

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

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

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Оптимизация процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%»
УДК 661.833'032.1

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ01	Герилович Дмитрий Юрьевич		

Руководитель ВКР

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

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Рыжакина Т.Г.	к.э.н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Антоневич О.А.	к.б.н.		

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		

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
Дополнительный вид профессиональной деятельности – производственно-технологическая	
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.)

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
4ГМ01	Герилович Дмитрий Юрьевич

Тема работы:

Оптимизация процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%»	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№ 31-72/с 31.01.2022 г.

Срок сдачи студентом выполненной работы:	01.06.2022 г.
--	---------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе	Объектом проектного исследования является процесс и оптимизация производства лекарственного препарата Натрия хлорид 0,9% Местоположение объекта: АО «Производственная фармацевтическая компания Обновление» Адрес объекта: 630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80
---------------------------------	---

Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов	Провести исследование и изучение документации предприятия, тщательное изучение технологического процесса, анализ технических и технологических показателей имеющегося оборудования, разработка технико-экономического обоснования оптимизации производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%», разработка производственной инструкции процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%».
Перечень графического материала	-
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент	Рыжакина Т.Г. к.э.н., доцент ОСГН
Социальная ответственность	Антоневич О.А., к.б.н., доцент ООД
Раздел на иностранном языке	Демьяненко Н.В., старший преподаватель. ОИЯ
Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:	
Теоретическая часть	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	01.02.2022 г.
---	---------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Лесина Ю.А.	к.х.н.		01.02.2022

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ01	Герилович Дмитрий Юрьевич		01.02.2022

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

Студенту:

Группа	ФИО
4ГМ01	Гериловичу Дмитрию Юрьевичу

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:	
Оптимизация процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%»	Работа с научной литературой, представленной в российских и иностранных научных публикациях, аналитических материалах

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив разработки проекта с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	Проведение предпроектного анализа. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования. Выполнение SWOT-анализа проекта
2. Планирование и формирование бюджета разработки	Определение целей и ожиданий, требований проекта. Определение бюджета научного исследования
3. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности разработки	Проведение оценки экономической эффективности, ресурсоэффективности и сравнительной эффективности различных вариантов исполнения

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):	
1. Оценка конкурентоспособности технических решений 2. Матрица SWOT 3. График проведения и бюджет проекта 4. Оценка ресурсной, финансовой и экономической эффективности разработки	

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	01.03.2022
---	------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Рыжакина Татьяна Гавриловна	к.э.н.		01.03.2022

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ01	Герилович Дмитрий Юрьевич		01.03.2022

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа 4ГМ01		ФИО Герилович Дмитрий Юрьевич	
Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	НОЦ Н.М. Кижнера
Уровень образования	Магистратура	Направление/специальность	18.04.02 Химическая технология

Тема ВКР:

Оптимизация процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%»

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:

<p>Введение</p> <ul style="list-style-type: none"> – Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика) и области его применения. – Описание рабочей зоны (рабочего места) при разработке проектного решения/при эксплуатации 	<p><i>Объект исследования:</i> лекарственный препарат «Натрия хлорид 0,9%» <i>Область применения:</i> фармацевтическое производство <i>Рабочая зона:</i> производственный корпус цеха жидких лекарственных средств <i>Количество и наименование оборудования рабочей зоны:</i> реактор для приготовления раствора Р-10, фильтрующая установка, дозаторная машина, весы. <i>Рабочие процессы, связанные с объектом исследования, осуществляющиеся в рабочей зоне:</i> выполнение ВКР в производственной зоне</p>
--	---

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности при проектировании:</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"> - Трудовой кодекс Российской Федерации. № 197-ФЗ от 30.12.2001 г. - О промышленной безопасности опасных производственных объектов. № 116-ФЗ от 21.07.1997 г. - Приказ Минтруда России № 776н от 29 октября 2021 «Об утверждении Примерного положения о системе управления охраной труда» - Приказ Минтруда России № 766н от 29 октября 2021 «29 октября 2021» «Об утверждении Правил обеспечения работников средствами индивидуальной защиты и смывающими средствами» - Федерального закона от 28.12.2013 N 426-ФЗ "О специальной оценке условий труда"
<p>2. Производственная безопасность при проектировании:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Анализ выявленных вредных и опасных производственных факторов – Расчет уровня опасного или вредного производственного фактора 	<p><i>Вредные производственные факторы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - аномальные микроклиматические параметры воздушной среды на местонахождении работающего; - отсутствие или недостаток необходимого искусственного освещения; - зрительное напряжение; - монотонность труда, вызывающая монотонию; - повышенный уровень и другие неблагоприятные характеристики шума. <p><i>Опасные производственные факторы:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Повышенное напряжение в электрической цепи, замыкание которой может пройти через тело человека; - производственные факторы, связанные с

	<p>чрезмерно высокой температурой материальных объектов производственной среды, вызывающие ожоги тканей организма человека;</p> <p>- факторы, воздействие которых носит химическую природу;</p> <p>Расчет: расчет системы искусственного освещения</p>
3. Экологическая безопасность при проектировании	<p>Воздействие на селитебную зону: отсутствуют прямые факторы, влияющие на данную зону;</p> <p>Воздействие на атмосферу: выбросы из вентиляционных систем; тепловые воздействия, связанные с охлаждением;</p> <p>Воздействие на гидросферу: сброс охлаждающей воды после производства; сточные воды.</p> <p>Воздействие на литосферу: пластик.</p>
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях при эксплуатации	<p>Возможные ЧС:</p> <p>- техногенного характера: аварии на очистных сооружениях сточных вод; аварии с выбросом химически опасных веществ при их производстве; обрушение зданий; пожары.</p> <p>- природного характера: природные пожары, метеорологические явления;</p> <p>Наиболее типичная ЧС:</p> <p>- возникновение пожара.</p>
Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Антоневич Ольга Алексеевна	к.б.н.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4ГМ01	Герилович Дмитрий Юрьевич		

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа магистра содержит 166 страниц, 13 рисунков, 39 таблиц, 65 источников, 1 приложение.

Ключевые слова: оптимизация производства, лекарственный препарат, Натрия хлорид 0,9%, оборудование, раствор для инъекции.

Объектом исследования выступает технологическая линия АО «ПФК Обновление» по производству лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%».

Цель работы – оптимизация процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%» на предприятии АО «ПФК Обновление».

В процессе исследования проводилось изучение документации предприятия, тщательное изучение технологического процесса, анализ технических и технологических показателей имеющегося оборудования, разработка технико-экономического обоснования оптимизации производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%», разработка производственной инструкции процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%».

В результате проектирования выявлена целесообразность оптимизации процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%» на предприятии АО «ПФК Обновление». В результате оптимизации выбрано необходимое оборудование; предложен вариант оптимизации путем исключения из технологической цепочки сборника, проведен расчет времени изготовления лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%», представлена технологическая и аппаратурная схема производства.

Основные конструктивные, технологические и технико-эксплуатационные характеристики: изменение технологического процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%» за счет исключения из технологической линии сборника.

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 учётом требований обеспечения технологического процесса и выпуска качественной продукции.

Условные обозначения и сокращения

GMP - надлежащая практика организации производства

ГФ – государственная фармакопея

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

МЕ - международная единица

МУ – методические указания

НД – нормативный документ

ОТ – охрана труда

ОФС - общая фармакопейная статья

ПДК - предельно-допустимая концентрация

ПК – персональный компьютер

ППР - планово-предупредительный ремонт

ПР - промышленный регламент

РФ – Российская Федерация

СИЗ - средства индивидуальной защиты

СОП - стандартная операционная процедура

СОУТ - специальная оценка условий труда

СП – спецификация предприятия

ТБ – техника безопасности

УЭП – удельная электропроводность

ФС – фармакопейная статья

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	12
1 Общие положения технологии производства инъекционных растворов (теоретическая часть).....	15
1.1 Производство лекарственных препаратов.....	15
1.2 Оборудование для производства инъекционных растворов	20
1.3 Изложение технологического процесса производства раствора натрия хлорида 0,9 % до оптимизации	30
2 Характеристика сырья, материалов, готового продукта.....	72
2.1 Характеристика сырья и материалов	72
2.2 Характеристика готового продукта.....	73
3 Инженерные расчеты.....	77
4 Технологическая часть	83
4.1 Производственная инструкция приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9 %	83
5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	98
6 Социальная ответственность	129
Заключение	144
Список используемых источников.....	146
Приложение А	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы состоит в том, что в настоящее время в условиях санкций и прекращения поставок зарубежной фармацевтической продукции на российский рынок, отечественный фармацевтический рынок особо нуждается в стратегически важных российских лекарственных препаратах.

Постановлением Правительства РФ №305 от 15 апреля 2014 утверждена государственная программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», где особое внимание уделено фармацевтической продукции.

Новая модель стратегии развития Минпромторга подчеркивает необходимость выйти на новый уровень по импортозамещению, усовершенствование материально-технического оснащения фармацевтических компаний.

Таким образом, разработки, направленные на оптимизацию процесса производства лекарственного препарата, имеют практическую значимость в реализации государственной программы развития фармацевтической промышленности.

В номенклатуре современных лекарственных препаратов особое место занимают инъекционные лекарственные формы. В организм такие препараты вводят с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек. В связи с этим к качеству инъекционных лекарственных препаратов предъявляют повышенные требования (Государственная фармакопея Российской Федерации): стерильность, стабильность в процессе изготовления и хранения, отсутствие механических включений, апиrogenность. К инъекционным препаратам, вводимым непосредственно в кровяное русло в больших количествах (от 100 мл и более) предъявляют дополнительные требования такие, как изотоничность, изогидричность, изоионичность и т.д. Успешное выполнение указанных требований в значительной степени зависит от правильной организации производственного процесса (Лавренчук Р.А., 2013; Фазилбекқызы Қ., Қожанова Қ.Қ., 2019).

Объем производства, качество продукции и затраты живого и овеществленного труда на изготовление продукции определяют экономическое назначение предприятия. Экономическое развитие предприятия, в связи с этим, характеризуется следующими направлениями: ростом объема производства продукции, повышением качества выпускаемых изделий, снижением общего количества затрат живого и овеществленного труда на производство продукции.

Огромное значение в этих условиях приобретает мобилизация внутренних резервов производства – максимальное использование мощностей, рациональное и эффективное обслуживание производства, сокращение потерь времени и т.д. (Русакова Е.В., 2015; Кузнецова, Н.Н., 2017; Канюкова, В.П., 2018).

Таким образом, разработки, направленные на оптимизацию производства имеют практическую значимость и обуславливают актуальность выполненного проекта.

Цель и задачи исследований. Целью работы является оптимизация процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%».

Для достижения указанной цели необходимо выполнить следующие задачи:

1. Провести аналитический обзор литературы по теме исследования.
2. Изучить локальные нормативные акты предприятия.
3. Провести критический анализ технологического процесса производства раствора на стадиях до оптимизации и после оптимизации.
4. Разработать технико-экономическое обоснование оптимизации производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%».
5. Провести выбор оборудования для проведения оптимизации, провести инженерные расчеты.
5. Оптимизировать процесс производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%».

6. Разработать производственную инструкцию процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%».

1 Общие положения технологии производства инъекционных растворов (теоретическая часть)

1.1 Производство лекарственных препаратов

По литературным данным В.В. Косенко (2010); Е.А. Рыжкова, Е.М. Димитриади (2021) одной из приоритетных государственных задач является обеспечение лечебно-профилактических учреждений качественными и безопасными инфузионными и инъекционными растворами, так как их применение представляет высокий риск развития нежелательных реакций. Инфузионные и инъекционные растворы производятся как промышленными предприятиями, так и продолжают изготавливаться аптечными организациями.

В соответствии с Федеральным законом от 04.05.2011 №99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» производство лекарственных средств осуществляется на основании лицензии. Соответствие организации производства и контроля качества лекарственных средств установленным Правилам является обязательным лицензионным требованием (Постановление Правительства Российской Федерации от 06.07.2012 №686 «Об утверждении положения о лицензировании производства лекарственных средств»). В настоящее время в Российской Федерации действует национальный стандарт ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», в котором изложены требования к организации системы обеспечения качества на предприятии, персоналу, помещениям, оборудованию, технологическому процессу, организации контроля качества исходных материалов, внутрипроизводственному контролю и контролю готовой продукции (В.Е. Залесский, Т.В. Трухачева, 2009; В.В. Косенко, 2010; Фазилбекқызы Қ., Қожанова Қ.Қ., 2019).

Производство стерильных лекарственных форм является одной из наиболее перспективных направлений в фармации. В форме инъекций и инфузий в настоящее время производится большое количество необходимых и

жизненно важных лекарственных препаратов, что является движущей силой для совершенствования производства и перехода на новые технологии. Инъекционные лекарственные формы – это официальная лекарственная форма, в ГФ XIII издания включена ОФС (общая фармакопейная статья) «Лекарственные формы для парентерального применения» (И.А. Мурашкина, Е.Н. Гуменникова, М.Е. Смолина, 2018). К лекарственным формам для парентерального применения относятся: инъекционные и инфузионные лекарственные формы; концентраты для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм; твердые лекарственные формы для приготовления инъекционных и инфузионных лекарственных форм; лекарственные формы для имплантации. К преимуществам парентерального пути введения относятся: точность и удобство применения, высокая биологическая доступность, возможность введения больному в бессознательном состоянии, отсутствие воздействия пищеварительных ферментов, отсутствие необходимости коррекции вкуса и запаха лекарственных форм. Производство стерильных лекарственных форм осуществляется в соответствии с правилами GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика) Приказом РФ № 916 14.06.2013г. (И.А. Мурашкина, Е.Н. Гуменникова, М.Е. Смолина, 2018).

Правила GMP требуют от производителей: наличия соответствующего производственного оборудования, специально обученного персонала, точного контроля производственных процессов, надлежащего лабораторного контроля, ведения полных и точных записей и протоколов, надлежащего исследования готовой продукции и т. д. Не претендуя на роль эталонных процедур, эти правила, скорее, устанавливают пороговые или минимальные стандарты, обязательные для фармацевтических производственных операций (Д.Н. Шевырев, 2014).

Цель GMP – построение производства, гарантирующего:

– соответствие состава лекарственного средства установленным требованиям;

- отсутствие в лекарственном средстве загрязнений;
- правильность маркировки;
- неизменность свойств продукции в течение срока годности.

Эти требования распространяются на производство лекарственных средств как для человека, так и для животных. К настоящему времени правила GMP, относящиеся к ним стандарты и руководства образуют комплекс нормативной документации, позволяющий создавать и эксплуатировать производства, обеспечивая безопасность лекарственных средств и соответствие их своему назначению (А.Е. Федотов, 2013; И.А. Мурашкина, Е.Н. Гуменникова, М.Е. Смолина, 2018).

Основной концепцией GMP является понимание того, что все производственные стадии и операции, включая ручные манипуляции, должны быть регламентированы, протоколно зафиксированы и подлежать проверке. Даже перемещение неэтикетированных материалов и продуктов, упаковочного материала должны быть организованы таким образом, чтобы исключить риск перемешивания и ошибок.

Требования к производству и контролю качества лекарственных средств (GMP) – стандарт, направленные на обеспечение качества, гарантии того, что производство и контроль качества продукции постоянно соответствуют требованиям, установленным при государственной регистрации, нормативной документации, стандартам качества, и продукция соответствует своему назначению.

К основным требованиям GMP относятся:

- 1) четкая регламентация и пересмотр с учетом накопленного опыта всех производственных процессов; контроль стабильности производства лекарственных средств с заданным качеством в соответствии со спецификациями на них;
- 2) аттестация (испытания) критических стадий процессов производства, в том числе при внесении существенных изменений в технологический процесс;

3) обеспечение всех необходимых условий для выполнения требований настоящего стандарта, в том числе:

- обучение и аттестация персонала;
- наличие необходимых помещений и площадей;
- наличие соответствующего оборудования и системы обслуживания;
- удовлетворение установленным требованиям материалов, средств упаковки и маркировки;
- утверждения инструкций и методик;
- соблюдения условий хранения и транспортирования.

4) конкретность инструкций и методик, изложенных в письменной форме;

5) обучение персонала правильному выполнению инструкций;

6) составление протоколов (заполняемых рукописным способом и/или с применением технических средств), документально подтверждающих фактическое проведение предусмотренных инструкциями технологических стадий и получение продукции требуемого качества в количестве, соответствующем установленным нормам.

7) составление протоколов на серию продукции, в т. ч. на документацию по реализации продукции, что должно давать возможность проследить изготовление каждой серии;

8) обеспечение порядка реализации (оптовой продажи) продукции, сводящего к минимуму любой риск для ее качества;

9) организация системы отзыва любой серии продукции из продажи или поставки;

10) рассмотрение рекламации на качество продукции, причины ухудшения качества расследовать с принятием соответствующих мер по их предотвращению (А.П. Мешковский, Ж.И. Аладышева, Н.В. Пятигорская, Э.А. Сапожникова, В.В. Пичугин, 2013).

Относительно производства лекарственных средств указано, что оно должно опираться на принцип четкого соблюдения методов ведения технологического процесса согласно нормативно-технической документации с

целью получения продукта требуемого качества и в соответствии с разрешением на его изготовление и продажу.

Правилами предписывается избегание любых отклонений от методик или инструкций. В случае возникновения отклонений необходимо согласование, разрешение, утверждение и подпись назначенного ответственного лица, а при необходимости – привлечение службы контроля качества.

Для недопущения риска перемешивания или перекрестного загрязнения операции с продуктами не должны выполняться одновременно или последовательно в одном и том же помещении.

С целью предотвращения перекрестного загрязнения необходимо применять следующие меры:

- изготавливать каждый целевой продукт в отдельных зонах (живые вакцины, пенициллины, БАВ);

- разделять изготовления их по времени;

- обеспечивать соответствующие воздушные шлюзы;

- обеспечивать ношение защитной технологической одежды;

- использовать средства эффективной деkontаминации оборудования, стен и пр.;

- использовать «закрытые системы производства» (Н.В. Панова, М.В. Топчий, Т.М. Чурилова, 2016).

В результате исследований В.А. Орлова (2018) проведен обзор результатов инспектирования иностранных производственных площадок на соответствие требованиям надлежащей производственной практики за 2017 год, в результате анализа установлены критические и существенные несоответствия.

В число основных выявляемых категорий существенных и критических несоответствий входят:

- валидация процессов и квалификация оборудования;

- помещения и оборудование;

- микробиологическая контаминация и обеспечение стерильности;

- технологические процессы;

- соответствие требованиям регистрационного досье;
- контроль качества.

В сравнении с соответствующими результатами инспектирования за 2016 год произошло значительное увеличение общего числа проведённых инспекций. Изменения отразились также и на процентном соотношении выявленных несоответствий по уровню критичности. Кроме того, наметились новые тенденции в распределении выявляемых несоответствий по категориям надлежащей производственной практики, что должно быть в будущем учтено производителями лекарственных средств.

1.2 Оборудование для производства инъекционных растворов

В технологическом процессе производства инъекционных растворов выделяют 6 основных стадий:

- Подготовительные работы.
- Изготовление раствора.
- Фильтрация и фасовка.
- Стерилизация раствора.
- Контроль качества готовой продукции.
- Оформление к отпуску.

Приготовление инъекционных растворов ведут в асептическом блоке. Помещения асептического блока должны размещаться в изолированном отсеке и исключать перекрещения «чистых» и «грязных» потоков воздуха. Асептический блок должен иметь отдельный вход или отделяться от других помещений производства шлюзами (рисунок 1).

На стадии приготовления растворов используется ёмкостное оборудование – реакторы, которые могут работать под давлением. С целью предотвращения всех видов контаминации растворов реакторы должны герметично закрываться подъёмной или откидывающейся крышкой. В крышке реактора должны быть штуцеры для подачи сырья, растворителя, инертного газа, люк со смотровым стеклом, кожух для термодатчика. Опорожнение реакторов осуществляется

через нижнее выпускное отверстие, а заполнение через подсоединённый трубопровод посредством вакуума или давления.

Реактор должен быть оборудован рубашкой (для подачи хладо- или теплоагента) и перемешивающим устройством. Раньше в основном применяли реакторы, изготовленные из специального стекла Simax или с эмалированными внутренними поверхностями. Современная тенденция в изготовлении ёмкостного оборудования – изготовление его из высоколегированных сталей с обработкой поверхностей методом электрополировки. В новых конструкциях такого оборудования предложено перемешивание вести посредством магнитной мешалки, расположенной в нижней части аппарата (рисунок 1).



Рисунок 1 – Внешний вид реактора

На стадии фильтрования и фасовки используется линия фильтрации. На линии фильтрации установлены два корпуса фильтра, оснащенные манометрами. Приготовление и фильтрация растворов выполняется в полуавтоматическом режиме. Отфильтрованный раствор передается на розлив с помощью давления сжатого воздуха.

Внешний вид линии фильтрации показан на рисунке 2.



Рисунок 2 – Линия фильтрации

Стерилизация раствора осуществляется в полуавтоматическом режиме.

Фасовка раствора осуществляется на дозаторной машине «Bottelpack-460 М» (3) представляет собой автомат по изготовлению емкостей из искусственных материалов (полиэтилен высокого давления низкой плотности), который за один проход осуществляет изготовление полого тела, его наполнение и закрывание (формирование головной части ампулы).

Производительность установки – $20000 \pm 10\%$ ампул/час.

Изготовитель – фирма Rommelag, Швейцария.

Основные технические характеристики и параметры подводимых коммуникаций приведены в таблице 1.

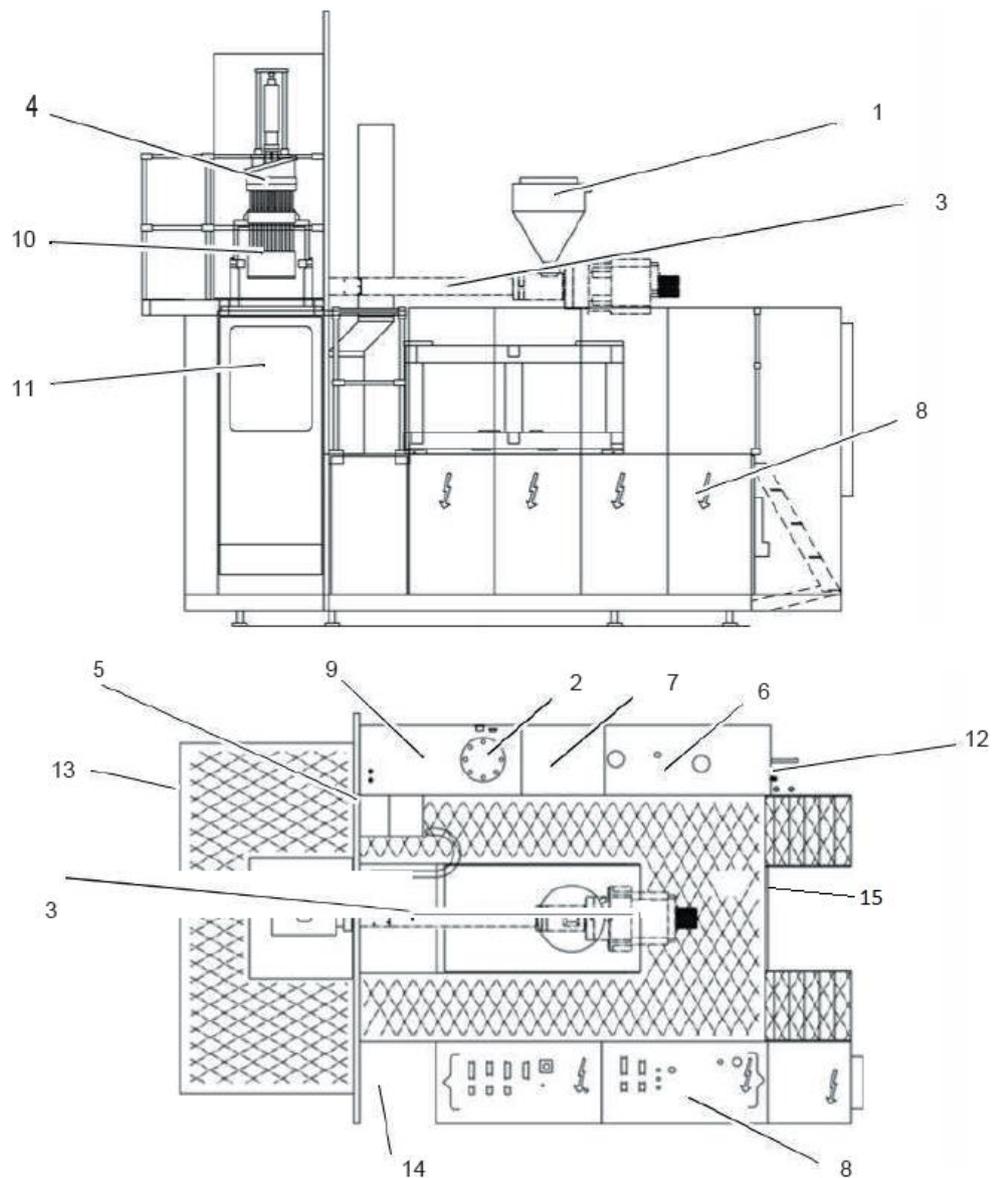
Таблица 1 – Основные технические характеристики и параметры подводимых коммуникаций

Электрооборудование	
Напряжение / частота	3/N/PE ~400 В, 50 Гц
Параметры подключения	74 кВт
Потребляемая мощность (среднее значение)	приблизительно 40 кВт/ч

Главный предохранитель	125 А
Номинальный ток	107 А
Класс защиты	IP 54
Управляющее напряжение	DC 24 В (постоянный ток)
Сопротивление заземления	< 0,8 Ом
Электрооборудование (ИБП)	
Напряжение / частота	3/N/PE 400В переменного тока, 50 Гц
Параметры подключения	около 4,8 кВт
Главный предохранитель	20 А
Номинальный ток	8 А
Класс защиты	IP 54
Управляющее напряжение	DC 24 В (постоянный ток)
Сопротивление заземления	< 0,8 Ом
Пневматика	
Давление сжатого воздуха (в диапазоне)	8...10 бар (без примеси масла)
Расход	около 530 норм.л/мин
Охлаждающая вода	
Охлаждение по замкнутому контуру (в диапазоне)	1,5...2,5 м ³ /ч, при min $\Delta T=8^{\circ}C$ и $\Delta P=2$ бар max $\Delta T=12^{\circ}C$ и $\Delta P=4$ бар <55 мкм/12°dH
Свежая вода для вакуумного насоса (в диапазоне)	0,06 м ³ /ч, при max $\Delta T=20^{\circ}C$ $\Delta P=4...5$ бар
Пар очищенный	
Давление (в диапазоне)	$\Delta P=2,5...4$ бар (с чистотой менее 1 мкм)
Расход для асептической подготовки	около 40 кг/ч
Очистка	

Линия подачи (мойки) продуктовой линии (в диапазоне)	1,5...2,5 м ³ /ч, при ΔP=2,5 бар (в течение 15 мин)
Система очистки вакуума форм (в диапазоне)	0,5 м ³ /ч, при ΔT=75°C и ΔP=2,5 бар (в течение 3...4 мин на форму)
Расход воздуха (вытяжка)	
Аппаратный шкаф	около 5 м ³
Экструдер	
Диаметр шнека экструдера	55 мм (24 D)
Электродвигатель экструдера	36 кВт
Используемый пластмассовый гранулят	PE (полиэтилен марки Purell 3020D «Basell Polyolefins Company NV», Бельгия или аналог)
Производительность по пластику	около 60 кг/ч (max 80 кг/ч)
Подача гранулята из бункера	пневмотранспорт
Гидравлика	
Давление	max 120 бар
Электродвигатель	1 кВт
Излучения	
Шум	около 84 дБ (А)
Тепловое излучение	– около 25000 ккал/ч (при стерилизации) – около 5000 ккал/ч (при производстве)
Габаритные размеры	
Длина	около 4950 мм
Ширина	около 3000 мм (без зоны вырубки)
Высота	около 4300 мм
Вес	около 10 т

Внешний вид машины представлен на рисунке 3.



1 – бункер для гранулята; 2 – буферная емкость; 3 – экструдер; 4 – дозирующее устройство; 5 – узел регулировки гидравлического давления; 6 – шкаф управления (основной); 7 – шкаф управления (малый); 8 – электрический шкаф; 9 – асептический шкаф; 10 – головка экструдера; 11 – формовочный узел с пресс-формами; 12 – расходомеры захолаженной воды; 13 – центральная панель управления; 14 – устройство регулировки температуры пресс-форм; 15 – устройство регулировки температуры охлаждения шнека экструдера.

Рисунок 3 – Внешний вид дозаторной машины

Машина в процессе работы выполняет следующие операции:

- обрабатывает пластмассовый гранулят для образования емкостей;
- наполняет их соответствующим продуктом;
- запаивает наполненные емкости.

Система загрузки снабжает загрузочную воронку для гранулята 1 пластмассовым гранулятом. Из воронки гранулят опускается в шнек экструдера 2. Он сжимается, нагревается, пластифицируется, а затем выдавливается через экструзионную головку 3 под высоким давлением, рисунок 4.

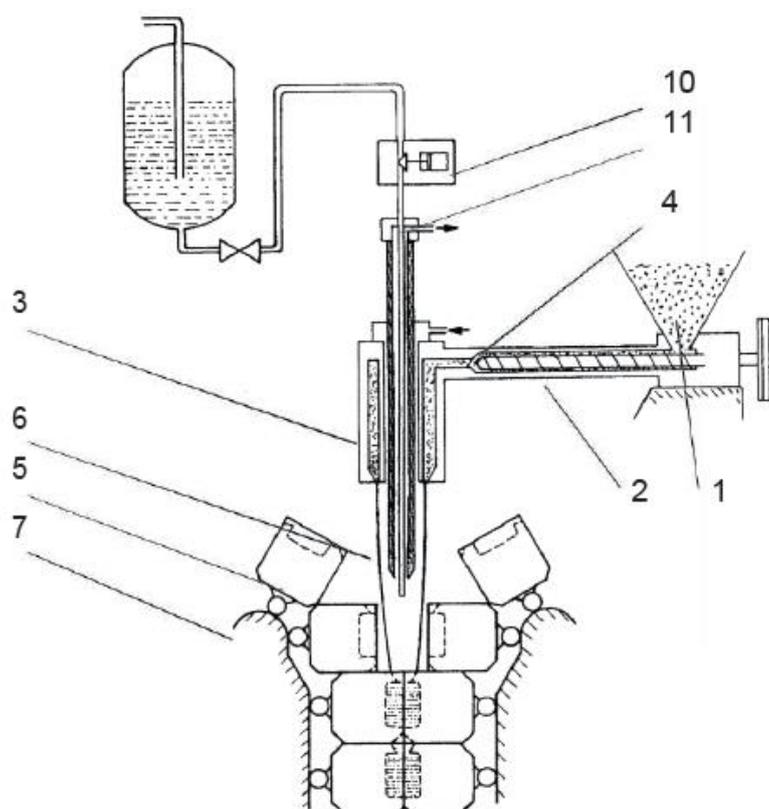


Рисунок 4 – Система подачи гранулята

Горячий расплав выходит из экструзионной головки в виде заготовки (форма шланга).

Частота вращения шнека экструдера регулирует скорость разгрузки.

Вспомогательный воздух 4 подается в заготовку 6 и предотвращает слипание заготовки.

Регулировка зазора литьевого отверстия изменяет толщину стенки заготовки (рисунок 5).

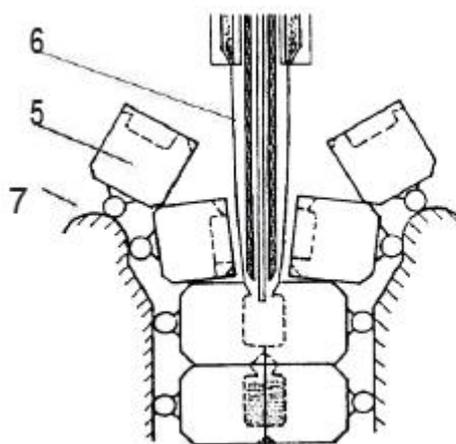


Рисунок 5 – Устройство захвата заготовки

Формовочный инструмент 5, изображенный на рисунке 5, захватывают заготовку и перемещают её дальше. Пресс-формы установлены на непрерывно вращающейся цепи, которая перемещает формы по направляющим 7.

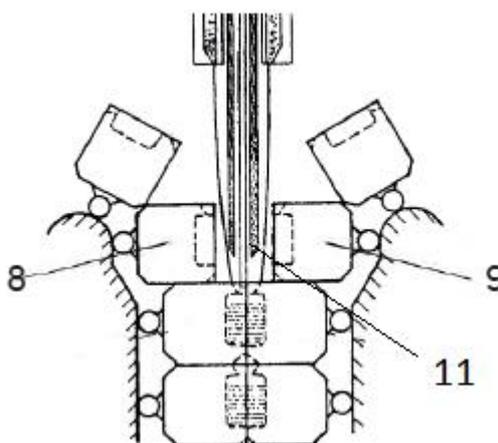


Рисунок 6 – Формирование тела ампулы и наполнение

Пресс-формы окружают заготовку со всех сторон, производится формирование емкостей с помощью вспомогательного воздуха и вакуума. Пластмасса затвердевает и образует полое тело для размещения продукта.

Продукт заполняет ампулы через наполнительные форсунки 11, рисунок 6, дозировка регулируется с помощью клапанов 10, рисунок 4.

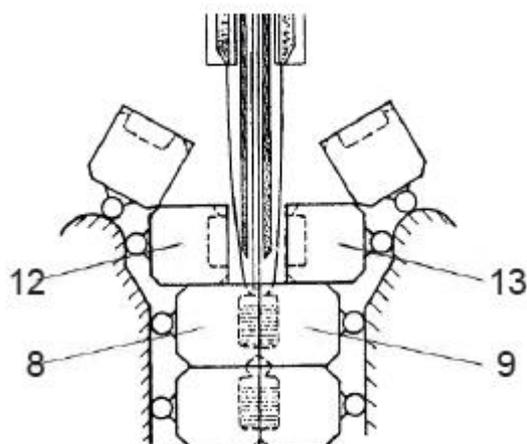


Рисунок 7 – Формирование головной части

Пластиковый материал в паре пресс-форм 8 и 9, рисунок 7, уже отвердевший только пластмасса головной части остается пластичной. Следующая пара пресс-форм 12 и 13 закрывает и формирует головную часть при помощи вакуума. Таким образом, емкости запаиваются.

С формовочного модуля конвейер передает ленту с ампулами на штамповочный модуль. Штамповочный инструмент отделяет отходы.

План размещения оборудования в цехе представлен на рисунке 8.

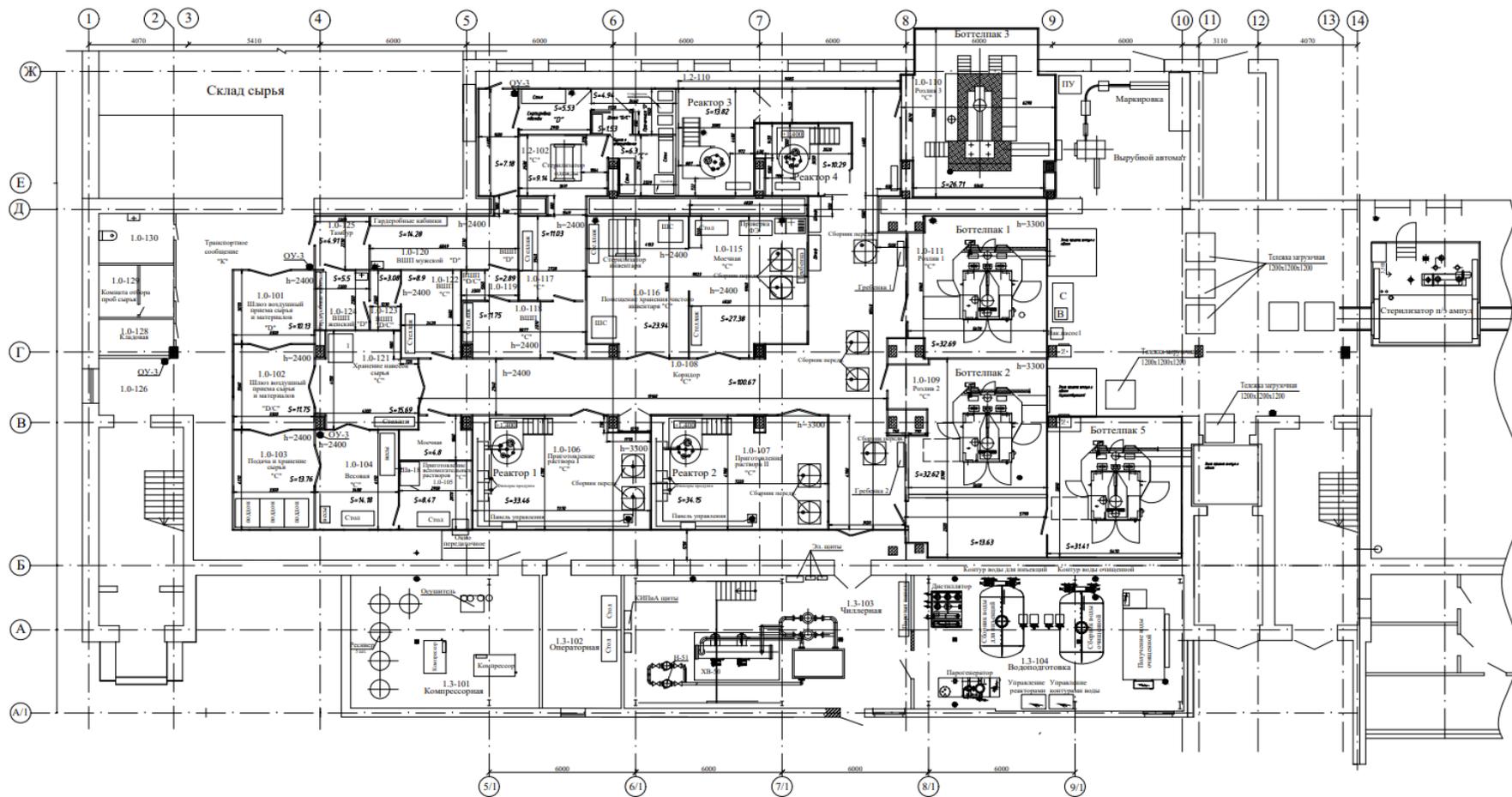


Рисунок 8 – Планировка цеха

1.3 Изложение технологического процесса производства раствора натрия хлорида 0,9 % до оптимизации

ВР.1 Подготовка энергоносителей инженерных систем

ВР.1.1 Получение воды очищенной и воды для инъекций

Вода очищенная в производстве лекарственных средств применяется для получения чистого пара, получения воды для инъекций, технологических нужд, а также для санитарной подготовки производства.

Вода очищенная по показателям качества подтверждается на соответствие требованиям ФС. 2.2.0020.15.

Вода для инъекций применяется в качестве растворителя для приготовления лекарственного средства и для конечного ополаскивания оборудования и инвентаря перед стерилизацией.

Вода для инъекций по показателям качества подтверждается на соответствие требованиям ФС.2.2.0019.15.

Воду очищенную и воду для инъекций получают в соответствии ПР 47509455-13.

ВР.1.2 Получение «чистого» пара

«Чистый» пар получают с помощью генератора «чистого пара» посредством кипячения воды очищенной в соответствии с инструкцией ИЭО-82-27.

«Чистый» пар используется для стерилизации одежды и инвентаря, реакторов Р-10, патронных фильтрующих элементов, сборников Сб-13, дозаторной машины ДМ-14.

Система распределения «чистого» пара представляет собой систему трубопроводов с конденсатоотводом и запорной арматурой (асептические шаровые краны или мембранные вентили) в точках потребления. Проверка конденсата «чистого» пара проводится в соответствии с СП-07-03.

Проверка конденсата «чистого» пара по показателю удельная электрическая проводимость проводится ежедневно (КТ 1).

Показатели удельной электропроводности и температуры конденсата чистого пара фиксируются в журнале «Контроля параметров воды очищенной и воды для инъекций» один раз в сутки.

ВР.1.3 Получение захлаженной воды

Получение захлаженной воды производится системой подготовки захлаженной воды из воды питьевой водопроводной в соответствии с инструкциями ИЭО-82-05, ИЭО-82-06.

Подача захлаженной воды осуществляется через систему распределения захлаженной воды.

Подготовка вентиляционного воздуха для производства стерильных лекарственных средств проводится в соответствии с ИЭО-82-18.

ВР.1.5 Получение очищенного сжатого воздуха

Получение технологического сжатого воздуха осуществляется в соответствии с ИЭО-82-34 системой получения сжатого воздуха, состоящей из:

- двух компрессорных станций;
- ресиверов сжатого воздуха;
- осушителя адсорбционного (оснащённого фильтрами общей и тонкой очистки 1 мкм и 0,01 мкм);
- магистрального фильтра тонкой очистки (до 0,01 мкм);
- узла редуцирования сжатого воздуха (до 8 бар для дозаторной машины и 2,5 бар для фильтрующих установок);
- системы трубопроводов к точкам потребления сжатого воздуха.

Подача очищенного воздуха для технологических нужд осуществляется через стерилизующие фильтры, установленные в точках разбора.

Мониторинг показателей сжатого воздуха, согласно СП-07-02 (КТ.1.2)

ВР.2 Санитарная подготовка производства

Санитарная подготовка производства включает подготовку воздуха (вентиляционного и очищенного сжатого), подготовку помещений, оборудования, коммуникаций, подготовку персонала.

Производственные помещения стадии приготовления и фильтрации раствора, стадии «выдув-наполнение-герметизация» ампул относятся к классу чистоты помещений С, тамбур-шлюзы сырья, часть помещений подготовки персонала относятся к классу чистоты помещений D, в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики.

Производственные помещения стерилизации, инспекции, маркировки и упаковки ампул относятся к помещениям с контролируемой средой с ненормированным содержанием микроорганизмов в воздухе.

Санитарную подготовку и контроль проводят с соблюдением требований: СТП 55, инструкций ИСП-23-01, ИСП-23-03, ИСП-23-04, ИСП-23-05, ИСП-23-07, ИСП-23-12÷ИСП-23-15, ИСП-23-17.

ВР.2.1 Приготовление моющих и дезинфицирующих растворов

Дезинфицирующие растворы используют для снижения уровня микробной контаминации объектов производства (помещений, оборудования, коммуникаций, рук персонала). Дезинфицирующие средства чередуют для предотвращения появления устойчивых форм микроорганизмов.

Приготовление дезинфицирующих растворов и хранение сменного запаса дезинфицирующих средств производится в специальном помещении.

Дезинфицирующие растворы готовят согласно инструкции ИСП-23-01 при включенной приточно-вытяжной вентиляции, используя средства индивидуальной защиты (резиновые перчатки, респиратор, очки).

Готовые растворы хранят в герметично закрывающейся таре, снабженной этикеткой с указанием наименования раствора, концентрации, даты и времени приготовления, срока хранения, подписи уборщика.

Моющие и дезинфицирующие средства контролируют в соответствии с ИЛА-42-04 на микробиологическую чистоту и стерильность. Отбор проб растворов осуществляют в соответствии с графиком **(КТ 2.1)**.

Экспресс-контроль концентрации рабочих растворов дезинфицирующих средств проводит мастер перед применением с помощью индикаторов «Дезиконт» (Дезиконт Х-01 - растворы хлорамина (0,5; 1,0; 3,0; 5,0; 10,0) %,

Дезиконт ПВ - растворы перекиси водорода (3,0; 4,0; 6,0) % и т.д. (КТ 2.2).

Приготовление моющих и дезинфицирующих растворов для обработки помещений, оборудования, коммуникаций

Для санитарной обработки помещений, оборудования и коммуникаций используются моющие и дезинфицирующие средства, включенные в Список разрешенных к применению моющих и дезинфицирующих средств на ЗАО «ПФК Обновление» (Приложение Б Программы по санитарии и гигиене ЗАО «ПФК Обновление»):

- раствор перекиси водорода 1%, 3%, 6 %;
- раствор хлорамина 0,5 %;
- раствор спирта этилового 76%;
- изопропиловый спирт 70 %;
- раствор «Биопаг - Д» 0,25 %; 0,5 %;
- раствор Клер Кленс 0,5 %;
- раствор моющего средства «Прогресс», и др.

Растворы готовят в соответствии с инструкциями ИСП-23-01, ИСП-23-03, ИСП-23-07, ИСП-23-15, ИСП-23-17.

Приготовление дезинфицирующих растворов для обработки рук персонала

В качестве дезинфицирующих средств для обработки рук персонала используют:

- спирт этиловый 76 %,
- «Диасептик - 30 ДВС».

Приготовление раствора спирта этилового с объемной долей 76 %, в соответствии с инструкцией ИСП-23-01.

Средство «Диасептик - 30 ДВС» представляет собой готовый к применению раствор прозрачной бесцветной жидкости.

ВР.2.2 Подготовка производственных помещений и оборудования

Подготовка производственных помещений

Под подготовкой производственных помещений к работе подразумевается

комплекс мероприятий, состоящий из очистки рабочих мест от использованных материалов, влажной уборки дезинфицирующими растворами стен, полов, наружных поверхностей оборудования и коммуникаций, направленный на достижение соответствующего класса чистоты помещений в соответствии с

Правилами надлежащей производственной практики и подразделяется на ежедневную уборку и генеральную уборку.

Санитарная подготовка производственных помещений класса чистоты С производится в соответствии с инструкциями ИСП-23-03, ИСП-23-04.

Санитарная подготовка производственных помещений класса чистоты D производится в соответствии с инструкцией ИСП-23-15.

Санитарная подготовка производственных помещений с контролируемой средой производится в соответствии с инструкцией ИСП-23-17.

Контроль воздуха производственных помещений

В соответствии с СП-07-01 в чистой зоне контролируют:

- микробиологическую чистоту (**КТ 3.1**);
- показатели микроклимата (**КТ 3.2**);
- содержание частиц (**КТ 3.3**);
- кратность воздухообмена (**КТ 3.4**);
- перепады давления (**КТ 3.5**).

Контроль микробной контаминации воздуха помещений (**КТ 3.1**) проводится в соответствии с инструкцией ИЛА-42-30:

- перед началом розлива новой серии препарата (класс чистоты А);
- не реже 2 раз в неделю во время производственного процесса (класс чистоты С и Д).

Допустимое содержание микроорганизмов в 1 м³ воздуха производственных помещений:

Тип зоны	Рекомендуемые пределы микробного загрязнения чистых зон в эксплуатируемом состоянии			
	в воздухе, КОЕ/м ³	седиментация на чашку диаметром 90 мм, КОЕ за 4 час	контактные пластины диаметром 55 мм, КОЕ/пластина	отпечаток 5 пальцев в перчатке, КОЕ/перчатка
A	<1	<1	<1	<1
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

В помещениях с контролируемой средой содержание микроорганизмов в воздухе не нормируется.

Наличие в воздухе спорных микроорганизмов не допускается.

Показатели микроклимата в рабочей зоне производственных помещений приняты в соответствии с СП-07-01.

Температура воздуха для производственных помещений класса С, D составляет 18-24 С°. Температура воздуха для производственных помещений с контролируемой средой - 18-25 С°.

Относительная влажность воздуха 30-60 % для производственных помещений класса С, D и 15-60 % для помещений с контролируемой средой.

Мониторинг показателей микроклимата производственных помещений зоны С проводится автоматизированной системой сбора данных (далее по тексту – система АССД), в соответствии с инструкцией ИЭО-61-01 (**КТ 3.2**).

Система АССД предназначена для автоматизированного съема, передачи, отображения и хранения данных с различных приборов учета (датчики температуры, давления, влажности).

Дополнительно контроль параметров микроклимата (температура, относительная влажность, скорость движения воздуха) осуществляет промышленно-санитарная лаборатория, в соответствии с СанПиН 2.2.4.548-96, ИЛА-46-01, ИЭО-81-12 прибором комбинированным «ТКА-ПКМ» (модель 43) и термоанемометром «ТКА–ПКМ» (модель 50), два раза в год, с отражением результатов в отчёте по результатам выполненных замеров.

Контроль содержания частиц (**КТ 3.3**) осуществляют, в соответствии с ИЭО-81-130, ИТО-23-31 лазерным счетчиком частиц SOLAIR 3100 с регистрацией в электронном журнале.

Классы чистоты по взвешенным в воздухе частицам для чистых помещений и чистых зон соответствуют ГОСТ ИСО 14644-1-2017.

Концентрация частиц в 1 м³ воздуха в эксплуатируемом состоянии не должна превышать следующих значений:

Тип зоны	Мах допустимое число частиц в 1 м ³ воздуха, при размере частиц, равном или большем	
	в эксплуатируемом состоянии	
	≥0,5 мкм	≥5,0 мкм
А	3520	20
С	3520000	29000
Д	Не регламентируется	Не регламентируется

Производят замеры концентрации аэрозольных частиц (**КТ 3.3**):

- в зоне С (весовая, помещения приготовления и розлива) – 1 раз в месяц;
- в остальных помещениях – 1 раз в три месяца, в соответствии с ИТО-23-31.

Зоной чистоты класса А является отсек с избыточным давлением стерильного воздуха, расположенный в машине дозаторной «ВОТТЕЛРАСК-305 М».

Контроль кратности воздухообмена осуществляет промышленно - санитарная лаборатория в соответствии с ИЛА-46-03 один раз в месяц или один раз в квартал в соответствии со спецификацией помещений. Кратность

воздухообмена, регламентируется СП-07-01 (КТ 3.4) и регистрируется в электронном журнале мониторинга.

Для ежедневного мониторинга перепада давления для «чистых» помещений по отношению к окружающим помещениям более низкого класса чистоты установлены датчики перепада давления. Перепады давления контролируют в соответствии с СП-07-01 (КТ 3.5)

Измерение перепада давления в чистых помещениях проводят согласно инструкции ИЭО-81-55, каждый день с помощью дифференциальных манометров Magnehelik (КТ 3.5), с регистрацией результатов в электронном журнале мониторинга.

Подготовка оборудования

Санитарную подготовку технологического оборудования чистых помещений – реактора (Р-10), фильтрующей установки (Ф-12), сборников готового раствора (Сб-13), линий продукта дозаторной машины «Bottelpak-305 М» (ДМ 14) проводят в соответствии с инструкциями: ИСП-23-01, ИСП-23-05, ИСП-23-07, ИСП-23-13, ИТО-23-29, ИЭО-23-40.

Реакторы (Р-10) оборудованы системами СІР (очистка на месте) и SІР (стерилизация на месте), которые позволяют проводить мойку и стерилизацию в полуавтоматическом режиме, с выводом показателей на панель управления.

Мойку внутренних поверхностей оборудования (Р-10), трубопроводов, линии фильтрации (Ф-12, с фильтрующими элементами), проводят водой очищенной и водой для инъекций, с последующей продувкой сжатым воздухом.

Стерилизацию внутренних поверхностей оборудования (Р-10), трубопроводов, линии фильтрации (Ф-12, без фильтрующих элементов) проводят чистым паром в течение 30 мин, при температуре (121 ÷ 135) °С, с последующей продувкой стерильным сжатым воздухом по программе. Отсчет времени стерилизации реактора и фильтрующей установки начинают при достижении значения температуры 121 ° С на торце линии перемещения (контроль температуры стерилизации по датчику ТЕ-12-1).

Для мойки и стерилизации передвижных сборников (Сб-13), предусмотрено помещение моечной, с подводкой коммуникаций пара очищенного, воды очищенной и воды для инъекций. Мойку внутренних поверхностей передвижных сборников (Сб-13) проводят водой очищенной и водой для инъекций, с последующей продувкой сжатым воздухом. Стерилизацию внутренних поверхностей передвижных сборников (Сб-13) проводят чистым паром в течение 20 мин, при температуре (121÷135) °С, с последующей продувкой стерильным сжатым воздухом в соответствии с инструкцией ИСП-23-13.

Мойку линий продукта дозаторной машины (ДМ 14) проводят водой для инъекций, с последующей продувкой сжатым воздухом. Стерилизацию дозаторной машины (ДМ 14) паром очищенным проводят в течение 30 мин, при температуре (121 ÷ 135) °С, в соответствии с инструкцией ИЭО-23-40.

Подготовку патронных фильтрующих элементов для растворов (промывку от раствора, проверку целостности, сушку и стерилизацию) и для воздуха (проверку целостности, сушку и стерилизацию) производят в соответствии с инструкцией ИТО-23-05.

Проверку на целостность патронных фильтрующих элементов (**КТ 4**) проводят на приборе Palltronic Flowstar, в соответствии с инструкцией ИЭО-81-159.

Сушку патронных фильтрующих элементов проводят в сушильной камере SNOL, в соответствии с инструкциями ИЭО 81-98, ИТО-23-05.

Стерилизацию патронных фильтрующих элементов проводят в стерилизаторе YXQ.MG-202 II (S) или по месту в линии фильтрации, в соответствии с инструкциями ИЭО-23-03, ИТО-23-05, ИСП-23-05.

Мойку съемных частей оборудования, мелких деталей и инвентаря проводят водой очищенной и водой для инъекций, с последующей продувкой сжатым воздухом, в соответствии с ИЭО-23-03, ИСП-23-07. Стерилизацию съемных частей оборудования, мелких деталей и инвентаря очищенным паром проводят в стерилизаторе YXQ.MG-202 II (S), в соответствии с ИЭО-23-03, ИСП-23-07.

Все технологические операции, связанные с санитарной обработкой оборудования, фиксируются в режиме реального времени в протоколе подготовки оборудования производства, с подписью аппаратчика приготовления и розлива стерильных растворов и мастера.

Мониторинг параметров работы оборудования (температуры, давления) реакторов Р-10, дозаторной машины (ДМ 14), стерилизатора Ст-19 проводится системой АССД, в соответствии с инструкцией ИЭО-61-01.

Обработку наружных поверхностей оборудования выполняют одновременно с обработкой помещений.

Контроль микробной контаминации поверхностей помещений, оборудования, инвентаря (**КТ 4.1**) проводится в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики, согласно инструкции ИЛА-42-31.

Определение микробной контаминации проводится выборочно (класс чистоты С):

- 2 раза в неделю, в соответствии с утверждёнными точками отбора проб;
- 1 раз в две недели после непосредственной обработки помещений дезинфицирующими растворами и стерилизации оборудования, инвентаря.

В производственных помещениях класса чистоты С в смывах с поверхностей помещений и оборудования в процессе работы допускается наличие не более 5 колониеобразующих единиц (далее КОЕ) на двух параллельных чашках Петри, при отсутствии спорообразующих микроорганизмов и плесневых грибов.

Поверхности помещений после обработки дезинфицирующими растворами должны быть стерильными.

Для проведения контроля качества санитарной подготовки оборудования по определению качества отмывки от предыдущего препарата (**КТ 4.2**) проводят отбор проб промывных вод из реакторов Р-10, передвижных сборников Сб-13, дозаторной машины ДМ 14 в соответствии с инструкцией ИТО-23-06.

В случае использования оборудования для препарата того же

наименования, пробу не отбирают.

Для надлежащей эксплуатации оборудования регулярно, в соответствии с графиком планово-предупредительного ремонта, проводят осмотры оборудования, текущий и капитальный ремонт. Пуск в эксплуатацию оборудования разрешают только после проведения санитарной обработки.

ВР.2.3 Подготовка персонала

Персонал. Организация и поддержание на должном уровне соответствующей системы обеспечения качества и надлежащее производство лекарственных средств во многом зависят от персонала, работающего на предприятии.

Персонал, работающий на фармацевтическом предприятии, должен обладать необходимыми знаниями (в том числе знаниями по гигиене), быть способен выполнять обязанности, установленные в его должностных инструкциях, выполнять требования СТП 55 и инструкций по санитарной подготовке производства: ИСП-23-01÷ИСП-23-09, ИСП-23-12÷ИСП-23-17.

Вновь поступающие на работу проходят подготовку по специальности, включая ознакомление с основами системы обеспечения качества и требованиями правил GMP, непосредственно относящихся к их производственной деятельности.

Персонал производства должен выполнять требования СТП 55 в части обучения правильным приемам санитарной подготовки к работе, личной гигиены персонала, правилам внутреннего распорядка, подготовки технологической одежды, подготовки к работе, соблюдать инструкции по технике безопасности, охране труда, пожарной безопасности.

Персонал всех уровней проходит обучение по общим и специальным вопросам и аттестацию, согласно СТП-11. Регулярно проводятся инструктажи по выполнению отдельных операций по производству, по личной гигиене, правилам GMP, с отметкой в «Журнале проведения инструктажей». Результаты прохождения инструктажей по охране труда отражают в личной карточке прохождения обучения.

Состояние здоровья персонала должно позволять ему выполнять должностные обязанности без ущерба для здоровья и без риска для качества полупродукта и готовой продукции.

К работе в помещениях классов чистоты С производства лекарственных средств не допускаются носители патогенной микрофлоры, люди, страдающие аллергическими и кожными заболеваниями. Временно (до нормализации состояния здоровья) к работе не допускаются больные инфекционными заболеваниями и сотрудники, имеющие повреждения кожи различной степени.

Запрещается заносить в производственное помещение личные вещи, принимать пищу. В чистых зонах персоналу запрещается использовать косметику, носить часы и ювелирные украшения.

Персонал, занятый в производстве, проходит предварительные, при поступлении на работу, и периодические медицинские осмотры в соответствии с приказом Минздрава России № 302 от 12.04.2011 г.

Персонал, занятый в производстве стерильных лекарственных средств, должен строго соблюдать требования СТП 55.

Вход персонала в помещения производства лекарственных средств и выход из них осуществляется только через помещения подготовки персонала.

Перемещение персонала внутри производственных помещений осуществляется в определенном порядке, в зависимости от выполняемых производственных операций.

Производственный персонал обеспечивается комплектом одежды и дополнительными принадлежностями.

Порядок подготовки персонала к работе. В соответствии с СТП 55, в гардеробной, расположенной при входе в производственное здание, персонал снимает верхнюю одежду, головные уборы и получает комплект переходной одежды (халат и тапочки или сабо), который использует для перемещения за пределами чистой зоны. В производственном гардеробе снимает уличную обувь, повседневную одежду (до нижнего белья), надевает комплект переходной одежды.

Вход в помещения класса С и D и выход осуществляют только через воздушные шлюзы, оборудованные системой подачи звукового и светового сигнала.

В шлюзе № 1 снимает с себя переходную одежду, часы и ювелирные изделия, помещает их в индивидуальный шкаф, тщательно моет руки до локтей с использованием жидкого мыла, насухо сушит с помощью воздушного осушителя.

Проходит в шлюз № 2, подходит к разделительной скамье. Сидя на скамье, снимает тапочки без помощи рук. Повернувшись на 180°, сидя на скамье, персонал попадает в шлюз № 3, где надевает предназначенные для зоны С стерильные носки, комплект стерильной технологической одежды и обуви нужного размера. При необходимости надевает СИЗ.

Обрабатывает руки дезинфицирующим средством.

В помещении подготовки персонала должна быть инструкция по переодеванию, детально описывающая все необходимые действия, и зеркало, чтобы человек мог проверить, правильно ли он одет.

Персонал должен строго соблюдать правила личной гигиены.

В помещениях класса чистоты С, использовать брюки и куртку с воротником-стойкой, с манжетами, плотно облегающими кисти рук, с защипами на брюках, плотно облегающими щиколотки ног, носки, бахилы, головной убор, шлем-капюшон с пелериной, полностью закрывающий волосы. Работа должна проводиться при необходимости в стерильных перчатках из резины или эластичных полимеров и технологической обуви.

Руки. Обработку рук персонала проводится в соответствии с требованиями СП 55. В комнате подготовки персонала (шлюз 1) персонал тщательно моет руки до локтей с использованием жидкого мыла, сушит с помощью воздушного осушителя.

В комнате подготовки персонала (шлюз 3) персонал производит дезинфицирующую обработку рук одним из дезинфицирующих средств: спиртом этиловым 76 %, «Диасептик - 30 ДВС», для чего на ладонь наносят

около 3-5 мл дезинфицирующего средства, тщательно растирают и высушивают.

Обработку рук проводят до начала работы и во время производственного процесса через каждые 2 часа, после каждого посещения туалета и приёма пищи.

После окончания работы персонал должен отмыть руки от дезинфектантов проточной водой с мылом, высушить с помощью воздушного осушителя.

В соответствии с инструкцией ИЛА-42-31 контроль микробной контаминации рук производственного персонала (**КТ 5.2**) проводят во время производственного процесса (класс чистоты С):

- 2 раза в неделю у персонала в помещениях розлива и реакторных;
- 1 раз в 2 недели после непосредственной обработки дезинфицирующими средствами выборочно у персонала в помещениях розлива и реакторных.

В смывах, взятых с рук (перчаток), допускается наличие не более 5 КОЕ на двух параллельных чашках Петри. После обработки рук дезраствором в смывах с рук (перчаток) не должно быть жизнеспособных микроорганизмов.

ТП.3 Приготовление раствора Натрия хлорид 0,9 %

ТП.3.1 Подготовка сырья

Сырье, поступившее на склад сырья и материалов, предъявляют на контроль в лабораторию ДКК, в соответствии с требованиями СТП 05.

Заключение о качестве оформляют в виде протокола анализа входного контроля сырья.

Забракованное сырье отправляют в зону брака. Допущенное сырье выдают в производство в соответствии с инструкцией ИСХ-31-03.

Мастер подготовки сырья в присутствии кладовщика производит приемку сырья, при приемке осуществляет внешний осмотр упаковок, проверив: целостность упаковок, отсутствие деформации, наличие статуса «Разрешено» у поступившего сырья, соответствие наименования и количества поступившего сырья и указанного в заявке, достоверность информации на штрих-коде. Вносит сведения по факту приемки сырья в программе «1 С Предприятие».

Сырье из склада с помощью тележки перемещают в шлюз I помещения класса D. Растваривают упакованное сырье, освобождая от транспортной упаковки. Помещают сырье в первичной упаковке на передаточный поддон.

Аппаратчик подготовки сырья маркирует каждую упаковку растаренного сырья идентификационной этикеткой «Сырье». Обрабатывает каждую упаковку сырья салфеткой, смоченной раствором перекиси водорода 1 %.

Перемещают упаковки на чистую тележку (пластиковый поддон) шлюза сырья II.

Аппаратчик приготовления и розлива перевозит тележку в помещение хранения сырья и размещает упаковки на поддонах.

Взвешивание компонентов сырья (**КТ 6.1**) для очередной серии производства (в зоне местной вытяжной вентиляции) производят в соответствии с требованиями инструкции ИТО-23-02 в полиэтиленовые пакеты или расходные емкости, допускающие обработку дезинфицирующими растворами, СЛС-7 объемом от 1 до 100 л с крышками.

С помощью принтера распечатывают идентификационные этикетки «Сырье» для каждой навески, и наклеивают их на каждое тарное место. По окончании взвешивания всех компонентов загрузки распечатывают протокол взвешивания на серию продукта.

Подготовленные и промаркированные навески сырья для производства серии продукта транспортируют в помещение хранения навесок и размещают на поддоне.

ТП.3.2 Приготовление и фильтрация раствора Натрия хлорид 0,9 %

I - ИЗРАСХОДОВАНО НА СТАДИИ (суммарно):

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	Основного вещества, кг	Плотность, г/см ³		
1	2	3	4	5	6	7

А) Сырье:						
1. Натрия хлорид	99,52*	4,522	4,500			
2. Вода для инъекций		495,478			495,478	
Итого:		500,000	4,500		500,000	

II - ПОЛУЧЕНО НА СТАДИИ (суммарно):

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
		масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	Основного вещества, кг	Плотность, г/см ³		
1	2	3	4	5	6	7
А) Полупродукты:	0,90	497,300	4,476	1,000	497,300	
1. Р-р Натрия хлорида						
В) Потери:						
1. Пробы на анализ		2,500	0,023		2,500	
2. Механические		0,500				
Итого:		500,00	4,500		500,00	

Примечание: 1. Техническая масса загружаемых компонентов может быть изменена с учетом влажности и содержания основного вещества в используемой субстанции.

99,52* – с учетом содержания основного вещества в субстанции натрия хлорида;

Плотность раствора Натрия хлорида: 1,000 - 1,006 г/см³ (согласно СП-03-32).

Перед началом приготовления новой серии продукта оборудование подготавливают в соответствии с инструкцией ИСП-23-05.

Перед началом работы внешним осмотром проверяют чистоту и исправность оборудования, наличие сырья, состояние контрольно-измерительных приборов.

При обнаружении неисправностей к работе не приступают до полного их устранения.

Загрузку производят в средствах индивидуальной защиты (респираторе, стерильных резиновых перчатках).

Навески сырья большого веса подают на загрузочную площадку реактора при помощи транспортной тележки ТР-9. Все сырье загружаю вручную.

Загрузку компонентов производят в присутствии мастера (или второго аппаратчика) для подтверждения факта идентичности сырья, соответствия навески расчетному количеству (**КТ 6.2**) и последовательности загрузки личной подписью в протоколе.

Раствор Натрия хлорид 0,9 % готовят в соответствии с инструкцией ИТР-23-14, ИЭО-23-20 в следующей последовательности:

Мастер узнает показатели удельной электрической проводимости и общего органического углерода (ТОС) воды для инъекций у оператора спецводоочистки. Фиксирует показатели в протоколе приготовления и фильтрации раствора. При соответствии показателей требованиям НД дает разрешение на загрузку воды для инъекций в реактор.

В реактор Р-10 загружают 2/3 от расчетного количества воды для инъекций с температурой не менее 85°C.

Контролируют массу воды для инъекций в реакторе по индикатору системы взвешивания WT-10-1.

Контроль температуры в реакторе Р-10 по датчику ТЕ-10-3.

При включенной мешалке, через люк реактора Р-10, загружают расчетное количество натрия хлорида.

Доводят массу раствора до расчетного количества, путем подачи остатков воды для инъекций в реактор Р-10. Перемешивают полученный раствор в течение 10 - 15 минут. Перемешивание раствора в реакторе ведут при закрытом люке.

Производят охлаждение раствора до температуры 20÷25°C.

Отбирают пробу раствора Натрия хлорида в соответствии с инструкцией ИТО-23-06 и сдают в лабораторию:

- для определения бионагрузки раствора (**КТ 7**), согласно требованиям инструкции ИТО-23-28;

- для контроля показателей качества полученного раствора согласно СП-03-32 (рН, количественное содержание натрия хлорида) (**КТ 7.1**).

Показатель (рН) раствора в пределах от 5,0 до 7,0.

Количественное содержание натрия хлорида должно быть от 0,87 до 0,93 %.

При получении результатов количественного определения, несоответствующих требованиям СП-03-32, раствор корректируют по расчету мастера, перемешивают в течение 10-15 минут и повторно отбирают пробы на анализ.

При получении положительных результатов раствор передают на фильтрацию.

Из реактора Р-10 сжатым воздухом (контроль давления по датчику РТ-10-1 и мановакуумметру РG-10-1) раствор передают на линию фильтрации Ф-12.

Установку фильтров и подключение индивидуальных гибких шлангов соответствующего кода производят в зоне ламинара.

В качестве фильтрующих элементов для фильтрации раствора используют последовательно патронные фильтрующие элементы:

- рейтингом 1 мкм;
- рейтингом 0,2 мкм.

Контролируют процесс фильтрации раствора по мановакуумметрам РG-12-1, РG-12-2.

Отфильтрованный раствор собирают в передвижные сборники Сб-13.

По окончании процесса фильтрации из сборников Сб-13 отбирают пробу профильтрованного раствора (в соответствии с ИТО-23-06) на анализ показателей раствора (описание, цветность, плотность, прозрачность - согласно СП-03-32) (**КТ 7.2**).

Описание: прозрачная бесцветная жидкость.

Цветность: препарат должен быть бесцветным.

Плотность: (1,000 – 1,006) г/см³.

Прозрачность: препарат должен быть прозрачным.

Результаты анализа заносят в протокол приготовления раствора.

По окончании фильтрации производят:

- промывку реактора и фильтрующей установки (вместе с патронными фильтрующими элементами) в соответствии с инструкцией ИСП-23-05;
- отбор проб промывных вод в соответствии с инструкцией ИТО-23-06 и передают в лабораторию для определения качества отмывки;
- снятие патронных фильтрующих элементов и проверку целостности фильтров в соответствии с ИЭО-81-159;
- замену патронных фильтрующих элементов проводят в соответствии с инструкцией ИЭО-23-20 (плановую, при выработке указанного ресурса, при резком снижении скорости фильтрации, при резком повышении давления на фильтре, механических повреждениях патронных элементов или ухудшении качества раствора (появлении механических включений)).

Отработанные фильтрующие элементы направляют на уничтожение.

Раствор, соответствующий требованиям СП-03-32 по вышеуказанным показателям, передают на стадию ТП.4.

Ожидаемый выход на стадии ТП.3.2: $(99,5 \pm 0,5) \%$.

Параметры режима и безопасности технологического процесса и неполадки в работе оборудования и приборов и действия персонала при их возникновении представлены в таблице 2 и 3.

Таблица 2 – Параметры режима и безопасности технологического процесса

Наименование стадии, операции	Наименование и позиция аппарата на схеме	Наименование элемента операции (работы)	Параметры технологического процесса					
			Наименование	Значение				
				технологическая норма		опасное	предельно допустимое	критическое
				мин	макс			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ТП.3.2 Приготовление и фильтрация раствора Натрия хлорида 0,9 %	Реактор для приготовления раствора Р-10	Загрузка: 1. Вода для инъекций Перемешивание	Расчетное количество (2/3) Температура, °С В течение всего процесса	85				
		2. Натрия хлорид	Расчетное количество					
		3. Вода для инъекций Перемешивание Охлаждение	Расчетное количество (1/3) Продолжительность, мин рН (потенциометрически) Температура, °С	10 5,0 20	15 7,0 25			
	Фильтрующая Установка Ф-12 Мановакууммет ры PG-12-1, PG- 12-2	Фильтрация	Давление на фильтре, кгс/см ² (бар)	-	2,0		2,5	

Таблица 3 – Неполадки в работе оборудования и приборов и действия персонала при их возникновении

Неполадки	Возможные причины возникновения неполадок	Действия персонала и способы устранения неполадок
1	2	3
Стадия ТП.3.2 Приготовление и фильтрация раствора Натрия хлорид 0,9 %		
1. Внештатная остановка процесса приготовления и фильтрации раствора	Отключение электроэнергии	Сообщить дежурному электрику. После восстановления подачи электроэнергии возобновить процесс приготовления и фильтрации раствора включением прерванной программы
2. Прерывание работы автоматических клапанов	Падение давления сжатого воздуха	Сообщить оператору спецводоочистки. После устранения причины падение давления сжатого воздуха возобновить процесс приготовления и фильтрации раствора включением прерванной программы
3. Несоответствие показаний веса тензометрического устройства весу загружаемых (взвешенных на весах) компонентов	1. Неисправность тензометрического устройства реактора Р-10 2. Неисправность весов в весовой	Закончить загрузку с учетом взвешивания компонентов на весах. Дополнительно провести анализ раствора на количественное содержание компонентов. После освобождения произвести калибровку тензометрического устройства реактора Р-10 Проверить весы

ТП.4 «Выдувание-наполнение-герметизация» ампулы 5 мл

I – ИЗРАСХОДОВАНО НА СТАДИИ (суммарно):

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	основного вещества, кг	кг/моль		
1	2	3	4	5	6	7
А) Сырье: 1. Профильтрованный раствор Натрия хлорид 0,9 %	0,90	497,500	4,478		497,500	
Итого:		497,500	4,478		497,500	

II - ПОЛУЧЕНО НА СТАДИИ (суммарно):

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
		масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	основного вещества, кг	кг/моль		
А) Полупродукты: 1. Раствор Натрия хлорид 0,9 %	0,90	478,595	4,307		478,595	88958
В) Потери раствора, в том числе: 1. При настройке машины 2. Остаток в машине		18,905	0,170		18,905	3514
		9,405	0,085		9,405	
		9,500	0,086		9,500	
Итого:		497,500	4,478		497,500	

Примечание: отходы п/э отправляются на стадию ПО.8.

Розлив по 5,38 мл в ампулы полимерные, изготовленные по технологии "выдувание – наполнение – герметизация" из полиэтилена высокого давления производится на дозаторной машине «Bottelpack 305 M» ДМ-14, в соответствии с инструкциями ИТО-23-03, ИТО-23-29, ИЭО-23-40.

Перед началом приготовления новой серии продукта оборудование подготавливают в соответствии с ИЭО-23-40, ИТО-23-29.

Проводят стерилизацию дозаторной машины поз. ДМ-14 чистым паром с последующей продувкой сжатым воздухом. Температуру измеряют одновременно в точках асептики в машине (контроль по датчикам ТЕ-14-(1÷10)). Контроль давления в системе по мановакуумметру РГ-14-1.

Сборник (Сб-13) с раствором перемещают к распределительной гребенке.

В зоне ламинара подключают с помощью индивидуальных гибких шлангов линию подачи раствора из сборника на дозаторную машину, предварительно обработав места соединения стерильным изопропиловым спиртом.

Подают раствор из Сб-13 давлением сжатого воздуха (не выше 2 бар – контроль давления по мановакуумметру РГ-13-1) в буферную емкость дозаторной машины поз. ДМ-14 через стерилизующий фильтр рейтингом 0,2 мкм.

Настройка требуемых параметров

Техник – наладчик, инженер-наладчик проводят настройку процедуры розлива в соответствии с ИЭО-23-40, ИТО-23-29.

Настраивают вес пустых ампул, путем взвешивания блоков по 5 ампул.

Настраивают вес ампул с раствором. Вес раствора в ампуле (**КТ 9**) должен соответствовать допустимому значению, указанному в операционном листе настройки веса ампул с раствором.

Техник-наладчик и инженер-наладчик информируют мастера обо всех несоответствиях в процессе розлива.

Блоки ампул с раствором подают транспортером из зоны розлива С через окно в зону приемки блоков ампул в лоток для приемки ампул, установленный на столе СЛС-15.

Укладчик - комплектовщик проверяет вес раствора (**КТ 9**), путём взвешивания пустых ампул и ампул с раствором на весах, совмещенных с компьютером. Программа автоматически определяет вес раствора по разнице между весом ампулы с раствором и пустой ампулы. Результаты контроля оформляют протоколом «проверки заполнения ампул», согласно инструкции ИТО-23-23.

В случае несоответствия веса раствора параметрам, указанным в протоколе взвешивания, сообщают технику - наладчику и инженеру – наладчику для принятия необходимых корректирующих действий.

Мастер в начале розлива проверяет **(КТ 8)**:

- форму и геометрию блоков ампул;
- отсутствие дефектов укупорки шва, днища;
- эффективность забора раствора шприцом.

При отклонении от вышеуказанных требований мастер определяет причину несоответствия и дает распоряжения по их устранению.

При выполнении вышеуказанных требований мастер разрешает розлив раствора и заполняет соответствующие графы в протоколе формирования балк-продукта и несёт ответственность за процесс «выдув-наполнение-герметизация».

Розлив раствора

В процессе розлива техник-наладчик контролирует:

- форму и геометрию блоков ампул (отсутствие дефектов укупорки, шва, днища, нанесение номера ампул **(КТ 8)**;
- отсутствие механических включений в полиэтилене **(КТ 8)**;
- качество запайки ампул **(КТ 8)**;
- качество вырубки ампул **(КТ 8)**;
- соответствие объема наполнения заданию на производство **(КТ 9)**;
- следит, чтобы ампулы с раствором, отходы полиэтилена и рамка от штамповки ампул равномерно отводились из зоны С по транспортерным лентам.

Все замечания по работе машины фиксирует в протоколе процесса «выдув-наполнение-герметизация», информирует мастера и механика ЦЖЛФ о всех отклонениях в процессе розлива.

Укладчик - комплектовщик в течение всего розлива каждые 20-30 минут контролирует:

- нанесение номера ампулы – должны быть четкими;
- форму и геометрию блоков ампул;
- отсутствие механических включений в полиэтилене;

- соответствие объема наполнения (уровень раствора в ампулах визуально) в соответствии с требованиями инструкции ИТО-23-09.

Укладчик - комплектовщик проверяет вес раствора (**КТ 9**), через каждые 2-3 часа розлива, в соответствии с требованиями инструкции ИТО-23-23 и заносит вес содержимого ампул в протокол проверки заполнения ампул.

Отклонения по весу для ампул должно соответствовать требованиям СП-03-97.

В случае несоответствия веса раствора параметрам, указанным в протоколе взвешивания, сообщают технику - наладчику и инженеру – наладчику для принятия необходимых корректирующих действий.

Укладчик - комплектовщик информирует мастера обо всех несоответствиях в процессе розлива.

Мастер, в течение розлива, каждые 2 часа проверяет: (**КТ 8**):

- форму и геометрию блоков ампул;
- отсутствие дефектов укупорки шва, днища, объем наполнения;
- эффективность забора раствора шприцом.

Контролер в течение розлива, осуществляет внутрипроизводственный контроль, согласно требованиям ИЛА-43-02 (**КТ 8; КТ 9**).

Формируют кассеты (СЛС-16) в соответствии с инструкцией ИТО-23-09. Кассеты помещают в загрузочные тележки (ТР-18) и направляют на стадию финишной стерилизации ампул ТП.5.

Отходы полиэтилена и бракованные ампулы собирают в мешки, передают на стадию ПО.8.

Ожидаемый выход на стадии ТП.4 составляет – $(96,20 \pm 2,7) \%$.

Параметры режима и безопасности технологического процесса и неполадки в работе оборудования и приборов и действия персонала при их возникновении представлены в таблице 4 и 5.

Таблица 4 – Параметры режима и безопасности технологического процесса

Наименование стадии, операции	Наименование и позиция аппарата на схеме	Наименование элемента операции (работы)	Параметры технологического процесса					
			Наименование	Значение				
				технологиче- ская норма	опа- сно- е	пре- дельн о допус- - тимое	кри- тиче- с- кое	
мин.	макс							
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ТП.4 «Выдувание- наполнение- герметизация»	Установка «Bottelpack 305 M» ДМ- 14 Термодатчики ТЕ-14-(1÷10) Манометр РG-14-1	Стерилизация	Температура, °С	121	135		140	
		Дозировка	Давление, бар	-	2,0		2,2	
			Время, мин.	30				
		Вес, раствора в ампуле, г ($V_{\text{сод.уп.}} \cdot \text{плотность}$) Допустимые отклонения по массе: (-0 + 2) %						

Примечание. Плотность раствора Натрия хлорид - 1,000 – 1,006 г/см³

Таблица 5 – Неполадки в работе оборудования и приборов и действия персонала при их возникновении

	Неполадки	Возможные причины возникновения неполадок	Действия персонала и способы устранения неполадок
	1	2	3
Стадия ТП.4 «Выдувание-наполнение-герметизация» ампул			
Экструдированные пластиковые	1. Бесконтрольное повышение температуры пластика	Грязь в передней части перфорированного диска	Очистить перфорированный диск (между головкой экструдера и трубой)
		Регулятор нагрева настроен на слишком большое значение	Установить на предписанное значение
		Слишком высокая частота вращения экструдера	Проверить и отрегулировать частоту вращения
	2. При нормальном времени цикла заготовка: - слишком короткая - слишком длинная - слишком прозрачная - слишком мутная - заготовки неодинаковой длины	Неисправные нагревательные элементы/регуляторы	Проверить/заменить нагревательные элементы/датчики/реле
		Изношенный шнек	Заменить шнек
		Непостоянная температура охлаждающей воды втулки загрузки шнека	Проверить температуру охлаждающей воды Выяснить причину отклонения и устранить ее
	3. При нормальном времени цикла заготовка (шланг) выходит с неровностями	Несоосные дюзы	Отрегулировать дюзы
	4. При нормальном времени цикла заготовка с полосами	Нагар на деталях дюз	Очистить дюзы

Неполадки		Возможные причины возникновения неполадок	Действия персонала и способы устранения неполадок
1		2	3
Пластиковые емкости	1. Эксцентричное горлышко ампулы	Несоосные формы и дорн	Точно центрировать форму и дорн
	2. Корпус ампулы плохо выполнен по форме	Вакуум включается невовремя	Отрегулировать задержки вакуума
		Поврежден вакуумный шланг	Заменить вакуумный шланг
		Закупорены вакуумные каналы (отверстия и щели)	Провести очистку вакуумной системы
3. Ампула не прокалывается колпачком	Большой кольцеобразный зазор литьевого отверстия	Отрегулировать зазор литьевого отверстия	
Наполнение пластиковых емкостей	1. Между наполнительной иглой и горлышком емкости выходит жидкость и/или пена Последствия: - неточность дозирования - негерметичная головка емкости	Наполнительные иглы опускаются слишком поздно	Проверить задержку наполнения
		Слишком быстрое наполнение	Снизить давление буферной емкости, увеличить время наполнения
		Слишком большой объем наполнения	Снизить объем наполнения
		Наполнительные иглы установлены неправильно	Отрегулировать центровку и высоту наполнительных игл
	2. Неточность дозирования	Слишком быстрое наполнение	Снизить давление буферной емкости, увеличить время наполнения
		Давление наполнения - слишком высокое или слишком низкое - слишком сильно колеблется	Отрегулировать давление буферной емкости

Неполадки		Возможные причины возникновения неполадок	Действия персонала и способы устранения неполадок
1		2	3
<i>Уплотнение пластиковых</i>	Головка емкости плохо выполнена по форме и негерметична	«Эксцентричное горлышко емкости». См. «Пластиковые емкости»	
		«Между наполнительной форсункой и горлышком емкости выходит жидкость и/или пена». См. «Наполнение пластиковых емкостей»	
		Закупорены вакуумные каналы	Прочистить вакуумные каналы
		Заусенцы или деформации на режущих кромках головной формы	Снять заусенцы или острые кромки
<i>Отходы с пластиковых емкостей</i>	Не удален полностью облой	Затуплены или повреждены кромки пуансонов/матриц	Устранить повреждения
		Слишком низкое давление закрытия формы или головной формы	Проверить гидравлическую систему
<i>Система очистки</i>	Во время «очистки в линии» не достигаются давления	Падение давления очищающей жидкости	Проверить и исправить
		Не в порядке настройка V-клапана	Проверить V-клапаны в соответствии со схемой

Неполадки		Возможные причины возникновения неполадок	Действия персонала и способы устранения неполадок
1		2	3
Электрооборудование	Не работает мотор экструдера	Отключается автоматический выключатель регулятора частоты вращения из-за перенапряжения в сети	Проверить/заменить ограничитель перенапряжений в шкафу управления
		Автоматический выключатель отключается во время пуска: слишком холодная пластмасса	Проверить мониторинг температуры нагревания экструзионной головки (отрегулировать правильную температуру для используемой пластмассы)
		Отказ предохранителя: короткое замыкание	Сообщить электрику/электронщику
		Температура более чем на ± 20 °C выше или ниже заданной температуры	Неисправно или неправильно отрегулировано охлаждение шнека; устранить ошибку, еще раз отрегулировать, снова прогреть
		Отключается автоматический выключатель полностью регулируемого трехфазного моста	Включить автоматический выключатель
	Часто отключается автоматический выключатель регулятора экструдера	Искрит коллектор	Проверить коллектор и щетки; очистить коллекторные пластины
		Автоматический выключатель отключается во время пуска: слишком холодная пластмасса	Проверить мониторинг температуры нагревания экструзионной головки (отрегулировать правильную температуру для используемой пластмассы)

ТП.5 Стерилизация финишная

Загрузочная емкость камеры стерилизатора 3 телеги.

Стерилизация помещенных в загрузочные телеги полимерных ампул с раствором выполняется по принципу орошения горячей циркуляционной водой, с подпорным давлением сжатого воздуха в соответствии с инструкциями ИТО-23-10, ИЭО-23-02.

Процесс стерилизации регулируется по опорному давлению (контроль по датчикам давления РТ-19-1, РТ-19-2), температуре (контроль по датчикам температуры ТЕ-19-1 - ТЕ-19-4), времени стерилизации.

Блок управления обеспечивает полностью автоматическое управление предварительно запрограммированными циклами стерилизации.

Описание процесса стерилизации орошением горячей водой:

- наполнение камеры стерилизатора циркуляционной очищенной водой до заданного уровня;

- нагрев продукта орошением циркуляционной горячей водой, проходящей через внешний паровой теплообменник, где в качестве греющего агента используется технический пар. При равномерном и быстром нагреве, сжатым воздухом создается регулируемое опорное давление для сохранения целостности ампул;

- стерилизация в течение заданного времени при заданном опорном давлении с гарантированным распределением температуры в продукте ($105 \pm 0,5$) °С;

- охлаждение орошением циркуляционной водой, охлаждаемой во внешнем теплообменнике захлажденной водой. При охлаждении до заданной температуры продукта автоматически регулируется опорное давление (дифференцированно или постоянно). Опорное давление препятствует повреждению емкостей с продуктом;

- слив из камеры воды, очищенной до заданного уровня или полностью;

- проветривание камеры до атмосферного давления (разблокировка дверей стерилизатора), выгрузка.

После охлаждения тележки с ампулами выгружают из стерилизатора через двери со стороны выгрузки. При этом сторона загрузки блокируется.

В процессе стерилизации оператор на панели управления контролирует и фиксирует в протоколе стерилизации следующие параметры (**КТ 10.1**): температуру стерилизации ($105 \pm 0,5$) °С, продолжительность выдержки при данной температуре 30 мин, опорное давление.

После стерилизации производят физическое разделение блоков ампул друг от друга в горячем виде (для исключения нарушения целостности ампул).

Проверяют визуально геометрические размеры и внешний вид блоков ампул (деформация, разрыв между ампулами, наличие «веера» в блоке и т.д.) (**КТ 10.2**).

После стерилизации ампулы с раствором передают на стадию инспекции ампул ТП.6.

**ТП.6 Инспекция ампул
(ампулы 5 мл)**

I - ИЗРАСХОДОВАНО НА СТАДИИ (суммарно):

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	основного вещества, кг	кг/моль		
А) Полупродукты: 1. Натрия хлорид 0,9 % в ампулах	0,90	478,595	4,307		478,595	88958
Итого:		478,595	4,307		478,595	

II - ПОЛУЧЕНО НА СТАДИИ (суммарно):

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	основного вещества, кг	кг/моль		
А) Полупродукты: 1. Раствор Натрия хлорид в ампулах после инспекции	0,90	476,202	4,286		476,202	88513
В) Потери раствора: 1. Раствор забракованных ампул из		2,393	0,022		2,393	445
Итого:		478,595	4,307		478,595	88958

Инспекции подвергаются все готовые лекарственные средства,

изготовленные в дозаторных машинах.

Общими критериями инспекции для жидких продуктов являются **(КТ 11.(1-3))**:

- дефекты первичной упаковки: укупорки, шва, днища, формы и геометрии;
- включения в материалах упаковки;
- герметичность первичной упаковки (уровень раствора в ампуле);
- механические включения в растворе.

ТП 6.1 Проверка герметичности

Проверка (100 %) ампул на герметичность выполняется на установке СЛС-20 (контроль по вакуумметру РG-20-1) в соответствии с инструкциями ИЭО-23-05, ИТО-23-11.

ТП.6.2 Контроль на механические включения и дефекты первичной упаковки

Контроль готовых лекарственных средств в упаковке из прозрачных полимерных материалов осуществляют в соответствии с ОФС 1.4.2.0005.15, ГФ XIII, инструкциями ИТО-23-12, ИЛА-43-10.

На предприятии осуществляют трехкратный контроль ампул с инъекционными растворами.

Первичный контроль – внутрицеховой сплошной **(КТ 11.1)**:

- отсутствие дефектов первичной упаковки;
- герметичность дна ампул;
- отсутствие механических включений в полиэтилене и растворе;
- уровень раствора в ампулах (герметичность).

Осуществляется укладчиком ПМН. Укладчик ПМН должен вложить статусную этикетку в лоток с продукцией, соответствующей требованиям НД, в которой отметить «просмотрено» и указать личный номер.

Вторичный – выборочный контроль ампул **(КТ 11.2)** (осуществляемый контролером ДКК) (5 % от партии до 2000 ампул, и 250 штук от всех других партий). При обнаружении более 2 % ампул с механическими включениями, всю партию, от которой отобрана средняя проба, возвращают для повторного первичного контроля;

Заключительный - выборочный контроль (КТ 11.3) осуществляется контролерами ДКК перед маркировкой и упаковкой продукции. Для контроля отбирают среднюю пробу от каждой серии изготовленной продукции. Нормативы объемов выборок для контроля растворов на механические включения и параметры их оценки для малых объемов в соответствии с ОФС 1.4.2.0005.15, ГФ XIII, ИЛА-43-10.

Инспекцию ампул производят вручную на рабочем столе СЛС-21, на белом и черном фоне, согласно инструкции ИТО-23-12.

Прошедшие контроль ампулы передают на стадию УМО.7.

Забракованные на стадии ТП.6 ампулы собирают в емкости и передают на стадию ПО.8.

Ожидаемый выход на стадии ТП.6 составляет $(99,5 \pm 0,5) \%$.

УМО.7 Упаковка, маркировка

Раствор Натрия хлорида 0,9 % (ампулы 5 мл №10 и 5 мл № 100)

I - ИЗРАСХОДОВАНО НА СТАДИИ (суммарно):

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Израсходовано				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	основного вещества, кг	кг/моль		
А) Полупродукты: 1. Раствор Натрия хлорида 0,9 % в ампулах после инспекции	0,90	476,202	4,286		476,202	88513
Итого:		476,202	4,286		476,202	

II - ПОЛУЧЕНО НА СТАДИИ (суммарно):

Наименование полупродуктов и сырья	Содержание основного вещества, %	Получено				
		Масса			Объем, л	Количество, шт.
		кг	основного вещества, кг	кг/моль		
1	2	3	4	5	6	7
А) Готовый продукт: 1. Раствор Натрия хлорида 0,9 % в пачках 2. Упаковка №10 (№100)	0,90	470,011	4,230		470,011	8736 штук упак. №10 (873 штук упак. №100)

В) Потери раствора:		6,191	0,056		6,191	
1. Раствор из забрак. ампул						
Итого:		476,202	4,286		476,202	

УМО.7.1 Маркировка этикеток

Текст на этикетке (**КТ 12.1**) может быть нанесен типографским способом или на установке для маркировки этикеток СЛС-22-1, в соответствии с СП-04-46 и инструкциями ИЭО-23-27, ИТО-23-15.

Маркировка этикеток штрих-кода:

Штрих-код на этикетку наносят на установке для маркировки этикеток СЛС-22-2, в соответствии с ИТО-23-24.

На этикетке штрих-кода указывают наименование препарата, дозировку, объем раствора в ампуле, количество ампул в упаковке, номер серии. Штрихкодирование осуществляют для каждой серии готовой продукции.

УМО.7.2 Маркировка ампул

Прошедшие инспекцию ампулы подают в полуавтоматические этикетировочные машины СЛС-23 или на установку для каплеструйной маркировки ампул СЛС-24-1.

Маркировка ампул этикетированием

На ампулы наклеивают промаркированные этикетки в соответствии с инструкциями ИТО-23-13, ИЭО-23-44. Во время работы контролируют качество наклейки этикетки (**КТ 12.2**). Этикетка должна быть наклеена ровно, без перекосов, параллельно краям ампулы, не смещаться за кромки низа или верха ампулы.

Кaplеструйная маркировка ампул

Текст маркировки ампул, в соответствии с СП-04-46, наносят методом каплеструйной печати. В соответствии с инструкциями ИЭО-23-43, ИТО-23-07, укладчик ПМН должен своевременно выкладывать блоки на конвейер. Ампулы должны быть сухими, герметичными, соответствовать объему заполнения.

Во время работы контролируют качество и соответствие маркировки ампул (**КТ 12.2**). Расположение информации на ампуле должно

соответствовать оригинал- макету текста, наносимого непосредственно на ампулу, нанесение текста должно быть четким, контрастным, хорошо читаемым, текст должен быть нанесен на плоскую поверхность ампул параллельно краям ампулы, без перекоса, не выходить за кромки низа или верха ампул.

УМО.7.3 Упаковка в пачку. Маркировка пачки

Для ампул 5 мл №10:

Упаковка в пачку, маркировка пачки производится на «Упаковочной линии №2» (СЛС-26), (СЛС-27-1) в соответствии с инструкциями ИЭО-23-36, ИЭО-23-37, ИТО-23-17. Для обеспечения идентичности упаковочных материалов введен фарм-код.

Перед началом работы и периодически в процессе упаковки проводят проверку работы контрольных устройств на линии (датчик наличия продукта в ячейке конвейера, датчик превышения количества продукта, датчик контроля подачи инструкции, сканер фарм-кода инструкции, сканер фарм-кода пачки, датчик выхода готовой продукции, датчик наличия ампул в пачке).

Промаркированные блоки ампул, по 5 штук, подают по конвейеру на картонажную машину (СЛС-26), для укладки в пачку из картона для потребительской тары (по два блока друг на друга маркировкой внутрь).

Картонажная машина формирует пачку, вводит в неё инструкцию, ампулы, маркирует и закрывает пачку.

Маркировка наносится на пачку специальным устройством – тиснение с обработкой поверхности чернилами или без обработки, с печатью в две строки.

В процессе работы контролируют:

- идентичность упаковочных материалов (пачка, инструкция), с образцами упаковочных материалов в задании на упаковку;
- качество упаковочных материалов;
- качество маркировки пачек (**КТ 13**) (номер серии и срок годности должны быть нанесены на торец пачки по центру белого фона, текст должен

быть четким и хорошо читаемым, должны отсутствовать непропечатки и смазывание текста);

- качество упаковки пачек (**КТ 13**) (отсутствие замятий, разрыв пачки).

Помятые, имеющие механические повреждения инструкции и пачки, а также имеющие типографский брак в графическом оформлении (пробелы в тексте, размытости, отсутствие четкой надписи, смещения штрих-кода, некачественное склеивание пачки и т.д.) отбраковывают.

Сформированные и промаркированные пачки поступают на автомат группового обандероливания (СЛС-27-1), где автоматически группируются.

Для ампул 5 мл №100:

Упаковка полиэтиленовых ампул в пачку осуществляют вручную, в соответствии с требованиями инструкции ИТО-23-33. В процессе работы контролируют (**КТ 13**):

- идентичность упаковочных материалов (пачка, инструкция), с образцами упаковочных материалов в задании на упаковку;
- качество упаковочных материалов.

Помятые, имеющие механические повреждения инструкции и пачки, а также имеющие типографский брак в графическом оформлении (пробелы в тексте, размытости, отсутствие четкой надписи, смещения штрих-кода, некачественное склеивание пачки и т.д.) отбраковывают.

Сформированные и упакованные пачки передаются на стадию маркировки пачек.

Маркировка пачек осуществляется с помощью системы принтеров DOMINO A 400 (СЛС-24-2). В процессе работы контролируют (**КТ 13**):

- качество маркировки: номер серии и срок годности должен быть нанесен на торцевую стенку пачки, по центру белого поля параллельно краям пачки, без перекоса;
- текст должен быть четким, контрастным, хорошо читаемым.

УМО.7.4 Обандероливание пачек (для №100)

Обандероливание пачек плёнкой полиэтиленовой производят на упаковочной машине (СЛС-27-2) в соответствии с инструкцией ИЭО-23-45, ИТО-23-33.

Сформированные и промаркированные пачки вручную поступают на автомат группового обандероливания (СЛС-27-2), где штабелируют и обандероливают полиэтиленовой термоусадочной плёнкой.

УМО.7.5 Маркировка, упаковка транспортной тары

Для ампул 5 мл №10:

Маркировка транспортной тары

На этикетке транспортной тары (изготовленной типографским способом) указывают информацию согласно СП-04-46.

Номер серии, срок годности, количество пачек в гофроящике наносят датером.

Упаковка транспортной тары

Упаковку проводят в соответствии с требованиями инструкции ИТО-23-17.

Во время работы контролируют качество упаковки и маркировки транспортной тары (**КТ 14**), количество единиц упаковки в транспортной таре.

Наклеивают на гофроящик:

- этикетку для транспортной тары в левом верхнем углу торцевой стенки;
- штрих-код под этикеткой для транспортной тары в правом углу.

Пачки вручную укладывают в транспортную тару на столе СЛС-28.

Гофроящик закрывают, оскотчевывают по линии стыковки клапанов вкруговую.

Гофроящики с упакованной продукцией ставят на поддон. Паллеты с гофроящиками маркируют идентификационно-статусной этикеткой, с указанием даты, количества упакованной продукции, Ф.И.О. упаковщика.

Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение в соответствии с ГОСТ 17768-90. После упаковывания ящики с готовой продукцией передают в зону формирования серии.

Серию предъявляют ДКК для отбора пробы на соответствие требованиям СП-04-46 (**КТ 15**) и передают на склад готовой продукции.

Забракованные ампулы собирают в лотки и передают на стадию ПО.8.

Ожидаемый выход на стадии УМО.7 составляет: $(98,7 \pm 1,3) \%$.

Ожидаемый общий выход составляет: $(94,0 \pm 5) \%$.

Для ампул 5 мл №100:

Упаковка в транспортную тару

Обандероленные пачки вручную укладывают на поддон.

Во время работы контролируют:

- внешний вид обандероленных пачек, качество спайки пленки;
- количество пачек в групповой упаковке;
- качество упаковки транспортной тары (**КТ 14**).

Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение в соответствии с ГОСТ 17768-90. После упаковки готовую продукцию передают в зону формирования серии.

Серию предъявляют ДКК для отбора пробы на соответствие требованиям СП-04-46 (**КТ 15**) и передают на склад готовой продукции.

Забракованные ампулы собирают в лотки и передают на стадию ПО.8.

Ожидаемый выход на стадии УМО.7: $(98,7 \pm 1,3) \%$.

Ожидаемый общий выход: $(94,0 \pm 5) \%$.

ПО.8 Сбор отходов

Отходы полиэтилена, образующиеся в процессе изготовления ампул на стадии ТП.4 (рамки, облой, ампулы без раствора) собирают в полиэтиленовые мешки и передают по договору на переработку в сторонние организации, в соответствии с СТП 45, СТП-51.

Забракованные ампулы с раствором, со стадий ТП.4, ТП.5, УМО.6, собирают в мешки и передают по договору на уничтожение в сторонние организации в соответствии с СТП-45, СТП-51.

Неполадки в работе оборудования и приборов и действия персонала при их возникновении представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Неполадки в работе оборудования и приборов и действия персонала при их возникновении

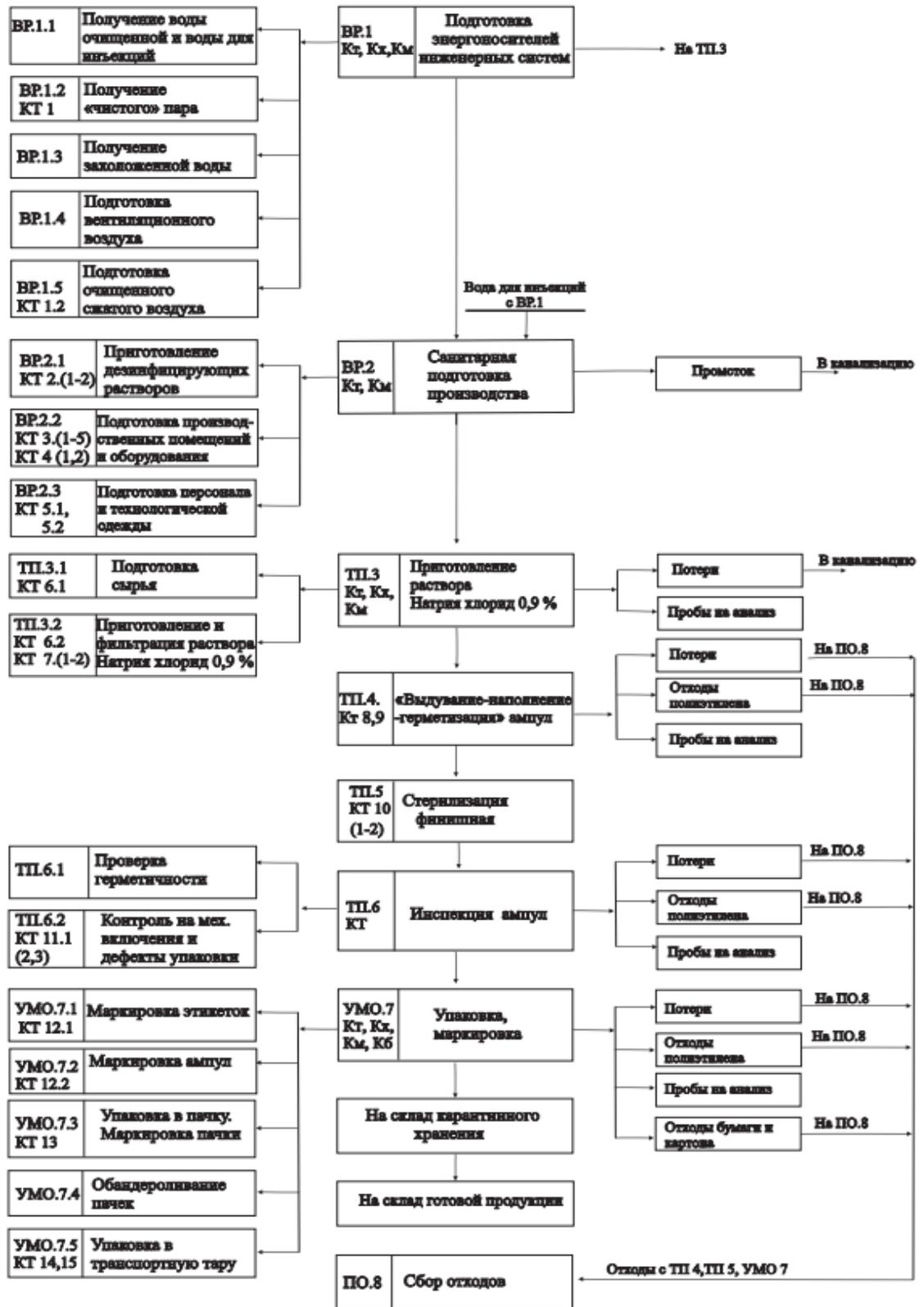
Неполадки	Возможные причины возникновения неполадок	Действия персонала и способы устранения неполадок
1	2	3
УМО.6 Упаковка, маркировка		
1. Дефекты маркировки (этикетки)	Сбой в настройке установки СЛС-22-1 для маркировки этикеток	Произвести настройку установки СЛС-22-1 для маркировки этикеток в соответствии с инструкцией ИЭО-23-27
2. Дефекты маркировки (ампулы)	Сбой в настройке установки СЛС-23 для этикетирования ампул	Произвести настройку установки СЛС-23 для этикетирования ампул в соответствии с инструкцией ИЭО-23-06
3. Дефекты маркировки (ампулы)	Сбой в настройке установки СЛС-24-2 для маркировки пачек	Произвести настройку установки СЛС-24-2 для маркировки пачек в соответствии с инструкцией ИЭО-23-43
4. Дефекты маркировки (пачки)	Сбой в настройке машины (СЛС-26)	Произвести настройку установки (СЛС-26) для маркировки пачек в соответствии с инструкцией ИЭО-23-37
5. Дефекты упаковки (замятие пачку)	Сбой в настройке узла подачи пачки и узла закрытия пачки автомата (СЛС-26)	Произвести настройку узла подачи и узла закрытия пачки машины (СЛС-26) в соответствии с инструкцией ИЭО-23-37

Материальный баланс на 87362 ампул по 5 мл (8736 уп. № 10 или 873 уп. № 100) раствор Натрия хлорид 0,9 %, представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Материальный баланс

Наименование сырья и полупродуктов	Заданная масса единицы лекарственной формы, мг	Рассчитанный объем серии (количество единиц лекформы, штук)	Рассчитанная масса сырья, кг	Получено	
				Кол-во ед. лекформы, штук	Масса, кг Объем, л
1	2	3	4	5	6
А. Сырье: 1. Натрия хлорид 2. Вода для инъекций	9 до 1 мл	500000: 5,38 = 92936 шт. ампул	4,522 495,478	87362 ампул по 5,38 мл	470,011 кг 470,011 л
Итого:	1 мл		500,000		470,011 кг
Потери: 1. Механические 2. Пробы на анализ 3. Остаток в машине 4. Раствор при настройке машины 5. Раствор из забракованных ампул					29,989 кг 2,000 кг 0,500 кг 9,500 кг 9,405 кг 8,584 кг
Итого:					500,000 кг

Схема технологического процесса изготовления Натрия хлорид 0,9 % представлена на рисунке 9.



Kt, Kx, Km, Kb - соответственно технологический, химический, микробиологический и биологический контроль

Рисунок 9 – Схема технологического процесса изготовления Натрия хлорид 0,9 %

2 Характеристика сырья, материалов, готового продукта

2.1 Характеристика сырья и материалов

Основное сырье:

Вода для инъекций (ФС.2.2.0019.15 1*, ГФ) – бесцветная прозрачная жидкость, без запаха, рН – от 5,0 до 7,0 (потенциометрически). Кислотность или щелочность - в соответствии с требованиями. Сухой остаток, %, не более – 0,001. Восстанавливающие вещества – в соответствии с требованиями. Углерода диоксид – в соответствии с требованиями. Нитраты и нитриты – в соответствии с требованиями. Аммоний – не более 0,00002 %. Хлориды – не должно быть опалесценции. Сульфаты – не должно быть помутнения. Кальций и магний – чисто синее окрашивание раствора. Тяжелые металлы – не более 0,00001%. Алюминий - не более 0,000001 %. Бактериальные эндотоксины – менее 0,25 ЕЭ/мл. Микробиологическая чистота – не более 10 КОЕ в 100 мл (при отсутствии бактерий семейства *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*).

Натрия хлорид – белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы без запаха. Форма кристаллов кубическая*. Растворимость – от легко растворим до легко растворим (1:3) в воде; от мало растворим до практически нерастворим в спирте 95 %**. Подлинность – должен выдержать испытания. Прозрачность – раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном. Цветность – раствор препарата должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В₉** . Кислотность или щелочность – должен выдерживать испытания. Магний и щелочноземельные металлы – не более 0,01 в пересчете на кальций. Барий – должен выдерживать испытания. Железо – не более 0,0002 % в препарате. Тяжелые металлы – не более 0,0005 % в препарате. Сульфаты – не более 0,02 % в препарате. Калий – не более 0,05 % в препарате. Соли аммония – не более 0,004 % в препарате. Йодиды – должен выдержать испытания. Ферроцианиды – должен выдержать испытания. Нитриты* – оптическая

плотность не более 0,01. Алюминий* – не более 0,00002 % в препарате. Бромиды – не более 0,01 % в препарате. Фосфаты – не более 0,0025 % в препарате. Потеря в массе при высушивании – не более 0,5 %. Мышьяк – не более 0,0001 % в препарате. Бактериальные эндотоксины – не более 5 ЕЭ/г. Количественное определение – не менее 99,5 % и не более 100,5 % в пересчете на сухое вещество. Микробиологическая чистота – категория 1.2.Б: общее число аэробных бактерий и грибов суммарно - не более 100; отсутствие энтеробактерий в 1 г; отсутствие *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г; отсутствие *Staphylococcus aureus* в 1 г

Вспомогательное сырье и материалы:

Лента липкая «скотч» по ГОСТ 20477-86

Моющие, дезинфицирующие средства: «Прогресс» по ТУ 2383-018-52662802-2002, водорода перекись ГОСТ 177-1988.

Хлорамин Б по ТУ 9392-031-00203306-1997

ClearKlens Cleansinald» (КлерКленс Кленсиналд)

RU.77.99.88.002.E.004912.10.16

«Биопаг-Д» по ТУ 9392-020-41547288-02

«Изопропиловый спирт 70 %» по ГОСТ 9805-84

«Диасептик - 30 ДВС» по ТУ 9392-008-46842767-2009

Спирт этиловый 95 % ФС.2.1.0036.15

Плѐнка полиэтиленовая термоусадочная ГОСТ 25951-83

Полиэтилен высокого давления по ГОСТ 16337-77

Коробка из картона по ГОСТ Р 52901-2007

2.2 Характеристика готового продукта

Регистрационный номер готового продукта в реестре лекарственных средств: **ЛСР-005762/08** Торговое наименование: **Натрия хлорид буфус**

Международное непатентованное или группировочное наименование: натрия хлорид

Лекарственная форма: растворитель для приготовления лекарственных

форм для инъекций.

Состав: Натрия хлорид – 9 мг

Вспомогательное вещество: вода для инъекций – до 1 мл

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: растворитель.

Код АТХ: [V07AB]

Фармакологическое действие *Фармакодинамика*

Раствор натрия хлорида 0,9 % изотоничен плазме человека. В малых объемах используется в качестве растворителя для приготовления инъекционных растворов лекарственных средств.

Фармакокинетика выводится почками.

Показания к применению

Растворение и разведение лекарственных препаратов.

Противопоказания

Не применять для растворения и разведения лекарственных средств, для которых в качестве обязательного указан другой растворитель.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Возможность применения при беременности и в период грудного вскармливания определяется инструкцией по применению того препарата, для разведения которого будет применяться раствор натрия хлорида 0,9 %.

Способ применения и дозы

Подкожно, внутримышечно, внутривенно после растворения или разведения лекарственных средств. Приготовление растворов лекарственных средств с использованием натрия хлорида осуществляется в стерильных условиях (вскрытие ампул, наполнение шприца и емкостей с лекарственными средствами). Количество натрия хлорида с целью приготовления раствора конкретного лекарственного средства определяется инструкцией по применению последнего или в зависимости от ситуации - врачом.

Побочное действие

При использовании раствора натрия хлорида 0,9 % в качестве растворителя лекарственных средств, профиль побочных эффектов зависит от основного лекарственного препарата.

Передозировка

При применении раствора натрия хлорида 0,9 % в качестве растворителя лекарственных средств, симптомы передозировки зависят от основного лекарственного препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместим с коллоидными гемодинамическими кровезаменителями (взаимное усиление эффекта). При смешивании с другими лекарственными препаратами необходимо визуально контролировать совместимость. Для этого необходимо наблюдать за полученным раствором на предмет изменения его цвета и/или выпадения осадка, появления кристаллов, нерастворимых комплексов. Также необходимо принимать во внимание инструкции по применению добавляемых препаратов.

Особые указания

Перед растворением/разведением лекарственного средства в изотоническом растворе натрия хлорида следует внимательно ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного средства.

Применять только прозрачный раствор, без видимых включений и, если упаковка не повреждена. Раствор следует вводить с применением стерильного оборудования с соблюдением правил асептики и антисептики. Как и для всех парентеральных растворов, совместимость добавляемых веществ с раствором должна определяться перед растворением. Не должны применяться с раствором натрия хлорида 0,9 % препараты, известные как несовместимые с ним. Определять совместимость добавляемых лекарственных веществ с раствором натрия хлорида 0,9 % должен врач, проверив возможное изменение окраски и/или появление осадка, нерастворимых комплексов или кристаллов. Перед добавлением необходимо определить, является ли добавляемое вещество растворимым и

стабильным в воде при уровне рН, что и у раствора натрия хлорида 0,9 %. При добавлении препарата необходимо определить изотоничность полученного раствора до введения. Перед добавлением в раствор препаратов их необходимо тщательно перемешать с соблюдением правил асептики. Приготовленный раствор следует ввести сразу после приготовления, не хранить! Не замораживать!

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Влияние на способность к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами) определяется фармакологическими эффектами и возможным побочным действием основного лекарственного средства, для которого используется натрия хлорид в качестве растворителя для приготовления раствора для инъекций.

Форма выпуска

Растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %. По 2 мл, 5 мл, 10 мл в ампулы полимерные или по 2 мл, 4 мл в тубик-капельницы с клапаном из полиэтилена высокого давления.

По 10, 100 ампул полимерных с инструкцией по применению помещают в пачку из картона или по 100 ампул полимерных с инструкцией по применению помещают в коробку из картона.

Упаковка "ангро": 1200 тубик-капельниц с инструкциями по применению помещают в групповую упаковку.

Условия хранения

При температуре от 15°C до 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте,

Срок годности: 5 лет. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска: по рецепту.

5 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

Введение

В настоящее время перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить которое на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает достаточно трудно, сколько коммерческой ценностью разработки. Оценка коммерческой ценности разработки является необходимым условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов.

Целью раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» является определение перспективности и успешности научно-технического исследования, оценка его эффективности, уровня возможных рисков, разработка механизма управления и сопровождения конкретных проектных решений на этапе реализации.

Для достижения обозначенной цели необходимо решить следующие задачи:

- организовать работы по научному исследованию;
- осуществить планирование этапов выполнения исследования;
- оценить коммерческий потенциал и перспективность проведения научного исследования;
- рассчитать бюджет проводимого научно-технического исследования;
- произвести оценку социальной и экономической эффективности исследования.

Исследования проводились в АО «ПФК Обновление». Исследование проводилось с целью проведения оптимизации процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%».

В качестве объекта исследования была выбрана технологическая линия по производству лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%».

5.1 Предпроектный анализ

5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Для анализа потребителей результатов исследования необходимо рассмотреть целевой рынок и провести его сегментирование.

В данном проекте сегментами рынка являются:

- Высшее руководство АО «ПФК Обновление».
- Минпромторг.
- Научно-исследовательские организации, университеты.
- Граждане.

5.1.2 Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

Анализ конкурентных технических решений с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения позволяет провести оценку сравнительной эффективности научной разработки и определить направления для ее будущего повышения.

В данном научном исследовании анализируется эффективность оптимизации процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%» в АО «ПФК Обновление»

В таблице 13 приведена оценка конкурентов, где Ф – разрабатываемый проект, к1 – исследование, проведенное инженером на фармацевтическом предприятии ОАО «Дальхимфарм», к2 – исследование, проведенное на фармацевтическом предприятии ОАО Новосибирхимфарм.

Таблица 13 – Оценочная карта для сравнения 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							

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
1. Производительность линии	0,18	5	3	4	0,7	0,42	0,56
2. Автоматизация процесса	0,14	4	4	4	0,72	0,72	0,72
3. Расход раствора (потери)	0,15	5	4	3	0,75	0,6	0,45
4. Длительность процесса производства	0,15	4	4	4	0,6	0,6	0,6
Экономические критерии оценки эффективности							
1. Конкурентоспособность продукта	0,12	5	4	4	0,6	0,48	0,48
2. Стоимость продукта	0,14	5	3	2	0,7	0,42	0,28
3. Время	0,12	4	5	3	0,48	0,6	0,36
Итого	1	32	27	24	4,55	3,84	3,45

Критерии оценки подбираются, исходя из выбранных объектов сравнения с учетом их технических и экономических особенностей разработки, создания и эксплуатации.

Вес показателей в сумме должны составлять 1. Позиция разработки и конкурентов оценивается по каждому показателю по пятибалльной шкале, где 1 – наиболее слабая позиция, а 5 – наиболее сильная.

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum V_i \cdot B_i$$

где: K – конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

V_i – вес показателя (в долях единицы);

B_i – балл i-го показателя.

Основываясь на проведенном анализе конкурентов, можно сказать, что проект превосходит конкурентные исследования, что связано с ценой, производительностью, а также скоростью разрабатываемого проекта. Однако уязвимость разрабатываемого проекта в том, что требуется больше времени на его выполнение.

5.1.3 SWOT-анализ

SWOT – представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта (таблица 14). Применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта. Анализ проводится в 3 этапа.

Первый этап заключается в описании сильных и слабых сторон проекта, в выявлении возможностей и угроз для реализации проекта, которые проявились или могут появиться в его внешней среде.

Таблица 14 – Матрица SWOT-анализа

Положительные факторы	Негативные факторы
Сильные стороны	Слабые стороны
C1. Наличие квалифицированного персонала, низкий % текучести C2. Наличие и модернизация собственного производства, в т.ч. инфраструктуры C3. Высокие финансовые показатели C4. Собственные разработки продукции C5. Внедрена и действует сертифицированная GMP	Сл1. Небольшой рынок труда в городе (в области фармацевтики, наличие специализированного образования) Сл2. Рост себестоимости продаж Сл3. Сложности с внесением изменений в промышленный регламент и НД. Сл4. Влияние человеческого фактора при работе с оборудованием Сл5. Специальное оборудование высокой стоимости.
Возможности	Угрозы
B1. развитие международных торговых отношений B2. удобное географическое положение, транспортная развязка B3. высокая репутация среди крупных заказчиков B4. Усиление конкуренции и рост требований к технической оснащенности и качеству B5. Реформирование технического регулирования	У1. Санкционная политика в отношении РФ У2. Выход конкурентных компаний на новые рынки сбыта У3. Неблагополучная эпидемиологическая ситуация в регионе и в стране

Второй этап состоит в выявлении соответствия сильных и слабых сторон научно-исследовательского проекта внешним условиям окружающей среды.

Интерактивная матрица проекта представлена в таблице 15. Каждый фактор помечается либо знаком «+» (означает сильное соответствие сильных

сторон возможностям), либо знаком «-» (что означает слабое соответствие); «0» – если есть сомнения в том, что поставить «+» или «-».

Таблица 15 – Интерактивная матрица проекта

Сильные стороны проекта						
Возможности проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	B1	+	+	+	+	+
	B2	+	0	+	0	0
	B3	+	-	+	-	+
	B4	+	+	+	+	+
	B5	+	-	0	-	-
Слабые стороны проекта						
Возможности проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5
	B1	+	-	-	-	-
	B2	-	-	0	0	0
	B3	-	-	-	+	-
	B4	-	-	-	-	-
	B5	+	-	-	0	-
Сильные стороны проекта						
Угрозы проекта		C1	C2	C3	C4	C5
	У1	-	-	-	+	-
	У2	+	+		+	+
	У3	-	0	+	-	+
Слабые стороны проекта						
Угрозы проекта		Сл1	Сл2	Сл3	Сл4	Сл5
	У1	-	+	0	-	0
	У2	-	-	-	-	-
	У3	+	0	0	-	0

В рамках *третьего этапа* должна быть составлена итоговая матрица SWOT-анализа (таблица 16).

Таблица 16 –SWOT-анализ

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта</p> <p>C1. Наличие квалифицированного персонала, низкий % текучести</p> <p>C2. Наличие и модернизация собственного производства, в т.ч. инфраструктуры</p> <p>C3. Высокие финансовые показатели</p> <p>C4. Собственные разработки продукции</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта</p> <p>Сл1. Небольшой рынок труда в городе (в области фармацевтики, наличие специализированного образования)</p> <p>Сл2. Рост себестоимости продаж</p> <p>Сл3. Сложности с внесением изменений в промышленный регламент и НД.</p>
--	---	--

	С5. Внедрена и действует сертифицированная GMP	Сл4. Влияние человеческого фактора при работе с оборудованием Сл5. Специальное оборудование высокой стоимости.
<p>Возможности</p> <p>В1. Развитие международных торговых отношений</p> <p>В2. Удобное географическое положение, транспортная развязка</p> <p>В3. высокая репутация среди крупных заказчиков</p> <p>В4. Усиление конкуренции и рост требований к технической оснащенности и качеству</p> <p>В5. Реформирование технического регулирования</p>	<p>Направления развития</p> <p>В1С1С2С3С4С5</p> <p>Развитие международных торговых отношений возможно и необходимо постоянное расширение номенклатуры производимых препаратов в соответствии с востребованностью на рынке</p> <p>В2С1С3</p> <p>Удобное географическое положение, транспортная развязка, мобильность в выборе способов доставки при изменении экономической ситуации в стране.</p> <p>В3С1С3 С5</p> <p>Высокая репутация среди крупных заказчиков, расширение отдела разработки, оптимизация оборудования</p> <p>В4С1С2С3С4С5</p> <p>Усиление конкуренции и рост требований к технической оснащенности и качеству, разработка и регистрация новых препаратов</p> <p>В5С1</p> <p>Реформирование технического регулирования обучение персонала</p>	<p>Сдерживающие факторы</p> <p>В1Сл1</p> <p>Недостаточное количество квалифицированного персонала</p> <p>В3Сл4</p> <p>Большие сроки внесения изменений в промышленный регламент и НД, регистрационное досье. Оптимизация процесса производства.</p> <p>В5Сл2Сл3</p> <p>Отслеживать изменения в законодательстве, обучать работников</p>
<p>Угрозы</p> <p>У1. Санкционная политика в отношении РФ</p> <p>У2. Выход конкурентных компаний на новые рынки сбыта</p> <p>У3. Неблагополучная эпидемиологическая ситуация в регионе и в стране</p>	<p>Угрозы развития</p> <p>У1С4</p> <p>Отсутствие дополнительных рынков сбыта, снижение финансовых показателей</p> <p>У2С4С5</p> <p>Поддержание и улучшение GMP</p> <p>У3С1С3С5</p> <p>Вспышка заболевания на предприятии, отсутствие квалифицированных кадров</p>	<p>Уязвимости:</p> <p>У1Сл4</p> <p>Санкционная политика в отношении РФ, может привести к проблемам поставки сырья и материалов, как следствие роста себестоимости</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.

5.1.4 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения (или завершения). Для этого заполнена специальная форма, содержащая показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта (таблица 17).

При проведении анализа по таблице, по каждому показателю ставится оценка по пятибалльной шкале. При оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта. Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объеме теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Таблица 17 – Оценка степени готовности проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	5	5

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	3	3
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	2	3
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	4	4
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	5	5
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	5	5
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	3	3
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	2	2
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	3	3
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	5	5
11.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	5	5
12.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	5	4
13.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	5	5
14.	Проработан механизм реализации научного проекта	5	5
	ИТОГО БАЛЛОВ	59	57

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i$$

где: $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. В итоге получилось, что разработка является перспективной, а уровень имеющихся знаний у разработчика выше среднего.

По результатам оценки выделяются слабые стороны исследования, дальнейшего улучшения необходимо провести маркетинговые исследования рынков сбыта, разработать бизнес-план коммерциализации научной разработки и проработать вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок.

5.2 Инициация проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут взаимодействовать и влиять на общий результат научного проекта. Данная информация закрепляется в Уставе проекта (таблица 18).

Таблица 18 – Заинтересованные стороны проекта

Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
НИ ТПУ	Выпуск высококвалифицированных специалистов
Минпромторг	Реализация государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности»
Высшее руководство АО «ПФК Обновление»	Прибыль
Граждане	Качественный и безопасный препарат

В таблице 19 представлена иерархия целей проекта и критерии достижения целей.

Таблица 19 – Цели и результат проекта

Цели проекта:	Оптимизация процесса производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%».
Ожидаемые результаты проекта:	Повышение производительности линии по производству лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%»
Критерии приемки результата проекта:	Сократить затраты рабочего времени на производство продукта Сократить накладные расходы на производство лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%»
Требования к результату проекта:	Требование:
	Оптимизировать процесс производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%»,
	Убрать из технологической цепочки производства лекарственного препарата «Натрия хлорид 0,9%» сборник
	Поступление лекарственного препарата с реактора на дозаторную машину
	Провести анализ результативности и эффективности проведенной оптимизации

В таблице 20 представлена организационная структура проекта (роль каждого участника, их функции, трудозатраты).

Таблица 20 – Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудозатраты, час.
1.	Научный руководитель	Руководитель проекта	Консультирование, координация деятельности, определение задач, контроль выполнения.	1100
2.	Диссертант	Исполнитель по проекту	Анализ литературных источников, отбор проб, пробоподготовка, анализ лабораторных данных, написание работы	2100
ИТОГО:				3200

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а также «границы проекта» – параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта (таблица 21).

Таблица 21 – Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
3.1. Бюджет проекта	<u>1 283 619,23</u>
3.1.1. Источник финансирования	НИ ТПУ
3.2. Сроки проекта:	01.09.2020-31.05.2022
3.2.1. Дата утверждения плана управления проектом	15.09.2020
3.2.2. Дата завершения проекта	31.05.2022

5.3 Планирование управления научно-техническим проектом

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей.

План управления научным проектом должен включать в себя следующие элементы:

- иерархическая структура работ проекта;
- контрольные события проекта;
- план проекта;
- бюджет научного исследования.

5.3.1 Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта (рисунок 10).



Рисунок 10 – Иерархическая структура работ

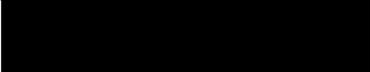
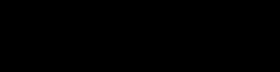
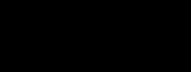
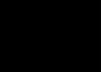
6.3.2 План проекта

В рамках планирования научного проекта построены календарный график проекта (таблица 22, 23).

Таблица 22 – Календарный план проекта

Название	Длительность, дни	Дата начала работ	Дата окончания работ	Состав участников
Утверждение темы магистерской диссертации	7	01.09.20	07.09.20	магистрант, руководитель
Согласование плана работ	7	08.09.20	15.09.20	магистрант, руководитель.
Литературный обзор	138	16.09.20	31.01.21	магистрант
Обработка полученных данных и обсуждение результатов	292	01.02.21	20.12.21	магистрант, руководитель
Написание отчета	162	21.12.21	31.05.22	магистрант
Итого:	606			

Таблица 23 – Календарный план график проведения НИОКР по теме

Наименование этапа	Т, дней	2020				2021												2022					
		Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	
Утверждение темы магистерской диссертации	7																						
Согласование плана работ	7																						
Литературный обзор	138																						
Обработка полученных данных и обсуждение результатов	292																						
Написание отчета	162																						



- Магистрант



- Руководитель, магистрант

5.4 Бюджет научного исследования

При планировании бюджета научного исследования должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения. В процессе формирования бюджета, планируемые затраты сгруппированы по статьям. В данном исследовании выделены следующие статьи:

1. Сырье, материалы, покупные изделия и полуфабрикаты;
2. Специальное оборудование для научных работ;
3. Заработная плата;
4. Отчисления на социальные нужды;
5. Научные и производственные командировки;
6. Оплата работ, выполняемых сторонними организациями и предприятиями;
7. Накладные расходы.

Сырье, материалы, покупные изделия и полуфабрикаты (за вычетом отходов). В эту статью включаются затраты на приобретение всех видов материалов, комплектующих изделий и полуфабрикатов, необходимых для выполнения работ по данной теме (таблица 24).

Таблица 24 – Расчет затрат по статье «Сырье и материалы»

Наименование материалов	Цена за ед., руб.	Кол-во, ед.	Сумма, руб.
1. Картридж для лазерного принтера	4500	2	9000
2. Набор канцелярских принадлежностей	500	2	1000
3. Бумага	1000	1	1000
Итого:			11000

Цены приняты на основании прайс-листа поставщика материалов: [Каталог товаров | DNS - DNS – интернет магазин цифровой и бытовой техники по доступным ценам. \(dns-shop.ru\)](#).

Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ.

В данную статью включены все затраты, связанные с приобретением специального оборудования, необходимого для проведения работ по теме НИР (таблица 25).

Таблица 25 – Расчет затрат по статье «Спецоборудование для научных работ»

№ п/п	Наименование оборудования	Кол-во единиц оборудования	Цена единицы оборудования, руб.	Общая стоимость оборудования, руб.
1	Персональный компьютер	1	120000	120000
2	Лазерный принтер	1	44000	44000
Итого, руб.:				164000

Расчет основной заработной платы. В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, рабочих макетных мастерских и опытных производств, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Величина расходов по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда. Расчет основной заработной платы сводится в таблице 14.

$$C_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата;

$Z_{доп}$ – дополнительная заработная плата

Основная заработная плата ($Z_{осн}$) руководителя (лаборанта, инженера) от предприятия (при наличии руководителя от предприятия) рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_{раб}$$

где $Z_{осн}$ – основная заработная плата одного работника;

$T_{\text{раб}}$ – продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн.;

$Z_{\text{дн}}$ – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$Z_{\text{дн}} = \frac{Z_{\text{м}} \cdot M}{F_{\text{д}}}$$

где: $Z_{\text{м}}$ – месячный должностной оклад работника, руб.;

M – количество месяцев работы без отпуска в течение года:

при отпуске в 24 раб. дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

при отпуске в 48 раб. дней $M = 10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

$F_{\text{д}}$ – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн.

Расчет заработной платы научно – производственного и прочего персонала проекта проводили с учетом работы 2-х человек – научного руководителя и исполнителя. Баланс рабочего времени исполнителей представлен в таблице 26.

Таблица 26 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Магистрант
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней	99	99
- выходные дни	14	14
- праздничные дни		
Потери рабочего времени	24	24
- отпуск	14	14
- невыходы по болезни		
Действительный годовой фонд рабочего времени	212	212

Месячный должностной оклад работника:

$$Z_m = Z_b * (k_{пр} + k_d) * k_p, \text{ где}$$

Z_b – базовый оклад, руб.;

$k_{пр}$ – премиальный коэффициент (определяется Положением об оплате труда);

k_d – коэффициент доплат и надбавок;

k_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

При расчете заработной платы научно-производственного и прочего персонала проекта учитывались месячные должностные оклады работников, которые рассчитывались по формуле:

$$Z_m = Z_b * K_p, \text{ где}$$

Z_b – базовый оклад, руб.;

K_p – районный коэффициент, равный 1,3 (для Томска).

Согласно информации сайта Томского политехнического университета, должностной оклад (ППС) доцента кандидата наук в 2021-2022 году без учета РК составил 35010 руб. Расчет основной заработной платы приведен в таблице 27.

Таблица 27 – Расчет основной заработной платы

Исполнители	Z_b , руб.	$k_{пр}$	k_d	k_p	Z_m , руб.	$Z_{дн}$, руб.	T_p , раб. дн.	$Z_{осн}$, руб.
Руководитель	35010	1	0,02	1,3	45513	2404,5	212	509745,6
Магистрант	2200	-	-	1,3	2860	151,0	212	32032

Дополнительная заработная плата научно-производственного персонала. В данную статью включается сумма выплат, предусмотренных законодательством о труде, например, оплата очередных и дополнительных отпусков; оплата времени, связанного с выполнением государственных и общественных обязанностей; выплата вознаграждения за выслугу лет и т.п. (в среднем – 12 % от суммы основной заработной платы).

Дополнительная заработная плата рассчитывается исходя из 10-15% от основной заработной платы, работников, непосредственно участвующих в выполнении темы:

$$Z_{\text{доп}} = Z_{\text{осн}} * k_{\text{доп}}, \text{ где}$$

$Z_{\text{доп}}$ – дополнительная заработная плата, руб.;

$k_{\text{доп}}$ – коэффициент дополнительной зарплаты;

$Z_{\text{осн}}$ – основная заработная плата, руб.

В таблице 28 приведена форма расчёта основной и дополнительной заработной платы.

Таблица 28 – Заработная плата исполнителей НТИ

Заработная плата	Руководитель	Магистрант
Основная зарплата	509745,6	32032
Дополнительная зарплата	50974,56	3203,2
Итого по статье $C_{\text{зп}}$	611694,72	38438,4

Отчисления на социальные нужды. Статья включает в себя отчисления во внебюджетные фонды.

$$C_{\text{внеб}} = k_{\text{внеб}} * (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}), \text{ где}$$

$k_{\text{внеб}}$ – коэффициент отчисления на уплату во внебюджетные фонды.

В соответствии со статьей 427 НК РФ установлен размер страховых взносов равный 20%.

Отчисления на социальные нужды составляют:

$$C_{\text{внеб}} = 0,3 * (509745,6 + 50974,56) = 183\,508,41 \text{ рублей}$$

Накладные расходы. Расчет накладных расходов провели по следующей формуле:

$$C_{\text{накл}} = k_{\text{накл}} * (Z_{\text{осн}} + Z_{\text{доп}}) = 0,8 * (611694,72 + 38438,4) = 650133,12$$

где $k_{\text{накл}}$ – коэффициент накладных расходов принят 0,8.

Таким образом, затраты проекта составляет **1 283 619,23**, которые приведены в таблице 29.

Таблица 29 – Затраты научно-исследовательской работы

Вид исследования	Затраты по статьям							
	Сырье, материалы (за вычетом возвратных отходов), покупные изделия и полуфабрикаты	Специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	Основная заработная плата	Дополнительная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Прочие прямые расходы	Накладные расходы	Итого плановая себестоимость
Данное исследование	11000	164000	249979,8	24997,9	183508,41	–	650 133,12	<u>1 283 619,23</u>
Аналог	11 788,72	408 010	971 921,2	9 7191,8	430 988,3	–	1 285 441,67	3 205 341,69

5.4.1 Организационная структура проекта

Данный проект представлен в виде проектной организационной структуры. Проектная организационная структура проекта представлена на рисунке 2.

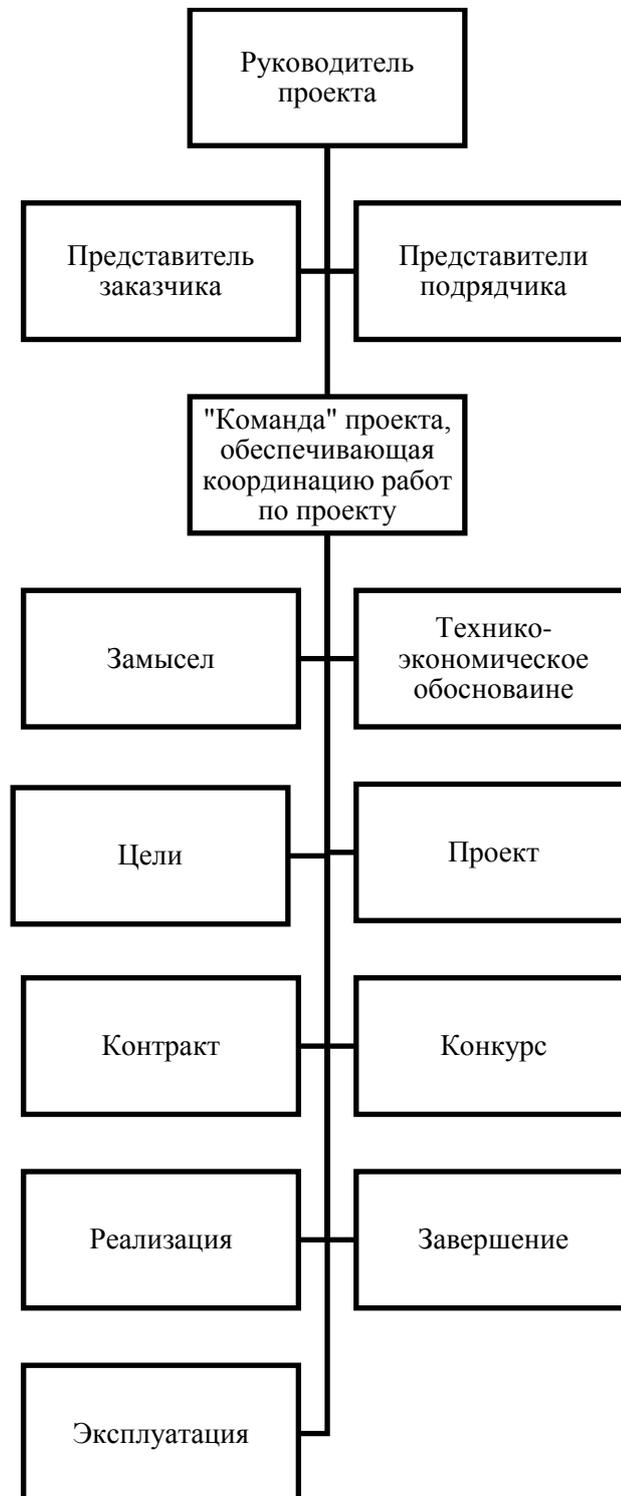


Рисунок 11 – Проектная структура проекта

5.4.2 План управления коммуникациями проекта

План управления коммуникациями отражает требования к коммуникациям со стороны участников проекта (таблица 30).

Таблица 30 – План управления коммуникациями

№ п/п	Какая информация передается	Кто передает информацию	Кому передается информация	Когда передает информацию
1.	Статус проекта	Исполнитель	Руководителю	Еженедельно (понедельник)
2.	Обмен информацией о текущем состоянии проекта	Исполнитель	Руководителю	Ежемесячно (конец месяца)
3.	Документы и информация по проекту	Исполнитель	Руководителю	Не позже сроков графиков и к. точек
4.	О выполнении контрольной точки	Исполнитель	Руководителю	Не позже дня контрольного события по плану управления

5.4.3 Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределенные события, которые могут возникнуть в проекте и вызвать последствия, которые повлекут за собой нежелательные эффекты.

Информация по возможным рискам сведена в таблицу 31.

Таблица 31 – Реестр рисков

№	Риск	Вероятность наступления	Влияние риска	Уровень риска	Способы смягчения риска	Условия наступления
1	Неточность метода анализа	2	5	Низкий	Внешний и внутренние анализы	Низкая точность метода анализа
2	Погрешность расчетов	3	5	Средний	Пересчет, проверка	Невнимательность
3	Отсутствие интереса к результатам исследования	2	5	Низкий	Привлечение предприятий, публикация результатов	Отсутствие результатов исследования

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

5.5.1 Оценка абсолютной эффективности исследования

В основе проектного подхода к инвестиционной деятельности предприятия лежит принцип денежных потоков. Особенностью является его прогнозный и долгосрочный характер, поэтому в применяемом подходе к анализу учитываются фактор времени и фактор риска. Для оценки общей экономической эффективности используются следующие основные показатели:

- чистая текущая стоимость (NPV);
- индекс доходности (PI);
- внутренняя ставка доходности (IRR);
- срок окупаемости (DPP).

Чистая текущая стоимость (NPV) – это показатель экономической эффективности инвестиционного проекта, который рассчитывается путём дисконтирования (приведения к текущей стоимости, т.е. на момент инвестирования) ожидаемых денежных потоков (как доходов, так и расходов).

Расчёт NPV осуществляется по следующей формуле:

$$NPV = \sum_{t=1}^n \frac{ЧДП_{оп\ t}}{(1+i)^t} - I_0$$

где: $ЧДП_{оп\ t}$ – чистые денежные поступления от операционной деятельности;

I_0 – разовые инвестиции, осуществляемые в нулевом году;

t – номер шага расчета ($t= 0, 1, 2 \dots n$)

n – горизонт расчета;

i – ставка дисконтирования (желаемый уровень доходности инвестируемых средств).

Расчёт NPV позволяет судить о целесообразности инвестирования денежных средств. Если $NPV > 0$, то проект оказывается эффективным.

Расчет чистой текущей стоимости представлен в таблице 32. При расчете рентабельность проекта составляла **20-25 %**, норма амортизации - 10%. $A_{г} = C_{перв} * N_{а} / 100$, $себ = 1\ 283\ 619,23$ р., $Выручка = себестоимость * 1,25 =$

Таблица 32 – Расчет чистой текущей стоимости по проекту в целом

№	Наименование показателей	Шаг расчета				
		0	1	2	3	4
1	Выручка от реализации, руб.	0	1540343,0	1540343,0	1540343,0	1540343,0
2	Итого приток, руб.	0	1540343,0	1540343,0	1540343,0	1540343,0
3	Инвестиционные издержки, руб.	<u>-1 283 619,23</u>	0	0	0	0
4	Операционные затраты, руб. (35% от бюджета)	0	834352,5	834352,5	834352,5	834352,5
5	Налогооблагаемая прибыль (1-4)	0	705990,5	705990,5	705990,5	705990,5
6	Налоги 20 %, руб. (5*20%)	0	141198,1	141198,1	141198,1	141198,1
8	Чистая прибыль, руб. (5-6)	0	564792,4	564792,4	564792,4	564792,4
9	Чистый денежный поток (ЧДП), руб. (чистая прибыль+амортизация)	<u>-1 283 619,23</u>	621271,64	621271,64	621271,64	621271,64
10	Коэффициент дисконтирования при $i=20\%$ (КД)	1	<u>0,833</u>	<u>0,694</u>	<u>0,578</u>	<u>0,482</u>
11	Чистый дисконтированный денежный поток (ЧДД), руб. (9*10)	<u>-1 283 619,23</u>	517519,27	431162,51	359095,00	299452,93
12	\sum ЧДД	1 607 230 руб.				
12	Итого NPV, руб.	323 610,5 руб.				

$$NPV = 1\ 607\ 230 \text{ руб.} - \underline{1\ 283\ 619,23} = 323\ 610,5 \text{ руб.} > 0$$

Если $NPV < 0$:

1) $i = 10\%$

2) интервал планирования = 5 годам

Коэффициент дисконтирования рассчитан по формуле:

$$КД = \frac{1}{(1 + i)^t}$$

где: i – ставка дисконтирования, 20 %; (10%)

t – шаг расчета.

Таким образом, чистая текущая стоимость по проекту в целом составляет 323 610,5 рублей, что позволяет судить об его эффективности.

Индекс доходности (PI) – показатель эффективности инвестиции, представляющий собой отношение дисконтированных доходов к размеру инвестиционного капитала. Данный показатель позволяет определить инвестиционную эффективность вложений в данный проект. Индекс доходности рассчитывается по формуле:

$$PI = \sum_{t=1}^n \frac{ЧДП_t}{(1+i)^t} / I_0 > 1$$

где: ЧДД – чистый денежный поток, руб.;

I_0 – начальный инвестиционный капитал, руб.

Таким образом PI для данного проекта составляет:

$$PI = \frac{1\ 607\ 230,00}{1\ 283\ 619,23} = 1,25$$

Так как $PI > 1$, то проект является эффективным.

Внутренняя ставка доходности (IRR). Значение ставки, при которой обращается в нуль, носит название «внутренней ставки доходности» или IRR. Формальное определение «внутренней ставки доходности» заключается в том, что это та ставка дисконтирования, при которой суммы дисконтированных притоков денежных средств равны сумме дисконтированных оттоков или =0. По разности между IRR и ставкой дисконтирования i можно судить о запасе экономической прочности инвестиционного проекта. Чем ближе IRR к ставке дисконтирования i , тем больше риск от инвестирования в данный проект.

$$\sum_{t=1}^n \frac{ЧДП_{он_t}}{(1+IRR)^t} = \sum_{t=0}^n \frac{I_t}{(1+IRR)^t}$$

Между чистой текущей стоимостью (NPV) и ставкой дисконтирования (i) существует обратная зависимость. Эта зависимость представлена в таблице 33 и на рисунке 12.

Таблица 33 – Зависимость NPV от ставки дисконтирования

№	Наименование показателя	0	1	2	3	4	NPV, руб.
1	Чистые денежные потоки, руб.	- 1283619,23	621271,64	621271,64	621271,64	621271,64	
2	Коэффициент дисконтирования						
	0,1	1	0,909	0,826	0,751	0,683	
	0,2	1	0,833	0,694	0,578	0,482	
	0,3	1	0,769	0,592	0,455	0,350	
	0,4	1	0,714	0,510	0,364	0,260	
	0,5	1	0,667	0,444	0,295	0,198	
	0,6	1	0,625	0,390	0,244	0,153	
	0,7	1	0,588	0,335	0,203	0,112	
	0,8	1	0,556	0,309	0,171	0,095	
	0,9	1	0,526	0,277	0,146	0,077	
	1	1	0,500	0,250	0,125	0,062	
3	Дисконтированный денежный поток, руб.						
	0,1	- 1283619,23	467506,26	424818,67	386245,55	351272,58	826398,45
	0,2	- 1283619,23	428418,83	356929,97	297270,21	247896,61	527071,01
	0,3	- 1283619,23	395503,09	304470,52	234010,28	180007,91	310547,19
	0,4	- 1283619,23	367216,14	262297,24	187208,23	133720,16	146997,16
	0,5	- 1283619,23	343043,65	228352,89	151720,95	101833,05	21505,93
	0,6	- 1283619,23	321442,70	200580,24	125491,23	78689,17	-77241,27
	0,7	- 1283619,23	302413,29	172293,29	104404,59	57602,53	-166730,91
	0,8	- 1283619,23	285955,43	158921,27	87946,72	48859,29	-221761,90
	0,9	- 1283619,23	270526,18	142463,40	75089,01	39601,74	-275764,28
	1,0	- 1283619,23	257154,16	128577,08	64288,54	31887,12	-321537,71

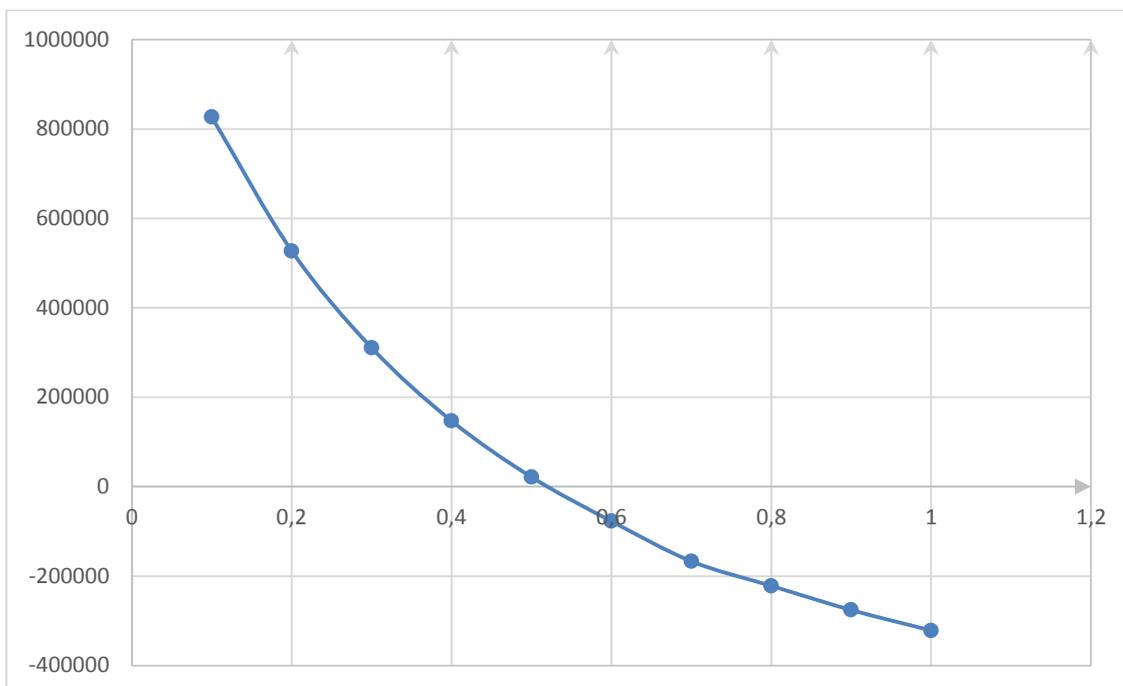


Рисунок 12 – Зависимость NPV от ставки дисконтирования

Из таблицы и графика следует, что по мере роста ставки дисконтирования чистая текущая стоимость уменьшается, становясь отрицательной. Значение ставки, при которой NPV обращается в нуль, носит название «внутренней ставки доходности» или «внутренней нормы прибыли». Из графика получаем, что IRR составляет 0,52.

$IRR > i$, проект эффективен.

Запас экономической прочности проекта: $52\% - 20\% = 22\%$

Дисконтированный срок окупаемости. Как отмечалось ранее, одним из недостатков показателя простого срока окупаемости является игнорирование в процессе его расчета разной ценности денег во времени.

Этот недостаток устраняется путем определения дисконтированного срока окупаемости. То есть это время, за которое денежные средства должны совершить оборот.

Наиболее приемлемым методом установления дисконтированного срока окупаемости является расчет кумулятивного (нарастающим итогом) денежного потока (таблица 34).

Таблица 34 – Дисконтированный срок окупаемости

№	Наименование показателя	Шаг расчета				
		0	1	2	3	4
1	Дисконтированный чистый денежный поток ($i=0,20$), руб.	-1283619,23	517519,27	431162,51	359095,00	299452,93
2	То же нарастающим итогом, руб.	-1283619,23	766099,9	334937,4	-24157,6	-57895,3
3	Дисконтированный срок окупаемости	$DRR_{диск} = 1 + (431162,51/359095,0) = 1,2$				

Социальная эффективность научного проекта учитывает социально-экономические последствия осуществления научного проекта для общества в целом или отдельных категорий населений или групп лиц, в том числе как непосредственные результаты проекта, так и «внешние» результаты в смежных секторах экономики: социальные, экологические и иные внеэкономические эффекты (таблица 35).

Таблица 35 – Критерии социальной эффективности

ДО	ПОСЛЕ
Отсутствие информации об элементном составе природных объектов на территории рудопроявления	Впервые получены данные об элементном составе и количественных составляющих у природных объектов
Нехватка обширных и достоверных данных об аномалиях золота и сопутствующих элементах в природных объектах на территории рудопроявления	Обобщены и структурированы данные о об аномалиях в природных объектах на территории рудопроявления

5.5.2 Оценка сравнительной эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования. Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за

базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется по следующей формуле:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\text{max}}}$$

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

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

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить по следующей формуле:

$$I_{pi} = \sum a_i \cdot b_i$$

где: I_{pi} – интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта исполнения разработки;

a_i – весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b_i^a, b_i^p – бальная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности приведен в форме таблицы (таблице 36).

Таблица 36 – Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

Критерии \ ПО	Весовой коэффициент параметра	Текущий проект	Аналог 1	Аналог 2
1. Выход продукта)	0,20	5	5	4
2. Удобство в эксплуатации	0,15	5	3	3
3. Надежность	0,15	4	4	4
4. Безопасность	0,15	4	3	4
5. Простота эксплуатации	0,15	5	4	5
6. Возможность автоматизации данных	0,20	5	4	5
Итого	1	28	23	25

$$I_m^p = 5 \cdot 0,20 + 5 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,20 = 4,7$$

$$I_1^A = 5 \cdot 0,20 + 3 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 3 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,20 = 3,9$$

$$I_2^A = 4 \cdot 0,20 + 3 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 4 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,15 + 5 \cdot 0,20 = 4,2$$

Интегральный показатель эффективности разработки $I_{финр}^p$ и аналога $I_{финр}^a$ определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{финр}^p = \frac{I_m^p}{I_\phi^p}; I_{финр}^a = \frac{I_m^a}{I_\phi^a}$$

Сравнение интегрального показателя эффективности текущего проекта и аналогов позволит определить сравнительную эффективность проекта. Сравнительная эффективность проекта определяется по формуле:

$$\mathcal{E}_{ср} = \frac{I_{финр}^p}{I_{финр}^a}$$

где: $\mathcal{E}_{ср}$ – сравнительная эффективность проекта;

$I_{финр}^p$ – интегральный показатель разработки;

$I_{финр}^a$ – интегральный технико-экономический показатель аналога.

Сравнительная эффективность разработки по сравнению с аналогами представлена в таблице 37.

Таблица 37 – Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Разработка	Аналог 1	Аналог 2
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,18	0,16	0,16
2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,50	3,85	4,00
3	Интегральный показатель эффективности	23,12	22,83	23,03
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	1,02	1,01	1,0

Выводы: Сравнение значений интегральных показателей эффективности позволяет понять, что разработанный вариант проведения проекта является наиболее эффективным при решении поставленной в магистерской диссертации технической задачи с позиции финансовой и ресурсной эффективности.

В ходе выполнения раздела финансового менеджмента определена чистая текущая стоимость, (NPV), равная **323 610,5** руб.; индекс доходности $PI=1,25$, внутренняя ставка доходности $IRR=52\%$, срок окупаемости $PP_{дск}=1,2$ года.

Таким образом мы имеем ресурсоэффективный проект с высоким запасом финансовой прочности и коротким сроком окупаемости.

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 1283619,23 руб, из них на долю оплаты труда исполнителей (научного руководителя и инженера) приходится 1221901 руб.

5. Определены интегральный финансовый показатель разработки (0,7), интегральный показатель ресурсоэффективности разработки (4,85), интегральный показатель эффективности (6,93) 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.