Виробництво інфузійних розчинів. Технічне завдання.

Підготувала студентка V курсу групи МгХФ-20 Гончарук Алла

Вихідні дані

Найменування та місце знаходження об'єкту, будівлі, приміщення
Фармацевтична фірма "ЛікФармНео", м. Львів, вул. Південна 13; приміщення, виділене під будівництво цеху №2.

Підстави для проектування

1. необхідність розширення асортименту продукції;
2. високий попит на розчини для інфузій у вищезазначеному регіоні.

Існуючі споруди та комунікації
Теплотраса, газо-, водопровід, каналізація, лінії електропостачання, телекомунікаційні мережі, автомобільне шосе.

Виробництво інфузійних розчинів (включаючи ЦЗЛ та ВТК)

Номенклатура

Пускова потужність - 5 млн. фл. / рік
(з розрахунку на флакони по 100 мл)

Передбачити збільшення
проектної потужності до - 10 млн. фл. / рік

Ассортимент: 6 найменувань

Види флаконів
Розмір флаконів 100, 200, 250, 400, 500 мл

Розмір серій

Потужність виробництва 1-ї серії – 40 тис. флаконів (з розрахунку на флакони по 100 мл).

За одну серію виготовляється 4 тис. літрів розчину.
З урахування коефіцієнту заповнення необхідно взяти реактор об’ємом: V*повн* = 4 тис. літрів/0,8 = 5 тис. літрів

Кількість робочих діб: 250
Тривалість виробництва однієї серії – 3 зміни по 8 годин і 24 год на очистку приміщень та обладнання. Разом – 2 доби.
Усе обладнання працює періодично.
Кількість серій: 125

Допоміжні приміщення

Додатково заплановано побудувати приміщення для перевірки якості (клас чистоти E), підготовки вихідної сировини та первинної упаковки, водопідготовки (клас чистоти C), карантинну зону (клас чистоти D) та склади. Складські приміщення повинні перебувати за межами виробничого цеху.

Серійне виробництво розчинів для інфузій

Найменування	Кількість серій препарату
«Аргітек»	20 серії (по 250 мл)
«Плазмовен»	10 серія (по 500 мл)
«Флуконазол»	35 серії (по 100 мл)
«Глюкоза»	30 серії (по 200 мл)
«Натрію хлорид»	20 серії (по 400 мл)
«Рінгера лактат»	10 серії (по 200 мл)

Терміни проведення будівництва

Початок	01.10.2020
Кінець	01.03.2021

Вимоги до технології

Процес виробництва повинен включати всі технологічні стадії виготовлення стерильних парентеральних форм ЛЗ у вигляді інфузій, а саме:

- підготовка сировини (діючих та допоміжних речовин);
- водопідготовка (виготовлення води для ін’єкцій);
- виготовлення розчину;
- стерильна фільтрація;
- мийка, стерилізація первинної упаковки (флаконів);
- заповнення флаконів і герметизація;
- стерилізація флаконів з розчином (автоклавування);
- етикетування (нанесення друку і етикетки);
- фасовка в картонні пачки;
- пакування в коробки;
- операційний контроль, включаючи контроль герметичності, механічних включень та стерильності.

Вимоги до обладнання

Продуктивність

Потужність - 5 млн. / рік з розрахунку 100 мл
Передбачити збільшення потужності до 10 млн. / рік з розрахунку 100 мл

Флакони	Заповнення	Етикетування	Пачки	Коробки
5 млн. / рік з розрахунку 100 мл	2,5 тис. фл. / год	2,5 тис. фл. / год	2,5 тис. шт. / год (по 1)	250 шт. / год (по 10)
10 млн. / рік з розрахунку 100 мл	5 тис. фл. / год	5 тис. фл. / год	5 тис. шт. / год (по 1)	500 шт. / год (по 10)

Загальні вимоги до інжинірингу технологічного процесу та обладнання

- ✔ GMP-дизайн (відсутність «сліпих зон» та електрополіровка поверхні реактора з нержавіючої сталі; застосування попередньої та фінішної стерилізації за допомогою патронних фільтрів з розміром пор 0,45 мкм та 0,22 мкм; герметичність, стійкість до зносу, відсутність впливу чи взаємодій з продуктом)

- ✔ Оптимальний варіант:
  - автоматизації процесів,
  - розтарування,
  - розподілу,
  - розважування,
  - переходу між технологічними операціями та стадіями.

- ✔ Повна технічна та валідаційну документація (дані про кваліфікацію обладнання).

Загальні вимоги до приміщень

- Усі види приміщень, їх планування і поверхове розміщення мають відповідати стандартам GMP.
- Механізм розміщення обладнання має мінімізувати ризик перехресної контамінації.
- Система вентиляції і очищення повітря повинна забезпечувати:
  - клас С для приміщень з приготування розчинів, водопідготовки;
  - клас С – з стерильної фільтрації і розливу в флакони з забезпечення класу А в зоні розливу розчинів для інфузій;
  - клас D – з пакування готової продукції в пачки та групову тару (коробки).
- Врахувати необхідність побудови складських приміщень (поза межами цеху) для зберігання субстанцій, допоміжних і пакувальних матеріалів, готової продукції протягом 3 місяців.

Контроль якості

- Розміщення, планування приміщень лабораторії вхідного контролю субстанції, сировини і матеріалів повинно відповідати вимогам GMP.
- Відділ контролю якості (ВКЯ) має працювати незалежно від виробничого відділу.
- Для забезпечення поточного контролю технології та якості готової продукції ЛКЯ має бути оснащена сучасними контрольно-вимірювальними приладами.

Перелік обладнання

Назва	Фірма-виробник	Кількість
Ємність	LabPHARMA (Чехія)	1
Ваги	Sartorius (Німеччина)	1
Машина для мийки	Bosch (Німеччина)	1
Стерилізаційний тунель	Neri S.p.A. (Італія)	1
Машина для наповнення і закупорювання флаконів	ROTA (Німеччина)	1
Кабіна ламинарного потоку повітря	ROTA (Німеччина)	1
Візки	Peter Binder GmbH (Нім.)	2
Попередній і стерильний фільтри	Millipore (США)	2
Автоклав	Fedegari (Італія)	1
Перевірка герметичності	Fedegari (Італія)	1
Контроль механічних включень	Peter Binder GmbH (Нім.)	2

Перелік обладнання

Назва	Фірма-виробник	Кількість
Машина для етикетування	Frewitt (Швейцарія)	1
Апарат для пакування в картонні пачки та коробки	Piepenbrock (Німеччина)	1
Станція для мийки/прилади для очищення	L&P Manufacturing Co (США)	1
Шлюз для персоналу	MRC Company (США)	2
Установка водопідготовки (зворотній осмос, дистиляція)	F&L (США)	1
Паровий конденсатор	Inoxteril (Італія)	1
Лабораторія поточного контролю		1
Ф/х та мікробіол. лабораторія		1
Монтаж та введення в експлуатацію		1

Технологічна схема виробництва інфузійних розчинів

Вихідна сировина, матеріали, напівпродукти	*Виробництво інфузійних розчинів*	*Контроль у процесі виробництва*
Діючі та допоміжні речовини	**Стадія 1. Підготовка сировини** *Ваги*	Кількість сировини, об'єм води для ін'єкцій
Флакони, гумові пробки, алюмінієві ковпачки	**Стадія 2. Підготовка флаконів до наповнення** *Установка для миття флаконів, стерилізаційний тунель*	Залишкова напруга, хімічна стійкість, якість миття і стерилізації
Вода очищена	**Стадія 3. Виготовлення води для ін'єкцій** *Установка багатоступ. дистиляції, мірник*	Стерильність, апірогенність, об'єм розчинника
Діючі та допоміжні речовини зі стадії 1	**Стадія 4. Виготовлення та фільтрація р-ну** *Реактор з паровою оболонкою, фільтр «Міліпор»*	Вх. к-ль сировини, режим, однорідність, тиск фільтрації, контроль напівпродукту
Флакони зі стадії 2	**Стадія 5. Наповнення та укупорка флаконів** *Автоматична лінія розливу*	Контроль об'єму наповнення, герметичність
	Стадія 6. Стерилізація, к-ль герметичності *Автоклав*	Режим стерилізації, контроль напівпродукту
	Пакування готової продукції	
Пачки, інструкції, етикетки, флакони зі с.6	**Стадія 7. Пакування флаконів у пачки** *Етикетувальна машина, пакувальний автомат*	Якість та правильність маркування, комплектність
Коробки, групові етикетки	**Стадія 8. Пакування пачок у коробки** *Пакувальний автомат*	Правильність друку, комплектність
	Готова продукція	Контроль готової продукції

Ваги

Виробник: Техноваги (Україна)

Моделі:

- платформні ТВ1
- промислові ТВ-31-4.

- Підсилена конструкція ваги та GMP-дизайн;
- Простота у підключенні та обслуговуванні;
- Підвищений захист від перенавантаження;
- Рифлена поверхня запобігає ковзанню товару по вазі;
- Робоча температура : від -10 до + 40 С.

Стандартні функції: - зважування; - тарування; - сумування.

Вагопроцесор ТВП-12 у нержавіючому корпусі, ступінь захисту IP54, розміщений на кабелі довжиною до 5 м.

Тип індикатора: світлодіодний.

Живлення ваги від мережі змінного струму.

Лінія для мийки флаконів

Виробник: Bosch (Німеччина)
Модель: RRN 2020
Об’єм: 100-500 мл
Швидкість – 2000-5000 флаконів / год (залежно від режиму)

Виробник: Minipress (Росія)
Модель: SYB-10
Об’єм: 100-500 мл
Швидкість – 1000-5000 флаконів / год (залежно від режиму)

- Відрізняються оптимальною доступністю, надійністю і простотою в експлуатації.
- Широкий діапазон застосовуваної форматної оснастки;
- Швидка зміна об'єктів і форматної оснастки;
- Бережна транспортування об'єктів;
- Висока ефективність мийки за рахунок ультразвукової обробки (RRU);
- 6 станцій внутрішньої мийки та 2 станції зовнішньої мийки;
- Ресурсосберегающая циркуляційна насосна станція;
- Різне додаткове обладнання, включаючи вхідний конвеєр;
- GMP-дизайн.

Стерилізаційний тунель

Виробник: Neri S.p.A. (Італія)

Виробник: Optima (Німеччина)

Продуктивність – до 2500 фл. / год.

 Модульна система для збирання відповідного тунелю необхідної продуктивності з оптимальною витратою енергії;

 Бережне транспортування і подача об'єктів, синхронний хід стрічок конвеєра;

 Надійна система транспортування для стійких і нестійких об'єктів;

 Різноманітна додаткове оснащення: система диференціального вимірювання тиску, реєстрація результатів вимірювання на самописці, нічний режим.

Відповідає вимогам GMP.

Установка багатоступеневої дистиляції

Виробник: STERIS Life Sciences
Модель: Finn-Aqua
Продуктивність: 500-750 л/год

Виробник: F&L (США)
Модель: RO9-1G-750l
Продуктивність – 500 л/год

- Соленоїдний клапани керує рухом води; датчик тиску захищає насос від сухого ходу;
- картріджний 5-ти мікрон фільтр попереднього очищення;
- 2 вертикальних багатоступеневих насоса Speroni (Італія);
- 9 мембран з високою селективністю General Electric і Filmtec
- нержавіючі корпусу під мембранні елементи;
- 6 вібростійких манометрів;
- 4 ротаметра, візуалізуючих витрата рідини
- GMP-дизайн.

Реактори для виробництва інфузійних розчинів

Виробник: LabPHARMA (Чехія)

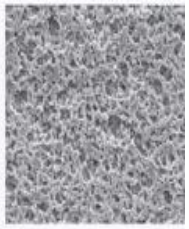
Швидкість:100-120 об/хв
Об’єм: 5000-8000л

Виробник: Промвіт (Україна)

Швидкість:100-150 об/хв
Об’єм: 1000-8000л

- Конструкція реакторів відповідає вимогам GMP EU.
- Корпус з приварним еліптичних днищем і окремою еліптичної кришкою з 2-ма сорочками: теплообмінною (з вбудованим ТЕН) і теплоізолюючою.
- Підтримується функція дезінфекції для оперативної стерилізації.
- Ємність обладнана мішалкою на магнітному приводі, щоб підтримувати постійну концентрацію рідини і необхідний ступінь гомогенізації.

Фільтри для рідин



Виробник: Millipore (США)
Модель: POLYGARD-CT

Виробник: Технофільтр (Росія)

- Матриця градуйованою щільності картріджних фільтрів дозволяє обернути в один картридж носій з двома різними відсіками номінального розміру пор (0.2, 0.45 і 0.65 мкм). Тривалість фільтрування – 3-4 години.
- Максимізує очищувальну здатність при надзвичайно низьких перепадах тиску, забезпечуючи тривалий термін служби.
- Виготовляються з 100% первинного поліпропілену для забезпечення широкої хімічної сумісності.
- Фільтри мають високу стійкість до перепадів тиску без демонстрації міграції середовища або розвантаження забруднюючих речовин.
- Відповідає вимогам GMP.

Машина для наповнення і закупорювання флаконів

Виробник: ROTA (Німеччина)
Продуктивність – 2-5 тис. фл / год (залежно від режиму)

Виробник: Bosch (Німеччина)
Модель: ALF
Продуктивність – 2500-6000 фл / год (залежно від режиму)

 Системи дозування: шиберно-роторні поршневі дозатори, система час-тиск або перистальтический насос;
 Різне додаткове обладнання: системи самоочищення CIP / SIP, контроль під час процесу, станції газації, варіант для
вбудовування в стіну стерильного приміщення;
 Система запаювання: газова / киснева пальник або лазерна технологія для ампул.

Автоклави

Виробник: FEDEGARI (Італія)
Модель: 1495 ЛТР FOF 3/4 з полірованої нержавіючої сталі

Виробник: De Lama (Італія)
Модель: DLST/L (Class 100 – ISO 5)

- ✔ Камера вміщає близько 1 495 літрів.
- ✔ Має відкидну двері з ущільнюючої прокладкою.
- ✔ Діапазон температур: 250-300 ° C.
- ✔ Внутрішній тиск повний вакуум / 2,5 бар при 138,9 градусів Цельсія.
- ✔ У комплекті вбудована панель оператора і принтер.
- ✔ GMP-дизайн.

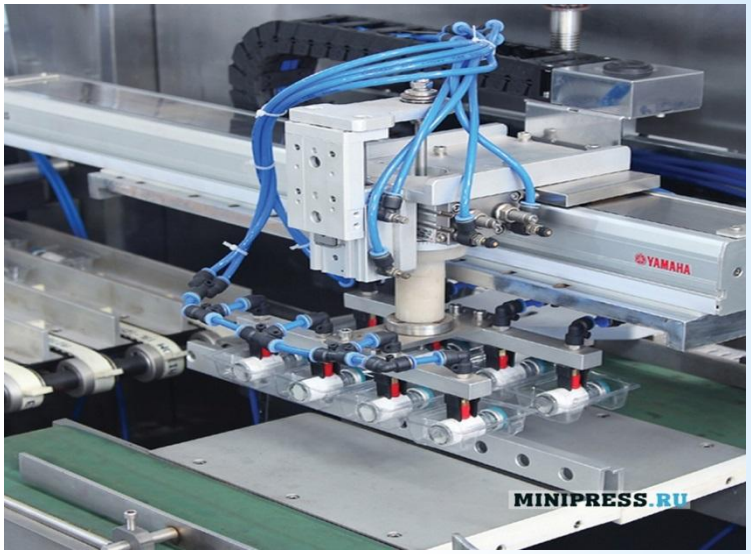
Машина для етикетування

Виробник: Marchesini (Італія)
Модель: Neri RL 500

Виробник: Frewitt (Швейцарія)
Модель: MT 234

- Продуктивність – від 2500 до 6000 фл. / год. (залежно від режиму).
- Високошвидкісне маркування.
- Застосування 1 маркування на бічній поверхні флаконів, флаконів або циліндричних контейнерів в склі, металі або пластику.
- Автоматична зміна формату за допомогою серводвигунів.
- Відповідає вимогам GMP.

Апарат для пакування в картонні пачки та коробки



Виробник: Piepenbrock (Німеччина)

Виробник: Minipress (Росія)

- ✅ Потужність – 200-500 коробок/год, 2500-5000 пачок/год
- ✅ Конвеєр продукції на вході пакувальної лінії з регульованою швидкістю
- ✅ Автоматичний роздільник потоку пляшок на ряди
- ✅ Комплект фотодатчиків для управління рухом продукції
- ✅ Вузол попереднього формування групової упаковки і обертання плівкою
- ✅ Зниження споживання енергії
- ✅ Машина захищена прозорими огорожами безпеки
- ✅ Устаткування відповідає чинним міжнародним стандартам (CE).