

## Методические рекомендации Производство стерильных лекарственных средств

- 1. Направление подготовки:** Биотехнология
- 2. Профиль подготовки:** Фармацевтическая и пищевая биотехнология
- 3. Форма обучения:** очная

### 4. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы

*Компетенции, индикаторы и результаты обучения*

ОПК-4 Способен проектировать отдельные элементы технических и технологических систем, технических объектов, технологических процессов биотехнологического производства на основе применения базовых инженерных и технологических знаний

ОПК-4.2 Способен осуществлять обоснованный выбор проектных решений по созданию аппаратурно-технологических схем, производственных помещений

*Знать:*

ОПК-4.2/Зн1 Положения нормативных правовых актов, регулирующих правила организации биотехнологического производства; общие технологические схемы производства биотехнологических продуктов; аппаратурное оформление основных биотехнологических процессов

ОПК-4.2/Зн2 Определения, характеристики и методы получения лекарственных форм

*Уметь:*

ОПК-4.2/Ум1 интерпретировать положения нормативных правовых актов, регулирующих процессы разработки и производства биообъектов методами биотехнологии; проектировать отдельные элементы технологических систем, технологических процессов биотехнологического производства

ОПК-4.2/Ум2 Выполнять отдельные технологические операции по производству лекарственных средств в различных лекарственных формах

*Владеть:*

ОПК-4.2/Нв1 навыками поиска, анализа и использования теоретических и практических знаний для решения существующих и новых задач по проектированию элементов технологических систем, технических объектов и технологических процессов биотехнологического производства

ПК-П4 Выполнение работ по внедрению технологических процессов при промышленном производстве лекарственных средств

ПК-П4.2 Ведение технологического процесса при промышленном производстве лекарственных средств

*Знать:*

ПК-П4.2/Зн1 Требования Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, правил надлежащей производственной практики, нормативных правовых актов и стандартов в области производства лекарственных средств

ПК-П4.2/Зн2 Фармацевтическая технология в части выполняемых технологических процессов

ПК-П4.2/Зн3 Характеристики технологического оборудования и вспомогательных систем, использующихся в выполняемом технологическом процессе

ПК-П4.2/Зн4 Правила эксплуатации технологического оборудования и вспомогательных систем, использующихся в выполняемом технологическом процессе

ПК-П4.2/Зн5 Характеристики производственных помещений, использующихся в выполняемом технологическом процессе

ПК-П4.2/Зн6 Требования к качеству исходных материалов, используемых в технологическом процессе

- ПК-П4.2/Зн7 Принципы фармацевтической микробиологии и асептики
- ПК-П4.2/Зн8 Требования к качеству получаемой промежуточной и готовой продукции
- ПК-П4.2/Зн9 Аналитические методики, используемые при внутрипроизводственном контроле технологического процесса
- ПК-П4.2/Зн10 Особенности выполняемых технологических процессов, типичные причины возникновения отклонений, возможности их устранения
- ПК-П4.2/Зн11 Процедуры фармацевтической системы качества применительно к выполняемым технологическим процессам
- ПК-П4.2/Зн12 Положения, инструкции по заполнению регистрирующей документации
- ПК-П4.2/Зн13 Требования санитарного режима, охраны труда, пожарной безопасности, охраны окружающей среды, порядок действий при чрезвычайных ситуациях

*Уметь:*

- ПК-П4.2/Ум1 Определять вероятности и причины возникновения отклонений от технологического процесса, возможности их обнаружения
- ПК-П4.2/Ум2 Вести мониторинг работоспособности технологического оборудования и помещений, используемых в технологическом процессе
- ПК-П4.2/Ум3 Интерпретировать показания автоматических датчиков состояния оборудования, производственной среды, результаты выполненных испытаний в аналитических листах
- ПК-П4.2/Ум4 Оценивать значимость обнаруженных отклонений и несоответствий технологического процесса
- ПК-П4.2/Ум5 Осуществлять проверку идентичности, количества и качества исходных материалов, используемых в технологическом процессе
- ПК-П4.2/Ум6 Применять аналитические методики и визуальный контроль технологического процесса
- ПК-П4.2/Ум7 Обеспечивать защиту продукции, сырья и материалов от перекрестной контаминации в технологическом процессе
- ПК-П4.2/Ум8 Вести и проверять регистрирующую документацию при производстве лекарственных средств
- ПК-П4.2/Ум9 Применять процедуры системы фармацевтического качества в отношении выполняемых технологических процессов

*Владеть:*

- ПК-П4.2/Нв1 Подготовка рабочего места к производству выпускаемой серии продукции
- ПК-П4.2/Нв2 Получение исходного сырья и упаковочных материалов со склада и ведение материального баланса для производства серии готового продукта
- ПК-П4.2/Нв3 Проведение идентификации используемых в ходе технологического процесса помещений, оборудования, промежуточных и готовых продуктов с целью предупреждения перепутывания
- ПК-П4.2/Нв4 Подготовка помещений, оборудования и персонала к проведению технологических работ
- ПК-П4.2/Нв5 Эксплуатация производственных помещений, технологического и измерительного оборудования, средств измерений при производстве лекарственных средств
- ПК-П4.2/Нв6 Выполнение технологических операций при производстве лекарственных средств
- ПК-П4.2/Нв7 Осуществление операций и контроля, связанных с приемкой материалов, технологическим процессом, упаковкой, переупаковкой, маркировкой, перемаркировкой
- ПК-П4.2/Нв8 Регистрация всех выполняемых операций при производстве лекарственных средств
- ПК-П4.2/Нв9 Регистрация условий производственной среды при производстве лекарственных средств

- ПК-П4.2/Нв10 Регистрация всех повреждений упаковки исходного сырья и упаковочных материалов, передаваемых в производство
- ПК-П4.2/Нв11 Подтверждение соответствия количества и наименований, полученных сырья, материалов и промежуточной продукции, используемых в технологическом процессе производства лекарственных средств
- ПК-П4.3 Контроль технологического процесса при промышленном производстве лекарственных средств

*Знать:*

ПК-П4.3/Зн1 Требования Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза, правил надлежащей производственной практики, нормативных правовых актов и стандартов в области производства лекарственных средств

ПК-П4.3/Зн2 Принципы фармацевтической микробиологии и асептики

ПК-П4.3/Зн3 Фармацевтическая технология в части выполняемых технологических процессов

ПК-П4.3/Зн4 Производственная документация на выполняемые операции и процессы

ПК-П4.3/Зн5 Характеристики технологического оборудования и вспомогательных систем, использующихся в выполняемом технологическом процессе

ПК-П4.3/Зн6 Правила эксплуатации технологического оборудования и вспомогательных систем, использующихся в выполняемом технологическом процессе

ПК-П4.3/Зн7 Характеристики производственных помещений, использующихся в выполняемом технологическом процессе

ПК-П4.3/Зн8 Требования к качеству исходных материалов, используемых в технологическом процессе

ПК-П4.3/Зн9 Требования к качеству получаемой промежуточной/готовой продукции

ПК-П4.3/Зн10 Аналитические методики и визуальные тесты, используемые при внутрипроизводственном контроле технологического процесса

ПК-П4.3/Зн11 Положения, инструкции по заполнению регистрирующей документации

ПК-П4.3/Зн12 Порядок действий при чрезвычайных ситуациях

ПК-П4.3/Зн13 Порядок расследования несчастных случаев на фармацевтическом производстве

ПК-П4.3/Зн14 Положения, инструкции документы по разработке и оформлению технической и контрольной документации

ПК-П4.3/Зн15 Формы и методы работы с применением автоматизированных средств управления и информационных систем

ПК-П4.3/Зн16 Требования санитарного режима, охраны труда, пожарной безопасности, охраны окружающей среды, порядок действий при чрезвычайных ситуациях

*Уметь:*

ПК-П4.3/Ум1 Контролировать работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования

ПК-П4.3/Ум2 Разрабатывать и оценивать регламентирующую и регистрирующую документацию, касающуюся технологических процессов

ПК-П4.3/Ум3 Принимать решение о повторной обработке или повторном использовании серии или части серии продукции, не соответствующей заданным требованиям

ПК-П4.3/Ум4 Контролировать и корректировать выполнение планов повышения эффективности производства, повышения производительности труда, рационального расходования материалов, улучшения корректирующих и предупреждающих мероприятий

ПК-П4.3/Ум5 Осуществлять поиск, отбор и анализ информации, полученной из различных источников, с целью совершенствования технологических процессов и оптимизации технологических циклов

*Владеть:*

ПК-П4.3/Нв1 Контроль потребления исходных материалов, необходимых для готовой продукции

ПК-П4.3/Нв2 Выполнение операций по внутрипроизводственному контролю в ходе технологического процесса и их регистрация

ПК-П4.3/Нв3 Регистрация всех изменений и отклонений хода технологического процесса

ПК-П4.3/Нв4 Контроль в процессе производства (внутрипроизводственный контроль, межоперационный контроль) с целью проверки соответствия промежуточной продукции и готовой продукции заданным требованиям

ПК-П4.3/Нв5 Оповещение установленных лиц о выявленных изменениях и отклонениях технологического процесса

ПК-П4.3/Нв6 Контроль идентификации помещений, оборудования и материалов

ПК-П4.3/Нв7 Контроль эксплуатации производственных помещений, технологического и измерительного оборудования, средств измерений

ПК-П4.3/Нв8 Контроль соблюдения асептических операций (если применимо)

#### **4.2. Содержание разделов, тем дисциплин**

***Раздел 1. Стерильные лекарственные средства. Общая характеристика. Требования к условиям производства стерильных лекарственных форм. Изолирующие системы.***

***Тема 1.1. Стерильные лекарственные средства. Требования к условиям производства стерильных лекарственных форм. Изолирующие системы.***

Характеристика лекарственных форм для парентерального применения. Основные термины и определения.

Понятийный аппарат: Определение. Классификация. Характеристика. Требования к лекарственным формам для инъекций и инфузий. Организация производства инъекционных лекарственных форм. Правила GMP, приказы, инструкции. Чистое помещение. Обеспечение требуемой чистоты помещений. Использование изолирующих технологий. Локальные «чистые» зоны. Ламинарные потоки стерильного воздуха. Требования к персоналу, спецодежде, оборудованию.

***Тема 1.2. Нормативное регулирование производства стерильных лекарственных средств***

Нормативное регулирование производства стерильных лекарственных средств

Требования надлежащей производственной практики к производству стерильных лекарственных средств

***Тема 1.3. Обеспечение производственных помещений чистым воздухом***

Обеспечение производственных помещений чистым воздухом. Требования к системе обогрева, вентиляции и кондиционирования воздуха.

***Раздел 2. Упаковка стерильных лекарственных средств***

***Тема 2.1. Упаковка стерильных лекарственных средств. Материалы для упаковки инъекционных препаратов***

Компоненты и первичные упаковочные материалы. Медицинское стекло и полимерные материалы для упаковки. Одноразовые и многоразовые упаковки: ампулы, флаконы, шприц – ампулы, буфусы. Требования к флаконам и ампулам для инъекционных и инфузионных растворов. Стекло для флаконов и ампул, его состав, получение, основные показатели качества. Классы и марки стекла. Выделка ампул. Подготовка ампул к наполнению: мойка и сушка. Стерилизация. Отжиг. Подготовка ампул к наполнению.

Способы мойки ампул и флаконов (турбовакуумный, шприцевой, термический, вихревой, ультразвуковой, пароконденсационный). Режимы мойки ампул. Наполнение ампул. Вакуумный способ, шприцевой способ. Запайка ампул, методы. Запайка ампул с газовой защитой и в атмосфере пара. Контроль качества запайки.

***Тема 2.2. Технология производства ампул, буфус, флаконов***

Режимы мойки ампул. Наполнение ампул. Вакуумный способ, шприцевой способ. Запайка ампул, методы. Запайка ампул с газовой защитой и в атмосфере пара. Контроль качества запайки.

### *Тема 2.3. Устройства для доставки инъекционных лекарственных средств*

Автоматизированные системы управления инфузионным введением. устройства для доставки инъекционных лекарственных средств.

## **Раздел 3. Растворители и соразтворители для инъекционных растворов.**

### *Тема 3.1. Растворители. Вода для инъекций*

Получение воды для инъекций в промышленных условиях. Аппаратура. Конструктивные особенности дистилляторов, позволяющие получать апирогенную воду. Метод обратного осмоса. Хранение воды для инъекций. Приказы и инструкции.

### *Тема 3.2. Неводные растворители в производстве стерильных лекарственных средств*

Неводные растворители и соразтворители. Требования к маслам, подготовка масел. Спирты, эфиры, амиды, заменители масел. Их достоинства и недостатки.

## **Раздел 4. Стабилизация инъекционных растворов**

### *Тема 4.1. Стабилизация инъекционных растворов. Химические методы стабилизации*

Процессы разложения фармацевтических субстанций в растворах. Факторы, влияющие на стабильность. Теоретические основы выбора стабилизатора. Стабилизация инъекционных растворов. Химические способы стабилизации. Использование основных положений теории гидролитического и окислительно-восстановительного процессов.

Стабилизаторы: кислоты, гидроксиды, антиоксиданты различного механизма действия.

### *Тема 4.2. Физические и биологические методы стабилизации инъекционных растворов*

Физические методы и микробиологические способы стабилизации. Газовая защита. Микробиологические способы стабилизации. Консерванты.

## **Раздел 5. Методы стерилизации инъекционных лекарственных форм**

### *Тема 5.1. Методы стерилизации*

Санитарная обработка чистых зон. Система обеспечения стерильности. Термическая стерилизация (стерилизация насыщенным паром под давлением, стерилизация горячим воздухом). Химическая стерилизация. Радиационный метод стерилизации. Индикаторы для подтверждения эффективности процесса стерилизации: биоиндикаторы, химические индикаторы

### *Тема 5.2. Методы стерилизации инъекционных растворов*

Основные нормативные документы. Способы и режимы стерилизации (термический, газовый, фильтрованием, радиационный). Автоматический контроль режима стерилизации. Определение герметичности ампул и флаконов после стерилизации. Основные нормативные документы. Автоматический контроль режима стерилизации. Определение герметичности ампул и флаконов после стерилизации.

## **Раздел 6. Фильтрование. Материалы и аппаратное оформление процесса**

### *Тема 6.1. Фильтрование. Материалы и аппаратное оформление процесса*

Фильтрация в асептическом процессе. Фильтрующие материалы, их классификация. Глубинное и мембранное фильтрование: преимущества и недостатки. Технология мембранных фильтров. Полиамидные, полисульфоновые, поликарбонатные, ацетат-, нитрат- целлюлозные фильтровальные материалы. Фильтрующие установки в промышленном производстве, их подготовка. Способы определения механических включений: визуальный, полуавтоматический, автоматический, проточный и др

### *Тема 6.2. Аппаратное оформление процессов фильтрования*

Аппаратное оформление процессов фильтрования. Приборы автоматического контроля для определения целостности фильтров

## **Раздел 7. Контроль качества инъекционных лекарственных форм**

### *Тема 7.1. Оценка качества лекарственных средств для инъекций*

Требования к производству стерильных лекарственных средств. Количественное содержание действующих веществ, цветность, апирогенность, стерильность, значение рН и другие показатели. Пирогенная реакция: механизм, возможные последствия. Природа и способы обнаружения пирогенных веществ. Депирогенизация. Контроль чистоты инъекционных растворов.

## **Раздел 8. Инфузионные растворы. Парентеральное питание**

### *Тема 8.1. Инфузионные растворы*

Особенности технологии и параметров качества инфузионных лекарственных форм

### *Тема 8.2. Парентеральное питание*

Парентеральное питание. Особенности технологии стерильных эмульсий и суспензий.

## **Раздел 9. Глазные лекарственные формы**

### **Тема 9.1. Глазные лекарственные формы**

Характеристика. Классификация. Основные требования к глазным лекарственным формам. Нормативные документы, приказы, инструкции, ГФ.

Глазные капли. Определение. Вспомогательные вещества при производстве глазных капель. Требования стабильности, отсутствия механических включений, значения рН и комфортности. Расчет изотоничности для глазных капель. Технологическая схема. Пролонгирование глазных капель. Оценка качества. Упаковка, ее влияние на стабильность и стерильность глазных капель. Номенклатура.

Глазные мази. Определение. Требования к глазным мазям и к основам для глазных мазей. Технологическая схема. Стерильность, стабильность глазных мазей. Стандартизация.

Размер частиц, гомогенность, текучесть, вязкость, рН и др. Номенклатура. Упаковка, маркировка.

## **5. Материально-техническое и учебно-методическое обеспечение дисциплины**

### **5.1. Перечень основной и дополнительной учебной литературы**

#### *Основная литература*

1. Аллен, Л. В. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающимся по специальности 060108 "Фармация" по дисциплине "Фармацевтическая технология" / Л. В. Аллен, А. С. Гаврилов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 512 с. - 978-5-9704-2781-1. - Текст: электронный. // ЭБС КС: [сайт]. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970427811.html> (дата обращения: 22.02.2023). - Режим доступа: по подписке

2. Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств: учебник для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования уровня специалитета по направлениям подготовки 33.05.01 "Фармация" / И. И. Краснюк, Н. Б. Демина, М. Н. Анурова, Е. О. Бахрушина; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой.; РУ.Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), кафедра фармацевтической технологии. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 448 с. - 978-5-9704-6338-3. - Текст: непосредственный.

#### *Дополнительная литература*

1. Брежнева, Т. А. Фармацевтическая технология. Промышленное производство лекарственных средств. Руководство к лабораторным занятиям: учебное пособие / Т. А. Брежнева, И. И. Краснюк, С. Провоторова; под ред. И. И. Краснюка. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 208 с. - 978-5-9704-3763-6. - Текст: электронный. // ЭБС КС: [сайт]. - URL: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970437636.html> (дата обращения: 22.02.2023). - Режим доступа: по подписке

### **5.2. Профессиональные базы данных и ресурсы «Интернет», к которым обеспечивается доступ обучающихся**

#### *Профессиональные базы данных*

Не используются.

#### *Ресурсы «Интернет»*

1. <http://femb.ru> - Федеральная электронная медицинская библиотека
2. <http://consultant.ru> - ЭБС "Консультант Плюс"
3. <https://www1.fips.ru/> - Базы данных Федерального института промышленной собственности (ФИПС)