

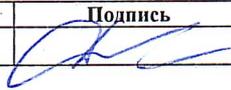
Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология, профиль Химия и технология биологически активных веществ
 Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

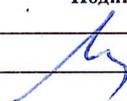
| Тема работы |
|---|
| Реконструкция производства лекарственного препарата «Сульпирид», раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл |

УДК 661.12:615.214

Студент

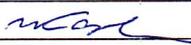
| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------|-------------------------------|---|----------|
| 4ГМ91 | Долгова Светлана Владимировна |  | 31.05.21 |

Руководитель ВКР

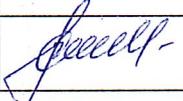
| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|-------------|---------------------------|---|----------|
| доцент | Лесина Ю.М. | К.Х.Н. |  | 03.06.21 |

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|------------|---------------------------|---|----------|
| Доцент | Кашук И.В. | к.т.н., доцент |  | 01.06.21 |

По разделу «Социальная ответственность»

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------------------|---------------|---------------------------|---|----------|
| Старший преподаватель | Скачкова Л.А. | - |  | 02.06.21 |

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

| Руководитель ООП | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|---|----------------|---------------------------|---|----------|
| Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология | Хлебников А.И. | д.х.н., профессор |  | 03.06.21 |

Планируемые результаты обучения
по ООП 18.04.01 «Химическая технология» (магистр)
профиль «Химия и технология биологически активных веществ»

| Код компетенции | Наименование компетенции |
|---|---|
| Общекультурные (универсальные) компетенции | |
| УК(У)-1 | Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий |
| УК(У)-2 | Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла |
| УК(У)-3 | Способен организовать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели |
| УК(У)-4 | Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном(-ых) языке(-ах), для академического и профессионального взаимодействия |
| УК(У)-5 | Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия |
| УК(У)-6 | Способен определить и реализовать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки |
| Общепрофессиональные компетенции | |
| ОПК(У)-1 | Готовность к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности |
| ОПК(У)-2 | Готовность руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия |
| ОПК(У)-3 | Способность к профессиональной эксплуатации современного оборудования и приборов в соответствии с направлением и профилем подготовки |
| ОПК(У)-4 | Готовность к использованию методов математического моделирования материалов и технологических процессов, к теоретическому анализу и экспериментальной проверке теоретических гипотез |
| ОПК(У)-5 | Готовность к защите объектов интеллектуальной собственности и коммерциализации прав на объекты интеллектуальной собственности |
| Профессиональные компетенции выпускников | |
| ПК(У)-1 | Способность организовывать самостоятельную и коллективную научно-исследовательскую работу, разрабатывать планы и программы проведения научных исследований и технических разработок, разрабатывать задания для исполнителей |
| ПК(У)-2 | Готовность к поиску, обработке, анализу, систематизации научно-технической информации по теме исследования, выбору методик, средств решения задачи |
| ПК(У)-3 | Способность использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты |
| ПК(У)-4 | Готовность к решению профессиональных производственных задач - контролю технологического процесса, разработке норм выработки, технологических нормативов на расход материалов, заготовок, топлива и электроэнергии, к выбору оборудования и технологической оснастки |
| ПК(У)-5 | Готовность к совершенствованию технологического процесса - разработке мероприятий по комплексному использованию сырья, по замене дефицитных материалов и изысканию способов утилизации отходов производства, к исследованию причин брака в производстве и разработке предложений по его предупреждению и устранению |
| ПК(У)-6 | Способность к оценке экономической эффективности технологических процессов, оценке инновационно-технологических рисков при внедрении новых технологий |
| ПК(У)-7 | Способность оценивать эффективность новых технологий и внедрять их в производство |
| ДПК(У)-1 | Готовность к разработке учебно-методической документации для реализации образовательных программ, проведения занятий и обучения персонала |

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология, профиль Химия и технология биологически активных веществ
 Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология

 Хлебников А.И.
 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

01.02.21

ЗАДАНИЕ

на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

Студенту:

| Группа | ФИО |
|--------|--------------------------------|
| 4ГМ91 | Долговой Светлане Владимировне |

Тема работы:

Реконструкция производства лекарственного препарата «Сульпирид», раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл

Утверждена приказом директора (дата, номер)

29.01.2021 г. № 29-48/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:

01.06.2021 г.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе

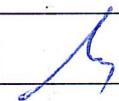
Объектом реконструкции является стадия наполнения и запайки ампул в действующем производстве Сульпирида, раствора для внутримышечного введения 50 мг/мл. Режим работы – периодический, способ наполнения ампул - вакуумный. Плановый выход одной серии составляет 12,4 тыс. уп. (124000 штук ампул). Проект реконструкции предполагает изменение способа наполнения ампул на ипризевой и увеличение объема серии на 33 %.

| | |
|---|---|
| Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов | <ul style="list-style-type: none"> • <i>Общие положения технологии производства инъекционных растворов (теоретическая часть)</i> • <i>Характеристика сырья, материалов, готового продукта</i> • <i>Инженерные расчеты</i> • <i>Технологическая часть</i> • <i>Контроль производства</i> • <i>Заключение</i> |
| Перечень графического материала | ФЮРА 21.20.10.230.005 С3 Аппаратурная схема производства Сульпирида, раствора для внутримышечного введения 50 мг/мл |

| Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы | |
|---|--|
| Раздел | Консультант |
| Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение | Кашук И.В., доцент Отделения социально-гуманитарных наук, к.т.н. |
| Социальная ответственность | Скачкова Л.А., старший преподаватель Отделения общетехнических дисциплин |
| Раздел на иностранном языке | Стрельникова А.Б., доцент Отделения иностранных языков, к.фил.н. |
| Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках: | |
| теоретическая часть | |

| | |
|---|---------------|
| Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику | 01.02.2021 г. |
|---|---------------|

Задание выдал руководитель:

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------|-------------|------------------------|---|------------|
| Доцент | Лесина Ю.А. | к.х.н. |  | 01.02.2021 |

Задание принял к исполнению студент:

| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------|-------------------------------|---|------------|
| 4ГМ91 | Долгова Светлана Владимировна |  | 01.02.2021 |

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ
И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

| | | | |
|---------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Группа | ФИО | | |
| 4ГМ91 | Долгова Светлана Владимировна | | |
| Школа | ИШНПТ | Отделение Школа | НОЦ Н.М.Кижнера |
| Уровень образования | Магистратура | Направление/специальность | 18.04.01 Химическая технология |

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

| | |
|---|--|
| – Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих | Стоимость материальных ресурсов и специального оборудования определены в соответствии с рыночными ценами г. Томска Тарифные ставки исполнителей определены штатным расписанием НИ ТПУ |
| – Нормы и нормативы расходования ресурсов | Норма амортизационных отчислений на специальное оборудование |
| – Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования | Отчисления во внебюджетные фонды 30 % |

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

| | |
|--|--|
| – Анализ конкурентных технических решений (НИ) | Расчет конкурентоспособности SWOT-анализ |
| – Формирование плана и графика разработки и внедрения (НИ) | Структура работ. Определение трудоемкости. Разработка графика проведения исследования |
| – Составление бюджета инженерного проекта (НИ) | Расчет бюджетной стоимости НИ |
| – Оценка ресурсной, финансовой, бюджетной эффективности (НИ) | Интегральный финансовый показатель. Интегральный показатель ресурсоэффективности. Интегральный показатель эффективности. |

Перечень графического материала

| |
|--|
| – Оценка конкурентоспособности ИР |
| – Матрица SWOT |
| – Диаграмма Ганта |
| – Бюджет НИ |
| – Основные показатели эффективности НИ |

| | |
|--|------------|
| Дата выдачи задания для раздела по линейному графику | 01.02.2021 |
|--|------------|

Задание выдал консультант:

| | | | | |
|------------------|-----------------------|------------------------|---|----------|
| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
| Доцент ОСГН ШБИП | Кашук Ирина Вадимовна | К.Т.Н, доцент |  | 08.02.21 |

Задание принял к исполнению студент:

| | | | |
|--------|-------------------------------|---|----------|
| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
| 4ГМ91 | Долгова Светлана Владимировна |  | 08.02.21 |

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

| | |
|--------|--------------------------------|
| Группа | ФИО |
| 4ГМ91 | Долговой Светлане Владимировне |

| | | | |
|---------------------|--------------|-----------------|--------------------------------|
| Школа | ИШНПТ | Отделение (НОЦ) | НОЦ Н.М.Кижнера |
| Уровень образования | Магистратура | Направление | 18.04.01 Химическая технология |

Тема ВКР:

Реконструкция производства Сульпирида раствора для внутримышечного введения 50 мг/мл в ампулах по 2 мл в АО «Органика»

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

| | |
|--|--|
| 1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения | Сульпирид раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл - лекарственный препарат, применяемый при острых и хронических психотических расстройствах. Предлагается оптимизация производства путем замены линии вакуумного наполнения на шприцевое и увеличения объема стандартной серии. |
|--|--|

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

| | |
|--|---|
| <p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</p> <ul style="list-style-type: none"> - специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; - организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. | <ul style="list-style-type: none"> 1. Приказ Минтруда России № 33н от 24 января 2014г 2. ГОСТ 12.1.005-88 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Общие санитарно- гигиенические требования к воздуху рабочей зоны (с Изменением N 1). 3. СанПиН 1.2.3685-21. "Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания" 4.ГОСТ ISO 9612-2016 Акустика. Измерения шума для оценки его воздействия на человека. Метод измерений на рабочих местах. 5. СН 2.2.4/2.1.8.583-96 Инфразвук на рабочих местах, в жилых и общественных помещениях и на территории жилой застройки 6.МУК 4.3.2812-10 Инструментальный контроль и оценка освещения рабочих мест. |
| <p>2. Производственная безопасность:</p> <p>2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов</p> <p>2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия</p> | <ul style="list-style-type: none"> 1. Химический 2. Шум 3. Инфразвук 4. Параметры световой среды 5. Тяжесть трудового процесса |
| <p>3. Экологическая безопасность:</p> | <ul style="list-style-type: none"> 1. Загрязнение вод промышленными стоками, 2. Повышение концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест |
| <p>4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:</p> | <ul style="list-style-type: none"> 1. Возникновение пожара, взрыва; 2. Поражение электрическим током; 3. Попадание кислоты или щелочи на кожу или в глаза; 4. Выделение или образование едких, ядовитых, огне- или взрывоопасных веществ. |

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику 01.02.2021

Задание выдал консультант:

| Должность | ФИО | Ученая степень, звание | Подпись | Дата |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------|---|----------|
| Старший преподаватель | Скачкова Лариса Александровна | - |  | 05.02.21 |

Задание принял к исполнению студент:

| Группа | ФИО | Подпись | Дата |
|--------|-------------------------------|---|----------|
| 4ГМ91 | Долгова Светлана Владимировна |  | 05.02.21 |

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа 254 с., 13 рис., 38 табл., 79 источников, 1 прил.

Ключевые слова: фармацевтическое производство, инъекционные растворы, реконструкция, ампулирование, сульпирид.

Объектом проектирования является действующее производство лекарственного препарата «Сульпирид», раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл.

Цель работы – реконструкция производства лекарственного препарата антипсихотического действия Сульпирид, раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл в ампулах по 2 мл производства АО «Органика».

В процессе проектирования проводились: критический анализ технологического процесса производства инъекционных растворов; характеристика сырья, вспомогательных материалов и готового продукта в производстве раствора сульпирида; инженерные расчеты (материальный, аппаратный, тепловой и энергетический расчеты) реконструируемого производства; корректировка изложения технологического процесса и технологической схемы производства раствора сульпирида; описание контроля производства; анализ конкурентных технических решений и экономических критериев эффективности; проработка правовых и организационных вопросов обеспечения безопасности в производстве растворов для инъекций; разработка аппаратной схемы реконструируемого производства.

В результате проектирования выявлена целесообразность реконструирования линии производства инъекционных растворов и перехода от вакуумного способа наполнения ампул к шприцевому как более совершенному; выбрано необходимое оборудование; предложен вариант оптимизации путем увеличения объема серии раствора на 33 %; для оптимизированной серии рассчитан материальный баланс; проведен уточняющий аппаратный расчет, выявивший соответствие выбранного оборудования требованиям технологического процесса; представлена технологическая и аппаратная схемы реконструируемого производства.

Основные конструктивные, технологические и технико-эксплуатационные характеристики: переход в ампульном цехе АО «Органика» от процессов вакуумного наполнения и запайки оплавлением к комбинированному автоматизированному способу шприцевого наполнения и запайки ампул, реконструкция производственной линии.

Степень внедрения: действующее промышленное производство.

Область применения: производство лекарственных препаратов.

Экономическая эффективность/значимость работы: интеграция прогрессивных технологий (автоматизированных систем полного цикла) при изготовлении отечественных фармпрепаратов, а также усовершенствование материально-технического оснащения фармацевтических компаний, является основой концепции новой стратегии Минпромторга «Фарма 2030».

В будущем планируется: внесение изменений в промышленный регламент с учетом требований обеспечения технологического процесса и выпуска качественной продукции.

Оглавление

| | |
|--|---------------------|
| Введение | 9 |
| 1. Общие положения технологии производства инъекционных растворов (Теоретическая часть) | 11 |
| 1.1 Особенности производства растворов для инъекций | 11 |
| 1.2 Изложение технологического процесса производства сульпирида раствора для внутримышечного введения 50 мг/мл до реконструкции | 20 |
| 2. Характеристика сырья, материалов, готового продукта | 44 |
| 2.1 Характеристики готовой продукции производства | 44 |
| 2.2 Характеристика сырья и вспомогательных материалов | 52 |
| 3. Инженерные расчеты | 60 |
| 3.1 Материальный расчет | 60 |
| 3.2 Аппаратурный расчет | 72 |
| 3.3 Тепловой расчет | 115 |
| 3.4 Энергетический расчет | 131 |
| 4. Технологическая часть | 136 |
| 4.1. Технологическая схема производства | 136 |
| 4.2. Изложение технологического процесса | 138 |
| 5. Контроль производства | 167 |
| 6. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение | 190 |
| 7. Социальная ответственность | 209 |
| Заключение | 231 |
| Список использованных источников | 232 |
| Приложение A Manufacturing Injectable Solutions: General Provisions (Theoretical part) | 242 |
| Графический материал: | |
| ФЮРА 21.20.10.230.005 С3 Аппаратурная схема производства Сульпирида, раствора для внутримышечного введения 50 мг/мл – | на отд. листе |

Введение

Указом Президента РФ № 899 от 7 июля 2011 года утвержден перечень критических технологий Российской Федерации, в котором одно из первых мест занимают биомедицинские и ветеринарные технологии. Также утверждена Федеральная целевая программа «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 — 2021 годы», где особое внимание уделено фармацевтической продукции.

Представителями Минпромторга подготовлена новая стратегия развития фармацевтической промышленности «Фарма 2030». Основная ее концепция заключается в эффективном совершенствовании фармотрасли, в частности выводе российской лекарственной продукции на зарубежные рынки. Новая модель стратегии развития Минпромторга подчеркивает необходимость интеграции передовых автоматизированных систем полного цикла. Запланирована интеграция прогрессивных технологий при изготовлении отечественных фармпрепаратов, а также усовершенствование материально-технического оснащения фармацевтических компаний.

Таким образом, разработки, направленные на совершенствование технологии производства лекарственных препаратов, представляют несомненную практическую значимость. Особенно важное значение они принимают, когда вопрос касается производства инъекционных растворов, к которым предъявляется ряд жестких требований, в том числе стерильность и практически полное отсутствие механических и химических примесей.

Фармацевтическая компания АО «Органика» (г. Новокузнецк) является активным участником программы импортозамещения. Номенклатура растворов для инъекций, производимых в ампульном цехе АО «Органика» в настоящее время составляет 15 наименований, среди которых включенные в Государственный реестр жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Номенклатура постоянно расширяется: так, в течение последних четырех лет было запущено в производство пять новых препаратов, в том числе психотропный.

Критической стадией в производстве инъекционных растворов является стадия наполнения и запайки ампул. В настоящей работе проведен сравнительный анализ современных технологий ампулирования и выявлено преимущество перехода в ампульном цехе АО «Органика» от процессов вакуумного наполнения и запайки оплавлением к комбинированному автоматизированному способу шприцевого наполнения и запайки ампул, то есть полной модернизации производства и запуске новых, принципиально отличающихся по аппаратурному и функциональному исполнению, линий, что подразумевает полную реорганизацию производства, включая запуск в работу «чистых» помещений.

Целью работы является реконструкция производства лекарственного препарата антипсихотического действия Сульпирид, раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл в ампулах по 2 мл, который в настоящее время в РФ производит только АО «Органика».

Основной задачей работы является критический анализ технологического процесса производства раствора сульпирида на стадиях до реконструкции и реконструируемых.

Другой, не менее важной задачей, является выбор оборудования для работы реконструируемых стадий, для чего необходимо проведение соответствующих инженерных расчетов (аппаратурный, тепловой и энергетический расчеты).

Параллельным путем оптимизации производства полагается увеличение объема производимой серии раствора сульпирида на 33 %, что позволит проводить наработку в более короткий срок, что требует проведения материального расчета.

Итоговой задачей является внесение соответствующих изменений в промышленный регламент.

1 Общие положения технологии производства инъекционных растворов (Теоретическая часть)

1.1 Особенности производства растворов для инъекций

Инъекционный путь введения лекарственных веществ имеет ряд существенных преимуществ, в том числе:

- быстрое действие и полная биологическая доступность лекарственного вещества;
- отсутствие большого количества вспомогательных веществ в составе;
- точность и удобство дозирования;
- возможность введения лекарственного вещества больному, находящемуся в бессознательном состоянии;
- отсутствие влияния секретов ЖКТ и ферментов печени, что имеет место при внутреннем употреблении лекарств [1].

Однако, применение парентеральных препаратов имеет ряд особенностей, обуславливающих жесткие требования к производству растворов для инъекций:

- даже незначительные количества посторонних примесей (механических и химических) могут оказать вредное влияние на организм больного;
- нарушение кожного покрова связано с возможным инфицированием патогенными микроорганизмами и введением механических включений.

В связи с этим стерильное производство имеет специфические особенности, которые диктуются требованиями к инъекционным лекарственным формам [2]: производство осуществляется в чистых помещениях классов С и D, в которых строго регламентировано числовое значение твердых частиц и микроорганизмов (пренебрежимо малое в сравнении с неклассифицируемыми помещениями) [3]; гигиене и санитарии производственного персонала уделяется повышенное внимание [4]; контролю качества подлежит 100 % выпускаемого продукта (каждая ампула).

В связи с вышесказанным представляется целесообразным обратить более пристальное внимание на создание условий производства инъекционных растворов [5-8].

Требования к производству стерильной продукции изложены в стандартах GMP или Надлежащей производственной практики [9-11].

Требования к производственным помещениям

Производство инъекционных растворов осуществляют только в специальных «чистых» помещениях, устройство которых должно обеспечивать минимум возможности загрязнения готового продукта производства, т.е. минимум мест скопления пыли, подачу воздуха контролируемой чистоты, поддержание повышенного давления, определенной температуры и влажности.

«Чистым» помещением называется помещение, в котором счетная концентрация аэрозольных частиц и число микроорганизмов в воздухе поддерживается в строго определенных пределах. Важной характеристикой «чистого» помещения является его класс. GMP ВОЗ чистые зоны классифицирует на классы чистоты А, В, С и D (таблица 1.1).

Таблица 1.1 — Максимально допустимое число частиц и микроорганизмов в чистых помещениях [3]

| Класс чистоты | Максимально допустимое число частиц в 1 м ³ | | Максимальное число жизнеспособных микроорганизмов, допускаемое в 1 м ³ воздуха рабочей зоны |
|--|--|--------|--|
| | 0,5-5 мкм | >5 мкм | |
| А (рабочее место с ламинарным потоком воздуха) | 3 500 | Нет | Менее 1 |
| В | 3 500 | Нет | 5 |
| С | 350 000 | 2 000 | 100 |
| Д | 3 500 000 | 20 000 | 500 |

«Чистое» помещение может содержать одну или несколько «чистых» зон. «Чистые» зоны могут создаваться в локальных объемах: ламинарные шкафы, модули, изоляторы, блоки, укрытия и пр.

В «чистых» помещениях подпор воздуха должен быть равен 4 мм рт.ст., температура 23±2°C, относительная влажность 30-40%.

Доступ персонала и поступление исходного сырья, материалов, полупродуктов и оборудования в чистые помещения разрешается только через воздушные шлюзы. Различные операции по подготовке компонентов, приготовлению продукта и наполнению сосудов должны выполняться в отдельных зонах внутри чистого помещения.

Различные двери воздушных шлюзов не должны открываться одновременно. Для предотвращения открывания более чем одной двери необходимы системы блокирования или звуковой сигнализации. Смежные помещения с другими классами чистоты должны иметь разницу в давлении 10-15 Па (норма GMP ЕС). В каждом чистом помещении должна функционировать сигнальная система, предупреждающая о нарушении или прекращении процесса подачи стерильного воздуха.

После завершения работ помещение следует обрабатывать дезинфицирующими средствами и УФ-излучением.

Обеспечение производственных помещений чистым воздухом

Уровень чистоты воздуха, находящегося в помещении, определяет класс чистоты. Для обеспечения производства стерильных растворов обеспыленным стерильным воздухом используют как обычные системы турбулентной вентиляции (очищенный воздух содержит до 1000 частиц в 1 л), так и системы с ламинарным потоком воздуха по всей площади помещения или в определенных рабочих зонах (очищенный воздух содержит до 10 частиц в 1 л).

Помещения с ламинарным потоком – это такие помещения, в которых воздух подается по направлению к рабочей зоне через фильтры, занимающие всю стену или потолок, и удаляется через поверхность, противоположную входу воздуха. В чистых помещениях должен создаваться ламинарный поток, обеспечивающий равномерную скорость движения воздуха: около 0,30 м/с для вертикального и около 0,45 м/с для горизонтального потоков.

Для обеспечения требуемой чистоты воздуха применяют фильтрующие установки, состоящие из фильтров предварительной грубой очистки воздуха, вентилятора и стерилизующего фильтра. Для окончательной очистки воздуха

широкое распространение получили высокоэффективные воздушные фильтры HEPA.

Требования, предъявляемые к персоналу и спецодежде

В чистых производственных помещениях во время работы должно находиться минимальное количество рабочих. К работающим в чистых зонах необходимо предъявлять высокие требования в отношении личной гигиены и чистоты. В чистых помещениях нельзя носить ручные часы, ювелирные изделия, косметику, громко разговаривать и др.

Персонал, входящий в производственное помещение, должен быть одет в технологическую одежду, соответствующую классу чистоты той зоны, в которой он работает, и выполнять свое основное назначение – максимально защищать продукт производства от частиц, выделяемых человеком. Она должна обладать минимальным ворсоотделением, пылеемкостью, пылепроницаемостью, а также воздухопроницаемостью не ниже $300 \text{ м}^3/(\text{м}^2 \cdot \text{с})$, гигроскопичностью не менее 7%, не накапливать электростатического заряда. Этим требованиям удовлетворяют синтетические смесовые ткани. При наличии кондиционного воздуха одежду рекомендуется менять не реже 1 раза в день, а защитную маску каждые 2 часа.

Требования к технологическому процессу

– Не допускается производить различные лекарственные средства одновременно или последовательно в одном и том же помещении, за исключением тех случаев, когда не существует риска перекрестной контаминации.

– На всех стадиях технологического процесса необходимо осуществлять мероприятия, сводящие к минимуму микробную контаминацию.

– Интервалы времени между началом приготовления растворов и их стерилизацией должны быть минимальны и иметь ограничения, установленные в процессе валидации.

- Источники воды, оборудование для обработки воды и обработанную воду необходимо регулярно контролировать на химическую и микробиологическую контаминацию и наличие эндотоксинов.

- Любой газ, контактирующий в ходе технологического процесса с растворами или другой промежуточной продукцией, должен пройти стерилизующую фильтрацию.

- Материалы, которым свойственно образование волокон, не должны применяться в чистых помещениях.

Требования к технологическому оборудованию

Части или поверхности оборудования, соприкасающиеся с продукцией, должны быть изготовлены из материалов, которые не вступают с ней в реакцию, не обладают абсорбционными свойствами и не выделяют какие-либо вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции.

По возможности должны применяться современные автоматические линии ампулирования инъекционных препаратов, которые позволяют практически полностью исключить физический труд человека.

Передача исходного сырья и материалов внутрь и наружу производственных зон должна осуществляться через передаточные устройства (стерилизующий туннель).

Оборудование для технологии продувка-наполнение-герметизация, используемое в производстве продуктов, подлежащих стерилизации на завершающей стадии, должно устанавливаться в окружающей среде, по крайней мере, типа D. Оптимально использовать зону А в классе С.

Требования к контролю качества

Каждое предприятие-производитель должно иметь независимую службу контроля качества и контрольную (испытательную) лабораторию, которая быть отделена от производственных помещений и других лабораторий (микробиологической и т.д.).

Во время технологического процесса производства инъекционных растворов обязательно проводят промежуточный (постадийный) контроль

качества, т.е. после каждой технологической стадии (операции) проводится бракераж ампул, не отвечающих определенным требованиям. Так, после растворения лекарственного вещества, контролируется качественный и количественный состав, рН раствора, плотность и др.; после операции наполнения – проверяется выборочно объем наполнения сосудов и т.п.

Поступившее сырье, материалы, полупродукты, а также изготовленная промежуточная или готовая продукция сразу же после поступления или окончания технологического процесса до принятия решения о возможности их использования должны находиться в карантине. Готовая продукция не допускается к реализации до тех пор, пока ее качество не будет признано удовлетворительным.

Общая схема технологического производства растворов в ампулах приведена на рисунке 1.1 [12].



Рисунок 1.1 Общая схема технологического производства растворов в ампулах [12]

Около 50 лет в ампульном цехе АО «Органика» наполнение растворов для инъекций осуществлялось вакуумным способом [12, 13]. Наличие следующих недостатков:

- невозможность точного дозирования раствора;
- ампулы при наполнении погружаются капиллярами в дозируемый раствор, через него при создании вакуума проходят пузырьки отсасываемого воздуха, и в ампулы попадает только часть раствора, большая часть остается в аппарате и после цикла наполнения сливается из аппарата на перефильтрацию;
- загрязнение раствора механическими частицами и микрофлорой из окружающей среды;
- загрязняются капилляры ампул, в результате чего при запайке образуется «черные» головки от пригара раствора на конце капилляра;
- после наполнения до проведения операции запайки ампул проходит значительный, по сравнению со шприцевым методом наполнения, интервал времени (более 3 мин), отрицательно сказывающийся на чистоте раствора и требующий применения специальных устройств для заполнения капилляра инертным газом

обусловило необходимость перехода на шприцевой способ наполнения ампул.

Этот способ имеет следующие преимущества:

- проведение операций наполнения и запайки в одном автомате;
- точное дозирование раствора ($\pm 2\%$);
- небольшой промежуток времени наполнением и запайкой (5-10 с), что позволяет эффективно использовать наполнение их свободного объема инертным газом, значительно удлиняющим срок годности препарата;
- в ампулу вводится только необходимое количество раствора, при этом капилляр ампулы не смачивается раствором, остается чистым, благодаря чему улучшаются условия запайки ампул, особенно это важно для густых и вязких растворов;

- дополнительная фильтрация раствора непосредственно в момент наполнения («полицейские» фильтры тонкой очистки).

К недостаткам можно отнести более сложное аппаратное оформление и более жесткие требования к размерам и форме капилляров ампул [1, 14].

Внедрение линии шприцевого наполнения ампул влечет за собой реконструкцию всего цеха: от участков водо- и воздухоподготовки до маркировки и упаковки ампул.

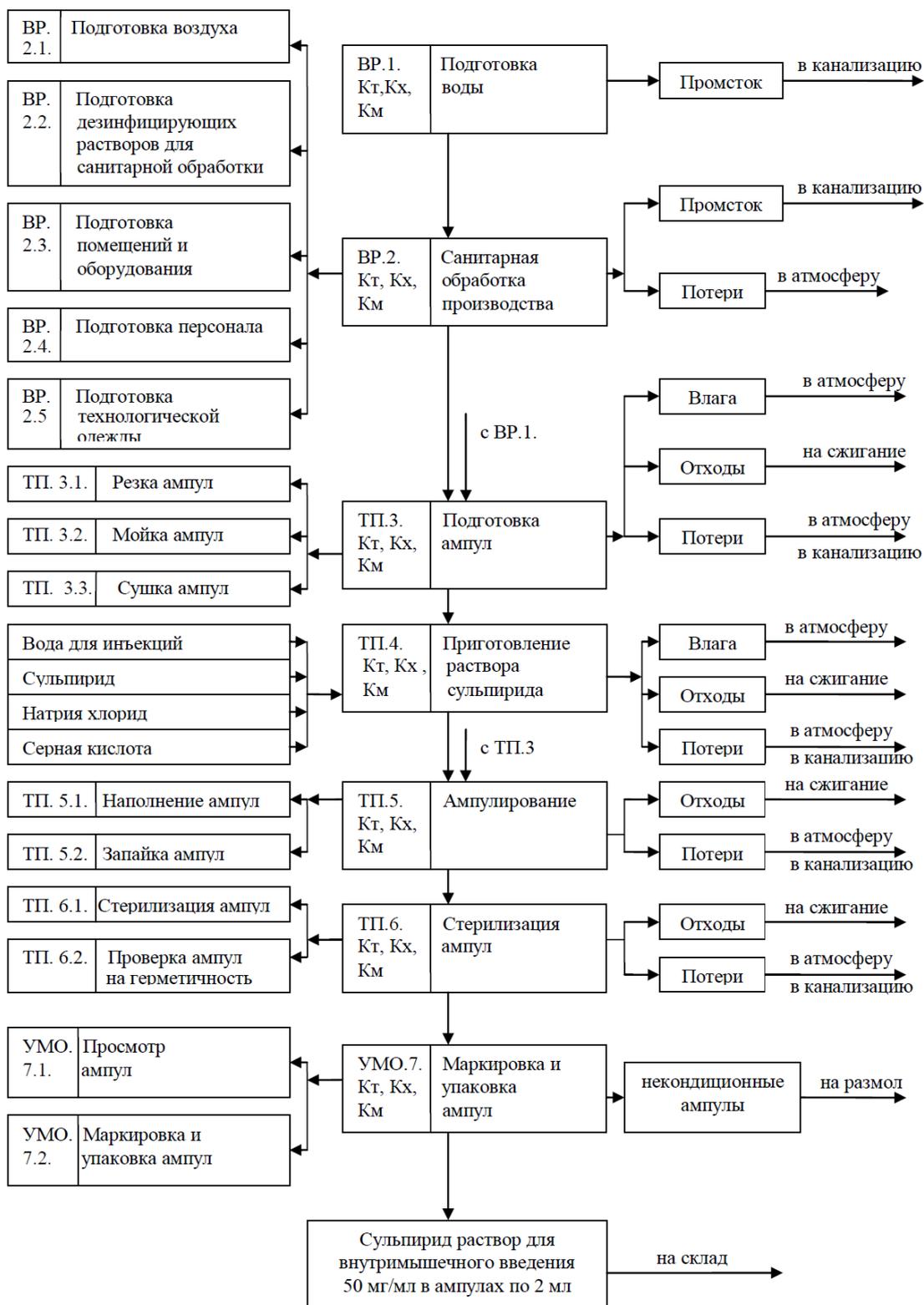
Так, ключевыми моментами реконструкции полагаются:

- монтаж и запуск современных чистых помещений классов D, C и зоны А в классе С;
- отказ от спаренных ампул, применяемых при вакуумном наполнении, упразднил необходимость в стадии резки ампул;
- отсутствие загрязнения при наполнении позволило установить на стадии приготовления реакторы большего объема. Причем, новое оборудование оснащено более совершенной системой контроля и автоматизации процесса: например, набор воды для инъекций контролируется по тензовесам, установленным в ножках реактора, а не по водосчетчику. В исполнении участвуют новые высококачественные материалы: нержавеющая сталь вместо эмалированного чугуна и т.п.;
- установка новых автоклавов для стерилизации и внедрение автоматического просмотра ампул позволило отказаться от проверки ампул на герметичность методом окрашивания; также введена стерилизация спецодежды импульсным автоклавированием;
- контроль качества на механические включения проводится оптическим методом, а не при помощи визуального просмотра;
- упаковка и маркировка осуществляется по системе «честный знак»;

а также многие другие усовершенствования технологического процесса.

В настоящей работе проведен анализ производства сульпирида раствора для внутримышечного введения 50 мг/мл в ампулах по 2 мл на линиях вакуумного и шприцевого наполнения инъекционных растворов.

Ниже описано производство раствора сульфарида на схеме вакуумного наполнения согласно [15].



1.2 Изложение технологического процесса производства сульпирида раствора для внутримышечного введения 50 мг/мл до реконструкции

Стадия ВР-1. Подготовка воды

В производстве раствора сульпирида 50 мг/мл используется вода обессоленная, вода для инъекций и вода очищенная. Технологический процесс получения воды обессоленной проводят поэтапно:

- осветление питьевой воды в механическом фильтре;
- обессоливание воды в водород-катионитном фильтре и ОН-анионитном фильтре.

Воду для инъекций получают путем испарения воды обессоленной в выпарной колонне с последующей конденсацией пара в теплообменнике.

Образующийся конденсат из первичного пара соответствует по качеству воде очищенной.

В процессе реконструкции реализован принципиально иной, более совершенный способ водоподготовки, а именно: механическая очистка, умягчение, очистка с применением обратного осмоса и четырехкратная дистилляция.

Качество воды очищенной и для инъекций соответствует требованиям [16, 17].

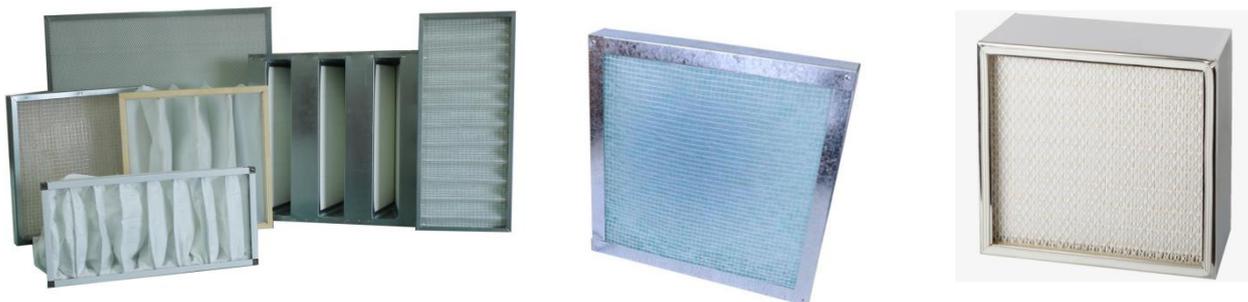
Стадия ВР-2. Санитарная подготовка производства

Помещения мойки ампул, приготовления и фильтрации раствора и запайки относятся классу D (Р 8; (100000)), помещения наполнения ампул — к классу С (Р 7; (10000)), что соответствует требованиям [3].

ВР 2.1 Подготовка вентиляционного воздуха

Вентиляционный воздух для производственных помещений класса чистоты С и D проходит двухступенчатую очистку. На первой ступени устанавливают ячейковые фильтры типа ФЯЛ, ФЯП. На второй ступени устанавливают ячейковые фильтры типа ФЯЛ, ЛАЙК, комбинированные типа 4Ф или типа НЕРА (для класса С).

Внешний вид фильтров показан на рисунке 1.2.



карманные, ячейковые плоские

ФЯП

HEPA

Рисунок 1.2 Внешний вид фильтров [11]

Систему вентиляции подвергают периодической обработке. Во время периодической обработки проводят очистку или замену фильтров.

Контроль качества очистки системы воздухоподготовки осуществляет мастер каждый раз после очистки, микробиологическую контаминацию воздуха контролирует микробиологическая лаборатория ОКК периодически.

ВР 2.2 Подготовка дезинфицирующих растворов

Дезинфицирующие растворы готовят из дезинфицирующих средств, разрешенных к применению в фармацевтической промышленности. Приготовление дезинфицирующих растворов осуществляют в соответствии с СОП ОЗИ-С-005- «Порядок приготовления дезинфицирующих средств» согласно рецепту.

ВР 2.3 Подготовка помещений

Подготовку помещений подразделяют на ежедневную и генеральную.

Ежедневную подготовку проводят каждый день перед началом или в конце рабочей смены. Генеральную уборку проводят после ремонта или простоя помещения, при переходе с одной номенклатуры на другую, при получении неудовлетворительных анализов микробиологического контроля и не реже 1 раза в месяц при постоянной работе.

Контроль качества очистки помещения осуществляет мастер каждый раз после очистки и микробиологическая лаборатория ОКК периодически (к.т. ВР 2.3-1).

BP 2.4 Подготовка технологического оборудования

Подготовку технологического оборудования подразделяют на ежедневную и генеральную. Ежедневно проводят промывку внутренних поверхностей, соприкасающихся с раствором лекарственного средства, в системе приготовления, фильтрации и наполнения водой для инъекций и пропарку острым паром в течение (20 - 30) минут. Наружные поверхности оборудования, не соприкасающиеся с раствором, протирают 0,05 % раствором моющего средства с добавлением дезинфицирующего средства, температура моющего и дезинфицирующего раствора (40 — 50) °С.

При генеральной очистке проводят механическую очистку и промывку оборудования. Технологическое оборудование разбирают, съемные части очищают с помощью специальных приспособлений (шомпола, губки, салфетки), промывают в растворе моющего средства (массовая доля 0,05 %) при температуре (50 - 60) °С и ополаскивают водой питьевой или очищенной.

После механической очистки оборудования системы приготовления, фильтрации и наполнения его промывают 1 % раствором перекиси водорода, а затем водой для инъекций до отсутствия восстанавливающих веществ в промывной воде (к.т. BP 2.4-1).

Контроль качества очистки оборудования осуществляет химик цеховой лаборатории каждый раз после очистки и микробиологическая лаборатория ОКК периодически (к.т. BP 2.4-2). При переходе производства с одного препарата на другой проводят генеральную очистку оборудования до отсутствия предыдущего препарата (к.т. BP 2.4-3).

BP 2.5 Подготовка персонала

Для работы в помещениях класса чистоты С и D весь персонал проходит специальную подготовку. При работе выполняет правила поведения в чистых помещениях [4, 8]. Контроль правильности подготовки персонала к работе осуществляет мастер ежемесячно. Контроль микробной контаминации рук и одежды осуществляет микробиологическая лаборатория ОКК периодически (к.т. BP 2.5-1).

ВР 2.6 Подготовка технологической одежды

Технологическую одежду для помещений класса D готовят не реже 1 раза в (5 - 6) дней, а для помещений класса С ежедневно. Одежду очищают от загрязнений путем стирки, сушат в сушильном шкафу, проглаживают утюгом и упаковывают в индивидуальные пакеты для предотвращения контаминации.

Контроль качества подготовки технологической одежды осуществляет мастер ежедневно и микробиологическая лаборатория периодически (к.т. ВР 2.6-1).

ТП-3.1 Резка ампул

Используют спаренные ампулы вместимостью 2 мл с одним и тем же диаметром корпуса.

Резку ампул осуществляют вручную с помощью шлифовального бруска на столе для резки.

Кассеты перед набором в них нарезанных ампул ополаскивают в емкости под струей воды (обессоленной) с температурой (55 - 60) °С.

Из коробки берут в левую руку (5 - 6) штук ампул, выбирают из них битые ампулы и имеющие неотмываемые загрязнения (масляный пригар, натир). С помощью линейки измеряют длину оставшихся в руке спаренных ампул. Регулируют, измеряя линейкой, расстояние между упором и гранью шлифовального бруска, равное 1/2 длины ампулы: для ампул на 2 мл - (70-71) мм.

Ампулы, подносят донышком к упору станка. Поворотом ампул вокруг оси по грани шлифовального бруска наносят на поверхность капилляров риски. Спаренные ампулы легким нажимом по месту риски отделяют друг от друга и укладывают в ячейки кассеты капиллярами вниз.

В процессе резки периодически смачивают шлифовальный брусок во избежание попадания стеклянной пыли в ампулы.

Контроль за процессом резки осуществляет: резчик, мастер и контролер ОКК (к.т. ТП 3.1-1). Нарезанные ампулы должны иметь ровный, без зазубрин и трещин срез и быть одинаковой длины.

Вначале процесса резки ампул и после обеденного перерыва и периодически по указанию мастера формируют по 6 штук контрольных кассет. В кассеты с нарезанными ампулами вкладывают в центр и по краям 5 штук «меченых» ампул, предварительно подготовленных в лаборатории цеха. Кассеты с «мечеными» ампулами используют для контроля качества внутренней мойки ампул.

Кассеты с нарезанными ампулами передают на стадию мойки, освободившиеся на наполнении кассеты возвращают в помещение мойки, а затем в помещение резки, моют обессоленной водой и используют вновь для набора нарезанных ампул.

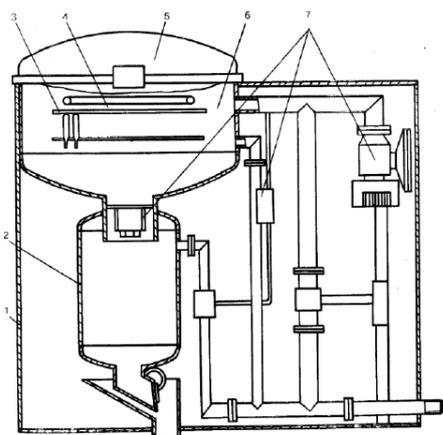
Выход ампул на стадии составляет 96,8 % от загруженных.

Резка спаренных ампул вручную трудоемка, малопродуктивна и экономически невыгодна [18, 19].

ТП-3.2 Мойка ампул

Мойку ампул (наружную и внутреннюю) осуществляют в полуавтоматах наружной и внутренней мойки АП-2М (рисунок 1.3) обессоленной водой с температурой (55 - 60) °С с последующим ополаскиванием водой для инъекций. Глубина разрежения в системе по показанию вакуумметра на общей магистрали

должна быть не менее 0,8 кгс/см².



Принцип действия. Кассету с ампулами, набранными капиллярами вниз, устанавливают в рабочую емкость (6) полуавтомата и закрывают крышкой (5). Через душирующее устройство (4) в емкость (6) подается струя моющей жидкости, которая заставляет кассеты с ампулами вращаться.

Рисунок 1.3 Полуавтомат наружной и внутренней мойки АП-2М [12, 20]

Описание конструкции. В корпусе (1) полуавтомата смонтирована рабочая емкость (6) с крышкой (5), система клапанов (7) и трубопроводов для подачи моющей жидкости и сжатого воздуха. В рабочей емкости (6) установлено душирующее устройство (4). Процесс мойки автоматический.

Обессоленная вода перед подачей в пролуавтоматы внутренней мойки дополнительно фильтруется через предфильтр и фильтр тонкой очистки, вода для инъекций — через предфильтр и фильтр тонкой очистки.

Перед началом процесса систему мойки ампул промывают до положительного результата анализа воды обессоленной и воды для инъекций на механические включения, прозрачность и цветность.

Процесс наружной мойки осуществляется в автоматическом режиме по двум заданным параметрам: времени душирования ампул и глубине разрежения в рабочей емкости. Время душирования составляет (30 - 45) секунд, глубина разрежения - (0,5 - 0,6) кгс/см².

По истечении заданного времени подача воды прекращается, в рабочей емкости создается разрежение и происходит отсос воды из капилляров. Отработанная вода из рабочей емкости самотеком сливается в канализацию промышленных стоков.

Процесс внутренней мойки ампул осуществляется в автоматическом режиме по двум заданным параметрам: уровню воды в рабочей емкости (112 мм), от верхнего фланца до «зеркала» воды и глубине разрежения. Глубина разрежения в рабочей емкости должна быть (0,5 - 0,7) кгс/см².

Программа внутренней мойки ампул состоит из четырех циклов по 10 гидроударов в каждом. В первых трех циклах ампулы моются обессоленной водой, в четвертом — водой для инъекций. В каждом цикле происходит смена воды. Первые три цикла заканчиваются одним отсосом, четвертый - тройным отсосом воды из капилляров ампул.

Кассету с чистыми ампулами вынимают из рабочей емкости полуавтомата внутренней мойки и визуально проверяют чистоту поверхности ампул и отсутствие красителя на «меченых» ампулах (к.т. ТП 3.2-5).

Из кассеты отбирают среднюю пробу ампул (10-15 штук из разных мест) и визуально на фоне освещенного черно-белого экрана проверяют чистоту поверхности ампул. На ампулах не должно быть потеков, наличия механических включений. На «меченых» ампулах не должно быть следов

красителя.

Кассеты с чистыми ампулами устанавливают в камеру шкафа-стерилизатора.

Вакуумный способ мойки неэффективен, так как его производительность не высока, поскольку вакуум создается и гасится недостаточно резко и не образуются турбулентные потоки воды, способные к наиболее эффективной очистке ампул [1, 12]. В связи с этим при реконструкции производства было принято решение внедрить шприцевой способ мойки для повышения производительности и эффективности комбинированный с ультразвуковым. В настоящее время такая комбинация соответствует наиболее совершенному способу мойки ампул. Положительными моментами ультразвуковой мойки являются то, что под действием УЗ-поля разрушаются ампулы, имеющие микротрещины, что позволяет своевременно их отбраковывать, а также бактерицидный эффект ультразвука. Шприцевой способ обеспечивает высокое качество отмывки за счет использования многократной промывки водой для инъекций.

ТП-3.3 Сушка ампул

Сушка ампул [21, 22] осуществляется в шкафу-стерилизаторе при температуре (120-140) °С в течение (30-45) минут (к.т. ТП 3.3- 1). Кассеты с сухими ампулами выгружают из камеры сушильного шкафа и помещают на стеллаж для самоохладения.

На реконструируемой схеме предусмотрен способ сушки, при котором обеспечивается поступление ампул непосредственно из машины мойки в тоннель сушки и стерилизации ампул. Тоннель разделен на три зоны: предварительного нагрева (68 °С), стерилизации (288 °С) и охлаждения (23 °С). В тоннеле поддерживается ламинарный поток воздуха высокой степени очистки. Такой способ позволяет полностью исключить возможность микробной контаминации, чего невозможно было достигнуть при самоохладении на воздухе в передаточных окнах.

На стадии ТП-2 получают чистые и сухие ампулы вместимостью 2 мл в

количестве 96,6 % от загруженных.

ТП-4 Приготовление раствора сульфарида

Технологический процесс получения раствора сульфарида [23] 50 мг/мл состоит из нескольких этапов:

- приготовление 0,2 М (0,98 %) раствора серной кислоты;
- растворение сульфарида;
- доведение рН и количественного содержания сульфарида в растворе до регламентируемых значений;
- фильтрация приготовленного раствора.

Приготовление осуществляется в емкостном реакторе с мешалкой, оснащенный рубашкой для обеспечения необходимой температуры процесса. Процесс ведется периодически [24].

Основные элементы типового реактора приведены на рисунке 1.4.



Рисунок 1.4 Основные элементы емкостного реактора [24]

4.1 Приготовление 0,2 М (0,98 %) раствора серной кислоты

Воду для инъекций со стадии водоподготовки перед загрузкой в емкостной реактор анализируют по показателям: описание (цветность, прозрачность), рН, хлориды, микробиологическая чистота (к.т. ТП 4.1-1).

Воду для инъекций принимают из сборника самотеком по счетчику в реактор. Пуском воды в рубашку реактора (в зимнее время) или рассола (в летнее время) охлаждают при перемешивании воду для инъекций до температуры (20-22) °С (к.т. ТП 4.1-2).

Надевают противогаз и резиновые перчатки и отмеривают из бутылки с помощью мерного цилиндра серную кислоту реактивную. Серную кислоту приливают вручную через люк емкостного реактора в воду для инъекций.

Дают выдержку при перемешивании в течение (15-20) минут. По окончании выдержки отбирают через люк реактора пробу приготовленного раствора и сдают в цеховую лабораторию на анализ по показателю количественное определение серной кислоты в растворе (к.т. ТП 4.1-3). При удовлетворительном результате анализа, приготовленный раствор охлаждают (технической водой или рассолом) до температуры (20-22) °С (к.т. ТП 4.1-4). В чистую эмалированную емкость, через нижний спуск реактора, сливают (3-5) литра приготовленного раствора серной кислоты.

Слитый раствор серной кислоты используют для доведения рН приготовленного раствора сульпирида до значения рН (4,0-5,5).

4.2 Приготовление раствора сульпирида 50 мг/мл

В приготовленный раствор серной кислоты в емкостной реактор через люк загружают:

- субстанцию сульпирида;
- натрия хлорида.

При перемешивании дают выдержку в течение (1-2) часов. По окончании выдержки отбирают пробу приготовленного раствора через люк реактора и сдают в цеховую лабораторию для определения значения рН. Значение рН должно быть в интервале (7,0-7,5) (к.т. 4.2-1). Для полного растворения

субстанции и доведения рН приготовленного раствора до значения (4,0-5,5) порционно приливают через люк реактора 0,98 % раствор серной кислоты.

При удовлетворительном результате анализа по счетчику в реактор загружают воду для инъекций для доведения концентрации раствора сульпирида.

По окончании выдержки отбирают пробу с помощью пробоотборника через люк реактора в цеховую лабораторию на анализ (к.т. ТП 4.2-4). Раствор сульпирида должен удовлетворять следующим требованиям: количественное определение сульпирида должно быть в пределах (0,0475 - 0,0525) г/мл, рН от 4,0 до 5,5.

При удовлетворительном результате анализа приготовленный раствор сульпирида давлением сжатого воздуха из емкостного реактора через фильтры тонкой очистки ЭПМ.К первой ступени (диаметр пор 45 мкм) и второй ступени (диаметр пор 20 мкм) передают в мерник очищенного раствора. Уровень раствора в мернике контролируют по мерному стеклу.

Выход на стадии составляет 97,6 % считая на субстанцию.

Хотя в процесс приготовления раствора сульпирида не будет внесено существенных изменений, реконструкция позволит внести следующие значимые усовершенствования:

- установка реакторов большего объема, изготовленных из высококачественной нержавеющей стали;*
- контроль набора воды для инъекций по тензовесам, установленным в ножках реактора, а не по водосчетчику, что обеспечивает высокую точность;*
- минимизация участия оператора (и соответственно, возможности ошибки исполнителя) в процессе приготовления; полная автоматизация процесса, контроль параметров в онлайн режиме и их фиксация на диаграмме; современная система КИПиА, реагирующая на любые отклонения в процессе.*

ТП 5.1 Наполнение ампул

В технологическом процессе ампулирования применяют три известных способа наполнения ампул: вакуумный, шприцевой и параконденсационный [1, 12].

***Вакуумный способ** нашел широкое распространение в отечественной промышленности и применяется до реконструкции на АО «Органика».*

Вакуумный способ наполнения заключается в том, что ампулы в кассетах помещают в герметичный аппарат, в емкость которого заливают раствор, подлежащий наполнению, и создают вакуум; при этом воздух из ампул отсасывается, и после сброса вакуума раствор заполняет ампулы.

При вакуумном способе дозирование раствора в ампулы производится с помощью изменения глубины разрежения, то есть фактически регулируется объем, подлежащий заполнению, при этом сама ампула является дозирующей емкостью.

Невозможность точного дозирования (точность $\pm 10-15\%$) раствора является основным недостатком вакуумного способа наполнения. К недостаткам, присущим этому способу, можно отнести также то, что ампулы при наполнении погружаются капиллярами в дозируемый раствор, через него при создании вакуума проходят пузырьки отсасываемого воздуха, и в ампулы попадает только часть раствора, большая часть которого остается в аппарате и после цикла наполнения сливается из аппарата на перефльтрацию; все это приводит к дополнительному загрязнению и неэкономному расходу раствора. Кроме того, при наполнении загрязняются капилляры ампул, в результате чего при запайке образуются нежелательные «черные» головки от пригара раствора на конце капилляра. Недостатком вакуумного способа наполнения является также и то, что после наполнения до проведения операции запайки ампул проходит значительный, по сравнению со шприцевым методом наполнения, интервал времени, что создает дополнительные условия для загрязнения раствора в ампулах механическими частицами и микрофлорой из окружающей среды. К преимуществам

вакуумного способа наполнения ампул, кроме высокой производительности, можно отнести нетребовательность этого процесса к размерам и форме капилляров наполняемых ампул. На рисунке 1.5 приведена схема аппарата

наполнения АП-4М2.

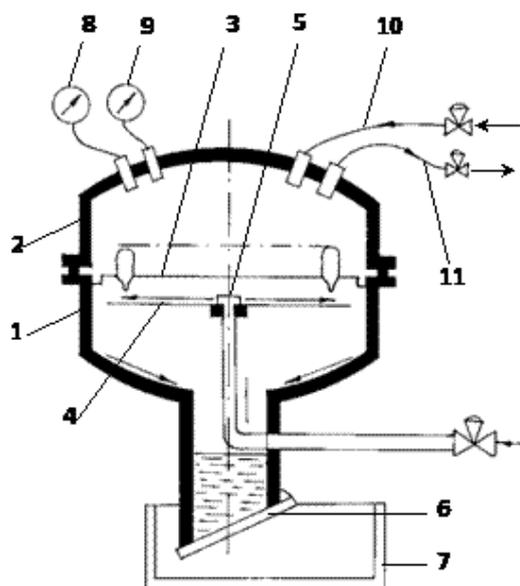


Рисунок 1.5 Схема аппарата для наполнения ампул (модель АП-4М2):

1 – корпус; 2 – крышка; 3 – кассета с ампулами; 4 – ложное дно; 5 – патрубок подачи раствора; 6 – клапан нижнего спуска; 7 – емкость для слива раствора из аппарата; 8 – контактный вакуумманометр (наполнение аппарата); 9 – контактный вакуумманометр (дозирование раствора при наполнении ампул); 10 – трубопровод подачи раствора; 11 – вакуумпровод [12, 20]

Шприцевой способ (внедряется на реконструируемой схеме) наполнения ампул имеет более сложное аппаратное оформление, чем вакуумный и более жесткие требования к размерам и форме капилляров ампул, но благодаря ряду преимуществ он является более предпочтительным для применения в технологии ампулирования. К существенным преимуществам шприцевого способа наполнения следует также отнести возможность точного дозирования раствора ($\pm 2\%$) и небольшой промежуток времени наполнением и запайкой (5-10 с), что позволяет эффективно использовать наполнение их свободного объема инертным газом, значительно удлиняющим срок годности препарата и его стабильность. При наполнении в ампулу вводится только необходимое количество раствора, при этом капилляр ампулы не смачивается раствором, остается чистым, благодаря чему улучшаются условия запайки.

Недостатком метода является малая производительность, которая составляет до 10 тыс. ампул в час. На рисунке 1.6 приведена схема шприцевого метода наполнения [1, 12].

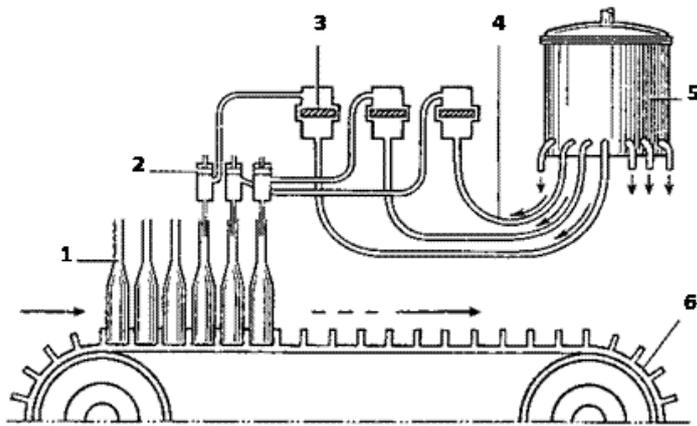


Рисунок 1.6 Шприцевой метод наполнения ампул:

- 1 – ампулы;
- 2 – поршневой дозатор;
- 3 – фильтр; 4 – шланг;
- 5 – емкость с раствором для заполнения ампул;
- 6 – транспортер

Технологический процесс наполнения ампул вакуумным способом

Включают в работу насос для передачи раствора из сборника для сливов через фильтр тонкой очистки (диаметр пор 20 мкм) в мерник. Продолжая периодически включать полуавтомат наполнения в работу, очищают раствор сульпирида от механических включений путем многократного вращения через систему фильтрации в течение (10-15) минут, затем отбирают пробу раствора из рабочей емкости полуавтомата наполнения в цеховую лабораторию для определения качества раствора по показателям: описание; количественное определение сульпирида; рН; прозрачность; цветность раствора (к.т. ТП 5.1-1); контролер межоперационного контроля ОКК отбирает пробу на механические включения (к.т. ТП 5.1-2). При удовлетворительном результате анализа начинают процесс наполнения ампул.

Кассету устанавливают в рабочую емкость полуавтомата наполнения. В рабочую емкость полуавтомата наполнения самотеком поступает раствор сульпирида из мерника до уровня, заданного датчиком (153 мм от верхнего фланца до поверхности раствора).

При достижении заданного уровня подача раствора прекращается, в рабочей емкости создается разрежение (0,70-0,80) кгс/см², при достижении которого закрывается клапан на вакуумной линии и открывается клапан на воздушной линии.

Процесс наполнения ампул раствором сульпирида идет в автоматическом режиме.

Остаток раствора после наполнения ампул самотеком сливается из рабочей

емкости полуавтомата наполнения в сборник, а затем насосом через фильтр тонкой очистки передаются в мерник очищенного раствора.

Кассету с наполненными ампулами накрывают крышкой, переворачивают ампулы капиллярами вверх и устанавливают крышку в рабочую емкость полуавтомата для отсоса остатков раствора из капилляров.

Удаление раствора из капилляров ампул осуществляют в автоматическом режиме при разрежении в рабочей емкости (0,6-0,7) кгс/см².

Проверяют объем заполнения ампул (для ампул на 2 мл — 2,15 мл) (к.т. ТП 5.1-3).

Выход после наполнения: 99,8 % от загруженных ампул; 88,0 % от загруженного раствора.

5.2.1 Приготовление подкисленной воды для инъекций на ополаскивание капилляров ампул (душирование) в процессе запайки

Подкисленную воду со значением рН (4,3 - 4,5) готовят из воды инъекций и 0,98 % раствора серной кислоты. Раствор серной кислоты 0,98 % готовит химик цеховой лаборатории. Принимают из выпарной колонны в свободный сборник воду для инъекций, контроль уровня воды по мерному стеклу. Приливают вручную через люк сборника приготовленный 0,98 % раствор серной кислоты.

Открывают подачу сжатого воздуха и проводят перемешивание барботированием через нижний спуск в течение 30 минут. Значение рН должно быть в интервале от 4,3 до 4,5 (к.т. ТП 5.2.1-1). Подкисленную воду для инъекций в сборнике ВСб-24 нагревают до температуры (90 - 100) °С (к.т. ТП 5.2.1-2) и подают через титановые фильтры в два душирующих устройства. Душирование подкисленной водой проводится для избежания возникновения пригара.

ТП 5.2-2. Запайка ампул

На сегодняшний день известно два основных способа запайки ампул с использованием газовых горелок: оплавлением кончиков капилляров, когда у непрерывно вращающейся ампулы нагревают кончик капилляра, и стекло,

размягчаясь само заплавляет отверстие капилляра; оттяжкой капилляров, когда у капилляра ампулы отпаивают с оттяжкой часть капилляра и в процессе отпайки запаивают ампулу. [1, 12, 20]

При вакуумном наполнении, когда капилляр ампулы тонкий и хрупкий, наиболее приемлемой технологией являлся способ запайки оплавлением. При использовании шприцевой технологии наполнения, когда применяют раструбленные широкогорлые ампулы, используют способ оттяжки части капилляра.

Способ запайки ампул оплавлением имеет недостатки. В результате оплавления конца капилляра запайка ампул сопровождается наплывом стекла. При значительном наплыве из-за возникающих в стекле напряжений, вызываемых различием скорости остывания стекла, в месте запайки могут образоваться трещины, которые приводят к разгерметизации ампулы. При тонком капилляре запайка сопровождается образованием крючка на конце капилляра, что считается браком. При капилляре большого диаметра оплавка не происходит в полной мере, так как имеет капиллярное отверстие в месте запайки. Способ требует, чтобы ампулы были строго одной длины. При разбросе длины ампул больше ± 1 мм качество запайки резко ухудшается, и брак по запайке может быть значителен. При запайке ампул, наполненных раствором, образующим пригар – «черные головки», капилляры перед запайкой подвергают промывке.

В настоящее время, благодаря применению шприцевой технологии наполнения, запайку выполняют способом оттяжки части капилляра ампул. В хорошо организованном производстве брак при использовании этого способа не превышает 1 %.

Запайка с оттяжкой обеспечивает красивый внешний вид ампулы и высокое качество благодаря одинаковой толщине стенки запаянной части и стенки капилляра.

Аппарат для запайки ампул типа АП-6М

На автомате системы Резетина (рисунок 1.7) ампулы запаивают способом оплавления свободного конца капилляра. Из питателя ампулы поступают в ячейки верхней ветви проходящего под ним непрерывного транспортера. При необходимости в это время капилляры обрызгиваются водой для инъекций (или подкисленной) из распылительной форсунки. Затем ампулы проходят участок подогрева и сушки капилляра и переводятся на нижнюю ветвь, которая перемещает ампулы над запаечной газовой горелкой.

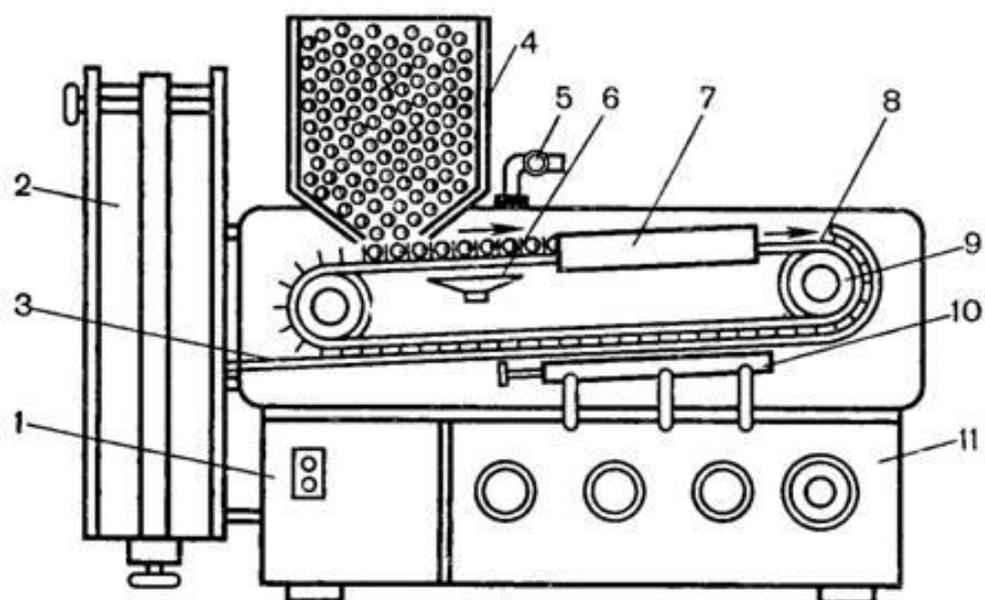


Рисунок 1.7 Машина для запайки ампул (модель АП-6М):
1 – корпус; 2 – укладчик ампул в кассеты; 3 – направляющая; 4 – бункер;
5 – ороситель; 6 – ванна; 7 – щиток; 8 – транспортерная лента; 9 – шкивы;
10 – горелка; 11 – панель управления [22]

При движении в ячейках от трения по неподвижной опоре ампулы приходят во вращение, а конец капилляра, находящийся в пламени горелки, заплывает. Сбор запаянных ампул производится в кассету, находящуюся слева от машины. По мере заполнения ампулами кассеты постепенно опускаются вниз, освобождая место для установки пустой кассеты, чем достигается непрерывная работа машины.

Технологический процесс запайки ампул

Принимают из помещения наполнения через передаточное окно ампулы вместимостью 2 мл с раствором сульпирида в крышках от кассет. Крышку от кассеты с наполненными ампулами устанавливают в бункер машины для

запайки.

Кассету для набора запаянных ампул устанавливают на опоры укладчика и поворотом рукоятки регулируют ее положение таким образом, чтобы нижняя стенка кассеты являлась продолжением направляющей машины. Включают машину для запайки в работу. При движении транспортной ленты машины ампулы из бункера попадают в гнезда и перемещаются с верхней ветви на нижнюю, при этом ополаскиваются капилляры ампул струей подкисленной воды для инъекции из душирующего устройства:

- № 1 - при выходе ампул из бункера машины и укладке их в гнезда верхней ветви транспортной ленты;

- № 2 - при перемещении ампул с верхней ветви на нижнюю до попадания их на направляющую планку. Во избежание образования пригара на капиллярах ампул в процессе запайки проводят их душирование водой для инъекций, подкисленной раствором 0,98 % серной кислоты до рН (4,3-4,5).

Подкисленную воду для инъекций для душирования ампул подают из двух душирующих устройств по пути их движения в машине для запайки с верхней ветви транспортера на нижнюю.

В процессе запайки внешним осмотром проверяют качество запаянных ампул: головки капилляров должны быть круглыми, не иметь вздутий и крючков.

Запаянные ампулы поступают через окно приемника в кассету и организованно укладываются в ней. После заполнения ампулами кассеты, закрывают ее боковую стенку и поворотом рукоятки перемещают наполненную кассету вниз по направляющим. На опоры укладчика устанавливают следующую свободную кассету и продолжают набор запаянных ампул.

В процессе запайки следят за давлением газа по показанию напоромера, при его понижении ниже 1,5 кПа производят замену баллона с газом. Из первых (3-4) кассет химик цеха отбирает пробу ампул для контроля объема заполнения, количественного содержания, рН (к.т. ТП 5.2.2-2).

Выход запаянных ампул сульфарида вместимостью 2 мл от одной серии

приготовления составляет 98,5 % от загруженных на запайку.

ТП-6 Стерилизация

Стерилизацию [1, 12, 20, 22] раствора сульпирида в ампулах осуществляют в камере автоклава насыщенным паром при избыточном давлении $(1,1 \pm 0,2)$ кгс/см² и температуре (121 ± 1) °С. Герметичность запаянных ампул проверяют в камере автоклава с помощью контрольной жидкости. Процесс стерилизации и проверки герметичности запаянных ампул происходит в автоматическом режиме.

Перед началом процесса стерилизации готовят контрольную жидкость (раствор метиленового синего или кислотного красного). Принимают с помощью вакуума из эмалированной емкости через пробоотборник на материальной линии раствор метиленового синего или кислотного красного в сборник. Принимают самотеком в сборник воду с температурой $(60 - 65)$ °С, контролируя уровень по мерному стеклу сборника. Отбирают пробу контрольной жидкости через пробоотборник сборника, наполняют стеклянную пробирку и сравнивают интенсивность окраски контрольной жидкости с эталоном, приготовленным в лаборатории цеха.

ТП-6.1 Стерилизация раствора сульпирида в ампулах

Кассеты с запаянными ампулами вынимают из передаточного шкафа и устанавливают на стеллаж не более 30 штук. Закатывают два стеллажа с кассетами в камеру (не более 60 штук) и герметично закрывают двери автоклава с двух сторон. Начинают стерилизацию.

В камеру автоклава подается пар (давление $(1,1 \pm 0,2)$ кгс/см²), температура поднимается до (121 ± 1) °С и поддерживается автоматически в течение 8 мин. Температура измеряется в трех точках (низ, середина, верх) и фиксируется. Продолжительность стерилизации контролируется реле времени (к.т. ТП. 6.1-1).

ТП-6.2 Проверка ампул на герметичность

Контроль качества запайки проходят все ампулы. Для определения герметичности сосудов используют 3 метода [1].

Суть первого метода состоит в том, что кассеты с ампулами помещают в вакуум-камеру капиллярами вниз. В капилляре создают разрежение, при этом из негерметичных ампул раствор выливается. Такие ампулы отбраковываются.

Герметичность ампул можно проверить с помощью окрашенного раствора, например, метиленового синего (0,0005%). В аппарате с ампулами погруженными в окрашенный раствор создают давление 100 ± 20 кПа, затем его снимают. Ампулы с подкрашенным раствором отбраковывают.

Третий метод основан на визуальном наблюдении за свечением газовой среды внутри ампулы под действием высокочастотного электрического поля 20-50 мГц. В зависимости от величины остаточного давления внутри ампулы наблюдается разный цвет свечения. Определение проводят при 20°C и диапазоне измерений от 10 до 100 кПа.

В процессе реконструкции вводится автоматический способ инспектирования ампул, что позволяет упразднить стадию визуального просмотра и отказаться от проверки на герметичность методом окрашивания.

Технологический процесс проверки ампул на герметичность с помощью окрашенного раствора кислотного красного 2С

В камеру автоклава подается с помощью сжатого воздуха из сборника раствор контрольной жидкости до верхнего уровня, создается разрежение в камере $(0,6-0,7)$ кгс/см² и дается выдержка в течение 10 минут (к.т. ТП 6.2-1). По окончании выдержки открывают дверь автоклава со стороны стадии просмотра ампул и выгружают из камеры автоклава кассеты с ампулами.

Химик цеха отбирает среднюю пробу на цветность, прозрачность, описание, с записью в операционном листе (к.т. ТП 6.2-2). По окончании стерилизации всей серии контролер ОКК отбирает среднюю пробу ампул на стерильность и бактериальные эндотоксины от каждой загрузки (к.т. ТП 6.2-3).

Выход ампул на стадии составляет 99,9 % от загруженных на стерилизацию.

УМО-7.1 Просмотр ампул

Визуальный контроль [22] качества раствора сульпирида в ампулах вместимостью 2 мл на отсутствие в них механических (посторонних нерастворимых) включений осуществляют в три ступени:

- *первичный — сплошной, подлежит 100% ампул;*
- *вторичный — выборочный (5 % от партии до 2000 штук, средняя проба);*
- *третий — выборочный, проводимый контролером ОКК от каждой серии перед маркировкой.*

Первичный и вторичный контроль проводят просмотрщики цеха.

Контроль осуществляют невооруженным глазом на черном и белом фонах в помещении, защищенном от прямого попадания солнечного света. Зона контроля для бесцветных растворов освещается электрической лампой накаливания 60 Вт или лампой дневного света 20 Вт.

Из помещения для хранения продукции получают кассеты с ампулами раствора сульпирида, устанавливают кассеты с ампулами на подставку в емкость для душирования, выбирают негерметичные, остальные моют из шланга питьевой водой. Питьевая вода поступает централизованно по цеху при температуре (60-65) °С из бойлера.

Кассеты с промытыми ампулами подносят к столам просмотра. Ампулы вынимают из кассеты, укладывают на стол просмотра, выбирают из них ампулы негерметичные (с окрашенным раствором), с некачественной запайкой (наличие крючков, вздутий, перепая головок капилляров) и складывают их в емкость, снабженную статусной этикеткой «Брак».

Оставшиеся на столе ампулы протирают досуха и до блеска сухим полотенцем. Протертые ампулы (13 штук вместимостью 2 мл) берут за капилляры в правую руку, вносят их в зону контроля в положении «вверх доньшками» и просматривают на черном и белом фонах экрана. Затем плавным движением, без встряхивания, переводят их в положение «вниз

доньшками» и вторично просматривают на черном и белом фонах в течение 15 секунд.

Ампулы, в которых обнаружены невооруженным глазом механические включения (ворс, стекло и т.д.) и явно выраженный недолив, складывают в емкость, снабженную статусной этикеткой «Брак».

Визуальный просмотр очень трудоемок, субъективен, зависит от многих случайных факторов: остроты зрения контролера, времени просмотра, общей усталости от монотонной работы. Кроме того, пропуск механических включений возможен в связи с наличием в ампуле зон невидимости, обусловленных ее цилиндрической формой. В результате реконструкции планируется упразднить стадию визуального просмотра. Автоматическая инспекционная машина позволяет проводить контроль видимых механических включений с большой степенью точности; по сравнению с визуальным контролем человека-оператора машина обладает преимуществом по скорости и качеству анализа, избегая нестабильности человеческого фактора [1, 22].

УМО-7.2 Маркировка и упаковка ампул на автоматической линии

Ампулы могут упаковываться различными способами [22]:

- *в картонные коробки с гофрированными бумажными гнездами;*
- *в картонные коробки с полимерными ячейками — вкладышами для ампул;*
- *в ячейки из полимерной пленки ПВХ, которые сверху закрываются фольгой.*

В процессе реконструкции первый способ заменяется на второй. При несомненных преимуществах установки нового, физически и морально не устаревшего оборудования, недостатком нового способа упаковки является наличие отходов пленки ПВХ, которые требуют утилизации.

Автоматическая линия (модель Ц-2357) предназначена для изготовления картонных коробок с гофрированными вкладышами, нанесения надписей на запаянные ампулы, укладки в коробки, закрытия коробок и их обандероливания.

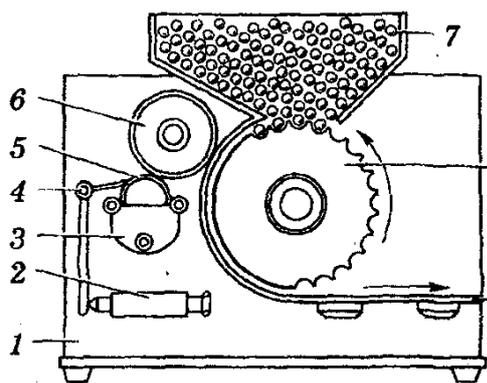
Маркировка и упаковка ампул в коробки

В бункер автоматической линии устанавливают кассету с просмотренными ампулами. Кассету вынимают из бункера, оставляя ампулы, включают автоматическую линию в работу.

При этом картонная лента проходит через 1-ю клеевую емкость, где на нее наносятся полоски дисперсии поливинилацетатной, затем перфорирующие ножи наносят линии будущих сгибов, а ролики клише накатывают номер серии и срок годности. Одновременно лента гофрированного вкладыша, которая, проходя между зубьями формующей звездочки и валиком формующего транспортера, формируется в гофрированный вкладыш и приклеивается к ленте картонной. Ускорение сушки клея обеспечивается теплым воздухом, подаваемым через калорифер автоматической линии. Склеенная комбинированная лента, продвигаясь по транспортеру, разрезается на заготовки коробок и подводится под барабан печатания и укладки.

С помощью кулачковой муфты включают вращения барабана (при этом маркируются и укладываются в гнезда заготовки коробки) и проверяют качество маркировки.

Устройство полуавтомата для маркировки ампул показано на рисунке 1.8.



*Рисунок 1.8 Устройство полуавтомата для маркировки ампул:
1 — корпус, 2 — регулирующее устройство, 3 — ванна, 4 — рапель,
5 — формный цилиндр, 6 — офсетный цилиндр, 7 — бункер, 8 барабан подачи ампул, 9 — направляющие [19, 20]*

Нанесение печати на ампулы производится на пути движения ампул из загрузочного бункера к коробке. Ампулы, находящиеся в гнездах барабана, подводятся к печатному валику, который накатывает на поверхность ампулы оттиск краской глубокой печати. На печатный валик печать наносится с помощью клише. Оттиск печати на ампуле содержит: название препарата,

раствор для внутримышечного введения, концентрацию раствора мг/мл, объем в мл, номер серии, срок годности (к.т. УМО 7.2-1). Оттиск должен быть четким и полным по содержанию.

В каждую коробку с отмаркированными ампулами вкладывают скарификатор для вскрытия ампул и инструкцию по применению. Заполненные ампулами коробки проходят через две пары гибочных роликов, которые закрывают ее по линиям сгибов.

Транспортер подводит закрытую коробку под вакуумный барабан механизма обандероливания.

Бандероль из бункера с помощью вакуумного барабана подводится ко второй клеевой емкости, на нее наносятся полосы клея и происходит приклеивание к коробке. Готовые коробки собираются в бункере-накопителе.

Маркировка групповой этикетки

Групповые этикетки маркируют вручную, на них с помощью изготовленного резинового штампа черной типографской краской указывают номер серии и срок годности.

Групповая упаковка в гофрокороба (295x340x170) мм

Из заготовки формируют гофрокороб и устанавливают его в открытом виде на стол.

Из бункера-накопителя автоматической линии берут несколько штук (5-10) коробок с ампулами и проверяют качество маркировки коробки, полноту маркировки, прочность и аккуратность приклеивания бандеролей укладывают в гофрокороб 100 штук коробок с ампулами в два ряда по 50 штук, расположив их товарным знаком вверх, при этом капилляры ампул должны быть направлены вниз.

На боковую поверхность гофрокороба, противоположную манипуляционным знакам, симметрично (товарным знаком вверх) наклеивают 5 % крахмальным клейстером отмаркированную групповую этикетку. Гофрокороб с четырех сторон по месту стыка клапанов обтягивают прозрачной

лентой полипропиленовой с липким слоем (скотчем) таким образом, чтобы этикетка находилась под лентой, (к.т. УМО 7.2-2).

Групповые упаковки с ампулами на 2 мл с раствором сульпирида 50 мг/мл для инъекций переносят в складское помещение, которое должно закрываться на замок, иметь сигнализацию, устанавливают на стеллаж.

От каждой упакованной серии отбирают пробу ампул в ОКК для определения соответствия качества раствора сульпирида 50 мг/мл требованиям ЛСР-009306/08-241108 (к.т. УМО 7.2-3).

При получении положительных результатов анализа микробиологического и физико-химического и при наличии аналитического паспорта упакованную серию сдают на склад готовой продукции.

Общий выход на стадии УМО-7 составляет 87,8 %.

Вывод

Хотя производимые инъекционные растворы соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи, их производство возможно существенно оптимизировать за счет замены физически устаревшего оборудования и морально устаревших способов реализации технологических процессов.

Проведенный анализ выявил целесообразность реконструирования линии производства инъекционных растворов и перехода от вакуумного способа наполнения ампул к шприцевому как более совершенному.

В настоящей работе не будут затронуты вопросы реконструкции участков водоподготовки, вентиляции и монтажа чистых помещений.

Целью работы является разработка технологии производства сульпирида раствора для внутривенного и внутримышечного введения 50 мг/мл на реконструируемой линии от стадии приготовления раствора до маркировки и упаковки ампул.

2 Характеристика сырья, материалов, готового продукта

2.1 Характеристики готовой продукции производства [25-28]

Наименование продукции

Сульпирид раствор для внутримышечного введения 50 мг/мл, лекарственный препарат.

Выпускается по ЛСР-009306/08-291119 [27].

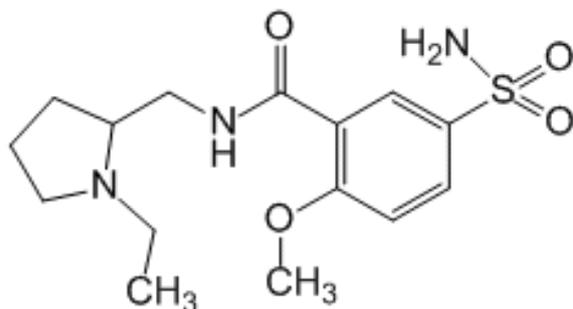
Номер регистрационного удостоверения: ЛСР-009306/08.

Дата регистрации: 24.11.08

Основное назначение продукции

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотическое средство (нейролептик). *Код АТХ:* N05AL01

Структурная формула



Химическое название

5-(Аминосульфонил)-N-[(1-этил-2-пирролидинил)метил]-2-метоксибензамид

Брутто-формула: C₁₅H₂₃N₃O₄S

Фармакологические свойства

Сульпирид — атипичный нейролептик из группы замещенных бензамидов, блокирующий дофаминергическую передачу нервных импульсов в головном мозге. Нейролептический эффект обусловлен антидофаминергическим действием. Сульпирид обладает активирующим ЦНС действием за счет дофаминмиметического эффекта, умеренной нейролептической активностью в сочетании со стимулирующим и тимоаналептическим действием.

Фармакодинамика

Модулирует центральную дофаминергическую передачу. Эффективен в отношении как негативных (в низких дозах оказывает растормаживающее действие), так и позитивных (в более высоких дозах редуцирует продуктивную симптоматику) проявлений психотических расстройств. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой дофаминовых D2-рецепторов лимбической системы. Противорвотное действие связано с центральным (блокада D2-рецепторов триггерной зоны рвотного центра) и периферическим (нормализация моторики ЖКТ) механизмами действия. Не оказывает выраженного седативного действия, обладает антидепрессивным действием, стимулирует секрецию пролактина, предположительно за счет блокады D2-рецепторов в туберо-инфундибулярной области гипофиза. Не оказывает значительного действия на норадренергические, ацетилхолиновые, серотониновые, гистаминовые и ГАМК-рецепторы. Оказывает цитопротективное действие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки: специфически воздействуя на гипоталамус, по некоторым данным, способствует выделению гипофизом СТГ, обладающего анаболическим действием, и подавляет возбуждение центров симпатической нервной системы, что приводит к улучшению кровоснабжения желудка, нормализации микроциркуляции слизистой оболочки, увеличению секреции слизи, ускорению пролиферации грануляционной ткани, эпителия и капилляров в тканях.

Клинически характеризуется «регулирующим» дозозависимым влиянием на ЦНС: устраняет симптоматику аффективного уплощения и аутизма, оказывает стимулирующее, антидепрессивное и анксиолитическое действие, проявляет антипсихотическую активность. Проявляет эффективность при головокружении, независимо от этиологии. В гастроэнтерологической практике на фоне лечения сульпиридом отмечается снижение кислотности желудочного сока, рубцевание язвы, купирование болевого синдрома и диспептических явлений, нормализуется перистальтика, повышается аппетит. При синдроме

раздраженной толстой кишки уменьшает интенсивность абдоминальной боли. Имеются данные об эффективности сульпирида для стимуляции лактации у кормящих матерей (150 мг/сут) при лечении маскированных, невротических, реактивных депрессий, головной боли напряжения, психосоматической патологии, в т.ч. бронхиальной астмы, дерматозов, урогенитальных расстройств (150–300 мг/сут).

Антипсихотическое действие сульпирида проявляется в дозах более 600 мг/сут, в меньших дозах (до 600 мг/сут) преобладает стимулирующее и антидепрессивное действие. Сульпирид не оказывает значительного воздействия на адренергические, холинергические, серотониновые, гистаминовые и ГАМК-рецепторы

Фармакокинетика

После в/м введения сульпирида в дозе 100 мг C_{max} в плазме достигается через 30 мин, после приема внутрь в дозе 200 мг - через 4.5 ч. Биодоступность при приеме внутрь составляет 25-35% и характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью.

Концентрация сульпирида в плазме пропорциональна дозе.

Связывание с белками плазмы составляет не более 40%. Сульпирид быстро проникает во все ткани организма, быстрее - в печень и почки, медленнее - в ткани мозга (при этом основное количество накапливается в гипофизе). С грудным молоком выделяется 0.1% суточной дозы сульпирида.

Выводится почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации (92%). Общий клиренс (как правило, равный почечному) составляет 126 мл/мин. $T_{1/2}$ - около 7 ч.

Показания к применению

Кратковременная терапия ажитации и агрессии при острых и хронических психотических расстройствах (шизофрения, хронические бредовые расстройства нешизофренической природы: параноидный бред, хронический галлюцинаторный психоз).

Нозологическая классификация (МКБ-10)

- F20 Шизофрения
- F29 Неорганический психоз неуточненный
- F32 Депрессивный эпизод
- F33 Рекуррентное депрессивное расстройство
- F91 Расстройства поведения
- G43 Мигрень
- H65.9 Негнойный средний отит неуточненный
- H81.0 Болезнь Меньера
- I67 Другие цереброваскулярные болезни
- K25 Язва желудка
- K26 Язва двенадцатиперстной кишки
- K27 Пептическая язва неуточненной локализации
- M79.2 Невралгия и неврит неуточненные
- R42 Головокружение и нарушение устойчивости
- S06 Внутричерепная травма
- T90.5 Последствия внутричерепной травмы

Противопоказания для применения

Гиперчувствительность к сульпириду или вспомогательным веществам препарата; пролактинзависимые опухоли; гиперпролактинемия; феохромоцитома; острая порфирия; детский возраст до 18 лет; острая интоксикация этанолом, снотворными средствами, наркотическими анальгетиками; период грудного вскармливания; одновременный прием леводопы; сопутствующая терапия агонистами дофаминовых рецепторов.

Побочное действие

Со стороны ЦНС: возбуждение, головокружение, расстройства сна, оральный автоматизм, афазия. Со стороны пищеварительной системы: сухость во рту, изжога, рвота, запор. Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение АД. Со стороны эндокринной системы: нарушения менструального

цикла, снижение сексуальной активности. При длительном приеме в высоких дозах — галакторея, гинекомастия. Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении лекарственных средств, угнетающих ЦНС (опиоидных анальгетиков, снотворных, транквилизаторов, клонидина, противокашлевых средств центрального действия), усиливается угнетающее влияние на ЦНС.

При одновременном применении с антигипертензивными средствами усиливается антигипертензивное действие и увеличивается риск развития ортостатической гипотензии.

При одновременном применении с леводопой снижается эффективность сульпирида.

Описаны случаи развития тяжелых экстрапирамидных реакций при одновременном применении сульпирида с лития карбонатом.

При одновременном применении с флуоксетином возможно развитие экстрапирамидных симптомов и дистонии.

Риск развития желудочковых аритмий особенно возрастает при одновременном применении с:

- противоаритмическими лекарственными средствами Ia класса (хинидин, дизопирамид) и III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторыми нейролептиками (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, амисульприд, тиаприд, галоперидол, дроперидол, пимозид);
- лекарственными средствами, вызывающими брадикардию (дилтиазем, верапамил, бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанфацин, препараты наперстянки, донепезил, ривастигмин, такрин, амбенония хлорид, галантамин, пиридостигмина бромид, неостигмина бромид);
- лекарственными средствами, вызывающими гипокалиемию (калийвыводящие диуретики, некоторые слабительные, амфотерицин В при в/в введении, ГКС, тетракозактид);

– бепридилом, цизапридом, дифеманила метилсульфатом, эритромицином (в/в введение), мизоластином, винкамином (в/в введение), галофантрином, пентамидином, спарфлоксацином, моксифлоксацином.

Состав Сульпирида раствора для внутримышечного введения 50 мг/мл

Действующее вещество:

Сульпирид (АО «Органика», Россия) - 50,00 мг

Вспомогательные вещества:

Натрия хлорид - 0,38 мг

(ГФ XIV, ФС.2.2.0014.15[29], Р N002499/01 [30])

0,2 М раствор кислоты серной - до pH 4,0 - 6,0

Вода для инъекций - до 1 мл

(ГФ XIV, ФС.2.2.0019.18 [17])

Примечание 0,2 М раствор серной кислоты получают из серной кислоты (ГОСТ 4204-77 [31]) и воды для инъекций (ФС.2.2.0019.18 [17]).

Описание внешнего вида и потребительских свойств продукции

Описание

Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Подлинность

- Спектрофотометрия: УФ спектры поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца (СО) сульпирида, в области от 260 до 340 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн.

- Тонкослойная хроматография: на хроматограмме испытуемого раствора 2 зона адсорбции по положению, величине и интенсивности поглощения в УФ-свете должна соответствовать зоне адсорбции на хроматограмме раствора СО сульпирида.

- Качественная реакция: 2 мл препарата дают характерную реакцию на хлориды. ГФ XIV, ОФС.1.2.2.0001.15 «Общие реакции на подлинность» [32].

Прозрачность

Препарат должен быть прозрачным. ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0007.15 «Прозрачность и степень мутности жидкостей» [33].

Цветность

Величина оптической плотности должна быть не более 0,03. ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0006.15 «Степень окраски жидкостей» [34] спектрофотометрическим методом.

pH

От 4,0 до 6,0. ГФ XIV, ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия», метод 3 [35].

Механические включения

Видимые. В соответствии с ГФ XIV, ОФС.1.4.2.0005.18 «Видимые механические включения в лекарственных препаратах для парентерального применения и глазных лекарственных формах» [36].

Невидимые. В соответствии с ГФ XIV, ОФС.1.4.2.0006.15 «Невидимые механические включения в лекарственных препаратах для парентерального применения», метод 1 [37].

В ампуле среднее число частиц размером 10 мкм и более не должно превышать 6000, и среднее число частиц размером 25 мкм и более не должно превышать 600.

Родственные примеси

Метод ТСХ: на хроматограмме испытуемого раствора 1 допускается наличие зоны адсорбции любой единичной примеси, по совокупности величины и интенсивности поглощения не превышающей зоны адсорбции на хроматограмме раствора сравнения 2 (не более 0,2 %).

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора 1 с зонами адсорбции на хроматограммах раствора сравнения 1 и раствора сравнения 2, не должно превышать 0,5%.

Извлекаемый объем

Не менее номинального. ГФ XIV, ОФС.1.4.2.0003.15 «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения» [38].

Бактериальные эндотоксины

Не более 0,44 ЕЭ на 1 мг сульпирида. ГФ XIV, ОФС.1.2.4.0006.15 «Бактериальные эндотоксины», гель-тромб тест [39].

Стерильность

Препарат должен быть стерильным. ГФ XIV, ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность», метод прямого посева [40].

Однородность дозирования

$AV \leq 15,0 \%$ в соответствии с требованиями ГФ XIV, ОФС.1.4.2.0008.18 «Однородность дозирования», способ 2 [41].

Количественное определение

В 1 мл препарата должно быть от 47,5 до 52,5 мг сульпирида. Определение проводят методом спектрофотометрии по сравнению с СО сульпирида. Содержание сульпирида в 1 мл препарата в миллиграммах вычисляют по формуле согласно ЛСР-009306/08-291119 [27].

Упаковка

По 2 мл в ампулы нейтрального стекла марки НС-3 или 1-го гидролитического класса. На ампулу наклеивают самоклеющуюся этикетку.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона или импортного аналогичного качества. Пачки помещают в групповую упаковку.

Маркировка.

В соответствии с ЛСР-009306/08-291119 [27].

Транспортирование.

В соответствии с ГОСТ 17768-90 [42].

Хранение.

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Срок годности.

5 лет.

2.2 Характеристика сырья и вспомогательных материалов

Таблица 2.1- Характеристика сырья и вспомогательных материалов

| Наименование | Обозначение НД | Сорт или артикул | Показатели, обязательные для проверки | Примечание |
|--------------------------|--|------------------|--|----------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| А. Основное сырье | | | | |
| Вода для инъекций | СП-ОКК-049- (ГФ XIV, ФС.2.2.0019.18 [17]) | | <p>Описание - бесцветная прозрачная жидкость без запаха</p> <p>Кислотность или щелочность - не более 0,1 мл 0,01 М раствора NaOH или 0,15 мл 0,01 М раствора HCl</p> <p>Электропроводность - должна выдерживать испытания</p> <p>Сухой остаток - не более 0,001 %</p> <p>Восстанавливающие вещества - должна выдерживать испытания</p> <p>Углерода диоксид - должна выдерживать испытания</p> <p>Нитраты и нитриты - не более 0,00002 % (0,2 ppm)</p> <p>Аммоний - не более 0,00002 % (0,2 ppm)</p> <p>Хлориды - должна выдерживать испытания</p> <p>Сульфаты - должна выдерживать испытания</p> <p>Кальций и магний - должна выдерживать испытания</p> <p>Тяжелые металлы - не более 0,00001 %</p> <p>Микробиологическая чистота - не более 10 КОЕ в 100 мл</p> <p>Не допускается наличие Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa в 100 мл</p> <p>Бактериальные эндотоксины — не более 0,25 ЕЭ/мл</p> | ВР.1 ТП.2 ТП.3 |
| Вода очищенная | СП-ОКК-048- (ГФ XIV, ФС.2.2.0020.18 [16]) | | <p>Описание - бесцветная прозрачная жидкость без запаха</p> <p>Кислотность или щелочность - не более 0,1 мл 0,01 М раствора NaOH или 0,15 мл 0,01 М раствора HCl</p> <p>Электропроводность — не более 5,1 мкСм/см при 25 °С</p> <p>Сухой остаток (остаток при выпаривании) - не более 0,001 %</p> <p>Восстанавливающие вещества - должна выдерживать испытания</p> <p>Углерода диоксид - должна выдерживать испытания</p> <p>Нитраты и нитриты - не более 0,00002 %</p> <p>Аммоний - не более 0,00002 %</p> <p>Хлориды - должна выдерживать испытания</p> <p>Сульфаты - должна выдерживать испытания</p> <p>Кальций и магний - должна выдерживать испытания</p> <p>Тяжелые металлы - не более 0,00001 %</p> <p>Микробиологическая чистота — не более 100 КОЕ в 1 мл, не допускается наличие Escherichiacoli, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa в 100 мл</p> | ВР.1 ТП.5 |

Продолжение таблицы 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------|---|---|---|------|
| Натрия хлорид | СП-К-023 (ГФ XIV, EP, BP, USP, HD PN002499/01-221018 [29, 30]) | | <p>Описание - белый кристаллический порошок или крупинки или бесцветные кристаллы.</p> <p>Растворимость - легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %.</p> <p>Подлинность - характерная реакция А на натрий и характерная реакция на хлориды.</p> <p>Прозрачность и цветность раствора — должен быть прозрачным и бесцветным.</p> <p>Кислотность и щелочность - не более 0,5 мл 0,01 М раствора хлористоводородной кислоты или 0,5 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида до изменения окраски раствора.</p> <p>Магний и щелочноземельные металлы — не более 0,01% в пересчете на кальций.</p> <p>Барий - не должно быть помутнения.</p> <p>Железо - не более 0,0002 %.</p> <p>Мышьяк - не более 0,0001 %.</p> <p>Сульфаты - не более 0,02 %.</p> <p>Фосфаты - не более 0,0025%.</p> <p>Ферроцианиды - не должно появляться синее окрашивание.</p> <p>Нитриты - оптическая плотность должна быть не более 0,01.</p> <p>Бромиды - не более 0,01%.</p> <p>Йодиды - не более 0,05%.</p> <p>Калий - не более 0,05%.</p> <p>Аммоний - не более 0,004 %.</p> <p>Тяжелые металлы - 0,0005 %.</p> <p>Потеря в массе при высушивании — не более 0,5%</p> <p>Количественное определение - от 99,5 % до 100,5 в пересчете на сухое вещество %</p> <p>Микробиологическая чистота - категория 1.2Б</p> <p>Общее число аэробных бактерий, дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) - не более 10² КОЕ в 1 г</p> <p>Энтеробактерий, устойчивых к желчи - отсутствие в 1 г</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> – отсутствие в 1 г</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> – отсутствие в 1 г</p> <p>Бактериальные эндотоксины - не более 5 ЕЭ на 1 г натрия хлорида</p> | ТП.2 |

Продолжение таблицы 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--------------------------------|---|---------------|--|------|
| Серная кислота реактивная | СП-Я-006 (ГОСТ 4204-77, изм. 1, 2 [31]) | «ХЧ» | <p>Подлинность — водный раствор имеет сильнокислую реакцию. Качественная реакция на сульфаты.</p> <p>Массовая доля веществ, восстанавливающих KMnO_4 (в пересчете на SO_2) — не более 0,0002%.</p> <p>Массовая доля остатка после прокаливания — не более 0,0006%.</p> <p>Массовая доля хлоридов — не более 0,00002%.</p> <p>Массовая доля нитратов — не более 0,00002%.</p> <p>Массовая доля аммонийных солей — не более 0,0001%.</p> <p>Массовая доля тяжелых металлов — не более 0,0001%.</p> <p>Массовая доля мышьяка — не более 0,000001%.</p> <p>Массовая доля селена — не более 0,0001%.</p> | ТП.2 |
| Сульпирид субстанция - порошок | ЛСР-002449/08 АО Органика, Россия [27] | Фармакопейный | <p>Описание — белый кристаллический порошок белого или почти белого цвета.</p> <p>Растворимость — легко растворим в уксусной кислоте разведенной 30%, мало растворим в спирте 96% и метаноле, практически не растворим в воде, хлороформе.</p> <p>Подлинность.</p> <p>ИК-спектроскопия: ИК-спектр субстанции по положению и относительной интенсивности полос поглощения должен соответствовать ИК-спектру sulphiride EP CRS или другому стандартного образца фармакопейного качества, или прилагаемому рисунку спектра.</p> <p>УФ-спектрофотометрия: УФ спектр поглощения 0,01 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 260 до 340 нм должен иметь максимум при (292 ± 2) нм и минимум при (268 ± 2) нм.</p> <p>Прозрачность - 10% раствор субстанции уксусной кислоте разведенной 30% должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I.</p> <p>Цветность - 10% раствор субстанции уксусной кислоте разведенной 30% должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном ВУ₇.</p> <p>Родственные примеси — любая единичная примесь, поглощающая в УФ-свете — не более 0,1%;</p> <p>Сумма примесей, поглощающих в УФ-свете — не более 0,5%.</p> <p>Примесь А — не более 0,1%.</p> <p>Потеря в массе при высушивании — не более 0,5%.</p> <p>Сульфатная зола — не более 0,1%.</p> <p>Тяжелые металлы — не более 0,001%.</p> <p>Остаточные органические растворители:</p> <p>метанол — не более 0,3%; этанол — не более 0,5%.</p> <p>Бактериальные эндотоксины — не более 0,44 ЕЭ/мг.</p> <p>Микробиологическая чистота — категория 1.2.Б.</p> <p>Количественное определение — не менее 99,0 % в пересчете на сухое вещество.</p> | ТП.2 |

Продолжение таблицы 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|---|---|--|-------|
| Б. Вспомогательное сырье и материалы | | | | |
| Ампулы для лекарственных средств 2 мл | СП-С-021 (ТУ 9462-002-11068395-2005 [43]; ТУ 9462-001-53908805-2006 [44]; ТУ 9462-001-83426370-2012 [45]; ИСО 9187 [76]) | Марка стекла НС-3 или 1-й гидролитический класс | Внешний вид, геометрические размеры, чистота внутренней и внешней поверхности, термостойкость, химическая стойкость, сила излома, несоосность. | ТП.3 |
| Газы углеводородные сжиженные топливные для коммунально-бытового потребления | ГОСТ 20448-90, изм. 1,2 [47], марка СПБТ (пропан технический) | | Документы по качеству | ТП.4 |
| Кислород в баллонах | ГОСТ 6331-78 [48] | | Документы по качеству | ТП.4 |
| Инструкция по применению из бумаги офсетной | СП-Э-006 (РД00001910-6-92 [49]), графическая разработка к РУ | Марка А, Б | Внешний вид, размеры, графическое оформление, масса бумаги площадью 1 м ² , машинное направление волокна в бумаге | УМО.7 |
| Индикатор паровой стерилизации 120 °С 30 минут | ГОСТ ISO 11140-1-2011 [50] | Класс 4 | Документы по качеству | ВР.1 |
| Индикатор химический для контроля стерилизации 120 °С 45 минут | ГОСТ ISO 11140-1-2011 [50] | Класс 4 | Документы по качеству | ВР.1 |
| Маркировочная лента горячего тиснения для термотрансферных принтеров | СП-Э-007 (ТУ 9572-001-67420668-2011 [51]) | | Внешний вид, ширина, толщина | УМО.7 |

Продолжение таблицы 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|---|-------------------------------------|---|-------|
| Лента липкая | СП-Е-011 (ТУ 2245-001-93730642-2007 [52]; ГОСТ 20477-86, изм. 1 [53]) | | Внешний вид, ширина, толщина клеевого слоя, толщина основы, общая толщина, прочность сцепления с картографической бумагой, графическое оформление (для ленты с логотипом) | УМО.7 |
| Натрий карбоксиметилцеллюлоза техническая | СП-Е-010 (ТУ 2231-066-50664923-2005 [54]) | Марка 85/500 85/600 85/700 | Внешний вид, массовая доля воды, растворимость в воде | УМО.7 |
| Пакеты бумажные для стерилизации, 300x390мм 600x500мм | ТУ 9398-020-11764404-2004 [55] | | Документы по качеству | ВР.1 |
| Пленка поливинилхлоридная | СП-Э-002 (ГОСТ 25250-88 [56], ТУ 9467-387-05761910-2016 [57]) | ЭП-73 | Внешний вид, ширина, толщина, цвет, усадка при прогреве | УМО.7 |
| Пачка из картона для потребительской тары | СП-Э-004 (ГОСТ 33781-2016 [58]); графическая разработка к РУ | | Внешний вид, внутренние размеры, графическое оформление, перпендикулярность линий сгиба и отреза, толщина картона, масса картона площадью 1 м ² | УМО.7 |
| Рулон комбинированный для стерилизации, 350 мм x200 м | ГОСТ 9398-083-11764404-2011 [59] | | Документы по качеству | ВР.1 |

Продолжение таблицы 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|---|---|---|-------------------------------|
| Элементы патронные мембранные на воздушные линии реакторов приготовления растворов | ТУ 9471-020-10471723-2006 [60] | ЭПМ-ПП-020-Д-125М | Документы по качеству | ТП.2 |
| Элементы патронные мембранные на очистку воздуха и газов | ТУ 9452-004-10835289-2011 [61] | ЭФП-400-G/0,2-250-A7 ЭФП-400-G/0,5-250-A7 | Документы по качеству | ВР. 1 ТП.2 ТП.3 ТП.4 |
| Элементы патронные мембранные на очистку воды на Гф-14 | ТУ 9452-004-10835289-2011 [61] | ЭПМ.К-300-Д1-250М ЭПМ.К-045-Д1-250М ЭПМ.К-020-Д1-250М | Документы по качеству | ТП.3 |
| Элементы патронные мембранные на очистку сжатого воздуха на Гф-14 | ТУ 9471-020-10471723-2006 [60] | ЭПМ-ПП-020-Д1-250М | Документы по качеству | ТП.3 |
| Пакеты полиэтиленовые для лекарственных средств | СП-Е-015 (ОСТ 64-7-147-82 [62], ГОСТ 12302-2013 [63]) | | Внешний вид, запах, размеры, толщина пленки, расстояние от шва до края пакета, микробиологическая чистота | ВР.1 |
| Капсульные фильтры мембранные на воздушную линию коллектора | ТУ 9471-004-10471723-2003 [64] | КФМ.Ф4-020/020-К-60 | Документы по качеству | ТП.4 |

Продолжение таблицы 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|---|---|--|-------|
| Этикетки | СП-Э-005 РД00001910-6-92 [49] графическая разработка к РУ | Марка А | Внешний вид, размеры, графическое оформление, масса бумаги площадью 1м ² | УМО.7 |
| Ящики из гофрированно- го картона для лекарственных средств | СП-Е-019 (ГОСТ 9142-2014 [65]; ГОСТ 13511-2006 [66]; ГОСТ 13512-91 [67]); конструкторская разработка | | Внешний вид, качество склейки, число двойных перегибов, внутренние размеры, наличие и расположение манипуляционных знаков | УМО.7 |
| Сырье для санитарной подготовки помещений, оборудования и персонала | | | | |
| Водорода перекись | СП-Я-009 (ГОСТ 177-88, изм.1 [68]) | Медицинская | Внешний вид, массовая доля перекиси водорода: 30,0 ÷ 40,0 % | ВР.1 |
| Дезинфицирующие средства для промышленного производства | Разрешенные к применению в АО «Органика» | | Анализ сопроводительной документации, упаковка, маркировка | ВР.1 |
| Кислота муравьиная | СП-Я-004 (ГОСТ 1706-78, изм. 1,2 [69]; ГОСТ 5848-73, изм. 1-3 [70]) | Техническая или реактивная или импортная (85%) | Внешний вид, массовая доля муравьиной кислоты, растворимость в дистиллированной воде | ВР.1 |
| Жидкие моющие средства | СП-Е-029, СП-Е-024 и другие разрешенные к применению в АО «Органика» | | Внешний вид, рН, микробиологическая чистота | ВР.1 |
| Средства моющие для стирки | ГОСТ 25644-96, с изм [71] | | Документы по качеству | ВР.1 |

Продолжение таблицы 2.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------------------|---|---|---|------------------------------|
| Этиловый спирт субстанция | СП-Д-009 (ЛСР-008823/08-240918 [72]; ЛСР-009896/09-041209 [73]; ЛСР-000279/10- 250110, изм. 1-6 [74]) СП-Д-007 (ФС-000415-101018 [75]; ФС.2.1.0036.15 [76]) | | Описание, растворимость, плотность, объемная доля этилового спирта | ВР. 1 УМО.7 |
| Протирочные салфетки | Разрешенные к применению в АО «Органика» | | Внешний вид, упаковка, маркировка | ВР.1 ТП.2 ТП.3 ТП.4 |

6 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Введение

Основная цель данного раздела – оценить перспективность развития и планировать финансовую и коммерческую ценность конечного продукта, представленного в рамках исследовательской работы. Коммерческая ценность определяется не только наличием более высоких технических характеристик над конкурентными разработками, но и тем, насколько быстро разработчик сможет ответить на следующие вопросы – будет ли продукт востребован на рынке, какова будет его цена, каков бюджет научного исследования, какое время будет необходимо для продвижения разработанного продукта на рынок.

Данный раздел, предусматривает рассмотрение следующих задач:

- Оценка коммерческого потенциала разработки.
- Планирование научно-исследовательской работы;
- Расчет бюджета научно-исследовательской работы;
- Определение ресурсной, финансовой, бюджетной эффективности исследования.

Цель диссертации – реконструкция производства Сульпирида раствора для внутримышечного введения 50 мг/мл в ампулах по 2 мл в АО «Органика», в том числе:

- изучение и критический анализ производства сульпирида;
- определение путей реконструкции производства;
- выполнение необходимых инженерных расчетов;
- внесение соответствующих изменений в промышленный регламент.

6.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

6.1.1 Анализ конкурентных технических решений

В настоящее время единственным производителем на российском рынке фармацевтической продукции, поставляющим сульпирид в форме раствора для инъекций, является АО «Органика».

В настоящей работе предлагается заменить линию вакуумного наполнения ампул на автоматизированную линию шприцевого наполнения. Другим направлением оптимизации принято увеличение объема стандартной серии на 33 %.

В связи с этим, в качестве конкурентных разработок взяты реализуемые на АО «Органика» технологии:

- 1) Производство стандартной серии раствора сульпирида на линии вакуумного наполнения;
- 2) Производство стандартной серии раствора сульпирида на линии шприцевого наполнения.

В таблице 6.1 показано сравнение разработок-конкурентов и предлагаемой разработки с точки зрения технических и экономических критериев оценки эффективности.

Таблица 6.1 – Сравнение конкурентных технических решений (разработок)

| Критерии оценки | Вес критерия | Баллы | | | Конкурентоспособность | | |
|---|--------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| | | Б _ф | Б _{к1} | Б _{к2} | К _ф | К _{к1} | К _{к2} |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Технические критерии оценки ресурсоэффективности | | | | | | | |
| 1. Точность дозирования | 0,10 | 5 | 2 | 5 | 0,5 | 0,2 | 0,5 |
| 2. Производительность линии | 0,08 | 4 | 5 | 4 | 0,32 | 0,4 | 0,32 |
| 3. Длительность процесса наполнения и запайки | 0,06 | 5 | 2 | 4 | 0,3 | 0,12 | 0,24 |
| 4. Микробиологическая чистота | 0,08 | 5 | 3 | 5 | 0,4 | 0,24 | 0,4 |
| 5. Автоматизация процесса | 0,05 | 5 | 2 | 5 | 0,25 | 0,1 | 0,25 |
| 6. Расход раствора (потери) | 0,05 | 5 | 1 | 4 | 0,25 | 0,05 | 0,20 |
| 7. Возможность брака (пригар) | 0,05 | 5 | 1 | 5 | 0,25 | 0,05 | 0,25 |
| 8. Совмещение операций наполнения и | 0,08 | 5 | 1 | 5 | 0,4 | 0,08 | 0,4 |

| Критерии оценки | Вес критерия | Баллы | | | Конкурентоспособность | | |
|--|--------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| | | Б _ф | Б _{к1} | Б _{к2} | К _ф | К _{к1} | К _{к2} |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| запайки в одном автомате | | | | | | | |
| 9. Простота вскрытия ампулы | 0,03 | 4 | 2 | 4 | 0,12 | 0,06 | 0,12 |
| 10. Внешний вид ампулы | 0,03 | 5 | 2 | 5 | 0,15 | 0,06 | 0,15 |
| Экономические критерии оценки эффективности | | | | | | | |
| 1. Конкурентоспособность продукта | 0,10 | 5 | 3 | 5 | 0,5 | 0,3 | 0,5 |
| 2. Срок выхода на рынок | 0,08 | 5 | 1 | 5 | 0,4 | 0,08 | 0,4 |
| 3. Уровень проникновения на рынок | 0,08 | 5 | 4 | 5 | 0,4 | 0,32 | 0,4 |
| 4. Стоимость продукта | 0,07 | 4 | 5 | 4 | 0,28 | 0,35 | 0,28 |
| 5. Финансирование научной разработки | 0,06 | 4 | 1 | 3 | 0,24 | 0,06 | 0,18 |
| Итого | 1 | 71 | 35 | 68 | 4,76 | 2,23 | 4,59 |

Расчет конкурентоспособности, на примере конкурентоспособности продукта для первого конкурента, определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_i = 0,1 \cdot 3 = 0,3,$$

где K – конкурентоспособность проекта; B_i – вес показателя (в долях единицы); B_i – балл показателя.

Проведенный анализ конкурентных технических решений показал, что предлагаемая оптимизация является перспективной и конкурентоспособной.

6.1.2 SWOT-анализ

Для исследования внешней и внутренней среды проекта, в настоящей работе проведен SWOT-анализ с детальной оценкой сильных и слабых сторон проекта, а также его возможностей и угроз.

На первом этапе составляется матрица SWOT, в которую вносятся слабые и сильные стороны проекта, а также выявленные возможности и угрозы для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Матрица SWOT-анализа

| Сильные стороны | Слабые стороны |
|--|--|
| С1. Реализация проекта в условиях действующего предприятия | Сл1. Специальное оборудование высокой стоимости. |
| С2. Высокое качество продукции по химическим и микробиологическим показателям. | Сл2. Сложности с внесением изменений в промышленный регламент и НД. |
| С3. Производство соответствует стандартам GMP. Анализ и контроль соответствуют стандартам GLP. | Сл3. Вероятность превышения лимита времени на наполнение и запайку при увеличении стандартного объема серии. |
| С4. Квалифицированный инженерно-технический персонал. | Сл4. Возможность отказов системы КИПиА оборудования. |
| С5. Доступ к действующей технической документации. | Сл5. Использование прекурсоров в приготовлении раствора сульпирида. |
| Возможности | Угрозы |
| В1. Расширение номенклатуры производимых препаратов. | У1. Снижение уровня спроса на производимый препарат. |
| В2. Увеличение спроса на препарат. | У2. Появление зарубежных аналогов. |
| В3. Синтез субстанции и вспомогательных веществ в условиях предприятия. | У3. Проблемы с поставкой сырья (сбои в поставках, снижение качества сырья). |
| В4. Внедрение на мировой рынок, экспорт за рубеж. | |

На втором этапе на основании матрицы SWOT строятся интерактивные матрицы возможностей и угроз, позволяющие оценить эффективность проекта, а также надежность его реализации. Соотношения параметров представлены в таблицах 6.3–6.6.

Таблица 6.3 – Интерактивная матрица проекта «Возможности проекта и сильные стороны»

| Сильные стороны проекта | | | | | | |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Возможности проекта | | С1 | С2 | С3 | С4 | С5 |
| | В1 | + | + | + | + | + |
| | В2 | + | 0 | + | 0 | 0 |
| | В3 | + | + | + | - | - |
| | В4 | + | + | + | 0 | - |

Таблица 6.4 – Интерактивная матрица проекта «Возможности проекта и слабые стороны»

| Слабые стороны проекта | | | | | | |
|------------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Возможности проекта | | Сл1 | Сл2 | Сл3 | Сл4 | Сл5 |
| | В1 | - | + | - | - | - |
| | В2 | - | - | + | - | + |
| | В3 | + | + | - | - | - |
| | В4 | - | + | - | - | - |

Таблица 6.5 – Интерактивная матрица проекта «Угрозы проекта и сильные стороны»

| Сильные стороны проекта | | | | | | |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|
| Угрозы проекта | | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 |
| | У1 | - | - | - | - | - |
| | У2 | - | + | + | - | - |
| | У3 | - | + | - | - | - |

Таблица 6.6 – Интерактивная матрица проекта «Угрозы проекта и слабые стороны»

| Слабые стороны проекта | | | | | | |
|------------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Угрозы проекта | | Сл1 | Сл2 | Сл3 | Сл4 | Сл5 |
| | У1 | + | - | - | - | - |
| | У2 | + | - | - | - | - |
| | У3 | + | - | - | - | - |

Результаты анализа представлены в итоговую таблицу 6.7.

Таблица 6.7 – Итоговая таблица SWOT-анализа

| | | |
|---|---|--|
| | <p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта</p> <p>C1. Реализация проекта в условиях действующего предприятия.</p> <p>C2. Высокое качество продукции по химическим и микробиологическим показателям.</p> <p>C3. Производство соответствует стандартам GMP. Анализ и контроль соответствуют стандартам GLP.</p> <p>C4. Квалифицированный инженерно-технический персонал.</p> <p>C5. Доступ к действующей технической документации.</p> | <p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта</p> <p>Сл1. Специальное оборудование высокой стоимости.</p> <p>Сл2. Сложности с внесением изменений в промышленный регламент и НД.</p> <p>Сл3. Вероятность превышения лимита времени на наполнение и запайку при увеличении стандартного объема серии.</p> <p>Сл4. Возможность отказов системы КИПиА оборудования.</p> <p>Сл5. Использование прекурсоров в приготовлении раствора сульпирида.</p> |
| <p>Возможности</p> <p>В1. Расширение номенклатуры производимых препаратов.</p> <p>В2. Увеличение спроса на препарат.</p> <p>В3. Синтез</p> | <p>Направления развития В1С1С2С3С4С5. В условиях действующего производства возможно и необходимо постоянное расширение номенклатуры производимых препаратов в соответствии с востребованностью на рынке.</p> | <p>Сдерживающие факторы В1Сл2. Расширение номенклатуры производимых препаратов подразумевает ряд работ по оформлению регистрационного удостоверения, ввода промышленного регламента и</p> |

| | | |
|--|--|---|
| <p>субстанции и вспомогательных веществ в условиях предприятия. В4. Внедрение на мировой рынок, экспорт за рубеж.</p> | <p>В2С1С3. Увеличение спроса на препарат обеспечивает прибыль предприятия и возможности его развития В3С1С2С3. Синтез субстанции в условиях предприятия снизит расходы на приобретение сырья и аутсорсинг, а также повысит качество готовой продукции. В4С1С2С3. Производство высококачественной продукции по стандартам GMP обеспечивает возможность для экспорта.</p> | <p>соответствующих технологических инструкций. В2Сл3Сл5. Увеличение спроса на препарат требует приготовления серий большего объема, что повышает вероятность превышения регламентированного лимита времени на наполнение и запайку, а также требует использования прекурсоров в большем объеме. В3Сл1Сл2. Синтез субстанции в условиях предприятия требует установки нового оборудования и разработки необходимых нормативных документов. В4Сл2. Внедрение на мировой рынок требует получения европейской лицензии GMP и работ по оформлению необходимой документации.</p> |
| <p>Угрозы У1. Снижение уровня спроса на производимый препарат. У2. Появление зарубежных аналогов. У3. Проблемы с поставкой сырья (сбои в поставках, снижение качества сырья).</p> | <p>Угрозы развития У2С2С3. Несмотря на высокое качество продукции и соответствие производства стандартам GMP возможно появление качественных зарубежных аналогов. Необходимо постоянное усовершенствование качества. У3С2. Поставка сырья низкого качества снизит качество готового продукта. В связи с этим, каждая партия сырья подвергается контролю по химическим и микробиологическим показателям.</p> | <p>Уязвимости: У1Сл1. Снижение уровня спроса на производимый препарат приведет к простое дорогостоящего специального оборудования. Необходимо использовать оборудование для производства широкой номенклатуры лекарственных средств. У2Сл1. Появление зарубежных аналогов также ведет к простое оборудования. У3Сл1. Проблемы с поставкой сырья ведут к простое оборудования.</p> |

В результате SWOT-анализа установлены возможные направления развития, сдерживающие факторы, угрозы развития и уязвимости. Предложены пути преодоления угроз и минимизации уязвимостей.

В целом, следует отметить, что сильные стороны проекта доминируют над слабыми, а возможности – над угрозами. На основании изложенного, можно сделать вывод о перспективности работ в предложенном направлении.

6.2 Планирование научно-исследовательских работ

6.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Планирование комплекса научно-исследовательских работ осуществляется в порядке:

- определение структуры работ в рамках научного исследования;
- определение количества исполнителей для каждой из работ;
- установление продолжительности работ;
- построение графика проведения научных исследований.

Для оптимизации работ используется классический метод линейного планирования и управления. Результатом такого планирования является составление линейного графика выполнения всех работ. Порядок этапов работ и распределение исполнителей для данной научно-исследовательской работы, приведен в таблице 6.8.

Таблица 6.8 – Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

| Основные этапы | № раб | Содержание работ | Должность исполнителя |
|--|-------|---|-------------------------------|
| Разработка технического задания | 1 | Составление и утверждение технического задания. | Научный руководитель |
| | 2 | Календарное планирование выполнения проекта | Инженер, научный руководитель |
| Выбор способа решения поставленной задачи | 3 | Обзор научной литературы. Патентный поиск. | Инженер |
| | 4 | Выбор направления и методов исследования | Инженер |
| Теоретические и экспериментальные исследования | 5 | Планирование необходимых инженерных расчетов | Инженер, научный руководитель |
| | 6 | Проведение инженерных расчетов | Инженер |
| Обобщение и оценка результатов | 7 | Обработка полученных данных | Инженер |
| | 8 | Оценка правильности полученных результатов | Научный руководитель |
| Оформление отчета по НИР | 9 | Составление пояснительной записки, презентация | Инженер |

6.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ и разработка графика проведения

При проведении научных исследований основную часть стоимости разработки составляют трудовые затраты, поэтому определение трудоемкости проводимых работ является важным этапом составления бюджета.

Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости использована следующая формула:

$$t_{\text{ож}i} = \frac{3t_{\text{мин}i} + 2t_{\text{макс}i}}{5}, \quad (6.1)$$

где $t_{\text{ож}i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы, человеко-дни;

$t_{\text{мин}i}$ – минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, человеко-дни;

$t_{\text{макс}i}$ – максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы, человеко-дни.

Зная величину ожидаемой трудоемкости, можно определить продолжительность каждой i -ой работы в рабочих днях T_{pi} , при этом учитывается параллельность выполнения работ разными исполнителями. Данный расчёт позволяет определить величину заработной платы.

$$T_{pi} = \frac{t_{\text{ож}i}}{Ч_i}, \quad (6.2)$$

где T_{pi} – продолжительность одной работы, рабочие дни;

$t_{\text{ож}i}$ – ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, человеко-дни;

$Ч_i$ – численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

Для перевода длительности каждого этапа из рабочих в календарные дни, необходимо воспользоваться формулой (6.3):

$$T_{ki.шнж} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (6.3)$$

где T_{ki} – продолжительность выполнения i -й работы в календарных днях;

T_{pi} – продолжительность выполнения i -й работы в рабочих днях;

$k_{кал}$ – календарный коэффициент.

Календарный коэффициент определяется по формуле:

$$k_{кал.инж} = \frac{T_{кал}}{T_{кал} - T_{вых} - T_{пр}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48 \quad (6.4)$$

где $T_{кал}$ – общее количество календарных дней в году; $T_{вых}$ – общее количество выходных дней в году; $T_{пр}$ – общее количество праздничных дней в году.

Расчеты временных показателей проведения научного исследования обобщены в таблице 6.9.

Таблица 6.9 – Временные показатели проведения научного исследования

| Название работы | Трудоёмкость работ | | | | | | Длительность работ в рабочих днях T_{pi} | Длительность работ в календарных днях T_{ki} |
|--|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|--|--|
| | t_{min} , чел-дни | | t_{max} , чел-дни | | $t_{ожг}$, чел-дни | | | |
| | Исп.1 | Исп.2 | Исп.1 | Исп.2 | Исп.1 | Исп.2 | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| 1. Составление и утверждение технического задания. | 2 | - | 4 | - | 2,8 | - | 2,8 | 4 |
| 2. Календарное планирование выполнения проекта | 1 | 1 | 2 | 2 | 1,4 | 1,4 | 1,4 | 2 |
| 3. Обзор научной литературы. Патентный поиск. | - | 10 | - | 14 | - | 11,6 | 11,6 | 17 |
| 4. Выбор направления и методов исследования | - | 5 | - | 7 | - | 5,8 | 5,8 | 9 |
| 5. Планирование необходимых инженерных расчетов | 1 | 2 | 2 | 3 | 1,4 | 2,4 | 1,9 | 3 |
| 6. Проведение инженерных расчетов | - | 10 | - | 14 | - | 11,6 | 11,6 | 17 |
| 7. Обработка полученных данных | - | 5 | - | 7 | - | 5,8 | 5,8 | 9 |

| | | | | | | | | |
|---|---|----|----|----|-----|------|------|----|
| 8. Оценка правильности полученных результатов | 3 | - | 5 | - | 3,8 | - | 3,8 | 6 |
| 9. Составление пояснительной записки, презентация | - | 5 | - | 7 | - | 5,8 | 5,8 | 9 |
| Итого: | 7 | 38 | 13 | 54 | 9,4 | 44,4 | 50,5 | 76 |

Примечание: Исп. 1 – научный руководитель, Исп. 2 – инженер.

На основе таблицы составлен календарный план-график выполнения проекта с использованием диаграммы Ганта (таблица 6.10).

Таблица 6.10 – Диаграмма Ганта

| № | Вид работ | Исп | T_{ki} , кал. дн. | Продолжительность работ | | | | | | | | | | | | |
|---|---|--------------|---------------------|-------------------------|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| | | | | февр | | | март | | | апр | | | май | | | |
| | | | | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | |
| 1 | Составление и утверждение технического задания. | Исп1 | 4 | | |  | | | | | | | | | | |
| 2 | Календарное планирование выполнения ВКР | Исп1 Исп2 | 2 | | |  | | | | | | | | | | |
| 3 | Обзор научной литературы. Патентный поиск. | Исп2 | 17 | | | |  | | | | | | | | | |
| 4 | Выбор направления и методов исследования | Исп2 | 9 | | | | |  | | | | | | | | |
| 5 | Планирование необходимых инженерных расчетов | Исп1 Исп2 | 3 | | | | | |  | | | | | | | |
| 6 | Проведение инженерных расчетов | Исп2 | 17 | | | | | | |  | | | | | | |
| 7 | Обработка полученных данных | Исп2 | 9 | | | | | | | |  | | | | | |
| 8 | Оценка правильности полученных результатов | Исп1 | 6 | | | | | | | | |  | | | | |
| 9 | Составление пояснительной записки, презентации | Исп2 | 9 | | | | | | | | | |  | | | |

Примечание:



– Исп. 1 (научный руководитель),  – Исп. 2 (инженер)

6.3 Бюджет научно-технического исследования

При планировании бюджета научно-технического исследования учитывались все виды расходов, связанных с его выполнением. В этой работе использовать следующую группировку затрат по следующим статьям:

- материальные затраты научно-исследовательской работы (НИР);
- затраты на специальное оборудование для экспериментальных работ;
- основная заработная плата исполнителей темы;
- дополнительная заработная плата исполнителей темы;
- отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- накладные расходы НИР.

6.3.1 Расчет материальных затрат научно-технического исследования

Материальные затраты — это затраты организации на приобретение сырья и материалов для создания готовой продукции.

Данная часть включает затрат всех материалов, используемых при инженерных расчетах оптимизации производства раствора сульфарида. Результаты расчета затрат представлены в таблице 6.11.

Таблица 6.11 – Материальные затраты

| Наименование материалов | Цена за ед., руб. | Кол-во, ед. | Сумма, руб. |
|---------------------------------------|-------------------|-------------|-------------|
| 1. Картридж для лазерного принтера | 3500 | 2 | 7000 |
| 2. Набор канцелярских принадлежностей | 500 | 2 | 1000 |
| Итого: | | | 8000 |

Цены приняты на основании прайс-листа поставщика материалов: <https://mvideo.ru>.

4.3.2 Расчет амортизации специального оборудования

Расчет сводится к определению амортизационных отчислений, так как оборудование было приобретено до начала выполнения данной работы и эксплуатировалось ранее, поэтому при расчете затрат на оборудовании учитываем только рабочие дни по данной теме.

Расчет амортизации проводится следующим образом:

Норма амортизации: рассчитывается по формуле:

$$H_A = \frac{1}{n}, \quad (6.5)$$

где n – срок полезного использования в количестве лет.

Амортизация оборудования рассчитывается по формуле:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m, \quad (6.6)$$

где I – итоговая сумма, тыс. руб.; m – время использования, мес.

Расчет амортизации:

- персональный компьютер:

$$H_A = \frac{1}{5} \cdot 100\% = 20; A = \frac{0,2 \cdot 70000}{12} \cdot 1,68 = 1960 \text{ руб.}$$

- лазерный принтер:

$$H_A = \frac{1}{3} \cdot 100\% = 33; A = \frac{0,33 \cdot 15000}{12} \cdot 1,68 = 693 \text{ руб.}$$

Таблица 6.12 – Амортизация оборудования

| № п/п | Наименование оборудования | Кол-во ед. | Срок полезного использования, лет | Время использования, мес. | H_A , % | Цена оборудования, руб. | Амортизация, руб |
|---------------|---------------------------|------------|-----------------------------------|---------------------------|-----------|-------------------------|------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1 | Персональный компьютер | 1 | 5 | 1,68 | 20 | 70000 | 1960 |
| 2 | Лазерный принтер | 1 | 3 | 1,68 | 33 | 15000 | 693 |
| Итого: | | | | | | 85000 | 2653 |

6.3.3 Основная заработная плата исполнителей темы

В данном разделе рассчитывается заработная плата инженера и руководителя, помимо этого необходимо рассчитать расходы по заработной плате, определяемые трудоемкостью проекта и действующей системой оклада.

Основная заработная плата $Z_{осн}$ одного работника рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p, \quad (6.7)$$

где $Z_{дн}$ – среднедневная заработная плата, руб.; T_p – продолжительность работ, выполняемых работником, раб.дн. (таблица 6.9).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

Для шестидневной рабочей недели (рабочая неделя руководителя):

$$Z_{дн} = \frac{Z_m \cdot M}{F_0} = \frac{51285 \cdot 10,3}{246} = 2147,3 \text{ руб.}, \quad (6.8)$$

где Z_m – месячный должностной оклад работника, руб.; F_d – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дней; M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

- при отпуске в 28 раб. дня – $M = 11,2$ месяца, 5-дневная рабочая неделя;
- при отпуске в 56 раб. дней – $M = 10,3$ месяца, 6-дневная рабочая неделя.

Для пятидневной рабочей недели (рабочая неделя инженера):

$$Z_{он} = \frac{Z_m \cdot M}{F_d} = \frac{33150 \cdot 11,2}{213} = 1743,1 \text{ руб.} \quad (6.9)$$

Должностной оклад работника за месяц:

- для руководителя:

$$Z_m = Z_{мс} \cdot (1 + k_{пр} + k_d) k_p = 26300 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 51285 \text{ руб.} \quad (6.10)$$

- для инженера:

$$Z_m = Z_{мс} \cdot (1 + k_{пр} + k_d) k_p = 17000 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 33150 \text{ руб.}, \quad (6.11)$$

где $Z_{мс}$ – заработная плата, согласно тарифной ставке, руб.; $k_{пр}$ – премиальный коэффициент, равен 0,3; k_d – коэффициент доплат и надбавок, равен 0,2; k_p – районный коэффициент, равен 1,3 (для г. Новокузнецк).

Таблица 6.13 – Баланс рабочего времени исполнителей

| Показатели рабочего времени | Руководитель | Инженер |
|--|--------------|---------|
| Календарное число дней | 365 | 365 |
| Количество нерабочих дней | 52/14 | 104/14 |
| - выходные дни | | |
| - праздничные дни | | |
| Потери рабочего времени | 48/5 | 24/10 |
| - отпуск | | |
| - невыходы по болезни | | |
| Действительный годовой фонд рабочего времени | 246 | 213 |

Таблица 6.14 – Расчет основной заработной платы исполнителей

| Исполнители НИ | $Z_{мс}$, руб | $k_{пр}$ | k_d | k_p | Z_m , руб | $Z_{он}$, руб | T_p , раб.дн. | $Z_{осн}$, руб |
|-------------------|----------------|----------|-------|-------|-------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Руководитель | 26300 | 0,3 | 0,2 | 1,3 | 51285 | 2147,3 | 9,4 | 20184,6 |
| Инженер | 17000 | 0,3 | 0,2 | 1,3 | 33150 | 1743,1 | 44,4 | 77393,6 |
| Итого: | | | | | | | | 97578,2 |

6.3.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Дополнительная заработная плата определяется по формуле:

– для руководителя:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн} = 0,15 \cdot 20184,6 = 3027,7 \text{ руб.} \quad (6.12)$$

– для инженера:

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн} = 0,15 \cdot 77393,6 = 11609,0 \text{ руб.} \quad (6.13)$$

где $k_{доп}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимаем равным 0,15).

6.3.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Отчисления во внебюджетные фонды определяется по формуле:

– для руководителя:

$$Z_{внеб} = k_{внеб} \cdot (Z_{осн} + Z_{доп}) = 0,3 \cdot (20184,6 + 3027,7) = 6963,7 \text{ руб.} \quad (6.14)$$

– для инженера:

$$Z_{внеб} = k_{внеб} \cdot (Z_{осн} + Z_{доп}) = 0,3 \cdot (77393,6 + 11609,0) = 26700,8 \text{ руб.} \quad (6.15)$$

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд ОМС и социальное страхование). Общая ставка взносов составляет в 2021 году – 30% (ст. 425, 426 НК РФ).

6.3.6 Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергия, почтовые и телеграфные расходы, размножение материалов и т.д.

Величина накладных расходов определяется по формуле

$$Z_{накл} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{нр}, \quad (6.16)$$

где $k_{нр}$ – коэффициент, учитывающий накладные расходы. Величина коэффициента принимается равной 0,16.

Результаты приведены в таблице 6.15.

6.3.7 Бюджетная стоимость НИР

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется бюджет проекта Реконструкция производства Сульфарида раствора для внутримышечного введения 50 мг/мл в ампулах по 2 мл в АО «Органика». Результаты приведены в таблице 6.15.

Таблица 6.15 – Группировка затрат по статьям

| Статьи | | | | | | | |
|------------------|-------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Сырье, материалы | Амортизация | Основная заработная плата | Дополнительная заработная плата | Отчисления на социальные нужды | Итого без накладных расходов | Накладные расходы | Стоимость бюджета |
| 8000 | 2 653 | 97 578,2 | 14 636,7 | 33 664,5 | 156532,4 | 25045,2 | 181577,6 |

В таблице 4.16 представлено определение бюджета затрат двух условных конкурирующих научно-исследовательских проектов.

Таблица 4.16 – Группировка затрат по статьям

| № | Наименование статьи | Сумма, руб. | | | Примечание |
|-------------------|--|----------------|-----------|-----------|----------------|
| | | Текущий Проект | Исп.2 | Исп.3 | |
| 1 | Материальные затраты НИР | 8000 | 81 200 | 128 700 | Пункт 6.3.1 |
| 2 | Амортизация оборудования | 2 653 | 2 320 | 3 677 | Пункт 6.3.2 |
| 3 | Затраты по основной заработной плате исполнителей темы | 97 578,2 | 97 578,2 | 97 578,2 | Пункт 6.3.3 |
| 4 | Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы | 14 636,7 | 14 636,7 | 14 636,7 | Пункт 6.3.4 |
| 5 | Отчисления во внебюджетные фонды | 33 664,5 | 33 664,5 | 33 664,5 | Пункт 6.3.5 |
| 6 | Накладные расходы | 25045,2 | 36 703,9 | 44 521 | Пункт 6.3.6 |
| Бюджет затрат НИР | | 181577,6 | 266 103,3 | 322 777,4 | Сумма ст. 1- 6 |

Где:

Исп.2 – Аналог 1

Исп.3- Аналог 2

6.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности проекта

Для определения эффективности проекта рассчитаны интегральные показатели финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

6.4.1 Интегральный показатель финансовой эффективности проекта определен в процессе оценки бюджета затрат трех вариантов исполнения. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принят за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносится финансовые значения по всем вариантам исполнения.

В качестве аналогов настоящего проекта рассмотрены технологии, реализуемые на АО «Органика» технологии:

- 1) Производство стандартной серии раствора сульпирида на линии вакуумного наполнения;
- 2) Производство стандартной серии раствора сульпирида на линии шприцевого наполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки рассчитывается как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{ri}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (6.17)$$

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ – интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{ri} – стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения.

$\Phi_{\text{тек.проект}} = 181577,6$ руб, $\Phi_{\text{исп.1}} = 266\,103,3$ руб, $\Phi_{\text{исп.2}} = 322\,777,4$ руб.

$$I_{\text{финр}}^{\text{тек.пр.}} = \frac{\Phi_{\text{тек.пр.}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{181577,6}{322777,4} = 0,56;$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.1.}} = \frac{\Phi_{\text{исп.1.}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{266103,3}{322777,4} = 0,82;$$

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.2.}} = \frac{\Phi_{\text{исп.2.}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{322777,4}{322777,4} = 1,00.$$

В результате расчета консолидированных финансовых показателей по трем вариантам разработки вариант 2 по финансовой эффективности несущественно привлекательнее предлагаемого проекта. Однако, вакуумное наполнение в настоящее время считается морально устаревшим и не соответствует стандартам GMP. Сравнивая варианты 1 (разрабатываемый проект) и 3 (действующая технология шприцевого наполнения), следует сделать вывод об экономической эффективности предлагаемой оптимизации.

6.4.2 Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов выполнения НИР (I_{pi}) определен путем сравнительной оценки их характеристик, распределенных с учетом весового коэффициента каждого параметра (таблица 6.17).

Таблица 6.17 – Сравнительная оценка характеристик вариантов проекта

| Объект исследования Критерии | Весовой коэффициент параметра | Текущий проект | Исп.1 | Исп.2 |
|--|-------------------------------|----------------|-------|-------|
| 1. Точность дозирования | 0,15 | 5 | 2 | 5 |
| 2. Совмещение операций наполнения и запайки в одном автомате | 0,15 | 5 | 1 | 5 |
| 3. Производительность линии | 0,10 | 4 | 5 | 4 |
| 4. Длительность процесса наполнения и запайки | 0,10 | 5 | 2 | 4 |
| 5. Микробиологическая чистота | 0,10 | 5 | 3 | 5 |
| 6. Автоматизация процесса | 0,10 | 5 | 2 | 5 |
| 7. Расход раствора (потери) | 0,10 | 5 | 1 | 4 |
| 8. Возможность брака (пригар) | 0,10 | 5 | 1 | 5 |
| 9. Простота вскрытия ампулы | 0,05 | 4 | 2 | 4 |
| 10. Внешний вид ампулы | 0,05 | 5 | 2 | 5 |
| ИТОГО | 1 | 4,85 | 2,05 | 4,65 |

Расчет интегрального показателя для разрабатываемого проекта:

$$I_{p.тек.} = 0,15 \cdot 5 + 0,15 \cdot 5 + 0,1 \cdot 4 + 0,1 \cdot 5 + 0,05 \cdot 4 + 0,05 \cdot 5 = 4,85$$

$$I_{исп.1.} = 0,15 \cdot 2 + 0,15 \cdot 1 + 0,1 \cdot 5 + 0,1 \cdot 2 + 0,1 \cdot 3 + 0,1 \cdot 2 + 0,1 \cdot 1 + 0,1 \cdot 1 + 0,05 \cdot 2 + 0,05 \cdot 2 = 2,05$$

$$I_{исп.2.} = 0,15 \cdot 5 + 0,15 \cdot 5 + 0,1 \cdot 4 + 0,1 \cdot 4 + 0,1 \cdot 5 + 0,1 \cdot 5 + 0,1 \cdot 4 + 0,1 \cdot 5 + 0,05 \cdot 4 + 0,05 \cdot 5 = 4,65$$

6.4.3 Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки

Вычисляется на основании показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{исп.i} = \frac{I_{p-исп.i}}{I_{финр}^{исп.i}} \quad (20)$$

$$I_{исп.тек.пр} = \frac{4,85}{0,56} = 8,66 \quad I_{исп.1} = \frac{2,05}{0,82} = 2,50; \quad I_{исп.2} = \frac{4,65}{1,00} = 4,65.$$

Далее интегральные показатели эффективности каждого варианта проекта сравнивались с интегральными показателями эффективности других вариантов с целью определения сравнительной эффективности проекта (таблица 6.18).

Таблица 6.18 – Сравнительная эффективность разработки

| № п/п | Показатели | Текущий проект | Исп.1 | Исп.2 |
|-------|---|----------------|-------|-------|
| 1 | Интегральный финансовый показатель разработки | 0,56 | 0,82 | 1 |
| 2 | Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки | 4,85 | 2,05 | 4,65 |
| 3 | Интегральный показатель эффективности | 8,66 | 5,20 | 4,65 |
| 4 | Сравнительная эффективность вариантов исполнения | 1 | 0,60 | 0,54 |

Сравнение среднего интегрального показателя сопоставляемых вариантов позволило сделать вывод о том, что наиболее финансово- и ресурсоэффективным является вариант 1 – текущий разрабатываемый проект.

Выводы по разделу

1. В результате анализа конкурентных технических решений, установлено, что реализация проекта по предлагаемому варианту является оптимальной по техническим и экономическим критериям эффективности.

2. В результате SWOT-анализа установлены возможные направления развития, сдерживающие факторы, угрозы развития и уязвимости. Предложены пути преодоления угроз и минимизации уязвимостей.

3. В ходе планирования для руководителя и инженера был разработан календарный график выполнения работ. Установлено, что выполнение работы займет 76 календарных дней.

4. Стоимость бюджета проекта составляет 181577,6 руб, из них на долю оплаты труда исполнителей (научного руководителя и инженера) приходится 112 214,9 руб.

5. Определены интегральный финансовый показатель разработки (0,56), интегральный показатель ресурсоэффективности разработки (4,85), интегральный показатель эффективности (8,66) и сравнительная эффективность вариантов исполнения (1). Результат оценки эффективности разработки по указанным выше показателям позволяет сделать вывод о том, что техническое решение, предлагаемое в проекте, является оптимальным.