход

При производстве таблеток из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, не образуются обезвреживаемые отходы, поэтому табл. П. 2.1.7 не заполняется.

Перечень и характеристика технологических и вентиляционных выбросов, обезвреживаемых в производстве

Табл. П. 2.1.8

1 Наименование выброса и место его образования (номер стадий)	2 Наименование выброса: периодический (сколько часов в сутки), непрерывный, в случае аварии	3 Количество отходов		4 Характеристика отходов			9 Наименование и номер стадии, на которой обезвреживается выброс	
		от одной технологической операции или в единицу времени		5 в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг(м ³)	6 наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	7 Содержание вредных веществ в отходе (%по массе или объему)		
		кг/сут	м ³ /сут			до обезвреживания		после обезвреживания

При производстве таблеток из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, не образуются технологические и вентиляционные выбросы, обезвреживаемые в производстве, поэтому табл. П. 2.1.8 не заполняется.

Перечень и характеристика отходов, которые передаются для переработки или обезвреживания на централизованные установки (другие цеха) или на другие предприятия

Табл. П. 2.1.9

Наименование отхода и место его образования (номер стадий производства)	Наименование и номер по схеме оборудования, в котором собирается отход до переработки	Количество отходов		Характеристика отходов				Наименование и номер стадий, на которой перерабатывается (используется) отход	
		от одной технологической операции или в единицу времени		в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг(м ³)	агрегатное состояние, плотность кг/м ³ или уд. объем м ³ /кг	Наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	Содержание ценных веществ в отходе (%по массе или объему)		
		кг/сут	м ³ /сут				До обработки (обезвреживанию)		После обработки (обезвреживания)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

При производстве таблеток из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, не образуются отходы, которые передаются для переработки или обезвреживания на централизованные установки (другие цеха) или на другие предприятия, поэтому табл. П. 2.1.9 не заполняется.

Раздел 9. Контроль в процессе производства

Входной контроль качества сырья и материалов, на соответствие их требованиям действующих НД осуществляется лабораторией контроля качества. Результаты анализа фиксируются в аналитических листках и в сводной карточке регистрации результатов промежуточных анализов и анализов готовой продукции.

Первичный контроль производства осуществляется аппаратчиком, ответственным за данную операцию, контролером и химиком отдела контроля качества (ОКК) и мастером участка, ответственным за весь технологический процесс.

Вторичный контроль над правильным ведением технологического процесса проводят руководители участка, контролер ОКК.

Результаты контроля регистрируются в производственной документации, журнале промежуточных анализов ОКК и журнале отклонений от технологического процесса. Для учета использования сырья, контроля соблюдения технологического режима, для отражения результатов анализа используют операционный журнал, который заполняют мастера участков.

Контрольные точки, соблюдение которых обеспечивает правильность ведения технологического процесса, приведены в таблице.

Перечень важнейших контрольных точек производства

Табл. П. 2.1.10

Наименование стадии, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Контролируемый параметр	Регламентированный норматив	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрируются результаты
1	2	3	4	5	6
Подготовка персонала	Руки персонала	Микробиологическая чистота рук	В процессе работы допускается наличие не более 10 колоний неспорообразующих микроорганизмов с одной руки	Микробиологический анализ с помощью смывов тампонами. Не реже одного раза в неделю во время работы и один раз в две недели после обработки рук дезинфицирующим раствором	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов микробной контаминации производственных помещений, оборудования, технологической одежды и рук персонала

Табл. П. 2.1.10 (продолжение 1)

1	2	3	4	5	6
Подготовка помещения	Производственные помещения	Микробиологическая чистота помещений	В смывах с площади 100 см ² допустим рост не более 10 неспорообразующих микроорганизмов	Микробиологический анализ с помощью смывов тампонами. Не реже одного раза в неделю во время производственного процесса	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов микробной контаминации производственных помещений, оборудования, технологической одежды и рук производственного персонала
Подготовка оборудования	Производственные оборудования	Микробиологическая чистота частей оборудования, контактирующих с продуктом	В смывах с площади 100 см ² допустим рост не более 10 неспорообразующих микроорганизмов	Микробиологический анализ с помощью смывов тампонами. Не реже одного раза в неделю во время производственного процесса	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов микробной контаминации производственных помещений, оборудования, технологической одежды и рук производственного персонала

Табл. П. 2.1.10 (продолжение 2)

1	2	3	4	5	6
Участок водоподготовки	Вода очищенная	Микробиологическая чистота воды очищенной	Должна соответствовать требованиям НД	Микробиологический анализ проводят в соответствии требованиям НД, не реже один раз в неделю	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов воды очищенной
Участок водоподготовки	Вода очищенная	Все параметры согласно НД	Должна соответствовать требованиям НД	Химический анализ один раз в неделю в соответствии с НД	Проводится химиком ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов воды очищенной
Входной контроль сырья	Активные и вспомогательные вещества (АФИ и ВВ)	Все параметры согласно НД	Должна соответствовать требованиям НД	Физико-химические методы анализа, контроль в момент поставки на склад	Проводится химиком ОКК, регистрируется в журналах регистрации результатов анализов сырья
Измельчение	АФИ и ВВ	Степень измельчения	Должна соответствовать требованиям специф-й	Ситовой анализ	Мастер-гранулировщик, в журнале
Просеивание	АФИ и ВВ	Размер частиц	Должна соответствовать требованиям специф-й	Ситовой анализ	Мастер-гранулировщик, в журнале
Взвешивание (отмеривание) сырья	АФИ и ВВ	масса объем		Весы, Мерник	Мастер-гранулировщик, в журнале

Табл. П. 2.1.10 (продолжение 3)

1	2	3	4	5	6
Смешивание основных ингредиентов	АФИ и ВВ	Время, однородность смешивания	5 - 30 мин	Часы, визуально	Мастер-гранулировщик, в журнале
Сухое гранулирование	Гранулы	Вид гранул, размер	Гранулы сыпучие	Часы, визуально	Мастер-гранулировщик, в журнале
Опудривание сухих гранул	Гранулы	Масса, сыпучесть, однородность	Должна соответствовать требованиям специф-й	физико-химические методы анализа	Мастер-гранулировщик, в журнале, химик-аналитик в журнале
Таблетирование и обеспыливание	Таблетки «ангро»	Описание Однородность веса Распадаемость Однородность дозирование Истираемость Растворимость Количественное содержание	Круглые, двояковыпуклые таблетки серого цвета, покрытые пленочной оболочкой. Согласно НД/специф-й	Визуально, Весы, физико-химические методы анализа	Мастер-гранулировщик, в журнале, химик-аналитик в журнале

Табл. П. 2.1.10 (продолжение 4)

1	2	3	4	5	6
Фасовка контурную ячейковую упаковку	Таблетки расфасованные в контурную ячейковую упаковку	Качество упаковки Количество таблеток контурной ячейковой упаковке, шт.	В каждой ячейке должны быть таблетки, целые и в соответствии с описанием в НД; Контурная ячейковая упаковка должна быть склеена по всему периметру; Номер серии и срок годности должны быть проставлены в соответствии СОП	Визуально, от 5 до 10 контурных ячейковых упаковок в начале, середине и конце фасовки серии	Укладчик-упаковщик: постоянно. Сменный мастер не менее 3 раза в смену.
Укладка упаковок в пачки	Пачки (коробки индивидуальные)	Правильность маркировки, качество упаковки	В пачках должны быть 1 контурная ячейковая упаковка с инструкцией по применению.	Визуально, 10 или 15 упаковок в начале, середине и конце фасовки серии	Укладчик-упаковщик: постоянно. Сменный мастер не менее 3 раза в смену. Контролер ОКК в журнале контроля упаковки.
Групповая упаковка	Групповые упаковки	Правильность маркировки, качество упаковки	Должна соответствовать требованиям НД	Визуально	Укладчик-упаковщик: постоянно. Сменный мастер не менее 3 раза в смену. Контролер ОКК в журнале контроля упаковки.

Раздел 10. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария

Процесс производства таблеток не связано с процессами, представляющими опасность для жизни и здоровья обслуживающего персонала.

Общие положения

К работе допускаются лица, достигшие 18-летнего возраста, прошедшие медицинское освидетельствование, вводный и первичный инструктаж по технике безопасности и противопожарной безопасности, изучившие внутренний трудовой распорядок дня, безопасные методы работы, правила производственной санитарии и личной гигиены, стажировку на рабочем месте не менее 10 дней, сдавшие экзамен по технике безопасности и пожарной безопасности на данном рабочем месте.

За невыполнение требований инструкций каждый рабочий несет ответственность в дисциплинарном или судебном порядке.

Инструктаж по технике безопасности и противопожарной безопасности производственных рабочих проводится один раз в квартал.

Производственное помещение по упаковке таблеток должно оборудоваться приточно-вытяжной вентиляцией и системой кондиционирования, обеспечивающей не менее чем двадцатикратный обмен воздуха в час по полному внутреннему объему помещения с учетом постоянно действующей вентиляцией.

На рабочих местах и у начальника участка должны быть технологические инструкции и инструкции по технике безопасности, пожарной безопасности и промышленной санитарии.

Параметры технологического процесса упаковки или какие-либо замечания должны отражаться в технологической документации по производству партии или операционных листах.

При переходе производства с одного вида продукции на другой производственные помещения, оборудование и тару необходимо подвергать тщательной очистке, уборке.

Соблюдать правила личной гигиены, применять средства индивидуальной защиты. Средства индивидуальной защиты должны находиться в соответствии норм.

При осуществлении технологических процессов необходимо обеспечить условия, которые исключают возможность возникновения пожаров, взрывов, аварий, отравлений. А также загрязнения отходами производства окружающей среды:

- не допускать загромождения рабочих помещений, проходов, проездов, прилегающей к участку территории,
- работать только на исправном оборудовании,
- иметь на рабочем месте минимальное количество фасуемых лекарственных средств, упаковочного материала,
- не допускать пользование бытовыми приборами.

Оборудование, находящееся в эксплуатации, постоянно должно находиться под наблюдением механика, подвергаться осмотру, ревизии планово-предупредительному систематическому осмотру в соответствии с графиком ремонта.

Оборудование должно содержаться в постоянной чистоте и технической исправности при передаче оборудования от смены к смене. Необходимо производить осмотр и проверку состояния его механизмов. Замеченные неисправности, не влекущие за собой внеплановую остановку или аварию, ликвидируются, а неисправности, которые во время осмотра не представляется возможным ликвидировать, заносятся в сменный журнал и устраняются в период ближайшего планового ремонта или технологического простоя оборудования.

Не допускать загромождение производственных помещений сырьем, готовой продукцией, тарой. Сырье и материалы должны подаваться на упаковку по мере потребности, готовая продукция должна своевременно отправляться на склад.

Содержать в должном порядке пожарный инвентарь, не допускать использование его не по назначению.

Все технологические операции, уборка помещений должны производиться с применением индивидуальных средств защиты.

Основные правила плановой остановки производства

Все виды ремонта должны выполняться в соответствии с графиком планово-предупредительного ремонта, утвержденным техническим директором в объеме требований на текущий, средний и капитальный ремонт, предусмотренных «Положением о системе ППР оборудования на предприятиях медицинской промышленности».

Планово-предупредительному ремонту оборудования при всех формах и методах организации ремонтных работ должна обязательно предшествовать тщательная подготовка его выполнения. Остановка оборудования на ремонт допускается только при полном обеспечении необходимыми материалами, запасными частями и инвентарем, а также рабочей силой и технической документацией.

За месяц до проведения планово-предупредительного ремонта должен быть произведен осмотр оборудования для определения необходимости проведения того или иного вида ремонта.

Для проведения капитального ремонта составляется: подробный перечень основных работ на ремонт, подлежащих выполнению в период капитального ремонта - сметно-техническая документация и график подготовки и выполнения работ.

Перед сдачей в ремонт и ревизией оборудование должно быть очищено от грязи и остатков продуктов производства (шлама), промыто (продуто) и отключено от источников электропитания и других коммуникаций. Подготовка оборудования к ремонту выполняется силами обслуживающего персонала под руководством технического директора.

Основные правила аварийной остановки производства, его отдельных стадий

Под аварией оборудования понимается преждевременный выход его из строя в случае неудовлетворительного ухода, нарушения правил технической эксплуатации и установленных технологических режимов его работы, нарушения антикоррозийного покрытия, использования не по назначению, наличие дефектов в составных частях и деталях, в результате некачественного их изготовления, ремонта и сборки, неправильной наладки.

Внеплановые осмотры и ремонты оборудования, выполняемые в период ликвидации последствий аварии, настоящим Положением и действующими системами планово-предупредительного ремонта оборудования других отраслей народного хозяйства не учитываются.

Под внеплановым простоем оборудования, вследствие выполнения работ по ликвидации последствий аварии, понимается период времени его ремонта продолжительностью более 30 минут.

На все случаи аварий, которые влекут за собой внеплановые простои оборудования. Не позднее 24 часов с момента их возникновения составляется акт аварий.

Акт об аварии составляется комиссией, назначается приказом по предприятию и возглавляется техническим директором. Комиссия расследует причины аварии, принимает меры по ликвидации последствий и предлагает организационно-технические мероприятия по предупреждению возможности аналогичной аварии в дальнейшем.

Порядок аварийной остановки производства

При аварийной ситуации необходимо:

- остановить процессы производства;
- отключить электрооборудование;
- отключить силовую электроэнергию;
- перекрыть подачу воды;
- сообщить должностным лицам об аварии и принять меры для эвакуации людей, не участвующих в ликвидации аварии;
- приступить к ликвидации аварии согласно действующему плану.

О каждой аварии оборудования, влекущей за собой тяжелые или смертельные несчастные случаи с работающим персоналом, администрация предприятия обязана немедленно уведомить вышестоящую организацию.

Для предупреждения аварий оборудования необходимо строго соблюдать правила эксплуатации и ремонта оборудования. Не допускать к работе с оборудованием лиц, не имеющих права самостоятельной работы. Не оставлять работающее оборудование без наблюдения. Не использовать его в неисправном состоянии и не по назначению, своевременно реагировать на сигналы о

неисправностях оборудования, приводящих к поломке, и устранять их. Выполнять требования приемки и сдачи оборудования по сменам, обеспечить оборудование предохранительными и защитными аппаратами

Основные правила пуска оборудования в эксплуатацию после его остановок на ремонт

Оборудование после ремонта в период пробной эксплуатации должно быть проверено по основным техническим параметрам, в соответствии с требованиями технических условий, инструкций технологического процесса производства к качеству выпускаемой продукции, правил и норм техники безопасности.

Приемку оборудования после окончания ремонта осуществляет комиссия, назначенная приказом по предприятию из числа инженерно-технического персонала. На принятое оборудование составляется акт.

При приемке оборудования после ремонта осуществляется наружный и внутренний осмотр. Проверка всех механизмов с опробованием их на холостом ходу. Надежность фланцевых соединений, исправность запорной арматуры, наличие и исправность защитного заземления, ограждений, блокировок, предохранительных клапанов, средств измерений и автоматического регулирования.

Проверяется работа приточно-вытяжной вентиляции, работоспособность газоанализаторов и других приборов безопасности.

Пуско-наладочные работы должны производиться специально обученным и проинструктированным персоналом под непосредственным руководством механика или другого ответственного лица.

Пуск и чистка оборудования после ремонта в эксплуатацию разрешается только после установки его на место.

Сведения о проверке и приемке оборудования после капитального и среднего ремонтов регистрируются в акте приема-сдачи оборудования после ремонта по соответствующей форме.

Сведения о проверке и приемке оборудования после малого ремонта и профилактических работ (осмотр, проверка на точность и т.д.), включая

ответственное оборудование, регистрируются в ремонтном журнале по соответствующей форме.

Правила пуска, и остановки оборудования в зимнее время не отличается от вышеизложенного, так как все производство и оборудование находится в отапливаемых помещениях.

Производство вводят в эксплуатацию по стадиям, согласно технологическому процессу.

Основные правила техники безопасности в процессе приемки, складирования, хранения и перевозки сырья, материалов, полупродуктов, а также упаковки, маркировки и транспортирование готовой продукции

К складированию и перевозки сырья, материалов, готовой продукции допускаются лица не моложе 18- лет, прошедшие специальное обучение и практику, прошедшие инструктаж по технике безопасности и пожарной безопасности, сдавшие экзамен на допуск к самостоятельной работе.

Приемка, складирование, хранение и транспортирование сырья и материалов производится с целью обеспечения ритмичной работы производства и сохранности сырья и материалов.

На складе предприятия должен быть 3-х месячный запас сырья и материалов, а в цеховой – 3-х суточный запас. Сырье и вспомогательные материалы складироваться только на металлических поддонах и стеллажах.

Правильное складирование коробок должно обеспечивать стойкость штабелей коробов. Проходы между рядами должны быть свободны.

Мелкосортный материал хранить в стеллажах не выше 1,5 м.

На каждый поддон прикрепляется ярлык с указанием наименования материала, который лежит на данном поддоне, номенклатурного номера, сорта, дата изготовления, количества и т. д. Необходимо систематически следить за состоянием сырья, материалов. Сырье должно храниться в герметично закрытых емкостях на складе сырья, а вспомогательные материалы на складе вспомогательных материалов. Химические реактивы, ядовитые и токсичные вещества - в герметично закрытой таре в специальном складе.

При отпуске сырья необходимо надевать технологическую одежду.

Уборку производить с применением дезинфицирующих средств. При уборке применять средства индивидуальной защиты.

Транспортировать тару необходимо на тележках. Бутыли должны находиться в обрешетках. Перенос их возможен только двумя лицами.

Основные меры предотвращения и устранения аварийного состояния производства

Табл. П. 2.1.11

Вид аварийного состояния производства	Предельно допустимые значения параметров, превышение (снижение) которых может привести к аварии	Действия персонала по предотвращению или устранению аварийного состояния
1	2	3
Отключение электроэнергии	Образование искры в момент внезапной подачи электроэнергии из-за повышения напряжения	Прекратить ведение процесса, отключить электрооборудование на электрощите. Сообщить начальнику участка
Загорания электродвигателя	Нарушения изоляций токоведущих частей	Прекратить ведение процесса. Отключить подачу электроэнергии на щите и на рабочем месте. Сообщить начальнику участка
Появление посторонних стуков, скрипов в оборудовании		Остановить технологическое оборудование Сообщить начальнику участка и механику
Отключение подачи воды		Остановить процесс, закрыть все краны подачи воды; Сообщают об отсутствии воды мастеру, начальнику участка
Пожар в производственном помещении		Останавливать процесс и действовать согласно инструкции
Остановка вытяжной вентиляционной установки	Концентрация аэрозолей в воздухе рабочей зоны превышает ПДК, мг / м ³	Одевают респиратор Останавливают процессы Сообщить начальнику участка

Пожароопасные свойства сырья, полупродуктов, готового продукта и отходов производства: твёрдые горючие продукты.

Табл. П. 2.1.13

1	2	3	4	5	6	7		Температура, °С								Пределы воспламенения				Скорость нарастания давления при взрыве, кПа		22	23	24				
						Воды	Кислорода	Кипения	Плавление	Самовоспламенения	Воспламенения	Вспышки	Начало экзотермического разложения	нижний	верхний	нижний	верхний	Аэровзвеси, г/см, дисперсность нижний	максимальная	средняя								
1	Лак тоза	Твёрдый	-	1,52	Растворим	нет	нет	-	-	436	320	-	-	-	-	320	320	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Табл. П. 2.1.13 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
2	Магния стеарат	твёрдый	-	0,65	Не растворим	нет	нет	-	460	До 300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
3	Пленка ПВХ	твёрдый	-		Не растворим	нет	нет		160	450												Трудно воспламеняется.	
4	Картон	твёрдый	-		-	нет	нет	-	-	427		270		Склонен к тепловому самовозгоранию, $t_{\text{самонагрева}} 120^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{тления}} 205^{\circ}\text{C}$									Рябов, справ.
5	Бумага	твёрдый	-	70 г/см кв.	-	нет	нет	-	-	427		270		При хранении в кипах склонна к тепловому самовозгоранию, $t_{\text{самонагрева}} 100^{\circ}\text{C}$									

Классификация технологических блоков по взрывоопасности

Табл. П. 2.1.14

Наименование стадий технологического процесса	Наименование и состав технологического блока	Относительный энергетический потенциал взрывоопасности	Категория взрывоопасности	Время срабатывания запорного устройства на границе блока
1	2	3	4	5

При производстве таблеток из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, нет взрывоопасных блоков. Табл. П. 2.1.14 не заполняется.

Категории взрывоопасной и пожарной опасности, помещений и наружных установок, классификация взрывоопасных и пожароопасных зон

Табл. П. 2.1.15

Наименование помещений, номер по плану	Категория взрывоопасной и пожарной опасности			Средства пожаротушения	Классификация взрывоопасных и пожароопасных зон внутри и вне помещений			
	Категория помещений	Избыточное давление взрыва	Вещество, определяющее категорию		Класс взрывоопасных и пожароопасных зон	Вещество, определяющее класс зоны	Категория и группа взрывоопасных смесей	Вещество, определяющее категорию и группу смесей
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Помещение подготовки сырья	B2		Сырья	Огнетушители, внутренние пожарные краны	B- IIa	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются
Помещение приготовления массы для таблетирования	B2		Сырья	Огнетушители, внутренние пожарные краны	B- IIa	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются
Помещение таблетирования	B2		Сырья	Огнетушители, внутренние пожарные краны	B- IIa	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются

Табл. П. 2.1.15 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Помещение расфасовки таблеток в контурную ячейковую упаковку	B2		Таблетки	-“-	B- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются
Помещение упаковки контурных ячейковых упаковок в пачки и групповую упаковку	B2		Бумага, картон	-“-	П- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества		Не классифицируются

Условия технической безопасности при приемке, складировании, хранении и перемещении горючих и токсических веществ

Табл. П. 2.1.16

Наименование	Характеристика опасности веществ и условий его хранения и перемещения	Средства контроля, управления и противоаварийной защиты	Порядок выполнения операций по заполнению и опорожнению резервуаров, хранению и перемещению веществ	Методы обезвреживания при различных авариях
1	2	3	4	5
Сырья	Хранение в хорошо укупоренной таре. Условия хранения должны исключать наличие влаги, источников открытого огня и окислителей.	Помещения должны быть оборудованы термометрами, гигрометрами, психрометрами. Резервная вентиляция, пожарная сигнализация, заземление оборудования. Контроль ПДК в воздухе рабочей зоны. Целостность тары. Максимальное исключение пыления при хранении и перемещении.	При приемке сырья со склада необходимо проверить целостность и маркировку тары. Загрузку и выгрузку сырья производить совком, не допуская пыления. В цехе сырье должно храниться в специально отведенном помещении. Необходимо соблюдать нормы и правила хранения сырья. К месту переработки сырье должно транспортироваться в закрытой таре. Не допустимо использование емкостей из диэлектриков. Для перевозки сырья использовать исправные тележки, для взвешивания - весы.	Убирают совком из не искрящего материала, влажной салфеткой, смывают водой. Направляют на сжигание.

Табл. П. 2.1.16 (продолжение)

1	2	3	4	5
Бумага, картон	Горючие вещества. Условия хранения должны исключать наличие влаги, источников открытого огня и окислителей	Пожарная сигнализация, пожарные гидранты, огнетушители	Хранить отдельно. Предохранять от воздействия источников нагрева выше 100°C	В случае самонагревания разобрать бумагу, исключить источник нагрева

Сырье и материалы поступают в цех со складов.

При получении сырья и материалов необходимо проверить отсутствие повреждения упаковки и ее чистоту, наличие документов, удостоверяющих качество сырья и материалов. Полученное сырье должно иметь отметку о прохождении входного контроля качества и его результатов.

Получение каждой серии сырья должно регистрироваться.

Все виды сырья и материалов складируют в строго установленном и замаркированном для данного вида сырья месте, изолированном от основного производства

В помещении хранения сырья должна быть предусмотрена естественная и механическая приточно-вытяжная вентиляция. Хранить сырье только в сухом помещении. Запрещается складировать сырье, материалы и тару около отопительных батарей, оконных проемов, на лестничных площадках и в проходах.

Все работы, связанные с просевом, загрузкой, фасовкой, грануляцией, таблетированием, с погрузкой и выгрузкой продукции производят в спецодежде. При работе необходимо использовать индивидуальные средства защиты: респиратор, перчатки, очки.

Основные меры предотвращения взрывов, пожаров, выбросов при ведении технологических процессов, противоаварийная защита

Табл. П. 2.1.17

Наименование стадий, операций, номер технологического блока	Характер опасности	Предельно допустимые значения параметров процесса	Основные технологические, технические и организационные меры предотвращения аварийных ситуаций	Применяемая система противоаварийной защиты. Время срабатывания системы ПАЗ.
1	2	3	4	5
Подготовка сырья	Повышенная запыленность воздуха рабочей зоны при загрузке, измельчении, просеве.	Концентрация превышает ПДК.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Все сырье должно храниться и транспортироваться на технологические операции в закрытой таре. 2. Бесперебойная работа приточно-вытяжной вентиляции. 3. Не допускать скопление пыли в воздуховодах. 4. Загрузку сырья производить осторожно, избегая пыления. 5. Влажная уборка помещения, оборудования 1 раз в смену 	<p>Пожарная сигнализация.</p> <p>Время срабатывания ПАЗ не более 300 с.</p> <p>Защитное заземление</p>
	Возможность поражения электрическим током. Опасный уровень напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека.	Допустимое напряжение прикосновения не более 36 В, в течение 1 с.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Заземление оборудования. 2. Не включать оборудование мокрыми руками. 3. Не производить ремонтные работы на включенном оборудовании; оборудование должно быть обесточено. 	Защитное заземление

Табл. П. 2.1.17 (продолжение)

1	2	3	4	5
Получение массы для таблетирования	Опасность пожара и взрыва образующейся в сушилке пылевоздушной смеси		1. Применение открытого огня запрещается. 2. Не допускается слеживание пожароопасной пыли.	Пожарная сигнализация. Время срабатывания ПАЗ не более 300 с. Имеется предохранительный клапан. Защитное заземление
Таблетирование и обеспыливание	Накопление зарядов статического электричества	10 ⁵ Ом м и более	1. Наличие и целостность заземления. 2. Заземление оборудования и воздухопроводов от вторичного проявления молний.	Защитное заземление
	Запыленность помещения массой для таблетирования при загрузке в бункер таблет-пресса		1. Бесперебойная работа приточно-вытяжной вентиляции. 2. Загрузку сырья производить по стенке бункера осторожно, избегая пыления. 3. Влажная уборка помещения, оборудования 1 раз в смену.	

Санитарная характеристика производственных процессов

Табл. П. 2.1.18

Наименование производственных процессов	Санитарная характеристики производственных процессов	Группа производственного процесса для определения состава специальных бытовых помещений и устройство
1	2	3
Просев сырья	Процессы, вызывающие загрязнение тела и одежды веществами I, III, IV классов опасности.	III а
Приготовления массы для таблетирования	-“-	III а
Таблетирования	-“-	III а
Фасовки таблеток в контурные ячейковые упаковки	-“-	III а
Укладка контурных ячейковых упаковок в пачку и коробку	Производственный процесс связан с запыленностью (картон, бумага)	III б

Перечень оборудования, продуваемого инертным газом перед заполнением ЛВЖ, ГЖ или ГГ.

Табл. П. 2.1.19

Наименование и номер технологического блока	Давление инертного газа на линии перед аппаратом, Мпа.	Минимально необходимое время продувки, сек.	Максимально допустимая концентрация кислорода в отходящих газах, % (об).
1	2	3	4

При производстве таблеток из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, не используются оборудование продуваемые инертным газом, поэтому табл. П. 2.1.19 не заполняется.

Средства индивидуальной защиты

Табл. П. 2.1.20

Наименование стадии технологического процесса	Должность работающих на данной стадии	Средства индивидуальной защиты работающих	Наименование и номер НТД	Сроки носки	Периодичность стирки или химической чистки	Примечание
1	2	3	4	5	6	7
Подготовка сырья Приготовление массы для таблетирования	Мастер-гранулировщик	Халат х/б Обувь спец. перчатки резиновые. Рукавицы комбинированные Колпак х/б Респиратор Очки	Типовые отраслевые нормы бесплатной выдачи рабочим и служащим спецодежды и специальной обуви и др. Вып.8 Москва, 11988г. ГОСТ 12.4132-83 ГОСТ 12.4.027-76 ГОСТ20010-93 ГОСТ 123134-78 ГОСТ 23134-78 ГОСТ 12.4.028-76 ГОСТ 12.4.003-74	12 мес. 6 мес. До износа До износа 6 мес. 12 мес. 12 мес.	1-2 раза в неделю	
Таблетирование	Оператор таблет-пресса	То же	То же	То же	То же	
Фасовка и упаковка	Оператор блистер-упаковочной машины	То же	То же	То же	То же	

Табл. П. 2.1.20 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
	Подсобный рабочий, грузчик	Костюм х/б, Фартук резиновый Обувь спец. Рукавицы комбинированные Куртка х/б зимой	То же	То же	По необходимости	
ОКК	Химик-аналитик	Халат х/б, обувь спец. Колпак х/б, респиратор	То же	То же	1-2 раза в неделю	
Склад сырья и карантинный склад готовой продукции	Зав. складом и кладовщик	Халат х/б, обувь спец., Рукавицы комбинированные Колпак х/б	То же	То же	1-2 раза в неделю или по необходимости	
Все стадии	начальник производства, технолог	Халат х/б Колпак х/б	То же	То же	1-2 раза в неделю	
	слесарь-ремонтник, слесарь электрик	костюм х/б, халат х/б Обувь спец., Рукавицы комбинированные	То же	То же	По необходимости	
	Уборщик производственных помещений	Халат х/б Колпак х/б Галоши резиновые Перчатки резиновые	То же	То же	1-2 раза в неделю	

Допускается использование спецодежды, обуви и др. средств индивидуальной защиты импортного производства.

Раздел 11. Охрана окружающей среды

Табл. П. 2.1.21

Наименование стоков	Наименование и номер оборудования, где образуется сток	Количество стоков			Периодичность сброса ч/сут	Характеристика стоков		Куда направляется сток
		на 1 кг полупродукта	Кг на 1 тыс. упаковок готовой продукции	В сутки, м ³ /сут		Физико-химическая характеристика стоков, состав стоков	Допустимое количество сбрасываемых вредных веществ, мг/л	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Загрязненная вода после мойки технологического оборудования, санитарной уборки помещений	цех		0,0426	0,2	Ежедневно, периодически	Взвешенные вещества Т - 20°С РН-7,8 БПК-2,9 мг О ² /л ХПК-27,6 мг О ² /л Сухой остаток - 214 Хлориды-58,9 Сульфаты-25	10,75 6-40 6,5-8,5 220 800 1500 350 500	На БОС

Раздел 12. Перечень производственных инструкций и стандартных операционных процедур (СОП)

Все работы, связанные с исходным сырьем, материалами и другой продукцией, включая их получение, карантин, отбор проб, хранение, маркировку, выдачу, обработку, упаковку и реализацию, должны осуществляться в соответствии с производственными инструкциями и стандартными операционными процедурами (СОП).

1. Инструкции:

- 1.1. по технике безопасности, пожарной безопасности, промышленной санитарии для работников цеха по производству и фасовке таблеток;
- 1.2. по подготовке оборудования к ремонту;
- 1.3. по промышленной санитарии и личной гигиены, требования к персоналу, правила поведения персонала;
- 1.4. по обработке производственной зоны и оборудования;
- 1.5. по подготовке персонала к работе;
- 1.6. по предупреждению микробной обсемененности сырья и готовой продукции при хранении и в производстве.

2. Стандартные операционные процедуры (СОП):

- 2.1. по приготовлению растворов для обработки помещений и наружных поверхностей оборудования, инвентаря;
- 2.2. по очистке полов в производственной зоне;
- 2.3. по очистке стен и потолка;
- 2.4. по очистке оборудования;
- 2.5. по эксплуатации системы вентиляции и кондиционирования;
- 2.6. по приему, хранению и отпуску сырья и вспомогательных материалов на складе;
- 2.7. по приёму, хранению и передаче готовой продукции из зоны карантина на склад готовой продукции.

Раздел 13. Техничко-экономические нормативы

Коэффициенты полезного использования сырья и материалов

Табл. П. 2.1.22

Стадии	Наименования сырья и полупродуктов	Наименования получаемого продукта	Загружено, кг	Получено, кг	К _т	К _р	К _{исп}
ВР 1. Подготовка сырья	Сухой экстракт Radus Grayana Maxim	Сухой экстракт Radus Grayana Maxim	3,000	3,000	1,000	1,000	100,00
	Лактоза (SuperTab 30GR)	Лактоза (SuperTab 30GR)	18,470	18,470	1,000	1,000	100,00
	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	8,000	8,000	1,000	1,000	100,00
	Кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200)	Кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200)	0,230	0,230	1,000	1,000	100,00
	Магния стеарат	Магния стеарат	0,300	0,300	1,000	1,000	100,00
ТП 1. Получение массы для таблетирования	Масса компонентов	Масса гранул	30,000	29,550	1,000	1,015	98,50
ТП 2. Таблетирование и обеспыливание таблеток	Масса гранул	Масса таблеток	29,550	29,048	1,000	1,017	98,30
	ВСЕГО:	ВСЕГО:	30,000	29,048	1,000	1,033	96,83

Нормы расхода сырья и материалов на конечный продукт

Табл. П. 2.1.23

НПП	Наименование сырья и материалов	Ед. изм.	Нормы расхода	
			По проекту (научно-обоснованные)	201__ г.
1	Сухой экстракт Radus Grayana Maxim	кг		
2	Лактоза (SuperTab 30GR)	кг		
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	кг		
4	Кремния диоксид коллоидный (Aerosil 200)	кг		
5	Магния стеарат	кг		
6	Фольга алюминиевая блистерная толщиной 20 микрон	кг		
7	Пленка поливинилхлоридная (ПВХ) толщиной 250 микрон	кг		
8	Пачки (коробки) из картона	кг		
9	Коробки из гофрированного картона	кг		
10	Этикетки наружные	кг		
11	Лента клейкая	кг		

Примечание: Таблица заполняется при серийном производстве.

Нормы расхода воды, сжатого воздуха, электроэнергии и других видов энергетических затрат

Табл. П. 2.1.24

НПП	Наименование затрат	Краткая характеристика качества	Нормы расхода			
			Проектные	Плановые по годам		
				201 г.	201 г.	201 г.
1	2	3	4	5	6	7
1	Вода водопроводная	Вода питьевая, ГОСТ 2874-82	10,0 м ³ /сут			
2	Электроэнергия	Трехфазный ток, напряжение 380 В	150-200 кВт/ч			
3	Сжатый воздух	Осушенный, отфильтрованный	220 м ³ /ч			

Примечание: Таблица заполняется при серийном производстве.

Технические показатели, определяющие мощность производства и эффективность использования основных фондов

Табл. П. 2.1.25

Наименование стадии и получаемого продукта	№ по аппаратурной схеме, наименование оборудования и операции	Время, час			Выработка продукции с единицы оборудования за один цикл работы, тыс. шт.	Показатели, определяющие технический уровень и мощность производства				
		Нормируемое	Регламентное	Продолжительность цикла		Наименование показателя	Величина		Кол-во рабочих дней в месяц	Мощность (выработка) в месяц
							Средняя	Прогрессивная		
ВР 1. Подготовка сырья										
ТП 1. Получение массы для таблетирования										
ТП 2. Таблетирование и обеспыливание таблеток										
ТП 3. Покрытие таблеток пленочной оболочкой										
УМО 1. Фасовка и упаковка таблеток										

Примечание: Таблица заполняется при серийном производстве

ОсОО «Биовит»	Опытно-промышленный регламент (ОПР)
	Таблетки из сухого экстракта <i>Radus Grayana Maxim</i> , 30 мг

Раздел 14. Информационные материалы

1. Закон Кыргызской Республики «О лекарственных средствах».
2. Закон Кыргызской Республики «Технический регламент о пожарной безопасности», от 24 июня 2011 г.
3. Технический регламент «О безопасности лекарственных средств медицинского применения», утвержденной постановлением Правительства КР от 6 апреля 2011 г. №137.
4. СНиП КР 31-05:2001, ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ЗДАНИЯ. Приняты и введены в действие приказом Государственной комиссии при Правительстве Кыргызской Республики по архитектуре и строительству от 16 апреля 2001 года N 62.
1. Фармакопеи США (USP), Европейского союза (Eur. Ph.), Государственная фармакопея СССР X, XI издания и Государственная фармакопея РФ XII издания
2. И.В. Рябов. Справочник «Пожарная опасность веществ и материалов, применяемых в химической промышленности». Химия. Москва. 1970 г.
3. Правила устройства электроустановок ПУЭ. Москва «Энергоатомиздат». 1987 г.
4. Перечень производств медицинской промышленности с указанием их категорий по взрывной, взрывоопасной и пожарной опасности ч.1, II. Минмедпром № 570 от 28.12.76г.
5. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества, классификация и общие требования безопасности. М. 1976 г.

Разработчик

Исмаилов И.З.

Начальник ООК

Касымалиева Б.М.

Главный технолог

Саккараев Т.К.



ОсОО «Биовит»

Утверждено:

Генеральный директор
Общества с ограниченной
ответственностью «Биовит»



А.Ж. Бабаев

» 2017 г.

ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

Капсулы из сухого экстракта Radus Grayana Maxim, 30 мг

ОПР-68- _____

Срок введения в действие с « ____ » _____ 201 г.

Срок действия до « ____ » _____ 201 г.

Содержание

Табл. П. 2.2.1

Общая часть
Раздел 1. Характеристика конечной продукции
Раздел 2. Химическая схема производства
Раздел 3. Технологическая схема производства
Раздел 4. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования
Раздел 5. Характеристика сырья и материалов
Раздел 6. Изложение технологического процесса
Раздел 7. Материальный баланс
Раздел 8. Переработка и обезвреживание отходов производства
Раздел 9. Контроль в процессе производства
Раздел 10. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария
Раздел 11. Охрана окружающей среды
Раздел 12. Перечень производственных инструкций и стандартных операционных процедур (СОП)
Раздел 13. Техничко-экономические нормативы
Ошибка! Источник ссылки не найден.

Общая часть

Настоящий опытно промышленный регламент на производство капсул из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, разработан ОсОО «Биовит» в соответствии с требованиями национальных стандартов и правил по разработке и производства лекарственных средств.

Лабораторная партия

Перед выпуском пробной (опытной) партии рекомендуется выпустить лабораторную партию (100 - 5000 единиц (капсул)). Лабораторная партия производится только в целях тестирования, но не для реализации.

Пробная (опытная/пилотная) партия

На основании экспериментальных данных лабораторных партий продукции, выбирается рецептура, удовлетворяющая всем требованиям проекта спецификации или проекта нормативного документа по качеству на продукции. Пробная партия подтверждает, что продукт может быть произведен по предложенной рецептуре на рекомендованном для производства продукции оборудовании. Размер пробной партии определяется руководителем производства на основе минимального количества, которое может быть обработано на этом производственном оборудовании. Ориентировочный размер пробной (опытной) партии 10 000 – 500 000 единиц (капсул). Рекомендуется производство трех пробных партий. Валидация аналитических методик, первичное (ускоренное) изучения стабильности продукции проводятся на пробных партиях. Пробные партии производятся по заранее подготовленной рецептуре и в случае полного соответствия параметров качества заданным в спецификациях требованиям, могут быть упакованы и отпущены в реализацию.

Документально оформленные параметры качества продукции и другие данные, полученные при производстве пробных партий, служат основой для получения разрешения на выпуск продукции.

Серийное производство

После получения разрешения на выпуск продукции для реализации на рынке, осуществляется серийное (промышленное) производство продукции в соответствии с надлежащим образом утвержденной документацией.

Ориентировочный размер промышленной партии свыше 50 000 единиц (капсул).

Раздел 1. Характеристика конечной продукции

Капсулы из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг

Описание.

Твердые желатиновые капсулы № 1 цилиндрической формы с закругленными концами, белого цвета с красной крышкой. Содержимое капсул – порошок почти белого цвета с коричневыми и светло-коричневыми частицами.

Фармакологические свойства.

Капсулы из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim* обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием.

Показания.

Полные показания к применению капсул из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim* будут сформулированы после завершения клинических испытаний.

Упаковка.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 или импортной, фольги алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ 745-79, ТУ 48-21-270-94 или импортной.

По 2, 3 и 5 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в индивидуальную коробку из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89 или аналогичного импортного.

По 50 капсул в банки из полимерного материала, разрешенного к медицинскому применению.

Индивидуальные коробки от 20 до 300 или банки от 20 до 100 штук помещают в групповую упаковку в коробки из гофрокартона ГОСТ 15629-83. Коробка оклеивается лентой клеевой и на него наклеится этикетка из писчей бумаги по ГОСТ 18510-87 или из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86.

Маркировка.

На контурной ячейковой упаковке указывают название фирмы - производителя и ее товарный знак, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, номер серии и срок годности.

На индивидуальной коробке указывают название фирмы-производителя и ее товарный знак, адрес, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, количество, состав, регистрационный номер, предупредительные надписи, условия хранения и отпуска, номер серии, срок годности и штриховой код.

На этикетке банок указывают название фирмы - производителя и ее товарный знак, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, номер серии и срок годности.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом месте, при температуре не выше 25⁰С.

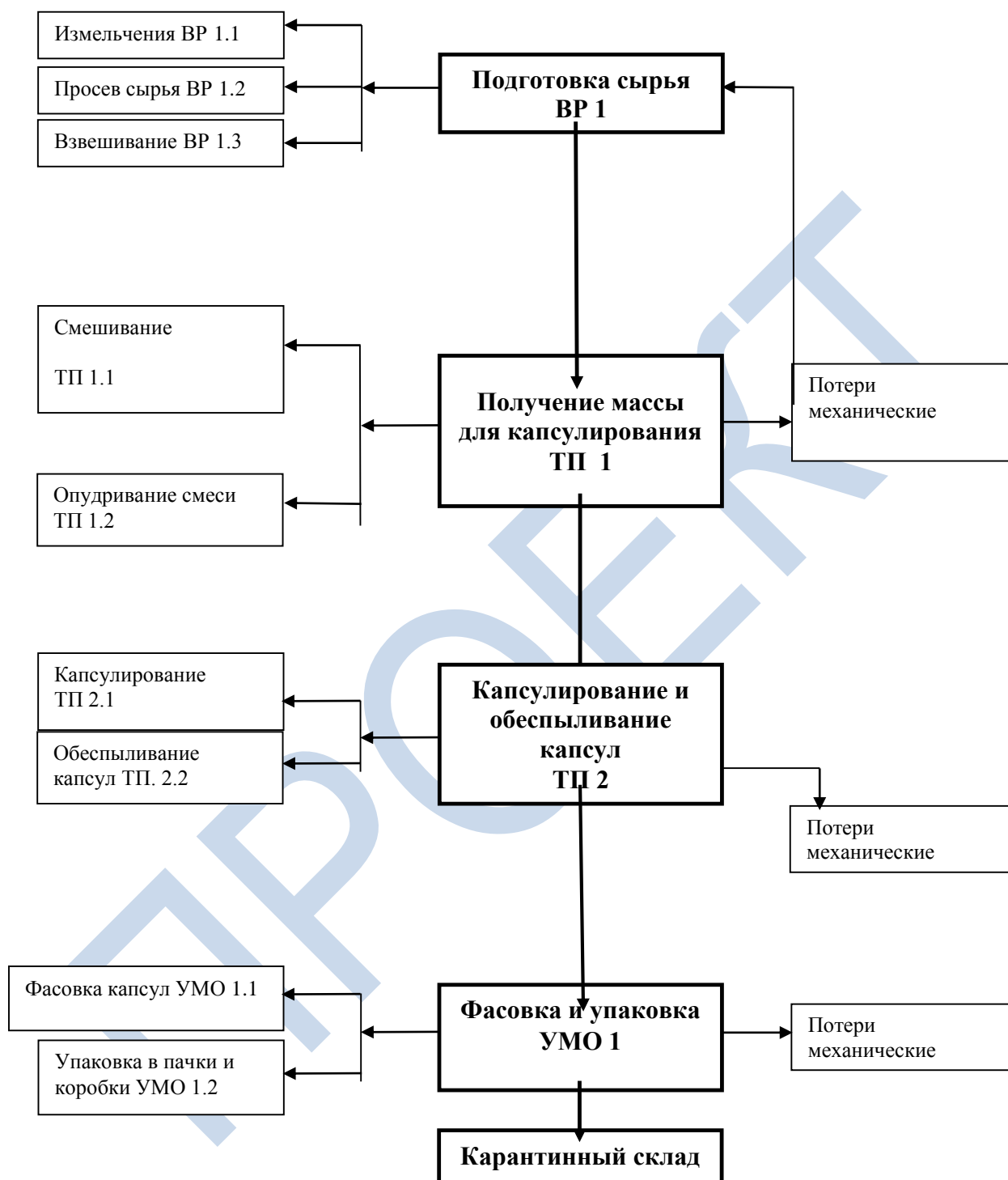
Срок годности. 1 года.

Раздел 2. Химическая схема производства

В процессе производства капсул из сухого экстракта *Padus Grayana* Maxim, 30 мг, химических превращений не происходит, поэтому химическая схема производства не прилагается.

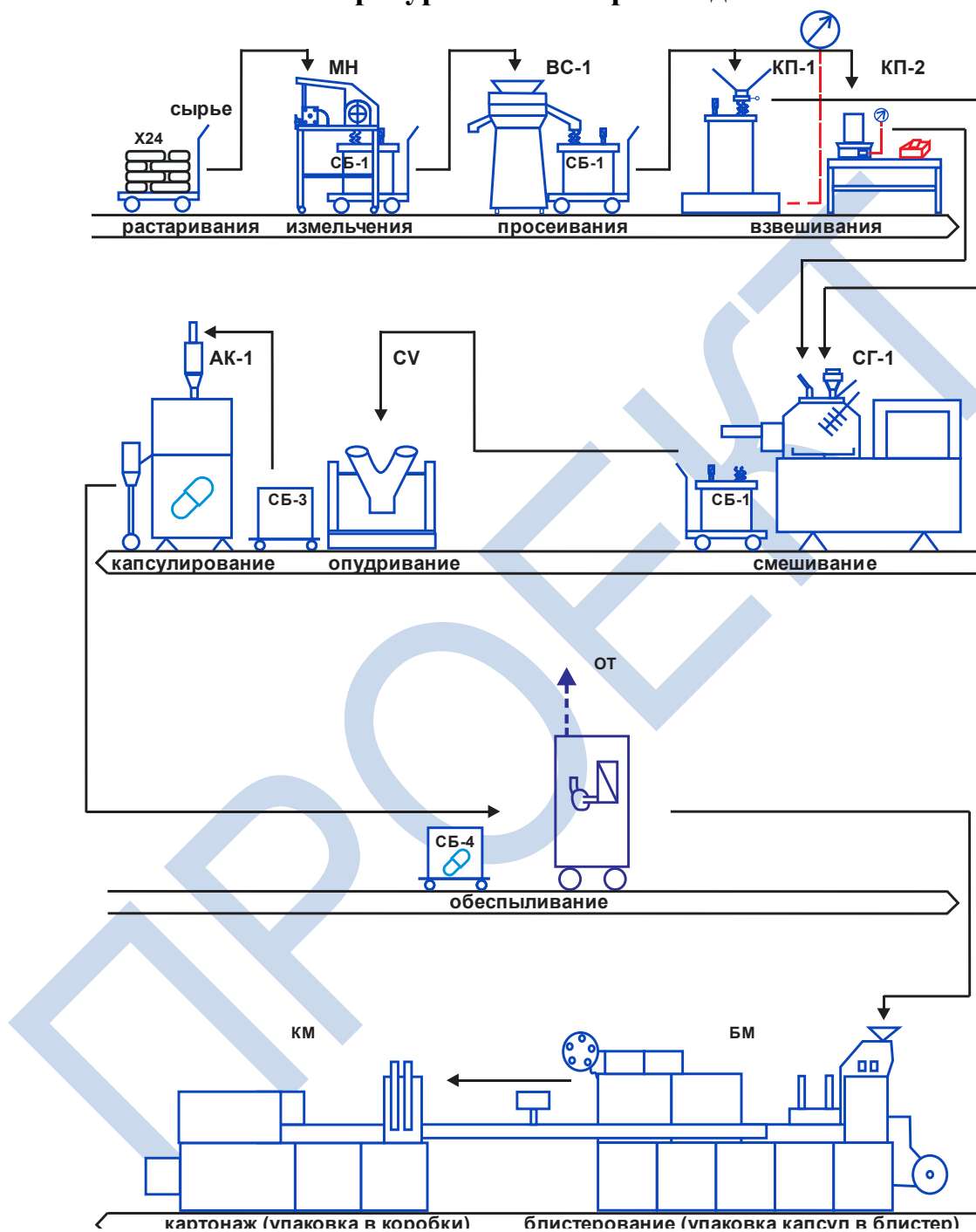
ПРОЕКТ

Раздел 3. Технологическая схема производства



Раздел 4. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования

Аппаратурная схема производства



Ведомость спецификаций оборудования

Табл. П. 2.2.2

Наименование	Кол-во ед.	Материал рабочей зоны	Техническая характеристика
1	2	3	4
МН Мельница	1	Нержавеющая сталь	Ножевого типа, N-1,5 кВт, n – 900об/мин
ВС-1 Вибросито	1	Нержавеющая сталь, капрон	Размер отверстий 0,3; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 мм, число вибраций 200, амплитуда колебаний до 3 мм. ГОСТ 214-57.
КП-1 КП-2 Весы	2	Нержавеющая сталь	Градуировка до 50 кг, РН – 6Ц13УМ, класс 3 средний; ТУ 25-06.2052-82. Градуировка до 2 кг, ВЭУ-2-0,5/1, ТУ 25-7724.010-98.
СГ-1 Смеситель-гранулятор	1	Нержавеющая сталь	Вместимость – 150 кг, снабжен якорной мешалкой N – 1,5 кВт, n – 150-300об/мин и высокоскоростной мешалкой n – 1000-3000об/мин, N-3,5 кВт
СV Смеситель V-образный	1	Нержавеющая сталь	Вместимость – 150 кг, N – 1,5 кВт, n -10-40 об/мин
АК-1 Автоматический капсулятор	1	Нержавеющая сталь	Снабжен сменным комплектом матриц; Q = 1000-150000 капс/час

Табл. П. 2.2.2 (продолжение)

1	2	3	4
ОК Обеспыливатель капсул	2	Нержавеющая сталь	Размер отверстий 1,5 мм, число вибраций 200, амплитуда колебаний до 0,1 мм
БМ Блистер-упаковочная машина	1	Нержавеющая сталь	Производительность – 5000 – 100000 блистеров/час, 4,5 кВт
КМ Картонажно-упаковочная машина	1	Нержавеющая сталь	Производительность – 5000 – 100000 блистеров/час, 2,5 кВт
СБ-1 Сборник для сырья	4	Нержавеющая сталь	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-30 л.
СБ-2 Сборник для воды очищенной	2	Полиэтилен	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-20 л.
СБ-3 Сборник для сухой опудренной смеси	3	Нержавеющая сталь	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-30 л.
СБ-4 Сборник для капсул	3	Нержавеющая сталь	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-30 л.

Раздел 5. Характеристика сырья и материалов

Табл. П. 2.2.3

нпп	Наименование	Стандарт монография, ТУ, спецификация, СП	(НД, ГОСТ, СП)	Показатели, обязательны е для проверки	Приме чание
1	Сухой экстракт Radus Grayana Maxim	СП (стандарт предприятия)		Все показатели	
2	Лактозы моногидрат	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)		Все показатели	
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)		Все показатели	
4	Магния стеарат	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)		Все показатели	
5	Пленка поливинилхлоридная (ПВХ)	ГОСТ 25250-88		Все показатели	
6	Фольга алюминиевая блистерная	ГОСТ 754-79, ТУ 48-21-270-94		Все показатели	
7	Коробки индивидуальные	ГОСТ 7933-89		Внешний вид, маркировка	
8	Коробки из гофрированного картона	ГОСТ 15629-83		Внешний вид, маркировка	
9	Этикетка из писчей бумаги	ГОСТ 18510-87		Внешний вид, маркировка	

Раздел 6. Изложение технологического процесса

Рецептура на одну загрузку

Табл. П. 2.2.4

НПП	Ингредиенты	кол-во	ед.	на	ед.
		на 1 капсул	изм.	100000 капсул	изм.
1	Сухой экстракт <i>Padus Grayana Maxim</i>	30,000	мг	3,000	кг
2	Лактоза моногидрат	60,000	мг	6,000	кг
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	158,000	мг	15,800	кг
4	Магния стеарат	2,000	мг	0,200	кг
	ИТОГО	250,000	мг	25,000	кг

Примечание к рецептуре:

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ) прописан жирным шрифтом; его количества указан из расчета 100%го количественного содержания; в случае, если количественное содержание АФИ отличается от 100%, фактическое его количество, необходимое для производство, рассчитывается использованием формулы, которая приведена ниже; при этом, общая масса загрузки не должно изменится: баланс общей массы загрузки должно быть сохранено путем возмещения/вычитывания за счет целлюлозы микрокристаллической (наполнителя).

формула расчета фактически необходимого количества АФИ:

$$m_f = \frac{m_s \times 100}{P_f}$$

где:

m_f – фактическое количество АФИ на одну загрузку;
 m_s – количество АФИ на одну загрузку по рецептуре;
 P_f – количественное содержание АФИ в %

Технологический процесс

ВР 1. Подготовка сырья

ВР 1.1. Измельчение.

При необходимости дополнительного измельчения (большой размер частиц), проводят измельчения сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* на мельнице ножевом (МН) в количестве, равной или превышающей необходимого для загрузки количестве.

ВР 1.2. Просеивание.

Если требуется, до взвешивания ингредиенты просеивают на вибрирующем сите (ВС-1) с диаметром отверстий 0,5 или 1,0 мм.

ВР 1.3. Взвешивание.

Расчетное количество ингредиентов, необходимое для производства серии, взвешивают на весах (КП-1 и КП-2).

ТП 1. Получение массы для капсулирование

ТП 1.1. Смешивание.

В смеситель-гранулятор (СГ-1) загружают активную субстанцию сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, лактозу моногидрат, микрокристаллическую целлюлозу и перемешивают высокоскоростной якорной мешалкой в течение 10-15 минут.

Полученный смесь выгружают через выгрузочный люк в сборник (СБ-1).

ТП 1.2. Опудривание смеси.

Смесь порошков из сборника (СБ-1) переносят в V-образный смеситель, хорошо перемешивают около 12-15 минут, затем для опудривания добавляют магния стеарат, перемешивают около 3-5 минут. По завершении процесса опудривания, смесь выгружают в сборник для опудренной смеси(СБ-3).

На сборник наклеивают этикетку с указанием наименования продукта, номера серии, веса нетто, даты производства, ФИО оператора, ответственного за взвешивание. Инспектор лаборатории отбирает пробу смеси порошков для испытания по показателю «количественное определение» активной субстанции в составе смеси.

ТП 2. Капсулирование и обеспыливание капсул

ТП 2.1. Капсулирование.

После получения положительного результата испытаний, опудренную смесь переносят в участок капсулирования. Капсулирование производят на автоматическом капсуляторе (АК-1). Опудренную смесь из сборника (СБ-3) загружают в бункер АК-1, регулируют заданную массу подачи смеси порошка. После чего продолжают капсулирование.

Полученные капсулы оценивают по внешнему виду, определяют среднюю массу и содержание активной субстанции в одной капсуле.

Оценку внешнего вида капсул производят, осматривая невооруженным глазом 20 капсул.

Среднюю массу капсул определяют через каждые 15-20 минут взвешиванием 20-ти капсул в процессе производства.

Если капсулы не отвечают требованиям по массе, то производят регулировку массы содержимого капсулы автоматическом капсуляторе.

ТП 2.2. Обеспыливание капсул

В процессе капсулирование, капсулы прямо попадают в приемный бункер обеспыливателе капсул (ОК) и сразу подвергаются обеспыливанию в обеспыливателе капсул (ОК), который обычно устанавливается рядом с автоматическим капсулятором (АК-1).

Обеспыливатель капсул (ОК) - представляет собой небольшой камеры, внутри которой находится шнек вокруг, которого установлена сетка в виде трубы из нержавеющей стали. Нижней части камеры присоединен пылеуловитель (пылесос). Капсулы из бункера попадают внутрь сетчатой трубы. При вращении шнека капсулы, переворачиваясь, двигаются к выпускному отверстию. В это время происходит обеспыливание капсул за счет отсоса пыли пылеуловителем. Качественные капсулы собирают в сборник (СБ-4), плотно закрывают крышку, взвешивают и наклеивают этикетку, на которой указывают наименование препарата, номер серии, вес брутто, нетто, дату производства, ФИО ответственного лица за взвешивание.

Инспектор лаборатории отбирает образцы данной серии готовых капсул на полный анализ. При положительном результате анализа капсулы поступают на фасовки и упаковки.

УМО 1. Фасовка и упаковка капсул

Упаковку капсул производят с целью обеспечения сохранности в течение установленных сроков годности при их хранении, транспортировке и применении.

Количество капсул в упаковке, способ их упаковывания, вид потребительской и групповой упаковки, количество контурных ячейковых в единице упаковки и в единице транспортной тары устанавливает по заданию начальник цеха.

УМО 1.1. Фасовка капсул в первичную контурную ячейковую упаковку (блистер).

Фасовка капсул в контурную ячейковую упаковку осуществляют блистер-упаковочной машине (БМ). Он представляет собой механизм смешанного типа с непрерывной формовкой пленки, загрузкой ее капсулами, запечатыванием, периодической маркировкой и вырубкой готовых упаковок. Все узлы (зоны) машины работают синхронно относительно друг к другу.

Капсулы фасуются в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 или импортной, фольги алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ Р 52145-2003, ТУ 48-21-270-94 или импортной.

Процесс упаковки капсул в поливинилхлоридную пленку (ПВХ) и фольгу на блистер-упаковочной машине осуществляется следующим образом. Бобина с пленкой ПВХ насаживается на установочный ролик. С бобины пленка ПВХ через обводные стержни поступает в зону нагревания пленки, где две плиты, расположенные друг против друга, в которых установлены электротены для предварительного нагревания пленки ПВХ. Температура нагревания плит поддерживается автоматически в пределах 150-160°C. При прохождении пленки между плитами, пленка нагревается, смягчается и поступает в формовочную зону. Формовочная зона состоит из двух плит, расположенные друг против друга, нижний из которых является пресс-формой контурно-ячейковой упаковки. Верхняя плита ровная, но имеет маленькие отверстия, через которые при формовке проходит фильтрованный сжатый воздух. Разогретая смягченная

пленка поступает в формовочную зону, где верхняя плита опускается вплотную на пресс-форму (нижнюю плиту) и через отверстия верхней плиты подается сжатый воздух, с помощью которого формируется пленка в пресс-форме. Далее отформованная пленка проходит через «стол», где наполняется капсулами.

Затем формованная плёнка с капсулами поступает в зону термосклеивания пленки ПВХ и фольги. Сюда же через направляющие стержни поступает фольга. Зона термосклеивания состоит из двух плит, расположенных друг против друга, верхнюю плиту смонтированы электротены. Температура нагрева регулируется автоматически в пределах 150-160°C. В нижнюю плиту, имеющую пресс-форму такую же, как и в зоне формовки, подводится холодная вода, чтобы нижняя плита не нагревалась и не плавил пленку ПВХ. Перед зоной термосклеивания фольга накладывается на отформованную пленку с капсулами. При попадании в зону термосклеивания формованная пленка с капсулами насаживается в пресс-форму. В это время горячая верхняя плита прижимается к нижней плите и происходит склеивание фольги с верхней частью формованной пленки ПВХ, не касаясь капсул. Склеенное полотно огибает обводной ролик и попадает к маркировочному механизму, где методом тиснения выдавливается номер серии, срок годности. В процессе вырубке штампом готовые упаковки отделяются от полотна и попадают на конвейер, откуда поступают в контейнер.

УМО 1.2. Упаковка в пачки и коробки.

Полученные при фасовке блистеры (первичная упаковка) по конвейеру поступают в картонажно-упаковочную машину (КМ), где блистеры упаковываются в пачки (индивидуальные коробки) вместе с листком-вкладышем, одновременно на пачки наносятся номер серии и срок годности препарата методом тиснения на специальных устройствах картонажно-упаковочной машины. Далее пачки укладываются в групповую упаковку из гофрированного картона, заклеиваются лентой клеевой на бумажной основе или лентой полиэтиленовой с липким слоем, наклеиваются наружные этикетки с указанием наименования продукции, номер серии, срок годности, количество упаковок, название производителя и её адрес.

По окончании процесса упаковки готовую продукцию на тележках вывозят на склад-карантин. На складе-карантине она хранится до полного тестирования готовой продукции и до выдачи протокола испытания или сертификата качества со стороны лаборатории. Далее ее отправляют на склад готовой продукции.

Раздел 7. Материальный баланс

Табл. П. 2.2.5

Израсходовано		Получено	
Наименования сырья и полупродуктов	Значение, кг	Наименования сырья и полупродуктов	Значение, кг
1	2	3	4
ВР 1. Подготовка сырья			
Сухой экстракт Radus Grayana Maxim	3,000	Сухой экстракт Radus Grayana Maxim	3,000
Лактоза моногидрат	6,000	Лактоза моногидрат	6,000
Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	15,800	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	15,800
Магния стеарат	0,200	Магния стеарат	0,200
		Потери (0%):	0,000
ИТОГО:	25,000	ИТОГО:	25,000
ТП 1. Получение массы для капсулирования			
Масса компонентов	25,000	Масса смеси	25,000
		Потери (0%):	0,000
ИТОГО:	25,000	ИТОГО:	25,000
ТП 2. Капсулирование и обеспыливание капсул			
Масса смеси	25,000	Масса капсул	24,575
		Потери (1,7%):	0,425
ИТОГО:	25,000	ИТОГО:	25,000
		Потери общие (3,28%):	0,425
ВСЕГО:	25,000	ВСЕГО:	25,000

Раздел 8. Переработка и обезвреживание отходов производства

Некондиционные капсулы, забракованные по внешнему виду, распадаемости, средней массе в процессе капсулирование и обеспыливание на стадии ТП 2, собирают в мешок полиэтиленовый.

ПРОЕКТ

Перечень и характеристика используемых отходов, переработанных на отдельных стадиях производства

Табл. П. 2.2.6

Наименование отхода и место его образования (номер стадий производства)	Наименование и номер по схеме оборудования, в котором собирается отход до переработки	Количество отходов		Характеристика отходов					Наименование и номер стадии, на которой перерабатывается (используется) отход
		от одной технологической операции или в единицу времени		в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг (м ³)	агрегатное состояние, плотность кг/м ³ или уд. объем м ³ /кг	Наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	Содержание ценных веществ в отходе (%по массе или объему)		
		кг кг/сут	м ³ м ³ /сут				До обработки (обезвреживанию)	После обработки (обезвреживания)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Некондиционные капсулы, ТП 2.	Емкость из нержавеющей стали, высланной ПЭ пленкой, снабженной биркой с информацией о продукте	0 – 1,5% от массы для капсулирования	-	Не более 0,015 кг	Твердое	-	-	-	

Перечень и характеристика обезвреживаемых отходов на отдельных стадиях производства

Табл. П. 2.2.7

1	2	Количество отходов		Характеристика отходов					10
		от одной технологической операции или в единицу времени		5	6	7	Содержание вредных веществ в отходе (%по массе или объему)		
		3	4				8	9	
		кг кг/сут	м ³ м ³ /сут	в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг(м ³)	агрегатное состояние, плотность кг/м ³ или уд. объем м ³ /кг	наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	до обработки	после обработки	Наименование и номер стадии, на которой перерабатывается отход

При производстве капсул из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, 30 мг, не образуются обезвреживаемые отходы, поэтому табл. П. 2.2.7 не заполняется.

Перечень и характеристика технологических и вентиляционных выбросов, обезвреживаемых в производстве

Табл. П. 2.2.8

1 Наименование выброса и место его образования (номер стадий)	2 Наименование выброса: периодический (сколько часов в сутки), непрерывный, в случае аварии	3 Количество отходов		4 Характеристика отходов				9 Наименование и номер стадии, на которой обезвреживается выброс
		от одной технологической операции или в единицу времени		5 в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг(м ³)	6 наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	7 Содержание вредных веществ в отходе (%по массе или объему)		
		кг/сут	М ³ /сут			до обезвреживания	после обезвреживания	
1	2	3	4	5	6	7	8	9

При производстве капсул из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, не образуются технологические и вентиляционные выбросы, обезвреживаемые в производстве, поэтому табл. П. 2.2.8 не заполняется.

Перечень и характеристика отходов, которые передаются для переработки или обезвреживания на централизованные установки (другие цеха) или на другие предприятия

Табл. П. 2.2.9

1	2	3		4					10
		Количество отходов		Характеристика отходов					
		от одной технологической операции или в единицу времени	от одной технологической операции или в единицу времени	в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг(м ³)	агрегатное состояние, плотность кг/м ³ или уд. объем м ³ /кг	Наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	Содержание ценных веществ в отходе (%по массе или объему)		
кг кг/сут	м ³ м ³ /сут	5	6	7	8	9			

При производстве капсул из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, не образуются отходы, которые передаются для переработки или обезвреживания на централизованные установки (другие цеха) или на другие предприятия, поэтому табл. П. 2.2.9 не заполняется.

Раздел 9. Контроль в процессе производства

Входной контроль качества сырья и материалов, на соответствие их требованиям действующих НД осуществляется лабораторией контроля качества. Результаты анализа фиксируются в аналитических листках и в сводной карточке регистрации результатов промежуточных анализов и анализов готовой продукции.

Первичный контроль производства осуществляется аппаратчиком, ответственным за данную операцию, контролером и химиком отдела контроля качества (ОКК) и мастером участка, ответственным за весь технологический процесс.

Вторичный контроль над правильным ведением технологического процесса проводят руководители участка, контролер ОКК.

Результаты контроля регистрируются в производственной документации, журнале промежуточных анализов ОКК и журнале отклонений от технологического процесса. Для учета использования сырья, контроля соблюдения технологического режима, для отражения результатов анализа используют операционный журнал, который заполняют мастера участков.

Контрольные точки, соблюдение которых обеспечивает правильность ведения технологического процесса, приведены в таблице.

Перечень важнейших контрольных точек производства

Табл. П. 2.2.10

Наименование стадии, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Контролируемый параметр	Регламентированный норматив	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрируются результаты
1	2	3	4	5	6
Подготовка персонала	Руки персонала	Микробиологическая чистота рук	В процессе работы допускается наличие не более 10 колоний неспорообразующих микроорганизмов с одной руки	Микробиологический анализ с помощью смывов тампонами. Не реже одного раза в неделю во время работы и один раз в две недели после обработки рук дезинфицирующим раствором	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов микробной контаминации производственных помещений, оборудования, технологической одежды и рук персонала

Табл. П. 2.2.10 (продолжение 1)

1	2	3	4	5	6
Подготовка помещения	Производственные помещения	Микробиологическая чистота помещений	В смывах с площади 100см ² допустим рост не более 10 неспорообразующих микроорганизмов	Микробиологический анализ с помощью смывов тампонами. Не реже одного раза в неделю во время производственного процесса	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов микробной контаминации производственных помещений, оборудования, технологической одежды и рук производственного персонала
Подготовка оборудования	Производственные оборудования	Микробиологическая чистота частей оборудования, контактирующих с продуктом	В смывах с площади 100см ² допустим рост не более 10 неспорообразующих микроорганизмов	Микробиологический анализ с помощью смывов тампонами. Не реже одного раза в неделю во время производственного процесса	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов микробной контаминации производственных помещений, оборудования, технологической одежды и рук производственного персонала

Табл. П. 2.2.10 (продолжение 2)

1	2	3	4	5	6
Участок водоподготовки	Вода очищенная	Микробиологическая чистота воды очищенной	Должна соответствовать требованиям НД	Микробиологический анализ проводят в соответствии требованиям НД, не реже один раз в неделю	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов воды очищенной
Участок водоподготовки	Вода очищенная	Все параметры согласно НД	Должна соответствовать требованиям НД	Химический анализ один раз в неделю в соответствии с НД	Проводится химиком ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов воды очищенной
Входной контроль сырья	Активные и вспомогательные вещества (АФИ и ВВ)	Все параметры согласно НД	Должна соответствовать требованиям НД	Физико-химические методы анализа, контроль в момент поставки на склад	Проводится химиком ОКК, регистрируется в журналах регистрации результатов анализов сырья
Измельчение	АФИ и ВВ	Степень измельчения	Должна соответствовать требованиям специф-й	Ситовой анализ	Мастер-гранулировщик, в журнале
Просеивание	АФИ и ВВ	Размер частиц	Должна соответствовать требованиям специф-й	Ситовой анализ	Мастер-гранулировщик, в журнале
Взвешивание (отмеривание) сырья	АФИ и ВВ	масса объем		Весы, Мерник	Мастер-гранулировщик, в журнале

Табл. П. 2.2.10 (продолжение 3)

1	2	3	4	5	6
Смешивание основных ингредиентов	АФИ и ВВ	Время, однородность смешивания	5 - 30 мин	Часы, визуально	Мастер-гранулировщик, в журнале
Опудривание смеси	Смесь порошков	Масса, сыпучесть, однородность	Должна соответствовать требованиям специф-й	физико-химические методы анализа	Мастер-гранулировщик, в журнале, химик-аналитик в журнале
Капсулирование и обеспыливание	Капсулы «ангро»	Описание Однородность веса Распадаемость Растворимость Количественное содержание	. Согласно НД/специф-й	Визуально, Весы, физико-химические методы анализа	Мастер-гранулировщик, в журнале, химик-аналитик в журнале

Табл. П. 2.2.10 (продолжение 4)

1	2	3	4	5	6
Фасовка в контурную ячейковую упаковку	Капсулы расфасованные в контурную ячейковую упаковку	Качество упаковки Количество капсул в контурной ячейковой упаковке, шт.	В каждой ячейке должны быть капсулы, целые и в соответствии с описанием в НД; Контурная ячейковая упаковка должна быть склеена по всему периметру; Номер серии и срок годности должны быть проставлены в соответствии СОП	Визуально, от 5 до 10 контурных ячейковых упаковок в начале, середине и конце фасовки серии	Укладчик-упаковщик: постоянно. Сменный мастер не менее 3 раза в смену.
Укладка упаковок в пачки	Пачки (коробки индивидуальные)	Правильность маркировки, качество упаковки	В пачках должны быть 1 контурная ячейковая упаковка с инструкцией по применению.	Визуально, 10 или 15 упаковок в начале, середине и конце фасовки серии	Укладчик-упаковщик: постоянно. Сменный мастер не менее 3 раза в смену. Контролер ОКК в журнале контроля упаковки.
Групповая упаковка	Групповые упаковки	Правильность маркировки, качество упаковки	Должна соответствовать требованиям НД	Визуально	Укладчик-упаковщик: постоянно. Сменный мастер не менее 3 раза в смену. Контролер ОКК в журнале контроля упаковки.

Раздел 10. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария

Процесс производства капсул не связано с процессами, представляющими опасность для жизни и здоровья обслуживающего персонала.

Общие положения

К работе допускаются лица, достигшие 18-летнего возраста, прошедшие медицинское освидетельствование, вводный и первичный инструктаж по технике безопасности и противопожарной безопасности, изучившие внутренний трудовой распорядок дня, безопасные методы работы, правила производственной санитарии и личной гигиены, стажировку на рабочем месте не менее 10 дней, сдавшие экзамен по технике безопасности и пожарной безопасности на данном рабочем месте.

За невыполнение требований инструкций каждый рабочий несет ответственность в дисциплинарном или судебном порядке.

Инструктаж по технике безопасности и противопожарной безопасности производственных рабочих проводится один раз в квартал.

Производственное помещение по упаковке капсул должно оборудоваться приточно-вытяжной вентиляцией и системой кондиционирования, обеспечивающей не менее чем двадцатикратный обмен воздуха в час по полному внутреннему объему помещения с учетом постоянно действующей вентиляцией.

На рабочих местах и у начальника участка должны быть технологические инструкции и инструкции по технике безопасности, пожарной безопасности и промышленной санитарии.

Параметры технологического процесса упаковки или какие-либо замечания должны отражаться в технологической документации по производству партии или операционных листах.

При переходе производства с одного вида продукции на другой производственные помещения, оборудование и тару необходимо подвергать тщательной очистке, уборке.

Соблюдать правила личной гигиены, применять средства индивидуальной защиты. Средства индивидуальной защиты должны находиться в соответствии норм.

При осуществлении технологических процессов необходимо обеспечить условия, которые исключают возможность возникновения пожаров, взрывов, аварий, отравлений. А также загрязнения отходами производства окружающей среды:

- не допускать загромождения рабочих помещений, проходов, проездов, прилегающей к участку территории,
- работать только на исправном оборудовании,
- иметь на рабочем месте минимальное количество фасуемых лекарственных средств, упаковочного материала,
- не допускать пользование бытовыми приборами.

Оборудование, находящееся в эксплуатации, постоянно должно находиться под наблюдением механика, подвергаться осмотру, ревизии планово-предупредительному систематическому осмотру в соответствии с графиком ремонта.

Оборудование должно содержаться в постоянной чистоте и технической исправности при передаче оборудования от смены к смене. Необходимо производить осмотр и проверку состояния его механизмов. Замеченные неисправности, не влекущие за собой внеплановую остановку или аварию, ликвидируются, а неисправности, которые во время осмотра не представляется возможным ликвидировать, заносятся в сменный журнал и устраняются в период ближайшего планового ремонта или технологического простоя оборудования.

Не допускать загромождение производственных помещений сырьем, готовой продукцией, тарой. Сырье и материалы должны подаваться на упаковку по мере потребности, готовая продукция должна своевременно отправляться на склад.

Содержать в должном порядке пожарный инвентарь, не допускать использование его не по назначению.

Все технологические операции, уборка помещений должны производиться с применением индивидуальных средств защиты.

Основные правила плановой остановки производства

Все виды ремонта должны выполняться в соответствии с графиком планово-предупредительного ремонта, утвержденным техническим директором в объеме требований на текущий, средний и капитальный ремонт, предусмотренных «Положением о системе ППР оборудования на предприятиях медицинской промышленности».

Планово-предупредительному ремонту оборудования при всех формах и методах организации ремонтных работ должна обязательно предшествовать тщательная подготовка его выполнения. Остановка оборудования на ремонт допускается только при полном обеспечении необходимыми материалами, запасными частями и инвентарем, а также рабочей силой и технической документацией.

За месяц до проведения планово-предупредительного ремонта должен быть произведен осмотр оборудования для определения необходимости проведения того или иного вида ремонта.

Для проведения капитального ремонта составляется: подробный перечень основных работ на ремонт, подлежащих выполнению в период капитального ремонта - сметно-техническая документация и график подготовки и выполнения работ.

Перед сдачей в ремонт и ревизией оборудование должно быть очищено от грязи и остатков продуктов производства (шлама), промыто (продуто) и отключено от источников электропитания и других коммуникаций. Подготовка оборудования к ремонту выполняется силами обслуживающего персонала под руководством технического директора.

Основные правила аварийной остановки производства, его отдельных стадий

Под аварией оборудования понимается преждевременный выход его из строя в случае неудовлетворительного ухода, нарушения правил технической эксплуатации и установленных технологических режимов его работы, нарушения антикоррозийного покрытия, использования не по назначению, наличие дефектов в составных частях и деталях, в результате некачественного их изготовления, ремонта и сборки, неправильной наладки.

Внеплановые осмотры и ремонты оборудования, выполняемые в период ликвидации последствий аварии, настоящим Положением и действующими системами планово-предупредительного ремонта оборудования других отраслей народного хозяйства не учитываются.

Под внеплановым простоем оборудования, вследствие выполнения работ по ликвидации последствий аварии, понимается период времени его ремонта продолжительностью более 30 минут.

На все случаи аварий, которые влекут за собой внеплановые простои оборудования. Не позднее 24 часов с момента их возникновения составляется акт аварий.

Акт об аварии составляется комиссией, назначается приказом по предприятию и возглавляется техническим директором. Комиссия расследует причины аварии, принимает меры по ликвидации последствий и предлагает организационно-технические мероприятия по предупреждению возможности аналогичной аварии в дальнейшем.

Порядок аварийной остановки производства

При аварийной ситуации необходимо:

- остановить процессы производства;
- отключить электрооборудование;
- отключить силовую электроэнергию;
- перекрыть подачу воды;
- сообщить должностным лицам об аварии и принять меры для эвакуации людей, не участвующих в ликвидации аварии;
- приступить к ликвидации аварии согласно действующему плану.

О каждой аварии оборудования, влекущей за собой тяжелые или смертельные несчастные случаи с работающим персоналом, администрация предприятия обязана немедленно уведомить вышестоящую организацию.

Для предупреждения аварий оборудования необходимо строго соблюдать правила эксплуатации и ремонта оборудования. Не допускать к работе с оборудованием лиц, не имеющих права самостоятельной работы. Не оставлять работающее оборудование без наблюдения. Не использовать его в неисправном состоянии и не по назначению, своевременно реагировать на сигналы о

неисправностях оборудования, приводящих к поломке, и устранять их. Выполнять требования приемки и сдачи оборудования по сменам, обеспечить оборудование предохранительными и защитными аппаратами

Основные правила пуска оборудования в эксплуатацию после его остановок на ремонт

Оборудование после ремонта в период пробной эксплуатации должно быть проверено по основным техническим параметрам, в соответствии с требованиями технических условий, инструкций технологического процесса производства к качеству выпускаемой продукции, правил и норм техники безопасности.

Приемку оборудования после окончания ремонта осуществляет комиссия, назначенная приказом по предприятию из числа инженерно-технического персонала. На принятое оборудование составляется акт.

При приемке оборудования после ремонта осуществляется наружный и внутренний осмотр. Проверка всех механизмов с опробованием их на холостом ходу. Надежность фланцевых соединений, исправность запорной арматуры, наличие и исправность защитного заземления, ограждений, блокировок, предохранительных клапанов, средств измерений и автоматического регулирования.

Проверяется работа приточно-вытяжной вентиляции, работоспособность газоанализаторов и других приборов безопасности.

Пуско-наладочные работы должны производиться специально обученным и проинструктированным персоналом под непосредственным руководством механика или другого ответственного лица.

Пуск и чистка оборудования после ремонта в эксплуатацию разрешается только после установки его на место.

Сведения о проверке и приемке оборудования после капитального и среднего ремонтов регистрируются в акте приема-сдачи оборудования после ремонта по соответствующей форме.

Сведения о проверке и приемке оборудования после малого ремонта и профилактических работ (осмотр, проверка на точность и т.д.), включая

ответственное оборудование, регистрируются в ремонтном журнале по соответствующей форме.

Правила пуска, и остановки оборудования в зимнее время не отличается от вышеизложенного, так как все производство и оборудование находится в отапливаемых помещениях.

Производство вводят в эксплуатацию по стадиям, согласно технологическому процессу.

Основные правила техники безопасности в процессе приемки, складирования, хранения и перевозки сырья, материалов, полупродуктов, а также упаковки, маркировки и транспортирование готовой продукции

К складированию и перевозки сырья, материалов, готовой продукции допускаются лица не моложе 18- лет, прошедшие специальное обучение и практику, прошедшие инструктаж по технике безопасности и пожарной безопасности, сдавшие экзамен на допуск к самостоятельной работе.

Приемка, складирование, хранение и транспортирование сырья и материалов производится с целью обеспечения ритмичной работы производства и сохранности сырья и материалов.

На складе предприятия должен быть 3-х месячный запас сырья и материалов, а в цеховой – 3-х суточный запас. Сырье и вспомогательные материалы складироваться только на металлических поддонах и стеллажах.

Правильное складирование коробок должно обеспечивать стойкость штабелей коробов. Проходы между рядами должны быть свободны.

Мелкосортный материал хранить в стеллажах не выше 1,5 м.

На каждый поддон прикрепляется ярлык с указанием наименования материала, который лежит на данном поддоне, номенклатурного номера, сорта, дата изготовления, количества и т. д. Необходимо систематически следить за состоянием сырья, материалов. Сырье должно храниться в герметично закрытых емкостях на складе сырья, а вспомогательные материалы на складе вспомогательных материалов. Химические реактивы, ядовитые и токсичные вещества - в герметично закрытой таре в специальном складе.

При отпуске сырья необходимо надевать технологическую одежду.

Уборку производить с применением дезинфицирующих средств. При уборке применять средства индивидуальной защиты.

Транспортировать тару необходимо на тележках. Бутыли должны находиться в обрешетках. Перенос их возможен только двумя лицами.

Основные меры предотвращения и устранения аварийного состояния производства

Табл. П. 2.2.11

Вид аварийного состояния производства	Предельно допустимые значения параметров, превышение (снижение) которых может привести к аварии	Действия персонала по предотвращению или устранению аварийного состояния
1	2	3
Отключение электроэнергии	Образование искры в момент внезапной подачи электроэнергии из-за повышения напряжения	Прекратить ведение процесса, отключить электрооборудование на электрощите. Сообщить начальнику участка
Загорания электродвигателя	Нарушения изоляций токоведущих частей	Прекратить ведение процесса. Отключить подачу электроэнергии на щите и на рабочем месте. Сообщить начальнику участка
Появление посторонних стуков, скрипов в оборудовании		Остановить технологическое оборудование Сообщить начальнику участка и механику
Отключение подачи воды		Остановить процесс, закрыть все краны подачи воды; Сообщают об отсутствии воды мастеру, начальнику участка
Пожар в производственном помещении		Останавливать процесс и действовать согласно инструкции
Остановка вытяжной вентиляционной установки	Концентрация аэрозолей в воздухе рабочей зоны превышает ПДК, мг / м ³	Одевают респиратор Останавливают процессы Сообщить начальнику участка

Пожароопасные свойства сырья, полупродуктов, готового продукта и отходов производства: газы и жидкости

Табл. П. 2.2.12

1	2	3	4	5	6				7					15	16	17				21	22	23	24	25			
					Воды (да, нет)	Кислорода воздуха, (да, нет)	Жидкой фазы	Парогазовой фазы	кипения	самовоспламенения	воспламенения	вспышки	Начало экзотермическое			Удельное электрическое сопротивление Ом/м ³	Минимальная энергия зажигания мДж.	нижний	верхний						нижний	верхний	

При производстве капсул из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, не используются и не образуются газы и жидкости с пожароопасными свойствами. Табл. П. 2.2.12 не заполняется.

Пожароопасные свойства сырья, полупродуктов, готового продукта и отходов производства: твёрдые горючие продукты.

Табл. П. 2.2.13

1	2	3	4	5	6	7		Температура, °С							Пределы воспламенения		Скорость нарастания давления при взрыве, кПа		22	23	24					
						Воды	Кислорода	Кипения	Плавление	Самовоспламенения	Воспламенения	Вспышки	Начало экзотермического разложения	нижний	верхний	нижний	верхний	Аэровзвеси, г/см, дисперсность нижний				максимальная	средняя			
НПП	Наименование вещества (материала), содержание основного вещества	Агрегатное состояние при нормальных условиях	Плотность паров по воздуху	Удельный вес для твердых и жидких веществ, г/см ³	Растворимость в воде	Возможность воспламенения или взрыва вещества при	и при												ПДК в воздухе рабочей зоны производственных помещений	Характеристика	Литература					
1	Лактоза	твёрдый	-	1,52	растворим	нет	нет	-	-	436	320	-	-	-	-	320	320	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Табл. П. 2.2.13 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
2	Магния стеарат	твёрдый	-	0,65	Не растворяется	нет	нет	-	460	До 300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Пленка ПВХ	твёрдый	-		Не растворяется	нет	нет		160	450												Трудно воспламеняется.	
4	Картон	твёрдый	-		-	нет	нет	-	-	427		270		Склонен к тепловому самовозгоранию, $t_{\text{самогрева}} 120^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{тления}} 205^{\circ}\text{C}$								ор	Рябов, справ.
5	Бумага	твёрдый	-	70 г/см кв.	-	нет	нет	-	-	427		270		При хранении в кипах склонна к тепловому самовозгоранию, $t_{\text{самогрева}} 100^{\circ}\text{C}$								ор	

Классификация технологических блоков по взрывоопасности

Табл. П. 2.2.14

Наименование стадий технологического процесса	Наименование и состав технологического блока	Относительный энергетический потенциал взрывоопасности	Категория взрывоопасности	Время срабатывания запорного устройства на границе блока
1	2	3	4	5

При производстве капсул из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, нет взрывоопасных блоков. Табл. П. 2.2.14 не заполняется.

Категории взрывоопасной и пожарной опасности, помещений и наружных установок, классификация взрывоопасных и пожароопасных зон

Табл. П. 2.2.15

Наименования помещений, номер по плану	Категория взрывоопасной и пожарной опасности			Средства пожаротушения	Классификация взрывоопасных и пожароопасных зон внутри и вне помещений			
	Категория помещений	Избыточное давление взрыва	Вещество, определяющее категорию		Класс взрывоопасных и пожароопасных зон	Вещество, определяющее класс зоны	Категория и группа взрывоопасных смесей	Вещество, определяющее категорию и группу смесей
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Помещение подготовки сырья	B2		Сырьё	Огнетушители, внутренние пожарные краны	B- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются
Помещение приготовления массы для капсулирования	B2		Сырьё	Огнетушители, внутренние пожарные краны	B- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются
Помещение капсулирования	B2		Сырьё	Огнетушители, внутренние пожарные краны	B- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются

Табл. П. 2.2.15 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Помещение расфасовки капсул в контурную ячейковую упаковку	B2		Капсулы	-“-	B- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются
Помещение упаковки контурных ячейковых упаковок в пачки и групповую упаковку	B2		Бумага, картон	-“-	П- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества		Не классифицируются

Условия технической безопасности при приемке, складировании, хранении и перемещении горючих и токсических веществ

Табл. П. 2.2.16

Наименование	Характеристика опасности веществ и условий его хранения и перемещения	Средства контроля, управления и противоаварийной защиты	Порядок выполнения операций по заполнению резервуаров, хранению и перемешиванию веществ	Методы обезвреживания при различных авариях
1	2	3	4	5
Сырья	Хранение в хорошо укупоренной таре. Условия хранения должны исключать наличие влаги, источников открытого огня и окислителей.	Помещения должны быть оборудованы термометрами, гигрометрами, психрометрами. Резервная вентиляция, пожарная сигнализация, заземление оборудования. Контроль ПДК в воздухе рабочей зоны. Целостность тары. Максимальное исключение пыления при хранении и перемещении.	При приемке сырья со склада необходимо проверить целостность и маркировку тары. Загрузку и выгрузку сырья производить совком, не допуская пыления. В цехе сырье должно храниться в специально отведенном помещении. Необходимо соблюдать нормы и правила хранения сырья. К месту переработки сырье должно транспортироваться в закрытой таре. Не допустимо использование емкостей из диэлектриков. Для перевозки сырья использовать исправные тележки, для взвешивания - весы.	Убирают совком из не искрящего материала, влажной салфеткой, смывают водой. Направляют на сжигание.

Табл. П. 2.2.16 (продолжение)

1	2	3	4	5
Бумага, картон	Горючие вещества. Условия хранения должны исключать наличие влаги, источников открытого огня и окислителей	Пожарная сигнализация, пожарные гидранты, огнетушители	Хранить отдельно. Предохранять от воздействия источников нагрева выше 100°C	В случае самонагрева разобрать бумагу, исключить источник нагрева

Сырье и материалы поступают в цех со складов.

При получении сырья и материалов необходимо проверить отсутствие повреждения упаковки и ее чистоту, наличие документов, удостоверяющих качество сырья и материалов. Полученное сырье должно иметь отметку о прохождении входного контроля качества и его результатов.

Получение каждой серии сырья должно регистрироваться.

Все виды сырья и материалов складируют в строго установленном и замаркированном для данного вида сырья месте, изолированном от основного производства

В помещении хранения сырья должна быть предусмотрена естественная и механическая приточно-вытяжная вентиляция. Хранить сырье только в сухом помещении. Запрещается складировать сырье, материалы и тару около отопительных батарей, оконных проемов, на лестничных площадках и в проходах.

Все работы, связанные с просевом, загрузкой, фасовкой, капсулированием, с погрузкой и выгрузкой продукции производят в спецодежде. При работе необходимо использовать индивидуальные средства защиты: респиратор, перчатки, очки.

Основные меры предотвращения взрывов, пожаров, выбросов при ведении технологических процессов, противоаварийная защита

Табл. П. 2.2.17

Наименование стадий, операций, номер технологического блока	Характер опасности	Предельно допустимые значения параметров процесса	Основные технологические, организационные меры предотвращения аварийных ситуаций	Технические и меры предотвращения	Применяемая система противоаварийной защиты. Время срабатывания системы ПАЗ.
1	2	3	4		5
Подготовка сырья	Повышенная запыленность воздуха рабочей зоны при загрузке, измельчении, просеве.	Концентрация превышает ПДК.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Все сырье должно храниться и транспортироваться на технологические операции в закрытой таре. 2. Бесперебойная работа приточно-вытяжной вентиляции. 3. Не допускать скопление пыли в воздуховодах. 4. Загрузку сырья производить осторожно, избегая пыления. 5. Влажная уборка. помещения, оборудования 1 раз в смену 		<p>Пожарная сигнализация.</p> <p>Время срабатывания ПАЗ не более 300 с.</p> <p>Защитное заземление</p>
	Возможность поражения электрическим током. Опасный уровень напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека.	Допустимое напряжение прикосновения не более 36 В, в течение 1 с.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Заземление оборудования. 2. Не включать оборудование мокрыми руками. 3. Не производить ремонтные работы на включенном оборудовании; оборудование должно быть обесточено. 		Защитное заземление

Табл. П. 2.2.17 (продолжение)

1	2	3	4	5
Получение массы для капсулирования	Опасность пожара и взрыва образующейся в сушилке пылевоздушной смеси		<p>1. Применение открытого огня запрещается.</p> <p>2. Не допускается слеживание пожароопасной пыли.</p>	<p>Пожарная сигнализация.</p> <p>Время срабатывания ПАЗ не более 300 с.</p> <p>Имеется предохранительный клапан.</p> <p>Защитное заземление</p>
Капсулирование и обеспыливание	Накопление зарядов статического электричества	10 ⁵ Ом м и более	<p>1. Наличие и целостность заземления.</p> <p>2. Заземление оборудования и воздухопроводов от вторичного проявления молний.</p>	Защитное заземление
	Запыленность помещения массой для капсулирования при загрузке в бункер капсулятора		<p>1. Бесперебойная работа приточно-вытяжной вентиляции.</p> <p>2. Загрузку сырья производить по стенке бункера осторожно, избегая пыления.</p> <p>3. Влажная уборка помещения, оборудования 1 раз в смену.</p>	

Санитарная характеристика производственных процессов

Табл. П. 2.2.18

Наименование производственных процессов	Санитарная характеристики производственных процессов	Группа производственного процесса для определения состава специальных бытовых помещений и устройство
1	2	3
Просев сырья	Процессы, вызывающие загрязнение тела и одежды веществами I, III, IV классов опасности.	III а
Приготовления массы для капсулирования	-“-	III а
Капсулирования	-“-	III а
Фасовки капсул в контурные ячейковые упаковки	-“-	III а
Укладка контурных ячейковых упаковок в пачку и коробку	Производственный процесс связан с запыленностью (картон, бумага)	III б

Перечень оборудования, продуваемого инертным газом перед заполнением ЛВЖ, ГЖ или ГГ.

Табл. П. 2.2.19

Наименование и номер технологического блока	Давление инертного газа на линии перед аппаратом, Мпа.	Минимально необходимое время продувки, сек.	Максимально допустимая концентрация кислорода в отходящих газах, % (об).
1	2	3	4

При производстве капсул из сухого экстракта Radus Grayana Maxim, 30 мг, не используются оборудование продуваемые инертным газом, поэтому табл. П. 2.2.19 не заполняется.

Средства индивидуальной защиты

Табл. П. 2.2.20

Наименование стадии технологического процесса	Должность работающих на данной стадии	Средства индивидуальной защиты работающих	Наименование и номер НТД	Сроки носки	Периодичность стирки или химической чистки	Примечание
1	2	3	4	5	6	7
Подготовка сырья Приготовление массы для капсулирования	Мастер-гранулировщик	Халат х/б Обувь спец. перчатки резиновые. Рукавицы комбинированные Колпак х/б Респиратор Очки	Типовые отраслевые нормы бесплатной выдачи рабочим и служащим спецодежды и специальной обуви и др. Вып.8 Москва, 11988г. ГОСТ 12.4132-83 ГОСТ 12.4.027-76 ГОСТ20010-93 ГОСТ 123134-78 ГОСТ 23134-78 ГОСТ 12.4.028-76 ГОСТ 12.4.003-74	12 мес. 6 мес. До износа До износа 6 мес. 12 мес. 12 мес.	1-2 раза в неделю	
Капсулирование	Оператор капсулятора	То же	То же	То же	То же	
Фасовка и упаковка	Оператор blister-упаковочной машины	То же	То же	То же	То же	

Табл. П. 2.2.20 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
	Подсобный рабочий, грузчик	Костюм х/б, Фартук резиновый Обувь спец. Рукавицы комбинированные Куртка х/б зимой	То же	То же	По необходимости	
ОКК	Химик-аналитик	Халат х/б, обувь спец. Колпак х/б, респиратор	То же	То же	1-2 раза в неделю	
Склад сырья и карантинный склад готовой продукции	Зав. складом и кладовщик	Халат х/б, обувь спец., Рукавицы комбинированные Колпак х/б	То же	То же	1-2 раза в неделю или по необходимости	
Все стадии	начальник производства, технолог	Халат х/б Колпак х/б	То же	То же	1-2 раза в неделю	
	слесарь-ремонтник, слесарь электрик	костюм х/б, халат х/б Обувь спец., Рукавицы комбинированные	То же	То же	По необходимости	
	Уборщик производственных помещений	Халат х/б Колпак х/б Галоши резиновые Перчатки резиновые	То же	То же	1-2 раза в неделю	

Допускается использование спецодежды, обуви и др. средств индивидуальной защиты импортного производства.

Раздел 11. Охрана окружающей среды

Табл. П. 2.2.21

Наименование стоков	Наименование и номер оборудования, где образуется сток	Количество стоков			Периодичность сброса ч/сут	Характеристика стоков		Куда направляется сток
		на 1 кг полупродукта	Кг на 1 тыс. упаковок готовой продукции	В сутки, м ³ /сут		Физико-химическая характеристика стоков, состав	Допустимое количество сбрасываемых вредных веществ, мг/л	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Загрязненная вода после мойки технологического оборудования, санитарной уборки помещений	цех		0,0426	0,2	Ежедневно, периодически	Взвешенные вещества Т - 20°С РН-7,8 БПК-2,9 мг О ² /л ХПК-27,6 мг О ² /л Сухой остаток - 214 Хлориды-58,9 Сульфаты-25	10,75 6-40 6,5-8,5 220 800 1500 350 500	На БОС

Раздел 12. Перечень производственных инструкций и стандартных операционных процедур (СОП)

Все работы, связанные с исходным сырьем, материалами и другой продукцией, включая их получение, карантин, отбор проб, хранение, маркировку, выдачу, обработку, упаковку и реализацию, должны осуществляться в соответствии с производственными инструкциями и стандартными операционными процедурами (СОП).

3. Инструкции:
 - 3.1. по технике безопасности, пожарной безопасности, промышленной санитарии для работников цеха по производству и фасовке;
 - 3.2. по подготовке оборудования к ремонту;
 - 3.3. по промышленной санитарии и личной гигиены, требования к персоналу, правила поведения персонала;
 - 3.4. по обработке производственной зоны и оборудования;
 - 3.5. по подготовке персонала к работе;
 - 3.6. по предупреждению микробной обсемененности сырья и готовой продукции при хранении и в производстве.
4. Стандартные операционные процедуры (СОП):
 - 4.1. по приготовлению растворов для обработки помещений и наружных поверхностей оборудования, инвентаря;
 - 4.2. по очистке полов в производственной зоне;
 - 4.3. по очистке стен и потолка;
 - 4.4. по очистке оборудования;
 - 4.5. по эксплуатации системы вентиляции и кондиционирования;
 - 4.6. по приему, хранению и отпуску сырья и вспомогательных материалов на складе;
 - 4.7. по приёму, хранению и передаче готовой продукции из зоны карантина на склад готовой продукции.

Раздел 13. Техничко-экономические нормативы

Коэффициенты полезного использования сырья и материалов

Табл. П. 2.2.22

Стадии	Наименования сырья и полупродуктов	Наименования получаемого продукта	Загружено, кг	Получено, кг	К _т	К _р	К _{исп}
ВР 1. Подготовка сырья	Сухой экстракт Padus Grayana Maxim	Сухой экстракт Padus Grayana Maxim	3,000	3,000	1,000	1,000	100,00
	Лактоза моногидрат	Лактоза моногидрат	6,000	6,000	1,000	1,000	100,00
	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	15,800	15,800	1,000	1,000	100,00
	Магния стеарат	Магния стеарат	0,200	0,200	1,000	1,000	100,00
ТП 1. Получение массы для капсулирования	Масса компонентов	Масса смеси	25,000	25,000	1,000	1,000	100,00
ТП 2. Капсулирование и обеспыливание капсул	Масса смеси	Масса капсул	25,000	24,575	1,000	1,017	98,30
	ВСЕГО:	ВСЕГО:	25,000	24,575	1,000	1,017	98,30

Нормы расхода сырья и материалов на конечный продукт

Табл. П. 2.2.23

НПП	Наименование сырья и материалов	Ед. изм.	Нормы расхода	
			По проекту (научно-обоснованные)	201__ г.
1	Сухой экстракт Radus Grayana Maxim	кг		
2	Лактоза моногидрат)	кг		
3	Микрокристаллическая целлюлоза (Pharmacel 102)	кг		
4	Магния стеарат	кг		
5	Фольга алюминиевая блистерная толщиной 20 микрон	кг		
6	Пленка поливинилхлоридная (ПВХ) толщиной 250 микрон	кг		
7	Пачки (коробки) из картона	кг		
8	Коробки из гофрированного картона	кг		
9	Этикетки наружные	кг		
10	Лента клейкая	кг		

Примечание: Таблица заполняется при серийном производстве.

Нормы расхода воды, сжатого воздуха, электроэнергии и других видов энергетических затрат

Табл. П. 2.2.24

№п/п	Наименование затрат	Краткая характеристика и качества	Нормы расхода			
			Проектные	Плановые по годам		
				201 г.	201 г.	201 г.
1	2	3	4	5	6	7
1	Вода водопроводная	Вода питьевая, ГОСТ 2874-82	10,0 м ³ /сут			
2	Электроэнергия	Трехфазный ток, напряжение 380 В	150-200 кВт/ч			
3	Сжатый воздух	Осушенный, отфильтрованный	220 м ³ /ч			

Примечание: Таблица заполняется при серийном производстве.

Технические показатели, определяющие мощность производства и эффективность использования основных фондов

Табл. П. 2.2.25

Наименование и стадии и получаемого продукта	№ по аппаратурной схеме, наименование оборудования и операции	Время, час			Выработка продукции с единицы оборудования за один цикл работы, тыс. шт.	Показатели, определяющие технический уровень и мощность производства				
		Нормируемое	Регламентное	Продолжительность цикла		Наименование показателя	Величина		Кол-во рабочих дней в месяц	Мощность (выработка) в месяц
							Средняя	Прогрессивная		
ВР 1. Подготовка сырья										
ТП 1. Получение массы для капсулирования										
ТП 2. капсулирование и обеспыливание										
УМО 1. Фасовка и упаковка капсул										

Примечание: Таблица заполняется при серийном производстве

ОсОО «Биовит»	Опытно-промышленный регламент (ОПР)
	Капсулы из сухого экстракта <i>Radus Grayana Maxim</i> , 30 мг

Раздел 14. Информационные материалы

1. Закон Кыргызской Республики «О лекарственных средствах».
2. Закон Кыргызской Республики «Технический регламент о пожарной безопасности», от 24 июня 2011 г.
3. Технический регламент «О безопасности лекарственных средств медицинского применения», утвержденной постановлением Правительства КР от 6 апреля 2011 г. №137.
4. СНиП КР 31-05:2001, ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ЗДАНИЯ. Приняты и введены в действие приказом Государственной комиссии при Правительстве Кыргызской Республики по архитектуре и строительству от 16 апреля 2001 года N 62.
1. Фармакопеи США (USP), Европейского союза (Eur. Ph.), Государственная фармакопея СССР X, XI издания и Государственная фармакопея РФ XII издания
2. И.В. Рябов. Справочник «Пожарная опасность веществ и материалов, применяемых в химической промышленности». Химия. Москва. 1970 г.
3. Правила устройства электроустановок ПУЭ. Москва «Энергоатомиздат». 1987 г.
4. Перечень производств медицинской промышленности с указанием их категорий по взрывной, взрывоопасной и пожарной опасности ч. I, II. Минмедпром № 570 от 28.12.76г.
5. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества, классификация и общие требования безопасности. М. 1976 г.

Разработчик

Исмаилов И.З.

Начальник ОО

Касымалиева Б.М.

Главный технолог

Саккараев Т.К.



ОсОО «Биовит»

Утверждено:

Генеральный директор
Общества с ограниченной
ответственностью «Биовит»



А.Ж. Бабаев

» сентябрь 2017 г.

ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ

Гранулы из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг

ОПР-68- _____

Срок введения в действие с « ____ » _____ 201 г.

Срок действия до « ____ » _____ 201 г.

Содержание

Табл. П. 2.3.1

Общая часть
Раздел 1. Характеристика конечной продукции
Раздел 2. Химическая схема производства
Раздел 3. Технологическая схема производства
Раздел 4. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования
Раздел 5. Характеристика сырья и материалов
Раздел 6. Изложение технологического процесса
Раздел 7. Материальный баланс
Раздел 8. Переработка и обезвреживание отходов производства
Раздел 9. Контроль в процессе производства
Раздел 10. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария
Раздел 11. Охрана окружающей среды
Раздел 12. Перечень производственных инструкций и стандартных операционных процедур (СОП)
Раздел 13. Техничко-экономические нормативы
Ошибка! Источник ссылки не найден.

Общая часть

Настоящий опытно промышленный регламент на производство гранул из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, 30 мг, разработан ОсОО «Биовит» в соответствии с требованиями национальных стандартов и правил по разработке и производства лекарственных средств.

Лабораторная партия

Перед выпуском пробной (опытной) партии рекомендуется выпустить лабораторную партию (100 - 5000 единиц (пакет)). Лабораторная партия производится только в целях тестирования, но не для реализации.

Пробная (опытная/пилотная) партия

На основании экспериментальных данных лабораторных партий продукции, выбирается рецептура, удовлетворяющая всем требованиям проекта спецификации или проекта нормативного документа по качеству на продукции. Пробная партия подтверждает, что продукт может быть произведен по предложенной рецептуре на рекомендованном для производства продукции оборудовании. Размер пробной партии определяется руководителем производства на основе минимального количества, которое может быть обработано на этом производственном оборудовании. Ориентировочный размер пробной (опытной) партии 10 000 – 500 000 единиц (пакет). Рекомендуется производство трех пробных партий. Валидация аналитических методик, первичное (ускоренное) изучения стабильности продукции проводятся на пробных партиях. Пробные партии производятся по заранее подготовленной рецептуре и в случае полного соответствия параметров качества заданным в спецификациях требованиям, могут быть упакованы и отпущены в реализацию.

Документально оформленные параметры качества продукции и другие данные, полученные при производстве пробных партий, служат основой для получения разрешения на выпуск продукции.

Серийное производство

После получения разрешения на выпуск продукции для реализации на рынке, осуществляется серийное (промышленное) производство продукции в соответствии с надлежащим образом утвержденной документацией.

Ориентировочный размер промышленной партии свыше 50 000 единиц (пакет).

Раздел 1. Характеристика конечной продукции

Гранулы из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, 30 мг

Описание.

гранулы почти белого цвета с коричневыми и светло-коричневыми частицами.

Фармакологические свойства.

Гранулы из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием.

Показания.

Полные показания к применению гранул из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* будут сформулированы после завершения клинических испытаний.

Упаковка.

По 3 г в пакеты из комбинированного материала, состоящего фольги алюминиевой, полимерной пленки и бумаги.

По 10, 20 и 30 пакетов вместе с инструкцией по применению помещают в индивидуальную коробку из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89 или аналогичного импортного.

Индивидуальные коробки от 20 до 300 штук помещают в групповую упаковку в коробки из гофрокартона ГОСТ 15629-83. Коробка оклеивается лентой клеевой и на него наклеится этикетка из писчей бумаги по ГОСТ 18510-87 или из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86.

Маркировка.

На пакете указывают название фирмы - производителя и ее товарный знак, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, номер серии и срок годности.

На индивидуальной коробке указывают название фирмы-производителя и ее товарный знак, адрес, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, количество, состав, регистрационный номер, предупредительные надписи, условия хранения и отпуска, номер серии, срок годности и штриховой код.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом месте, при температуре не выше 25⁰С.

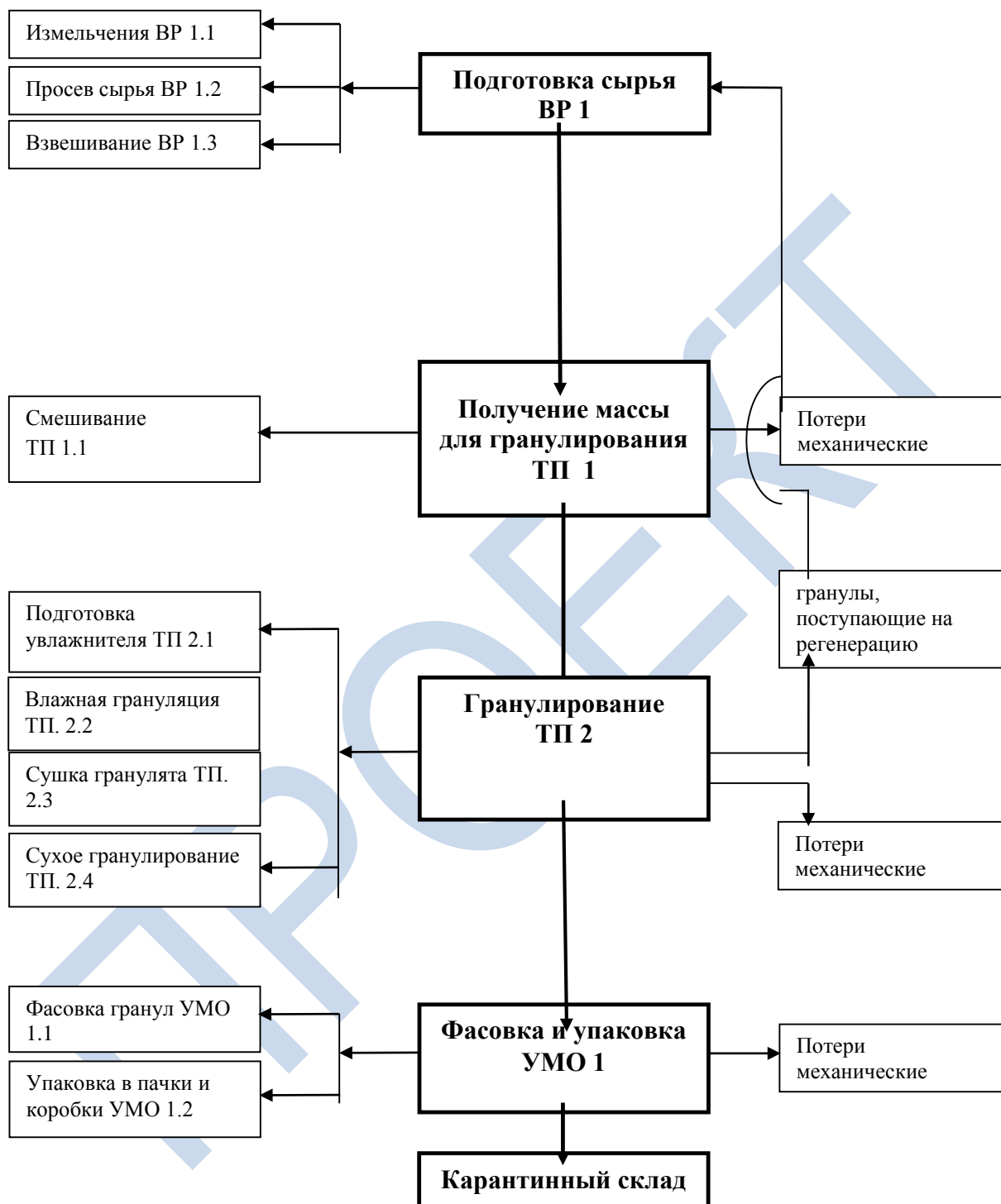
Срок годности. 1 год.

Раздел 2. Химическая схема производства

В процессе производства гранул из сухого экстракта *Padus Grayana* Maxim, 30 мг, химических превращений не происходит, поэтому химическая схема производства не прилагается.

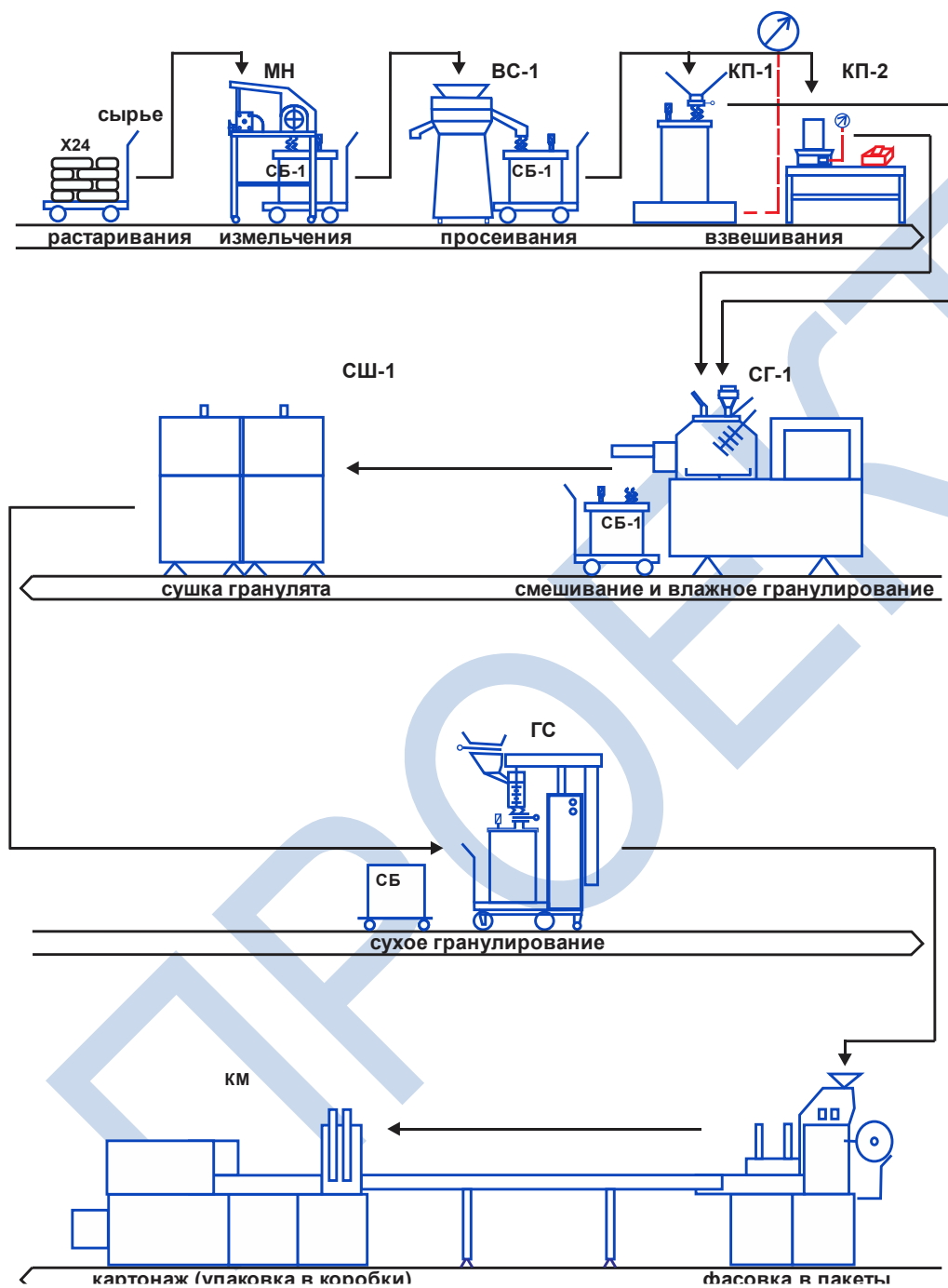
ПРОЕКТ

Раздел 3. Технологическая схема производства



Раздел 4. Аппаратурная схема производства и спецификация оборудования

Аппаратурная схема производства



Ведомость спецификаций оборудования

Табл. П. 2.3.2

Наименование	Кол-во ед.	Материал рабочей зоны	Техническая характеристика
1	2	3	4
МН Мельница	1	Нержавеющая сталь	Ножевого типа, N-1,5 кВт, n – 900об/мин
ВС-1 Вибросито	1	Нержавеющая сталь, капрон	Размер отверстий 0,3; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 мм, число вибраций 200, амплитуда колебаний до 3 мм. ГОСТ 214-57.
КП-1 КП-2 Весы	2	Нержавеющая сталь	Градуировка до 50 кг, РН – 6Ц13УМ, класс 3 средний; ТУ 25-06.2052-82. Градуировка до 2 кг, ВЭУ-2-0,5/1, ТУ 25-7724.010-98.
СГ-1 Смеситель-гранулятор	1	Нержавеющая сталь	Вместимость – 150 кг, снабжен якорной мешалкой N – 1,5 кВт, n – 150-300об/мин и высокоскоростной мешалкой n – 1000-3000об/мин, N-3,5 кВт
ГС Аппарат сухого гранулирования	1	Нержавеющая сталь	Производительность – 100 кг/час, снабжен ситами с размером отверстий 0,3; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0 мм, двигатель 20-300 об/мин, N = 1,5 кВт

Табл. П. 2.3.2 (продолжение)

1	2	3	4
ФМ Фасовочная машина	1	Нержавеющая сталь	Производительность – 5000 – 100000 пакетов/час, 4,5 кВт
КМ Картонажно-упаковочная машина	1	Нержавеющая сталь	Производительность – 5000 – 100000 пакетов/час, 2,5 кВт
СБ-1 Сборник для сырья	4	Нержавеющая сталь	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-30 л.
СБ-2 Сборник для воды очищенной	2	Полиэтилен	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-20 л.
СБ-3 Сборник для сухих гранул	3	Нержавеющая сталь	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-30 л.
СБ-4 Сборник для гранул	3	Нержавеющая сталь	Цилиндрическая вертикальная емкость, V-30 л.

Раздел 5. Характеристика сырья и материалов

Табл. П. 2.3.3

нпп	Наименование	Стандарт монография, ТУ, спецификация, СП	(НД, ГОСТ, СП)	Показатели, обязательны е для проверки	Приме чание
1	Сухой экстракт Padus Grayana Maxim	СП	(стандарт предприятия)	Все показатели	
2	Лактозы моногидрат	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)		Все показатели	
3	Сорбитол	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)		Все показатели	
4	Повидон (Коллидон CL-M)	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)		Все показатели	
5	Аспартам	Европ-я Ф. (Eur. Ph.)		Все показатели	
6	Ароматизатор	ТР ТС 021/2011 и FCC		Все показатели	
7	Натрий цитрат	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)		Все показатели	
8	Лимонная кислота	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)		Все показатели	
9	Повидон (Коллидон 90 F)	Европ-я Ф. (Eur. Ph.), Ф. США (USP)		Все показатели	
10	Пленка комбинированная	ГОСТ 25250-88		Все показатели	
11	Коробки индивидуальные	ГОСТ 7933-89		Внешний вид, маркировка	
12	Коробки из гофрированного картона	ГОСТ 15629-83		Внешний вид, маркировка	
13	Этикетка из писчей бумаги	ГОСТ 18510-87		Внешний вид, маркировка	

Раздел 6. Изложение технологического процесса

Рецептура на одну загрузку

Табл. П. 2.3.4

НПП	Ингредиенты	КОЛ-ВО на 1 пакет	ед. изм.	на 50000 пакет	ед. изм.
1	Сухой экстракт <i>Radus Grayana Maxim</i>	30,000	мг	1,500	кг
2	Лактоза моногидрат	60,000	мг	3,000	кг
3	Сорбитол	2385,000	мг	119,250	кг
4	Повидон (Коллидон CL-M)	120,000	мг	6,000	кг
5	Аспартам	100,000	мг	5,000	кг
6	Ароматизатор	160,000	мг	8,000	кг
7	Натрий цитрат	60,000	мг	3,000	кг
8	Лимонная кислота	60,000	мг	3,000	кг
9	Повидон (Коллидон 90 F)	25,000	мг	1,250	кг
	ИТОГО	3000,000	мг	150,000	кг

Примечание к рецептуре:

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ) прописан жирным шрифтом; его количества указан из расчета 100%го количественного содержания; в случае, если количественное содержание АФИ отличается от 100%, фактическое его количество, необходимое для производство, рассчитывается использованием формулы, которая приведена ниже; при этом, общая масса загрузки не должно изменится: баланс общей массы загрузки должно быть сохранено путем возмещения/вычитывания за счет целлюлозы микрокристаллической (наполнителя).

формула расчета фактически необходимого количества АФИ:

$$m_f = \frac{m_s \times 100}{P_f}$$

где: m_f – фактическое количество АФИ на одну загрузку;
 m_s – количество АФИ на одну загрузку по рецептуре;
 P_f – количественное содержание АФИ в %

Технологический процесс

ВР 1. Подготовка сырья

ВР 1.1. Измельчение.

При необходимости дополнительного измельчения (большой размер частиц), проводят измельчения сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* на мельнице ножевом (МН) в количестве, равной или превышающей необходимого для загрузки количестве.

ВР 1.2. Просеивание.

Если требуется, до взвешивания ингредиенты просеивают на вибрирующем сите (ВС-1) с диаметром отверстий 0,5 или 1,0 мм.

ВР 1.3. Взвешивание.

Расчетное количество ингредиентов, необходимое для производства серии, взвешивают на весах (КП-1 и КП-2).

ТП 1. Получение массы для гранулирования

ТП 1.1. Смешивание.

В смеситель-гранулятор (СГ-1) загружают активную субстанцию сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, лактозы моногидрат, сорбитола, повидона (коллидон CL-M), аспартама, ароматизатора, натрия цитрата, лимонной кислоты и перемешивают высокоскоростной якорной мешалкой в течение 10-15 минут.

ТП 2.1. Подготовка увлажнителя.

В емкость из нержавеющей стали вливают отмеренную этанол 96%, добавляют отвешенное количество коллидона 90 F и растворяют смешиванием.

ТП 2.2. Влажная грануляция.

Подготовленный увлажнитель подается в смеситель-гранулятор (СГ-1) проводится влажная грануляция путем перемешивания высокоскоростной якорной мешалкой и чоппером одновременно в течение 10-15 минут. Полученную влажную массу выгружают через выгрузочный люк в сборник (СБ-1) и пропускают через сито из нержавеющей стали с размерами ячеек 1,5 мм.

ТП 2.3. Сушка гранулята.

Полученные влажные гранулы помещают на противни из нержавеющей стали с толщиной слоя около 1 см и сушат в сушильном шкафу при температуре 55°C до остаточной влажности 0,5%, периодически перемешивая. Высушенную массу собирают в сборник.

ТП 1.4. Сухое гранулирование.

Смесь из сборника переносят в гранулятор-компактор (ГС) и проводят сухое гранулирование массы, пропуская через системы компактирование-измельчение-просеивание. Полученные гранулы выгружают в сборник (СБ-1).

Полученные гранулы оценивают по внешнему виду. Оценку внешнего вида гранул производят, осматривая невооруженным глазом.

Инспектор лаборатории отбирает образцы данной серии готовых гранул на полный анализ. При положительном результате анализа гранулы поступают на фасовки и упаковки.

УМО 1. Фасовка и упаковка гранул

Упаковку гранул производят с целью обеспечения сохранности в течение установленных сроков годности при их хранении, транспортировке и применении.

Количество гранул в упаковке, способ их упаковывания, вид потребительской и групповой упаковки, количество пакетов в единице упаковки и в единице транспортной тары устанавливает по заданию начальник цеха.

УМО 1.1. Фасовка гранул в первичную упаковку (пакет).

Фасовка гранул в упаковку из материала комбинированного пленочного осуществляют на машине фасовочном ФМ. Он представляет собой механизм с непрерывной подачей ленты из материала комбинированного пленочного с бобины, формовкой сгиба, дозирования порошка, загрузку дозы порошка в рулон, термического склеивания и вырубкой готовых упаковок. Все узлы (зоны) машины работают синхронно относительно друг к другу.

Температура нагревания плит термического склеивания поддерживается автоматически в пределах 150-160°C.

Аппарат включают в работу и дождавшись нагрева плит термосклеивания, в загрузочный бункер загружают порошок и проводят пробный пуск на правильность дозирования. При термическом склеивании полотно проходит через маркировочный механизм, где методом тиснения выдавливается номер серии, срок годности, одновременно происходит вырубка ленты с порошком на отдельные пакетики. В процессе вырубке штампом готовые упаковки отделяются от полотна и попадают на конвейер, откуда поступают в контейнер. Периодически проверяется масса дозирования, качество склеивания, тиснение серии и срока годности. Упаковки должны быть качественно склеенными, отпечаток рифления должен быть четким по всей поверхности упаковки, линии реза не должны иметь рваных краев. Печать на упаковке должна быть четкой, легко читаемой. Пакетики ленточным транспортером собираются в полимерный контейнер.

Периодически, через каждые 1-1,5 часа технолог или мастер участка проводит выборочный контроль на массу дозирования, качество склеивания, тиснение серии и срока годности.

Контейнер с пакетиками передается на стадию упаковки в коробки картонные.

УМО 1.2. Упаковка в пачки и коробки.

Полученные при фасовке пакеты (первичная упаковка) по конвейеру поступают в картонажно-упаковочную машину (КМ), где пакеты упаковываются в пачки (индивидуальные коробки) вместе с листком-вкладышем, одновременно на пачки наносятся номер серии и срок годности препарата методом тиснения на специальных устройствах картонажно-упаковочной машины. Далее пачки укладываются в групповую упаковку из гофрированного картона, заклеиваются лентой клеевой на бумажной основе или лентой полиэтиленовой с липким слоем, наклеиваются наружные этикетки с указанием наименования продукции, номер серии, срок годности, количество упаковок, название производителя и её адрес.

По окончании процесса упаковки готовую продукцию на тележках вывозят на склад-карантин. На складе-карантине она хранится до полного тестирования готовой продукции и до выдачи протокола испытания или сертификата качества со стороны лаборатории. Далее ее отправляют на склад готовой продукции.

Раздел 7. Материальный баланс

Табл. П. 2.3.5

Израсходовано		Получено	
Наименования сырья и полупродуктов	Значение, кг	Наименования сырья и полупродуктов	Значение, кг
1	2	3	4
ВР 1. Подготовка сырья			
Сухой экстракт Radus Grayana Maxim	1,500	Сухой экстракт Radus Grayana Maxim	1,500
Лактоза моногидрат	3,000	Лактоза моногидрат	3,000
Сорбитол	119,250	Сорбитол	119,250
Повидон (Коллидон CL-M)	6,000	Повидон (Коллидон CL-M)	6,000
Аспартам	5,000	Аспартам	5,000
Ароматизатор	8,000	Ароматизатор	8,000
Натрий цитрат	3,000	Натрий цитрат	3,000
Лимонная кислота	3,000	Лимонная кислота	3,000
		Потери (0%):	0,000
ИТОГО:	148,750	ИТОГО:	148,750
ТП 1. Получение массы для гранулирование			
Масса компонентов	148,750	Масса смеси	148,750
		Потери (0%):	0,000
ИТОГО:	148,750	ИТОГО:	148,750
ТП 2. Гранулирование			
Масса смеси	148,750	Масса гранул	147,471
Повидон (Коллидон 90 F)	1,250		
		Потери (1,7%):	2,529
ИТОГО:	150,000	ИТОГО:	150,000

Раздел 8. Переработка и обезвреживание отходов производства

Некондиционные гранулы, забракованные по внешнему виду, распадаемости, средней массе в процессе, собирают в мешок полиэтиленовый и передают для размалывания на стадию ВР 1.

Размолотые гранулы передают на стадию гранулирования, где их добавляют к массе для гранулирования в количестве не более 10%.

ПРОЕКТ

Перечень и характеристика используемых отходов, переработанных на отдельных стадиях производства

Табл. П. 2.3.6

1 Наименование отхода и место его образования (номер стадий производства)	2 Наименование и номер по схеме оборудования, в котором собирается отход до переработки	3 Количество отходов от одной технологической операции или в единицу времени		4 Характеристика отходов					10 Наименование и номер стадии, на которой перерабатывается (используется) отход
		5 кг кг/сут	6 м ³ м ³ /сут	7 в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг(м ³)	8 агрегатное состояние, плотность кг/м ³ или уд. объем м ³ /кг	9 Наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	11 Содержание ценных веществ в отходе (%по массе или объему)		
							12 До обработки (обезвреживанию)	13 После обработки (обезвреживания)	
14 Некондиционные гранулы, ТП 2.	15 Емкость из нержавеющей стали, выстланной ПЭ пленкой, снабженной биркой с информацией о продукте	16 0 – 1,5% от массы для гранулирования	17 -	18 Не более 0,015 кг	19 Твердое	20 -	21 -	22 -	23 ВР (следующей партии) 1.

Перечень и характеристика обезвреживаемых отходов на отдельных стадиях производства

Табл. П. 2.3.7

1	2	3		5	6	7	8		10		
		Количество отходов					Характеристика отходов			Содержание вредных веществ в отходе (% по массе или объему)	
		от одной технологической операции или в единицу времени	от одной технологической операции или в единицу времени				в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг(м ³)	агрегатное состояние, плотность кг/м ³ или уд. объем м ³ /кг		наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	до обработки
кг	м ³	кг/сут	м ³ /сут								

При производстве гранул из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, 30 мг, не образуются обезвреживаемые отходы, поэтому табл. П. 2.3.7 не заполняется.

Перечень и характеристика технологических и вентиляционных выбросов, обезвреживаемых в производстве

Табл. П. 2.3.8

1	2	Количество отходов		Характеристика отходов				9
		от одной технологической операции или в единицу времени		5	6	Содержание вредных веществ в отходе (%по массе или объему)		
		3	4			7	8	
		кг кг/сут	м ³ м ³ /сут	в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг(м ³)	наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	до обезвреживания	после обезвреживания	Наименование и номер стадии, на которой обезвреживается выброс

При производстве гранул из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, не образуются технологические и вентиляционные выбросы, обезвреживаемые в производстве, поэтому табл. П. 2.3.8 не заполняется.

Перечень и характеристика отходов, которые передаются для переработки или обезвреживания на централизованные установки (другие цеха) или на другие предприятия

Табл. П. 2.3.9

Наименование отхода и место его образования (номер стадий производства)	Наименование и номер по схеме оборудования, в котором собирается отход до переработки	Количество отходов		Характеристика отходов					Наименование и номер стадий, на которой перерабатывается (используется) отход
		от одной технологической операции или в единицу времени		в пересчете на 1 кг конечного продукта производства кг(м ³)	агрегатное состояние, плотность кг/м ³ или уд. объем м ³ /кг	Наименование веществ, подлежащих обезвреживанию	Содержание ценных веществ в отходе (%по массе или объему)		
		кг кг/сут	м ³ м ³ /сут				До обработки (обезвреживанию)	После обработки (обезвреживания)	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

При производстве гранул из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, не образуются отходы, которые передаются для переработки или обезвреживания на централизованные установки (другие цеха) или на другие предприятия, поэтому табл. П. 2.3.9 не заполняется.

Раздел 9. Контроль в процессе производства

Входной контроль качества сырья и материалов, на соответствие их требованиям действующих НД осуществляется лабораторией контроля качества. Результаты анализа фиксируются в аналитических листках и в сводной карточке регистрации результатов промежуточных анализов и анализов готовой продукции.

Первичный контроль производства осуществляется аппаратчиком, ответственным за данную операцию, контролером и химиком отдела контроля качества (ОКК) и мастером участка, ответственным за весь технологический процесс.

Вторичный контроль над правильным ведением технологического процесса проводят руководители участка, контролер ОКК.

Результаты контроля регистрируются в производственной документации, журнале промежуточных анализов ОКК и журнале отклонений от технологического процесса. Для учета использования сырья, контроля соблюдения технологического режима, для отражения результатов анализа используют операционный журнал, который заполняют мастера участков.

Контрольные точки, соблюдение которых обеспечивает правильность ведения технологического процесса, приведены в таблице.

Перечень важнейших контрольных точек производства

Табл. П. 2.3.10

Наименование стадии, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Контролируемый параметр	Регламентированный норматив	Методы и средства контроля	Кто производит контроль и в каком документе регистрируются результаты
1	2	3	4	5	6
Подготовка персонала	Руки персонала	Микробиологическая чистота рук	В процессе работы допускается наличие не более 10 колоний неспорообразующих микроорганизмов с одной руки	Микробиологический анализ с помощью смывов тампонами. Не реже одного раза в неделю во время работы и один раз в две недели после обработки рук дезинфицирующим раствором	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов микробной контаминации производственных помещений, оборудования, технологической одежды и рук персонала

Табл. П. 2.3.10 (продолжение 1)

1	2	3	4	5	6
Подготовка помещения	Производственные помещения	Микробиологическая чистота помещений	В смывах с площади 100см ² допустим рост не более 10 неспорообразующих микроорганизмов	Микробиологический анализ с помощью смывов тампонами. Не реже одного раза в неделю во время производственного процесса	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов микробной контаминации производственных помещений, оборудования, технологической одежды и рук производственного персонала
Подготовка оборудования	Производственные оборудования	Микробиологическая чистота частей оборудования, контактирующих с продуктом	В смывах с площади 100см ² допустим рост не более 10 неспорообразующих микроорганизмов	Микробиологический анализ с помощью смывов тампонами. Не реже одного раза в неделю во время производственного процесса	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов микробной контаминации производственных помещений, оборудования, технологической одежды и рук производственного персонала

Табл. П. 2.3.10 (продолжение 2)

1	2	3	4	5	6
Участок водоподготовки	Вода очищенная	Микробиологическая чистота воды очищенной	Должна соответствовать требованиям НД	Микробиологический анализ проводят в соответствии требованиям НД, не реже один раз в неделю	Проводится микробиологом ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов воды очищенной
Участок водоподготовки	Вода очищенная	Все параметры согласно НД	Должна соответствовать требованиям НД	Химический анализ один раз в неделю в соответствии с НД	Проводится химиком ОКК, регистрируется в журнале регистрации результатов анализов воды очищенной
Входной контроль сырья	Активные и вспомогательные вещества (АФИ и ВВ)	Все параметры согласно НД	Должна соответствовать требованиям НД	Физико-химические методы анализа, контроль в момент поставки на склад	Проводится химиком ОКК, регистрируется в журналах регистрации результатов анализов сырья
Измельчение	АФИ и ВВ	Степень измельчения	Должна соответствовать требованиям специф-й	Ситовой анализ	Мастер-гранулировщик, в журнале
Просеивание	АФИ и ВВ	Размер частиц	Должна соответствовать требованиям специф-й	Ситовой анализ	Мастер-гранулировщик, в журнале
Взвешивание (отмеривание) сырья	АФИ и ВВ	масса объем		Весы, Мерник	Мастер-гранулировщик, в журнале

Табл. П. 2.3.10 (продолжение 3)

1	2	3	4	5	6
Смешивание основных ингредиентов	АФИ и ВВ	Время, однородность смешивания	5 - 30 мин	Часы, визуально	Мастер-гранулировщик, в журнале
Сухое гранулирование	Гранулы	Вид гранул, размер	Гранулы сыпучие	Часы, визуально	Мастер-гранулировщик, в журнале
Опудривание сухих гранул	Гранулы	Масса, сыпучесть, однородность	Должна соответствовать требованиям специф-й	физико-химические методы анализа	Мастер-гранулировщик, в журнале, химик-аналитик в журнале

Табл. П. 2.3.10 (продолжение 4)

1	2	3	4	5	6
Фасовка	Гранулы расфасованные	Качество упаковки Количество гранул в упаковке, г	в соответствии с описанием в НД; Контурная ячейковая упаковка должна быть склеена по всему периметру; Номер серии и срок годности должны быть проставлены в соответствии СОП	Визуально, в начале, середине и конце фасовки серии	Укладчик-упаковщик: постоянно. Сменный мастер не менее 3 раза в смену.
Укладка упаковок в пачки	Пачки (коробки индивидуальные)	Правильность маркировки, качество упаковки	В пачках должны быть 1 контурная ячейковая упаковка с инструкцией по применению.	Визуально, 10 или 15 упаковок в начале, середине и конце фасовки серии	Укладчик-упаковщик: постоянно. Сменный мастер не менее 3 раза в смену. Контролер ОКК в журнале контроля упаковки.
Групповая упаковка	Групповые упаковки	Правильность маркировки, качество упаковки	Должна соответствовать требованиям НД	Визуально	Укладчик-упаковщик: постоянно. Сменный мастер не менее 3 раза в смену. Контролер ОКК в журнале контроля упаковки.

Раздел 10. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария

Процесс производства гранул не связано с процессами, представляющими опасность для жизни и здоровья обслуживающего персонала.

Общие положения

К работе допускаются лица, достигшие 18-летнего возраста, прошедшие медицинское освидетельствование, вводный и первичный инструктаж по технике безопасности и противопожарной безопасности, изучившие внутренний трудовой распорядок дня, безопасные методы работы, правила производственной санитарии и личной гигиены, стажировку на рабочем месте не менее 10 дней, сдавшие экзамен по технике безопасности и пожарной безопасности на данном рабочем месте.

За невыполнение требований инструкций каждый рабочий несет ответственность в дисциплинарном или судебном порядке.

Инструктаж по технике безопасности и противопожарной безопасности производственных рабочих проводится один раз в квартал.

Производственное помещение по упаковке таблеток должно оборудоваться приточно-вытяжной вентиляцией и системой кондиционирования, обеспечивающей не менее чем двадцатикратный обмен воздуха в час по полному внутреннему объему помещения с учетом постоянно действующей вентиляцией.

На рабочих местах и у начальника участка должны быть технологические инструкции и инструкции по технике безопасности, пожарной безопасности и промышленной санитарии.

Параметры технологического процесса упаковки или какие-либо замечания должны отражаться в технологической документации по производству партии или операционных листах.

При переходе производства с одного вида продукции на другой производственные помещения, оборудование и тару необходимо подвергать тщательной очистке, уборке.

Соблюдать правила личной гигиены, применять средства индивидуальной защиты. Средства индивидуальной защиты должны находиться в соответствии норм.

При осуществлении технологических процессов необходимо обеспечить условия, которые исключают возможность возникновения пожаров, взрывов, аварий, отравлений. А также загрязнения отходами производства окружающей среды:

- не допускать загромождения рабочих помещений, проходов, проездов, прилегающей к участку территории,
- работать только на исправном оборудовании,
- иметь на рабочем месте минимальное количество фасуемых лекарственных средств, упаковочного материала,
- не допускать пользование бытовыми приборами.

Оборудование, находящееся в эксплуатации, постоянно должно находиться под наблюдением механика, подвергаться осмотру, ревизии планово-предупредительному систематическому осмотру в соответствии с графиком ремонта.

Оборудование должно содержаться в постоянной чистоте и технической исправности при передаче оборудования от смены к смене. Необходимо производить осмотр и проверку состояния его механизмов. Замеченные неисправности, не влекущие за собой внеплановую остановку или аварию, ликвидируются, а неисправности, которые во время осмотра не представляется возможным ликвидировать, заносятся в сменный журнал и устраняются в период ближайшего планового ремонта или технологического простоя оборудования.

Не допускать загромождение производственных помещений сырьем, готовой продукцией, тарой. Сырье и материалы должны подаваться на упаковку по мере потребности, готовая продукция должна своевременно отправляться на склад.

Содержать в должном порядке пожарный инвентарь, не допускать использование его не по назначению.

Все технологические операции, уборка помещений должны производиться с применением индивидуальных средств защиты.

Основные правила плановой остановки производства

Все виды ремонта должны выполняться в соответствии с графиком планово-предупредительного ремонта, утвержденным техническим директором в объеме требований на текущий, средний и капитальный ремонт, предусмотренных «Положением о системе ППР оборудования на предприятиях медицинской промышленности».

Планово-предупредительному ремонту оборудования при всех формах и методах организации ремонтных работ должна обязательно предшествовать тщательная подготовка его выполнения. Остановка оборудования на ремонт допускается только при полном обеспечении необходимыми материалами, запасными частями и инвентарем, а также рабочей силой и технической документацией.

За месяц до проведения планово-предупредительного ремонта должен быть произведен осмотр оборудования для определения необходимости проведения того или иного вида ремонта.

Для проведения капитального ремонта составляется: подробный перечень основных работ на ремонт, подлежащих выполнению в период капитального ремонта - сметно-техническая документация и график подготовки и выполнения работ.

Перед сдачей в ремонт и ревизией оборудование должно быть очищено от грязи и остатков продуктов производства (шлама), промыто (продуто) и отключено от источников электропитания и других коммуникаций. Подготовка оборудования к ремонту выполняется силами обслуживающего персонала под руководством технического директора.

Основные правила аварийной остановки производства, его отдельных стадий

Под аварией оборудования понимается преждевременный выход его из строя в случае неудовлетворительного ухода, нарушения правил технической эксплуатации и установленных технологических режимов его работы, нарушения антикоррозийного покрытия, использования не по назначению, наличие дефектов в составных частях и деталях, в результате некачественного их изготовления, ремонта и сборки, неправильной наладки.

Внеплановые осмотры и ремонты оборудования, выполняемые в период ликвидации последствий аварии, настоящим Положением и действующими системами планово-предупредительного ремонта оборудования других отраслей народного хозяйства не учитываются.

Под внеплановым простоем оборудования, вследствие выполнения работ по ликвидации последствий аварии, понимается период времени его ремонта продолжительностью более 30 минут.

На все случаи аварий, которые влекут за собой внеплановые простои оборудования. Не позднее 24 часов с момента их возникновения составляется акт аварий.

Акт об аварии составляется комиссией, назначается приказом по предприятию и возглавляется техническим директором. Комиссия расследует причины аварии, принимает меры по ликвидации последствий и предлагает организационно-технические мероприятия по предупреждению возможности аналогичной аварии в дальнейшем.

Порядок аварийной остановки производства

При аварийной ситуации необходимо:

- остановить процессы производства;
- отключить электрооборудование;
- отключить силовую электроэнергию;
- перекрыть подачу воды;
- сообщить должностным лицам об аварии и принять меры для эвакуации людей, не участвующих в ликвидации аварии;
- приступить к ликвидации аварии согласно действующему плану.

О каждой аварии оборудования, влекущей за собой тяжелые или смертельные несчастные случаи с работающим персоналом, администрация предприятия обязана немедленно уведомить вышестоящую организацию.

Для предупреждения аварий оборудования необходимо строго соблюдать правила эксплуатации и ремонта оборудования. Не допускать к работе с оборудованием лиц, не имеющих права самостоятельной работы. Не оставлять работающее оборудование без наблюдения. Не использовать его в неисправном состоянии и не по назначению, своевременно реагировать на сигналы о

неисправностях оборудования, приводящих к поломке, и устранять их. Выполнять требования приемки и сдачи оборудования по сменам, обеспечить оборудование предохранительными и защитными аппаратами

Основные правила пуска оборудования в эксплуатацию после его остановок на ремонт

Оборудование после ремонта в период пробной эксплуатации должно быть проверено по основным техническим параметрам, в соответствии с требованиями технических условий, инструкций технологического процесса производства к качеству выпускаемой продукции, правил и норм техники безопасности.

Приемку оборудования после окончания ремонта осуществляет комиссия, назначенная приказом по предприятию из числа инженерно-технического персонала. На принятое оборудование составляется акт.

При приемке оборудования после ремонта осуществляется наружный и внутренний осмотр. Проверка всех механизмов с опробованием их на холостом ходу. Надежность фланцевых соединений, исправность запорной арматуры, наличие и исправность защитного заземления, ограждений, блокировок, предохранительных клапанов, средств измерений и автоматического регулирования.

Проверяется работа приточно-вытяжной вентиляции, работоспособность газоанализаторов и других приборов безопасности.

Пуско-наладочные работы должны производиться специально обученным и проинструктированным персоналом под непосредственным руководством механика или другого ответственного лица.

Пуск и чистка оборудования после ремонта в эксплуатацию разрешается только после установки его на место.

Сведения о проверке и приемке оборудования после капитального и среднего ремонтов регистрируются в акте приема-сдачи оборудования после ремонта по соответствующей форме.

Сведения о проверке и приемке оборудования после малого ремонта и профилактических работ (осмотр, проверка на точность и т.д.), включая ответственное оборудование, регистрируются в ремонтном журнале по соответствующей форме.

Правила пуска, и остановки оборудования в зимнее время не отличается от вышеизложенного, так как все производство и оборудование находится в отапливаемых помещениях.

Производство вводят в эксплуатацию по стадиям, согласно технологическому процессу.

Основные правила техники безопасности в процессе приемки, складирования, хранения и перевозки сырья, материалов, полупродуктов, а также упаковки, маркировки и транспортирование готовой продукции

К складированию и перевозки сырья, материалов, готовой продукции допускаются лица не моложе 18- лет, прошедшие специальное обучение и практику, прошедшие инструктаж по технике безопасности и пожарной безопасности, сдавшие экзамен на допуск к самостоятельной работе.

Приемка, складирование, хранение и транспортирование сырья и материалов производится с целью обеспечения ритмичной работы производства и сохранности сырья и материалов.

На складе предприятия должен быть 3-х месячный запас сырья и материалов, а в цеховой – 3-х суточный запас. Сырье и вспомогательные материалы складироваться только на металлических поддонах и стеллажах.

Правильное складирование коробок должно обеспечивать стойкость штабелей коробов. Проходы между рядами должны быть свободны.

Мелкосортный материал хранить в стеллажах не выше 1,5 м.

На каждый поддон прикрепляется ярлык с указанием наименования материала, который лежит на данном поддоне, номенклатурного номера, сорта, дата изготовления, количества и т. д. Необходимо систематически следить за состоянием сырья, материалов. Сырье должно храниться в герметично закрытых емкостях на складе сырья, а вспомогательные материалы на складе вспомогательных материалов. Химические реактивы, ядовитые и токсичные вещества - в герметично закрытой таре в специальном складе.

При отпуске сырья необходимо надевать технологическую одежду.

Уборку производить с применением дезинфицирующих средств. При уборке применять средства индивидуальной защиты.

Транспортировать тару необходимо на тележках. Бутыли должны находиться в обрешетках. Перенос их возможен только двумя лицами.

Основные меры предотвращения и устранения аварийного состояния производства

Табл. П. 2.3.11

Вид аварийного состояния производства	Предельно допустимые значения параметров, превышение (снижение) которых может привести к аварии	Действия персонала по предотвращению или устранению аварийного состояния
1	2	3
Отключение электроэнергии	Образование искры в момент внезапной подачи электроэнергии из-за повышения напряжения	Прекратить ведение процесса, отключить электрооборудование на электрощите. Сообщить начальнику участка
Загорания электродвигателя	Нарушения изоляций токоведущих частей	Прекратить ведение процесса. Отключить подачу электроэнергии на щите и на рабочем месте. Сообщить начальнику участка
Появление посторонних стуков, скрипов в оборудовании		Остановить технологическое оборудование Сообщить начальнику участка и механику
Отключение подачи воды		Остановить процесс, закрыть все краны подачи воды; Сообщают об отсутствии воды мастеру, начальнику участка
Пожар в производственном помещении		Останавливать процесс и действовать согласно инструкции
Остановка вытяжной вентиляционной установки	Концентрация аэрозолей в воздухе рабочей зоны превышает ПДК, мг / м ³	Одевают респиратор Останавливают процессы Сообщить начальнику участка

Пожароопасные свойства сырья, полупродуктов, готового продукта и отходов производства: газы и жидкости

Табл. П. 2.3.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	Температура, °С					15	16	Пределы распространения пламени		21	22	23	24	25			
									кипения	самовоспламенения	воспламенения	вспышки	Начало экзотермическо			Концентрационные, % об.	Температурные, °С								
	Наименование вещества (материала), содержание основного вещества	Агрегатное состояние при нормальных условиях	Плотность паров,(газов) при нормальных условиях	Растворимость в воде, % масс	Воды (да, нет)	Кислорода воздуха, (да, нет)	Жидкой фазы	Парогазовой фазы							Удельная теплота сгорания, кДж/кг	Удельное объёмное электрическое сопротивление Ом/м3	Минимальная энергия зажигания мДж.	нижний	верхний	нижний	верхний	Минимальное давление взрыва, кПа	Скорость нарастания давления при взрыве, кПа	Минимальное взрывоопасное	Примечание

При производстве гранул из сухого экстракта Radus Grayana Maxim, 30 мг, не используются и не образуются газы и жидкости с пожароопасными свойствами. Табл. П. 2.3.12 не заполняется.

Табл. П. 2.3.13 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
2	Магния стеарат	твёрдый	-	0,65	Не растворим	нет	нет	-	460	До 300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
3	Пленка ПВХ	твёрдый	-		Не растворим	нет	нет		160	450												Трудно воспламеняется.	
4	Картон	твёрдый	-		-	нет	нет	-	-	427		270		Склонен к тепловому самовозгоранию, $t_{\text{самонагрева}} 120^{\circ}\text{C}$, $t_{\text{тления}} 205^{\circ}\text{C}$								ор	Рябов, справ.
5	Бумага	твёрдый	-	70 г/см кв.	-	нет	нет	-	-	427		270		При хранении в кипах склонна к тепловому самовозгоранию, $t_{\text{самонагрева}} 100^{\circ}\text{C}$								ор	

Классификация технологических блоков по взрывоопасности

Табл. П. 2.3.14

Наименование стадий технологического процесса	Наименование и состав технологического блока	Относительный энергетический потенциал взрывоопасности	Категория взрывоопасности	Время срабатывания запорного устройства на границе блока
1	2	3	4	5

При производстве гранул из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, нет взрывоопасных блоков. Табл. П. 2.3.14 не заполняется.

Категории взрывоопасной и пожарной опасности, помещений и наружных установок, классификация взрывоопасных и пожароопасных зон

Табл. П. 2.3.15

Наименования помещений, номер по плану	Категория взрывоопасной и пожарной опасности			Средства пожаротушения	Классификация взрывоопасных и пожароопасных зон внутри и вне помещений			
	Категория помещений	Избыточное давление взрыва	Вещество, определяющее категорию		Класс взрывоопасных и пожароопасных зон	Вещество, определяющее класс зоны	Категория и группа взрывоопасных смесей	Вещество, определяющее категорию и группу смесей
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Помещение подготовки сырья	B2		Сырьё	Огнетушители, внутренние пожарные краны	B- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются
Помещение получения лекформы	B2		Сырьё	Огнетушители, внутренние пожарные краны	B- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются
Помещение получения лекформы	B2		Сырьё	Огнетушители, внутренние пожарные краны	B- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются

Табл. П. 2.3.15 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Помещение расфасовки лекформы	B2		Таблетки	-“-	B- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества и их пыли		Не классифицируются
Помещение упаковки лекформы	B2		Бумага, картон	-“-	П- Па	Твердые горючие и трудно горючие вещества		Не классифицируются

Условия технической безопасности при приемке, складировании, хранении и перемещении горючих и токсических веществ

Табл. П. 2.3.16

Наименование	Характеристика опасности веществ и условий его хранения и перемещения	Средства контроля, управления и противоаварийной защиты	Порядок выполнения операций по заполнению и опорожнению резервуаров, хранению и перемещению веществ	Методы обезвреживания при различных авариях
1	2	3	4	5
Сырья	Хранение в хорошо укупоренной таре. Условия хранения должны исключать наличие влаги, источников открытого огня и окислителей.	Помещения должны быть оборудованы термометрами, гигрометрами, психрометрами. Резервная вентиляция, пожарная сигнализация, заземление оборудования. Контроль ПДК в воздухе рабочей зоны. Целостность тары. Максимальное исключение пыления при хранении и перемещении.	При приемке сырья со склада необходимо проверить целостность и маркировку тары. Загрузку и выгрузку сырья производить совком, не допуская пыления. В цехе сырье должно храниться в специально отведенном помещении. Необходимо соблюдать нормы и правила хранения сырья. К месту переработки сырье должно транспортироваться в закрытой таре. Не допустимо использование емкостей из диэлектриков. Для перевозки сырья использовать исправные тележки, для взвешивания - весы.	Убирают совком из не искрящего материала, влажной салфеткой, смывают водой. Направляют на сжигание.

Табл. П. 2.3.16 (продолжение)

1	2	3	4	5
Бумага, картон	Горючие вещества. Условия хранения должны исключать наличие влаги, источников открытого огня и окислителей	Пожарная сигнализация, пожарные гидранты, огнетушители	Хранить отдельно. Предохранять от воздействия источников нагрева выше 100°C	В случае самонагрева разобрать бумагу, исключить источник нагрева

Сырье и материалы поступают в цех со складов.

При получении сырья и материалов необходимо проверить отсутствие повреждения упаковки и ее чистоту, наличие документов, удостоверяющих качество сырья и материалов. Полученное сырье должно иметь отметку о прохождении входного контроля качества и его результатов.

Получение каждой серии сырья должно регистрироваться.

Все виды сырья и материалов складируют в строго установленном и замаркированном для данного вида сырья месте, изолированном от основного производства

В помещении хранения сырья должна быть предусмотрена естественная и механическая приточно-вытяжная вентиляция. Хранить сырье только в сухом помещении. Запрещается складировать сырье, материалы и тару около отопительных батарей, оконных проемов, на лестничных площадках и в проходах.

Все работы, связанные с просевом, загрузкой, фасовкой, грануляцией, таблетированием, с погрузкой и выгрузкой продукции производят в спецодежде. При работе необходимо использовать индивидуальные средства защиты: респиратор, перчатки, очки.

Основные меры предотвращения взрывов, пожаров, выбросов при ведении технологических процессов, противоаварийная защита

Табл. П. 2.3.17

Наименование стадий, операций, номер технологического блока	Характер опасности	Предельно допустимые значения параметров процесса	Основные технологические, организационные меры предотвращения аварийных ситуаций	Применяемая система противоаварийной защиты. Время срабатывания системы ПАЗ.
1	2	3	4	5
Подготовка сырья	Повышенная запыленность воздуха рабочей зоны при загрузке, измельчении, просеве.	Концентрация превышает ПДК.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Все сырье должно храниться и транспортироваться на технологические операции в закрытой таре. 2. Бесперебойная работа приточно-вытяжной вентиляции. 3. Не допускать скопление пыли в воздуховодах. 4. Загрузку сырья производить осторожно, избегая пыления. 5. Влажная уборка. помещения, оборудования 1 раз в смену 	<p>Пожарная сигнализация.</p> <p>Время срабатывания ПАЗ не более 300 с.</p> <p>Защитное заземление</p>
	Возможность поражения электрическим током. Опасный уровень напряжения в электрической цепи, замыкание которой может произойти через тело человека.	Допустимое напряжение прикосновения не более 36 В, в течение 1 с.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Заземление оборудования. 2. Не включать оборудование мокрыми руками. 3. Не производить ремонтные работы на включенном оборудовании; оборудование должно быть обесточено. 	Защитное заземление

Табл. П. 2.3.17 (продолжение)

1	2	3	4	5
Получение массы для гранулирования	Опасность пожара и взрыва образующейся в сушилке пылевоздушной смеси		<p>1. Применение открытого огня запрещается.</p> <p>2. Не допускается слеживание пожароопасной пыли.</p>	<p>Пожарная сигнализация.</p> <p>Время срабатывания ПАЗ не более 300 с.</p> <p>Имеется предохранительный клапан.</p> <p>Защитное заземление</p>
Ггранулирование	Накопление зарядов статического электричества	10 ⁵ Ом м и более	<p>1. Наличие и целостность заземления.</p> <p>2. Заземление оборудования и воздухопроводов от вторичного проявления молний.</p>	Защитное заземление
	Запыленность помещения массой для таблетирования при загрузке в бункер таблет-пресса		<p>1.Бесперебойная работа приточно-вытяжной вентиляции.</p> <p>2.Загрузку сырья производить по стенке бункера осторожно, избегая пыления.</p> <p>3.Влажная уборка помещения, оборудования 1 раз в смену.</p>	

Санитарная характеристика производственных процессов

Табл. П. 2.3.18

Наименование производственных процессов	Санитарная характеристики производственных процессов	Группа производственного процесса для определения состава специальных бытовых помещений и устройство
1	2	3
Просев сырья	Процессы, вызывающие загрязнение тела и одежды веществами I, III, IV классов опасности.	III а
Приготовления массы для гранулирования	-“-	III а
Гранулирование	-“-	III а
Фасовка гранул	-“-	III а
Укладка пакетов в пачку и коробку	Производственный процесс связан с запыленностью (картон, бумага)	III б

Перечень оборудования, продуваемого инертным газом перед заполнением ЛВЖ, ГЖ или ГГ.

Табл. П. 2.3.19

Наименование и номер технологического блока	Давление инертного газа на линии перед аппаратом, Мпа.	Минимально необходимое время продувки, сек.	Максимально допустимая концентрация кислорода в отходящих газах, % (об).
1	2	3	4

При производстве гранул из сухого экстракта *Radus Grayana Maxim*, 30 мг, не используются оборудование продуваемые инертным газом, поэтому табл. П. 2.3.19 не заполняется.

Средства индивидуальной защиты

Табл. П. 2.3.20

Наименование стадии технологического процесса	Должность работающих на данной стадии	Средства индивидуальной защиты работающих	Наименование и номер НТД	Сроки носки	Периодичность стирки или химической чистки	Примечание
1	2	3	4	5	6	7
Подготовка сырья Приготовление массы для гранулирования	Мастер-гранулировщик	Халат х/б Обувь спец. перчатки резиновые. Рукавицы комбинированные Колпак х/б Респиратор Очки	Типовые отраслевые нормы бесплатной выдачи рабочим и служащим спецодежды и специальной обуви и др. Вып.8 Москва, 11988г. ГОСТ 12.4132-83 ГОСТ 12.4.027-76 ГОСТ20010-93 ГОСТ 123134-78 ГОСТ 23134-78 ГОСТ 12.4.028-76 ГОСТ 12.4.003-74	12 мес. 6 мес. До износа До износа 6 мес. 12 мес. 12 мес.	1-2 раза в неделю	
Грнаулирование	Оператор гранулировщик	То же	То же	То же	То же	
Фасовка и упаковка	Оператор фасовщик	То же	То же	То же	То же	

Табл. П. 2.3.20 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7
	Подсобный рабочий, грузчик	Костюм х/б, Фартук резиновый Обувь спец. Рукавицы комбинированные Куртка х/б зимой	То же	То же	По необходимости	
ОКК	Химик-аналитик	Халат х/б, обувь спец. Колпак х/б, респиратор	То же	То же	1-2 раза в неделю	
Склад сырья и карантинный склад готовой продукции	Зав. складом и кладовщик	Халат х/б, обувь спец., Рукавицы комбинированные Колпак х/б	То же	То же	1-2 раза в неделю или по необходимости	
Все стадии	начальник производства, технолог	Халат х/б Колпак х/б	То же	То же	1-2 раза в неделю	
	слесарь-ремонтник, слесарь электрик	костюм х/б, халат х/б Обувь спец., Рукавицы комбинированные	То же	То же	По необходимости	
	Уборщик производственных помещений	Халат х/б Колпак х/б Галоши резиновые Перчатки резиновые	То же	То же	1-2 раза в неделю	

Допускается использование спецодежды, обуви и др. средств индивидуальной защиты импортного производства.

Раздел 11. Охрана окружающей среды

Табл. П. 2.3.21

Наименование стоков	Наименование и номер оборудования, где образуется сток	Количество стоков			Периодичность сброса ч/сут	Характеристика стоков		Куда направляется сток
		на 1 кг полупродукта	Кг на 1 тыс. упаковок готовой продукции	В сутки, м ³ /сут		Физико-химическая характеристика стоков, состав	Допустимое количество сбрасываемых вредных веществ, мг/л	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Загрязненная вода после мойки технологического оборудования, санитарной уборки помещений	цех		0,0426	0,2	Ежедневно, периодически	Взвешенные вещества Т - 20°С РН-7,8 БПК-2,9 мг О ² /л ХПК-27,6 мг О ² /л Сухой остаток - 214 Хлориды-58,9 Сульфаты-25	10,75 6-40 6,5-8,5 220 800 1500 350 500	На БОС

Раздел 12. Перечень производственных инструкций и стандартных операционных процедур (СОП)

Все работы, связанные с исходным сырьем, материалами и другой продукцией, включая их получение, карантин, отбор проб, хранение, маркировку, выдачу, обработку, упаковку и реализацию, должны осуществляться в соответствии с производственными инструкциями и стандартными операционными процедурами (СОП).

5. Инструкции:
 - 5.1. по технике безопасности, пожарной безопасности, промышленной санитарии для работников цеха по производству и фасовке гранул;
 - 5.2. по подготовке оборудования к ремонту;
 - 5.3. по промышленной санитарии и личной гигиены, требования к персоналу, правила поведения персонала;
 - 5.4. по обработке производственной зоны и оборудования;
 - 5.5. по подготовке персонала к работе;
 - 5.6. по предупреждению микробной обсемененности сырья и готовой продукции при хранении и в производстве.
6. Стандартные операционные процедуры (СОП):
 - 6.1. по приготовлению растворов для обработки помещений и наружных поверхностей оборудования, инвентаря;
 - 6.2. по очистке полов в производственной зоне;
 - 6.3. по очистке стен и потолка;
 - 6.4. по очистке оборудования;
 - 6.5. по эксплуатации системы вентиляции и кондиционирования;
 - 6.6. по приему, хранению и отпуску сырья и вспомогательных материалов на складе;
 - 6.7. по приёму, хранению и передаче готовой продукции из зоны карантина на склад готовой продукции.

Раздел 13. Техничко-экономические нормативы

Коэффициенты полезного использования сырья и материалов

Табл. П. 2.3.22

Стадии	Наименования сырья и полупродуктов	Наименования получаемого продукта	Загружено, кг	Получено, кг	K _T	K _P	K _{исп}
BP 1. Подготовка сырья	Сухой экстракт Padus Grayana Maxim	Сухой экстракт Padus Grayana Maxim	1,500	1,500	1,000	1,000	100,00
	Лактоза моногидрат	Лактоза моногидрат	3,000	3,000	1,000	1,000	100,00
	Сорбитол	Сорбитол	119,250	119,250	1,000	1,000	100,00
	Повидон (Коллидон CL-M)	Повидон (Коллидон CL-M)	6,000	6,000	1,000	1,000	100,00
	Аспартам	Аспартам	5,000	5,000	1,000	1,000	100,00
	Ароматизатор	Ароматизатор	8,000	8,000	1,000	1,000	100,00
	Натрий цитрат	Натрий цитрат	3,000	3,000	1,000	1,000	100,00
	Лимонная кислота	Лимонная кислота	3,000	3,000	1,000	1,000	100,00
ТП 1. Получение массы для гранулирования	Масса компонентов	Масса смеси	148,750	148,750	1,000	1,000	100,00
ТП 2. Гранулирование	Масса смеси	Масса гранул	148,750	147,471	1,000	1,017	98,31
	Повидон (Коллидон 90 F)		1,250				
	ВСЕГО:	ВСЕГО:	150,000	147,471	1,000	1,017	98,31

Нормы расхода сырья и материалов на конечный продукт

Табл. П. 2.3.23

НПП	Наименование сырья и материалов	Ед. изм.	Нормы расхода	
			По проекту (научно-обоснованные)	201__ г.
1	Сухой экстракт <i>Radus Grayana Maxim</i>	кг		
2	Лактозы моногидрат	кг		
3	Сорбитол	кг		
4	Повидон (Коллидон CL-M)	кг		
5	Аспартам	кг		
6	Ароматизатор	кг		
7	Натрий цитрат	кг		
8	Лимонная кислота	кг		
9	Повидон (Коллидон 90 F)	кг		
10	Пленка комбинированная	кг		
11	Коробки индивидуальные	кг		
12	Коробки из гофрированного картона	кг		
13	Этикетка из писчей бумаги	кг		

Примечание: Таблица заполняется при серийном производстве.

Нормы расхода воды, сжатого воздуха, электроэнергии и других видов энергетических затрат

Табл. П. 2.3.24

№ П	Наименование затрат	Краткая характеристика качества	Нормы расхода			
			Проектные	Плановые по годам		
				201 г.	201 г.	201 г.
1	2	3	4	5	6	7
1	Вода водопроводная	Вода питьевая, ГОСТ 2874-82	10,0 м ³ /сут			
2	Электричество	Трехфазный ток, напряжение 380 В	150-200 кВт/ч			
3	Сжатый воздух	Осушенный, отфильтрованный	220 м ³ /ч			

Примечание: Таблица заполняется при серийном производстве.

Технические показатели, определяющие мощность производства и эффективность использования основных фондов

Табл. П. 2.3.25

Наименование и стадии и получаемого продукта	№ по аппаратурной схеме, наименование оборудования и операции	Время, час			Выработка продукции с единицы оборудования за один цикл работы, тыс. шт.	Показатели, определяющие технический уровень и мощность производства				
		Нормируемое	Регламентное	Продолжительность цикла		Наименование показателя	Величина	Кол-во рабочих дней в месяц	Мощность (выработка) в месяц	
					Производительность, тыс. шт./ч	Средняя	Прогрессивная			
ВР 1. Подготовка сырья										
ТП 1. Получение массы для гранулирования										
ТП 2. Гранулирование										
УМО 1. Фасовка и упаковка										

Примечание: Таблица заполняется при серийном производстве

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ОсОО «Биовит»

А.Ж. Бабаев

2017 г.



ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

Таблетки из сухого экстракта Padus Grayana Maxim, 30 мг	ФСП 68 -	- 1
Padus Grayana Maxim кургак экстрагынын таблеткалары, 30 мг		
Tablets 30 mg from dried extract of Padus Grayana Maxim	Вводится впервые	

Срок введения установлен с «__» _____ 201__ г.

Срок действия до «__» _____ 20__ г.

Настоящая временная фармакопейная статья распространяется на таблетки из сухого экстракта Padus Grayana Maxim, 30 мг, производства ОсОО «Биовит», применяемый в качестве лекарственного средства.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

Состав на одну таблетку, в мг:

Табл. П. 3.1.1

<i>Активного вещества:</i>	
Сухой экстракт <i>Padus Grayana Maxim</i> (СП)	30,000
<i>Вспомогательных веществ:</i>	
Лактоза (<i>SuperTab 30GR</i>) (USP, Eur. Ph.)	184,700
Микрокристаллическая целлюлоза (<i>Pharmacel 102</i>) (USP, Eur. Ph.)	80,000
Кремния диоксид коллоидный (<i>Aerosil 200</i>) (USP, Eur. Ph.)	2,300
Магния стеарат (USP, Eur. Ph.)	3,000
Масса таблетки	300,000

Описание. Плоскоцилиндрические таблетки с риской с одной стороны и фаской, бежевого цвета с вкраплениями от светло-коричневого до коричневого цвета.

Подлинность. Метод ВЭЖХ. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, должен выявляться пики, совпадающие по времени удерживания с пиками хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты на хроматограммах стандартных растворов хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно.

Средняя масса. $\pm 5\%$ (от 285,00 мг до 315,00 мг) Eur. Ph., метод 2.9.5.

Распадаемость. Не более 15 минут (Eur. Ph., метод 2.9.1).

Растворение. Проводят в соответствии с требованиями Eur. Ph., метод 2.9.3, используя прибор 1, «Вращающаяся корзина». Среда растворения – ацетатный буферный раствор с pH 4,5, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения корзинки – 50 об/мин, время растворения – 45 мин. В каждый сосуд помещают по одной таблетке.

Через 45 мин отбирают 50 мл из центра сосуда для растворения, фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Оценку растворения проводят методом ВЭЖХ. Условия хроматографирования описаны в разделе «Количественное определение».

Испытуемый раствор. отбирают по 50 мл полученного раствора и фильтруют через фильтр размером пор 0,45 мкм.

Стандартный раствор: По 25 мг (точная навеска) хлорогеновой кислоты СО и кофеиновой кислоты СО помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 70 мл подвижной фазы, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 5 минут до полного растворения. Доводят объем раствора до метки подвижной фазой. 2,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора до метки средой растворения.

Хроматографируют среду растворения 1 раз, стандартный и испытуемые растворы не менее 5 раз. Проверяют пригодность хроматографической системы.

Содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты (соответственно) (X), перешедшее в раствор из таблетки, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 2 \cdot 900 \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot a}$$

где: S_1 - площадь пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика на хроматограмме стандартного раствора;

m_0 – масса навески стандартных образцов хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно, в мг;

a - содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно, указанное в разделе «Состав на одну таблетку», в мг;

P – содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно в СО, в %.

Количество хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты, перешедшие в раствор через 45 мин, должно быть не менее 75% от заявленного содержания в одной таблетке.

Микробиологическая чистота. Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ РФ XII, Часть 1, с. 160. Требование категории А.

Количественное определение. Метод ВЭЖХ.

Приготовление раствора испытуемого образца. 1 г порошка растертых таблеток помещают в плоскодонную колбу, добавляют 50 см³ 50 %-ного этанола, смесь нагревают на водяной бане при 55-60°C в течении 30 мин. Экстракцию повторяют пятикратно. Полученные спиртовые экстракты охлаждают, фильтруют и доводят их объем до 250 см³ 50 %-ным этанолом.

Приготовление раствора стандартного образца. Навески по 5 мг стандартных образцов хлорогеновой и кофеиновой кислот помещают в мерные колбы объемом 100 мл, добавляют по 70 мл 50 % раствора этанола и растворяют с помощью ультразвуковой бани в течение 5 минут. Далее доводят объемы растворов до метки 50 % раствором этанола. Из каждого раствора берут по 20 мл, помещают в мерные колбы объемом 100 мл и доводят объемы растворов до метки 50 % раствором этанола (по 0,1 мг/мл).

Условия хроматографирования:

- колонка Zorbax ODS, 5 мкм, 250 x 4,6 мм;
- предколонка – ODS, 5 мкм, 20 x 4,6 мм;
- объем инъекции 20 мкл;
- подвижная фаза: градиентный режим. Смешивается метанол и 1,5% уксусная кислота в соотношении от 20:80 до 40:60 в течение 60 минут.
- скорость потока: 1 см³/мин;
- температура колонки - 45°C
- длина волны: 275 нм.

Содержание действующих веществ (мг) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 * m_0 * V_1 * P * 100 * a}{S_0 * V_0 * m_1 * 100 * (100 - W) * 1000}$$

S₁ = площадь основного пика на хроматограмме испытуемого образца;

S₀ = площадь основного пика на хроматограмме стандартного образца;

m₁ - масса навески препарата, в миллиграммах;

m_0 - масса навески стандартного образца, в миллиграммах;
 V_1 – объем разведения испытуемого образца, в миллилитрах;
 V_0 – объем разведения стандартного образца, в миллилитрах;
 P - чистота стандартного образца, в процентах;
 W – содержание влаги в испытуемом образце, в процентах;
 a – средняя масса таблетки.

Содержание хлорогеновой и кофеиновой кислот в одной таблетке должно быть не менее 0,15 мг и 0,01 мг соответственно.

Упаковка. По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 или импортной, фольги алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ 745-79, ТУ 48-21-270-94 или импортной.

По 2, 3 и 5 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в индивидуальную коробку из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89 или аналогичного импортного.

По 50 таблеток в банки из полимерного материала, разрешенного к медицинскому применению.

Индивидуальные коробки от 20 до 300 или банки от 20 до 100 штук помещают в групповую упаковку в коробки из гофрокартона ГОСТ 15629-83. Коробка оклеивается лентой клеевой и на него наклеится этикетка из писчей бумаги по ГОСТ 18510-87 или из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86.

Маркировка. На контурной ячейковой упаковке указывают название фирмы - производителя и ее товарный знак, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, номер серии и срок годности.

На индивидуальной коробке указывают название фирмы-производителя и ее товарный знак, адрес, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, количество, состав, регистрационный номер, предупредительные надписи, условия хранения и отпуска, номер серии, срок годности и штриховой код.

На этикетке банок указывают название фирмы - производителя и ее товарный знак, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, номер серии и срок годности.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом месте, при температуре не выше 250С.

Срок годности. 1 год.

ПРОЕКТ

Примечание. Реактивы и индикаторы, приведенные в настоящей временной фармакопейной статье, описаны в соответствующих разделах, действующего выпуска европейской фармакопеи (Eur. Ph.), фармакопеи США (USP) и ГФ РФ XII.

Разработчики:

 Исмаилов И.З.

Директор по качеству
ОсОО «Биовит»



Б.М. Касымалиева
« 02 » снт. 201 7 г.

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ОсОО «Биовит»

А.Ж. Бабаев

2017 г.



ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

Капсулы из сухого экстракта		
Padus Grayana Maxim, 30 мг	ФСП 68 -	- 1
Padus Grayana Maxim кургак экстрагынын капсулалары, 30 мг		
Capsules 30 mg from dried extract of Padus Grayana Maxim	Вводится впервые	

Срок введения установлен с «__» _____ 201__ г.

Срок действия до «__» _____ 20__ г.

Настоящая временная фармакопейная статья распространяется на капсулы из сухого экстракта Padus Grayana Maxim, 30 мг, производства ОсОО «Биовит», применяемый в качестве лекарственного средства.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

Состав на одну капсулу, в мг:

Табл. П. 3.2.1

<i>Активного вещества:</i>	
Сухой экстракт <i>Padus Grayana Maxim</i> (СП)	30,000
<i>Вспомогательных веществ:</i>	
Лактоза моногидрат (USP, Eur. Ph.)	60,000
Микрористаллическая целлюлоза (<i>Pharmacel 102</i>) (USP, Eur. Ph.)	158,000
Магния стеарат (USP, Eur. Ph.)	2,000
Масса содержимого капсул	250,000
Капсулы желатиновые №1	

Описание. Твердые желатиновые капсулы № 1 цилиндрической формы с закругленными концами, белого цвета с красной крышкой. Содержимое капсул – порошок почти белого цвета с коричневыми и светло-коричневыми частицами.

Подлинность. Метод ВЭЖХ. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, должен выявляться пики, совпадающие по времени удерживания с пиками хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты на хроматограммах стандартных растворов хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно.

Средняя масса содержимого капсул. $\pm 10\%$ (от 225,00 мг до 275,00 мг) Eur. Ph., метод 2.9.5.

Распадаемость. Не более 30 минут (Eur. Ph., метод 2.9.1).

Растворение. Проводят в соответствии с требованиями Eur. Ph., метод 2.9.3, используя прибор 1, «Вращающаяся корзина». Среда растворения – ацетатный

буферный раствор с рН 4,5, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения корзинки – 50 об/мин, время растворения – 45 мин. В каждый сосуд помещают по одной капсуле.

Через 45 мин отбирают 50 мл из центра сосуда для растворения, фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Оценку растворения проводят методом ВЭЖХ. Условия хроматографирования описаны в разделе «Количественное определение».

Испытуемый раствор. отбирают по 50 мл полученного раствора и фильтруют через фильтр размером пор 0,45 мкм.

Стандартный раствор: По 25 мг (точная навеска) хлорогеновой кислоты СО и кофеиновой кислоты СО помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 70 мл подвижной фазы, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 5 минут до полного растворения. Доводят объем раствора до метки подвижной фазой. 2,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора до метки средой растворения.

Хроматографируют среду растворения 1 раз, стандартный и испытуемые растворы не менее 5 раз. Проверяют пригодность хроматографической системы.

Содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты (соответственно) (X), перешедшее в раствор из капсул, в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 2 \cdot 900 \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot a}$$

где: S_1 - площадь пика на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 - площадь пика на хроматограмме стандартного раствора;

m_0 – масса навески стандартных образцов хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно, в мг;

а - содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно, указанное в разделе «Состав на одну капсулу», в мг;

Р – содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно в СО, в %.

Количество хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты, перешедшие в раствор через 45 мин, должно быть не менее 75% от заявленного содержания в одной капсуле.

Микробиологическая чистота. Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ РФ XII, Часть 1, с. 160. Требование категории А.

Количественное определение. Метод ВЭЖХ.

Приготовление раствора испытуемого образца. 1 г порошка содержимого капсул помещают в плоскодонную колбу, добавляют 50 см³ 50 %-ного этанола, смесь нагревают на водяной бане при 55-60°С в течении 30 мин. Экстракцию повторяют пятикратно. Полученные спиртовые экстракты охлаждают, фильтруют и доводят их объем до 250 см³ 50 %-ным этанолом.

Приготовление раствора стандартного образца. Навески по 5 мг стандартных образцов хлорогеновой и кофеиновой кислот помещают в мерные колбы объемом 100 мл, добавляют по 70 мл 50 % раствора этанола и растворяют с помощью ультразвуковой бани в течение 5 минут. Далее доводят объемы растворов до метки 50 % раствором этанола. Из каждого раствора берут по 20 мл, помещают в мерные колбы объемом 100 мл и доводят объемы растворов до метки 50 % раствором этанола (по 0,1 мг/мл).

Условия хроматографирования:

- колонка Zorbax ODS, 5 мкм, 250 x 4,6 мм;
- предколонка – ODS, 5 мкм, 20 x 4,6 мм;
- объем инъекции 20 мкл;
- подвижная фаза: градиентный режим. Смешивается метанол и 1,5% уксусная кислота в соотношении от 20:80 до 40:60 в течение 60 минут.
- скорость потока: 1 см³/мин;
- температура колонки - 45°С

- длина волны: 275 нм.

Содержание действующих веществ (мг) в одной капсуле вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 * m_0 * V_1 * P * 100 * a}{S_0 * V_0 * m_1 * 100 * (100 - W) * 1000}$$

S_1 = площадь основного пика на хроматограмме испытуемого образца;

S_0 = площадь основного пика на хроматограмме стандартного образца;

m_1 - масса навески препарата, в миллиграммах;

m_0 - масса навески стандартного образца, в миллиграммах;

V_1 – объем разведения испытуемого образца, в миллилитрах;

V_0 – объем разведения стандартного образца, в миллилитрах;

P - чистота стандартного образца, в процентах;

W – содержание влаги в испытуемом образце, в процентах;

a – средняя масса содержимого капсулы.

Содержание хлорогеновой и кофеиновой кислот в одной капсуле должно быть не менее 0,15 мг и 0,01 мг соответственно.

Упаковка. По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 по ГОСТ 25250-88 или импортной, фольги алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ 745-79, ТУ 48-21-270-94 или импортной.

По 2, 3 и 5 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению помещают в индивидуальную коробку из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89 или аналогичного импортного.

По 50 капсул в банки из полимерного материала, разрешенного к медицинскому применению.

Индивидуальные коробки от 20 до 300 или банки от 20 до 100 штук помещают в групповую упаковку в коробки из гофрокартона ГОСТ 15629-83.

Коробка оклеивается лентой клеевой и на него наклеится этикетка из писчей бумаги по ГОСТ 18510-87 или из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86.

Маркировка. На контурной ячеистой упаковке указывают название фирмы - производителя и ее товарный знак, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, номер серии и срок годности.

На индивидуальной коробке указывают название фирмы-производителя и ее товарный знак, адрес, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, количество, состав, регистрационный номер, предупредительные надписи, условия хранения и отпуска, номер серии, срок годности и штриховой код.

На этикетке банок указывают название фирмы - производителя и ее товарный знак, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, номер серии и срок годности.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.


Транспортирование. В соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом месте, при температуре не выше 250С.

Срок годности. 1 год.


Примечание. Реактивы и индикаторы, приведенные в настоящей временной фармакопейной статье, описаны в соответствующих разделах, действующего выпуска европейской фармакопеи (Eur. Ph.), фармакопеи США (USP) и ГФ РФ XII.

Разработчики:

 Исмаилов И.З.

Директор по качеству
ОсОО «Биовит»



Б.М. Касымалиева
« 02 »  2017 г.

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ОсОО «Биовит»

А.Ж. Бабаев

2017 г.



ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ

Гранулы из сухого экстракта Padus Grayana Maxim, 30 мг	ФСП 68 -	- 1
Padus Grayana Maxim кургак экстрагынын гранулдары, 30 мг		
Granules 30 mg from dried extract of Padus Grayana Maxim	Вводится впервые	

Срок введения установлен с «__» _____ 201__ г.

Срок действия до «__» _____ 20__ г.

Настоящая временная фармакопейная статья распространяется на гранулы из сухого экстракта Padus Grayana Maxim, 30 мг, производства ОсОО «Биовит», применяемый в качестве лекарственного средства.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

Состав на один пакет, в мг:

Табл. П. 3.3.1

<i>Активного вещества:</i>	
Сухой экстракт Radus Grayana Maxim (СП)	30,000
<i>Вспомогательных веществ:</i>	
Лактоза моногидрат (USP, Eur. Ph.)	60,000
Сорбитол (USP, Eur. Ph.)	2385,000
Повидон (Коллидон CL-M) (USP, Eur. Ph.)	120,000
Аспартам (Eur. Ph.)	100,000
Ароматизатор (TP TC 021/2011 и FCC)	160,000
Натрий цитрат (USP, Eur. Ph.)	60,000
Лимонная кислота (USP, Eur. Ph.)	60,000
Повидон (Коллидон 90 F) (USP, Eur. Ph.)	25,000
<i>Масса содержимого пакета</i>	3000,000

Описание. гранулы почти белого цвета с коричневыми и светло-коричневыми частицами.

Подлинность. Метод ВЭЖХ. На хроматограмме испытуемого раствора, полученной при количественном определении, должен выявляться пики, совпадающие по времени удерживания с пиками хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты на хроматограммах стандартных растворов хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно.

Средняя масса содержимого пакета. $\pm 7,5\%$ (от 2775,00 мг до 3225,00 мг) Eur. Ph., метод 2.9.5.

Растворение. Проводят в соответствии с требованиями Eur. Ph., метод 2.9.3, используя прибор 1, «Вращающаяся корзина». Среда растворения – ацетатный

буферный раствор с рН 4,5, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения корзинки – 50 об/мин, время растворения – 45 мин. В каждый сосуд помещают по одной содержимого пакета.

Через 45 мин отбирают 50 мл из центра сосуда для растворения, фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата.

Оценку растворения проводят методом ВЭЖХ. Условия хроматографирования описаны в разделе «Количественное определение».

Испытуемый раствор. отбирают по 50 мл полученного раствора и фильтруют через фильтр размером пор 0,45 мкм.

Стандартный раствор: По 25 мг (точная навеска) хлорогеновой кислоты СО и кофеиновой кислоты СО помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляют 70 мл подвижной фазы, обрабатывают на ультразвуковой бане в течение 5 минут до полного растворения. Доводят объем раствора до метки подвижной фазой. 2,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора до метки средой растворения.

Хроматографируют среду растворения 1 раз, стандартный и испытуемые растворы не менее 5 раз. Проверяют пригодность хроматографической системы.

Содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты (соответственно) (X), перешедшее в раствор из одной дозы гранул (содержимого пакета), в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 2 \cdot 900 \cdot P}{S_0 \cdot 100 \cdot 10 \cdot a}$$

где: S_1 - площадь пика на хроматограмме испытуемого раствора;
 S_0 - площадь пика на хроматограмме стандартного раствора;

m_0 – масса навески стандартных образцов хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно, в мг;

a - содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно, указанное в разделе «Состав на один пакет», в мг;

P – содержание хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты соответственно в СО, в %.

Количество хлорогеновой кислоты и кофеиновой кислоты, перешедшие в раствор через 45 мин, должно быть не менее 75% от заявленного содержания в одном пакете.

Микробиологическая чистота. Испытание проводят в соответствии с требованиями ГФ РФ XII, Часть 1, с. 160. Требование категории А.

Количественное определение. Метод ВЭЖХ.

Приготовление раствора испытуемого образца. 1 г гранул содержимого пакета помещают в плоскодонную колбу, добавляют 50 см³ 50 %-ного этанола, смесь нагревают на водяной бане при 55-60°С в течении 30 мин. Экстракцию повторяют пятикратно. Полученные спиртовые экстракты охлаждают, фильтруют и доводят их объем до 250 см³ 50 %-ным этанолом.

Приготовление раствора стандартного образца. Навески по 5 мг стандартных образцов хлорогеновой и кофеиновой кислот помещают в мерные колбы объемом 100 мл, добавляют по 70 мл 50 % раствора этанола и растворяют с помощью ультразвуковой бани в течение 5 минут. Далее доводят объемы растворов до метки 50 % раствором этанола. Из каждого раствора берут по 20 мл, помещают в мерные колбы объемом 100 мл и доводят объемы растворов до метки 50 % раствором этанола (по 0,1 мг/мл).

Условия хроматографирования:

- колонка Zorbax ODS, 5 мкм, 250 x 4,6 мм;
- предколонка – ODS, 5 мкм, 20 x 4,6 мм;
- объем инъекции 20 мкл;

- подвижная фаза: градиентный режим. Смешивается метанол и 1,5% уксусная кислота в соотношении от 20:80 до 40:60 в течение 60 минут.
- скорость потока: 1 см³/мин;
- температура колонки - 45°C
- длина волны: 275 нм.

Содержание действующих веществ (мг) в одном пакете вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_1 * m_0 * V_1 * P * 100 * a}{S_0 * V_0 * m_1 * 100 * (100 - W) * 1000}$$

S_1 = площадь основного пика на хроматограмме испытуемого образца;

S_0 = площадь основного пика на хроматограмме стандартного образца;

m_1 - масса навески препарата, в миллиграммах;

m_0 - масса навески стандартного образца, в миллиграммах;

V_1 – объем разведения испытуемого образца, в миллилитрах;

V_0 – объем разведения стандартного образца, в миллилитрах;

P - чистота стандартного образца, в процентах;

W – содержание влаги в испытуемом образце, в процентах;

a – средняя масса содержимого пакета.

Содержание хлорогеновой и кофеиновой кислот в одном пакете должно быть не менее 0,15 мг и 0,01 мг соответственно.

Упаковка. По 3,0 г в пакеты из пленки полимерной комбинированной импортной.

По 10 пакетов вместе с инструкцией по применению помещают в индивидуальную коробку из картона для потребительской тары по ГОСТ 7933-89 или аналогичного импортного.

Индивидуальные коробки от 20 до 300 штук помещают в групповую упаковку в коробки из гофрокартона ГОСТ 15629-83. Коробка оклеивается

лентой клеевой и на него наклеится этикетка из писчей бумаги по ГОСТ 18510-87 или из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86.

Маркировка. На контурной ячейковой упаковке указывают название фирмы - производителя и ее товарный знак, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, номер серии и срок годности.

На индивидуальной коробке указывают название фирмы-производителя и ее товарный знак, адрес, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, количество, состав, регистрационный номер, предупредительные надписи, условия хранения и отпуска, номер серии, срок годности и штриховой код.

На этикетке банок указывают название фирмы - производителя и ее товарный знак, торговое название препарата на официальном и английском языках, международное непатентованное название на официальном языке, дозировку, номер серии и срок годности.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-96.

Транспортирование. В соответствии с требованиями ГОСТ 17768-90.

Хранение. В сухом месте, при температуре не выше 250С.

Срок годности. 1 год.

Примечание. Реактивы и индикаторы, приведенные в настоящей временной фармакопейной статье, описаны в соответствующих разделах, действующего выпуска европейской фармакопеи (Eur. Ph.), фармакопеи США (USP) и ГФ РФ XII.

Разработчик
Директор по качеству
ОсОО «Биовит»

И.З. Исмаилов
Б.М. Касымалиева
« ____ » _____ 2017 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор

ОсОО «Биовит»

(фармацевтический завод)

А.Ж. Бабаев

«3» *сентября* 2017 г.



АКТ

о реализации научных результатов, полученных в диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича на тему «Научно-технологическое и экспериментальное обоснование технологии получения готовых лекарственных форм фитопрепарата на основе надземных частей *Padus Grayana Maxim*, изучение их фармацевтических и фармакологических свойств» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – технология получения лекарств; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Комиссия в составе:

Председатель – Бабаев А.Ж.

члены комиссии:

Касымалиева Б.М. – директор по качеству,

Саккараев Т.К. – директор по производству,

Молдоташов Б.С. – уполномоченное лицо,

свидетельствует о том, что при разработке Лабораторного регламента получения сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*, Лабораторного регламента технологии производства твердых лекарственных форм фитопрепарата ИММУНАЗ и оценки качества полученного препарата, были реализованы следующие научные результаты, полученные в докторской диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича:

- технология получения сухого экстракта *Padus Grayana Maxim*;
- технология получения твердых лекарственных форм из сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* в виде таблеток, капсул, саше;
- стандартизация сухого экстракта *Padus Grayana Maxim* для установления показателей качества, условий хранения и срока годности;

- стандартизация твердых лекарственных форм из сухого экстракта Padus Grayana Maxim для установления показателей качества, условий хранения и срока годности.

Реализация материалов диссертации Исмаилова И.З. позволила разработать:


- проект опытно-промышленного регламента (ОПР) на производство субстанции (сухого экстракта) Padus Grayana Maxim;
- проект временной фармакопейной статьи (аналитической нормативной документации) на субстанцию (сухой экстракт) Padus Grayana Maxim;
- проектов опытно-промышленных регламентов (ОПР) на производство твердых лекарственных форм из сухого экстракта Padus Grayana Maxim в виде таблеток, капсул, саше;
- проектов временных фармакопейных статей (аналитической нормативной документации) на твердые лекарственные формы из сухого экстракта Padus Grayana Maxim в виде таблеток, капсул, саше.

Внедрение в производство результатов докторской диссертации Исмаилова Исабека Зайлидиновича будет способствовать:

- расширению ассортимента фитопрепаратов с иммуномодулирующим действием на фармацевтическом рынке Кыргызской Республики;
- освоению производства лекарственных средств на основе местного лекарственного растительного сырья;
- развитию отечественной фармацевтической промышленности.

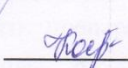
Председатель комиссии:

Генеральный директор ОсОО «Биовит»

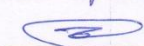
 Бабаев А.Ж.

Члены комиссии:

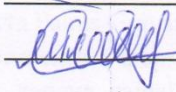
директор по качеству

 Касымалиева Б.М.

директор по производству

 Саккараев Т.К.

уполномоченное лицо

 Молдоташов Б.С.