Pharmahemp d.o.o., Koprska ulica 106C, SI-1000 Ljubljana, Slovenija **KAPLJICE**		Pharma Hemp®
Veljavno od:	Veljavno do:	Šifra: **TP-PRO-001**
		Verzija: **05**
		Priloge: **2**
Izdelal: Klemen Božnik	Pregledal: Gregor Gabron	Odobril: Tine Lavrič

POVZETEK SPREMEMB

Verzija	Opis
01	Prva izdaja
02	Popravek poglavja 4.2 zaradi uvedbe novih izdelkov
03	Sprememba naziva dokumenta, dodane nove kratice organizacijskih enot, dopolnjeno poglavje 2. Odgovornosti. Popravljene reference na ostale dokumente.
04	Dodana sestava kosovnice za kapljice na vodni osnovi.
05	Sprememba odgovornosti v poglavju 2, sprememba oznake dokumenta. Popravek 4.2. Dodano poglavje 5.

RAZLAGA KRATIC IN POJMOV

GMP	Good Manufacturing Practice (Dobra proizvodna praksa)
NZD	Navodilo za delo
SOP	Standard Operating Procedure (Standardni operativni postopek)
TP	Tehnološki postopek
QA	Quality Assurance (Zagotavljanje kakovosti)
QC	Quality Control (Kontrola kakovosti)

KAZALO

1. NAMEN IN PODROČJE UPORABE 3

2. ODGOVORNOSTI 3

3. SUROVINE, MATERIALI IN OPREMA 3

3.1 Surovine 3

3.2 Materiali 3

3.3 Oprema 3

4. POSTOPKI 4

4.1 Splošno o proizvodnih korakih 4

4.2 Sestava enostavne recepture kapljic iz olja in izvlečkov, z opcijskimi dodatki 4

4.3 Sestava recepture kapljic na vodni osnovi 5

4.4 Sestava kompleksnejših receptur za kapljice 5
4.5 Rok uporabe 6
4.6 Tehtanje surovin za kapljice 6
5. Homogenizacija surovin V POLIZDELEK 6
5.1 Kapljice – splošen postopek 6
5.2 Kapljice, ki vsebujejo dodane izolirane kislinske oblike kanabinoidov 6
5.3 Sleep drops 6
6. Polnjenje izdelkov 7
7. Postopki polnjenja 7
8. REFERENCE 8
9. PRILOGE 8

1. NAMEN IN PODROČJE UPORABE

Namen tega postopka je opis proizvodnje kapljic. Uporablja se za vse polizdelke proizvedene v lastnem proizvodnem obratu in se ne tiče polizdelkov proizvedenih pri zunanjih izvajalcih.

2. ODGOVORNOSTI

Osebje organizacijske enote PRO je odgovorno za:

- seznanitev s tem TP, upoštevanje in izvajanje procesov proizvodnje navedenih v tem TP z namenom zagotavljanja kakovosti polizdelkov.

Osebje organizacijske enote QMS je odgovorno za:

- seznanitev s tem TP in poznavanjem postopka za zagotavljanje ustreznega znanja potrebnega za pregled z njim povezanih proizvodnih poročil.

3. SUROVINE, MATERIALI IN OPREMA

3.1 Surovine

Identi s predpono SUR- v skladu s predvideno kosovnico.

3.2 Materiali

N/A

3.3 Oprema

- PR-001, Tehtnica Mettler Toledo JL 1502-G
- PR-002, Tehtnica Mettler Toledo XSR10001S/M
- PR-003, Tehtnica Mettler Toledo PBD655-CC120
- PR-004, Mešalo Eurostar 60, IKA
- PR-005, Mešalo Eurostar 60, IKA
- PR-006, Termometer z vbodno sondo P300, Dostmann
- PR-007, Homogenizator HR100, Logar
- PR-008, Homogenizator HR100, Logar
- PR-009, Homogenizator HR100, Logar
- PR-010, Homogenizator HR100, Logar
- PR-023, Magnetno mešalo RCT Basic, IKA
- PR-036, Visokostrižno mešalo IKA UT 50 Digital
- PR-037, Tehtnica Mettler Toledo ICS435k-15LA/f
- PR-038, Tehtnica Mettler Toledo PTA456-600T
- OP-0002, Inox posoda 15 l
- OP-0003, Inox posoda 10 l
- OP-0004, Inox posoda 5 l
- OP-0005, Inox posoda 3,2 l
- OP-0006, Čaša . steklena 8 l, Duran
- OP-0007, Čaša - steklena 5 l, Duran
- OP-0008, Čaša - steklena 3 l, Duran
- OP-0009, Čaša - steklena 2 l, Duran
- OP-0011, Čaša - steklena 1 l, Duran
- OP-0011, Čaša - steklena 0,5 l, Duran
- OP-0012, Čaša steklena 0,2 l, Duran
- OP-0016, Magnet za magnetno mešalo

4. POSTOPKI

4.1 Splošno o proizvodnih korakih

Proizvodnja kapljic je sestavljena iz štirih delov:

1. sestava kosovnice,
2. tehtanje surovin za kapljice - olja, oziroma vode v primeru kapljic na vodni osnovi, konopljinega izvlečka in drugih dodatkov,
3. homogenizacija surovin,
4. polnjenje polizdelka v embalažo.

Celoten postopek proizvodnje, skupaj z uporabljenimi napravami, opravljenimi analizami in porabljenim materialom je zaveden v proizvodnem zapisu za kapljice. Formular proizvodnega poročila se nahaja kot priloga posameznega SOP-a za proizvodnjo polizdelkov.

4.2 Sestava enostavne recepture kapljic iz olja in izvlečkov, z opcijskimi dodatki

Kapljice z vsebnostjo kanabinoidov so sestavljene iz t.i. nosilnega olja in konopljinega izvlečka. Dodatno je možno dodati različne dodatke in arome. Nosilno olje je med drugim lahko konopljino, olivno, MCT olje, mešanica olivnega in MCT olja, olje marule, olje grozdnih pečk, olje črne kumine. Konopljine izvlečke delimo na te, ki vsebujejo pretežno CBD in te, ki vsebujejo pretežno CBG, možni so tudi drugi prevladujoči kanabinoidi npr. CBN, CBC.
Dodatki in arome so lahko konopljini terpeni, poper, kurkumin, vitamini, arome ali drugi dodatki npr. po želji naročnika. Možna je tudi priprava kapljic, brez vsebnosti kanabinoidov, te ne vsebujejo konopljinih izvlečkov.

Bistven del recepture kapljic z vsebnostjo kanabinoidov je konopljin izvleček, ki prinese željeni delež kanabinoidov. Kapljice so običajno sestavljene tako, da doprinese izvleček HPHE 2,5 % CBD, Z izvlečkom PHEC dosegamo deleže od 2,5% dalje. Za sestavo drugih receptur se posvetuj z vodjo oddelka razvoj in raziskave oziroma prodaja v kolikor recepturo poda stranka. Sledečo enačbo uporabi za izračun surovin glede na posamezen kanabinoid, katerega koncentracijo ciljaš.

Za izračune surovin uporabi enačbe:

$$y = 1000 - \left(\frac{c2-b2}{a2-b2}\right) * 1000)$$

$$x = (1000-y) - \left(\frac{c1-b1}{a1-b1}\right) * 1000)$$

$$z = 1000-x-y$$

Kjer so:

- y - masa izvlečka 1
- x - masa izvlečka 2
- z - masa olja
- c1 - željen končni delež kanabinoida samo z izvlečkom 1
- c2 - željen končni delež kanabinoida z obema izvlečkoma
- b1 - delež kanabinoida v izvlečku 1
- b2 - delež kanabinoida v izvlečku 2
- a1- začeten delež kanabinoida pred dodajanjem izvlečka 1
- a2 - začeten delež kanabinoida pred dodajanjem izvlečka 2

Ostale dodatke dodaj po navodilih organizacijske enot Raziskave in razvoj (R&D) kakor so predpisani v ustreznem razvojnem poročilu ali navedeni v t.i. mešalni tabeli. Na račun dodatkov ustrezno zmanjšaj delež olja, ne posegaj v maso dodanega izvlečka. Uporabimo lahko samo en izvleček in v tem primeru upoštevamo samo spremenljivko y.

4.3 Sestava recepture kapljic na vodni osnovi

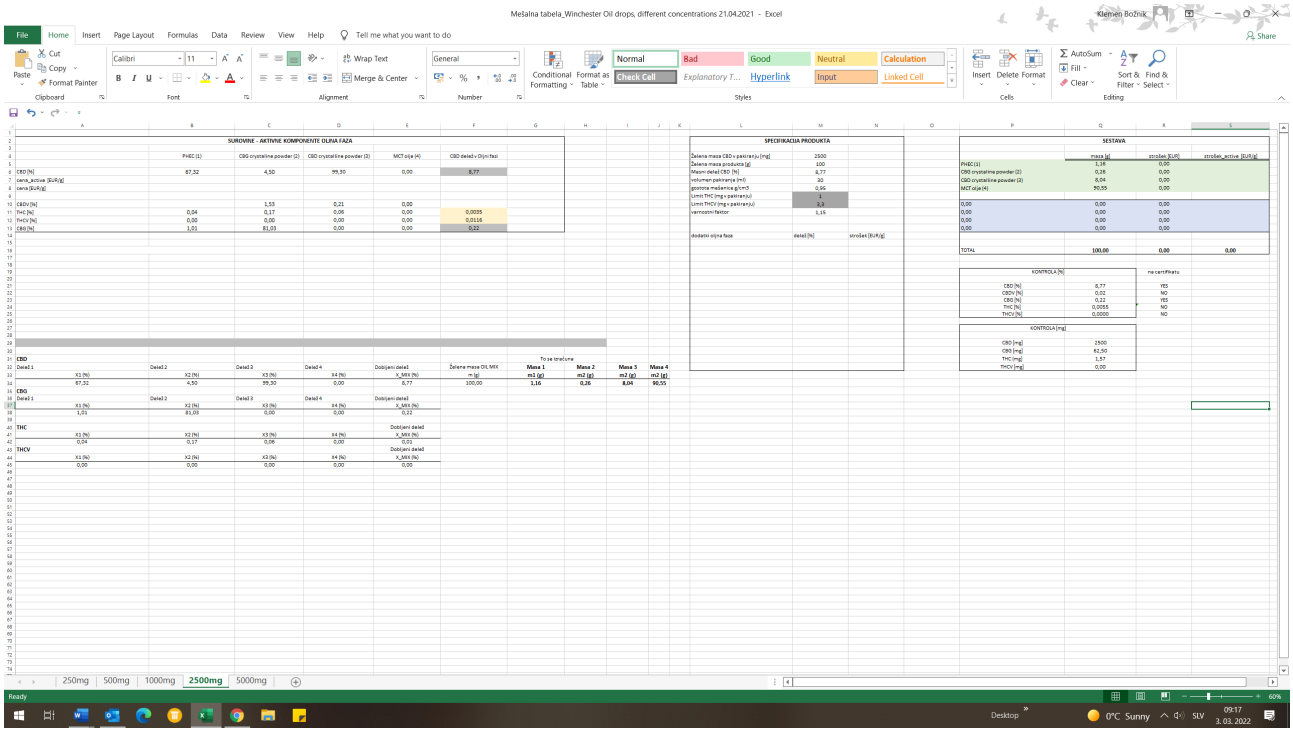
Kapljice so sestavljene primarno iz vode, ki je možno dodati različne dodatke in arome. Dodatki in arome so lahko različna eterična olja, poper, kurkumin, vitamini, arome, konzervansi ali drugi dodatki po želji naročnika. Za sestavo posameznih receptur se posvetuj z organizacijsko enoto R&D oziroma v kolikor recepturo poda odjemalec, osebjem iz SAL.

4.4 Sestava kompleksnejših receptur za kapljice

Za kompleksnejše recepture se smatrajo take, ki npr. izpolnjujejo dodatne zahteve kot je posebno razmerje med kanabinoidi, upoštevanje dodatnih zakonodajnih limit določenih kanabinoidov, posebno razmerje dodatkov.

Sestavo kompleksnejših receptur za kapljice pripravi R&D. Tabelo mora po prejemu MAN/PRO ali JPM/PRO ali CDO/PRO shraniti v skladu s točko 3.5 v SOP-PRO-007 - Izdelava proizvodnega naloga.

Mešalna tabela vsebuje razdelek Surovine - Aktivne komponente, kamor vpišemo rezultate analize surovin ki vsebujejo kanabinoide, glede na zahtevane tarčne parametre. V razdelek specifikacija produkta vpišemo, ali pa so pred izpolnjeni parametri za polizdelek. V razdelku sestava se na podlagi vnesenih podatkov izpiše predvidena kosovnica za polizdelek, katero upoštevamo pri izdelavi delovnega naloga. Kosovnico se lahko prepiše ali natisne in pripne proizvodnemu poročilu v poglavje 2. Kosovnica.



Slika 1: Primer mešalne tabele

4.5 Rok uporabe

Rok uporabnosti kapljic je običajno 18 mesecev, od datuma homogenizacije surovin v polizdelek, v kolikor se presodi drugače, je lahko krajši ali daljši na podlagi ustrezne argumentacije in zapisa v razvojnem poročilu.

4.6 Tehtanje surovin za kapljice

Ravnaj se po navodilih v SOP-PRO-012 - Tehtanje.

5. HOMOGENIZACIJA SUROVIN V POLIZDELEK

5.1 Kapljice – splošen postopek

Korak 1: Surovine, ki niso termolabilne homogeniziramo 65-75°C, vsaj 30 minut. V primeru dodajanja izolata CBN pa mora biti temperatura homogenizacije vsaj 77°C pri enakem času.
Korak 2: Za dodajanje termolabilnih dodatkov kot so vitamini, arome ipd., polizdelek ohladi na sobno temperaturo in nadaljuj s homogenizacijo. Pri hladni homogenizaciji mora biti homogenizator ali posoda v kateri se polizdelek homogenizira med ohlajanjem na sobno temperaturo pokrit.

5.2 Kapljice, ki vsebujejo dodane izolirane kislinske oblike kanabinoidov

Kapljice, ki vsebujejo dodane izolirane kislinske oblike kanabinoidov, homogeniziraj po postopku v poglavju 4.4 V SOP-PRO-013 z uporabo visokostrižnega mešala.

Korak 1: Surovine, ki niso termolabilne homogeniziramo na 65-75°C, vsaj 30 minut. V primeru dodajanja izolata CBN pa mora biti temperatura homogenizacije vsaj 77°C pri enakem času. Za homogenizacijo uporabljamo naslednje parametre:

- Za velikost šarže 0,5 kg: Hitrost mešanja propelerskega mešala: 500-1000 rpm Čas skupnega mešanja: 10-20 min
- Za velikost šarže 5kg: Hitrost mešanja propelerskega mešala: 500-1000 rpm Čas skupnega mešanja: 20-40 min

Korak 2: Polizdelek ohladi na sobno temperaturo. Pri hladni homogenizaciji mora biti homogenizator ali posoda v kateri se polizdelek homogenizira med ohlajanjem na sobno temperaturo pokrit.

Korak 3: Dodaj surovine, ki vsebujejo kislinske oblike kanabinoidov. Temperatura homogenizacije kislinskih oblik ne sme preseči 45°C.

- Za velikost šarže 0,5 kg – 5 kg uporabljamo naslednje parametre: hitrost mešanja visokostrižnega mešala: 4000 rpm, čas skupnega mešanja: 10 min.
- Za velikost šarže 5 kg – 20 kg uporabljamo naslednje Parametre: hitrost mešanja visokostrižnega mešala: 8000-9000 rpm, hitrost mešanja propelerskega mešala: 600 rpm, čas skupnega mešanja: 20 min.

Po prenehanju mešanja z visokostrižnim mešalom, postavimo produkt v hladno vodno kopel in mešamo s propelerskim mešalom na 600 rpm, do sobne temperature. V tem koraku lahko dodaš še ostale morebitne termolabilne dodatke.

5.3 Sleep drops

Korak 1: Zatehtaj 30% celotnega MCT olja in vanj zatehtaj celotni sončnični lecitin ter razmešaj pri temperaturi 65±5°C . Ko se vse surovine na videz raztopijo, polizdelek mešaj še:
Parametri mešanja za šaržo do velikosti 5kg:

- 20-30 min
- 600 rpm ± 400 rpm s propelerskim mešalom

Parametri mešanja za šaržo, ki je večja od 5kg:
- 30-60 min
- 1000 rpm ± 400 rpm s propelerskim mešalom

Korak 2: Surovine segrejemo na 86±3°C ter mešanici dodamo melatonin. Ko mešanica doseže temperaturo nad 83°C se melatonin raztopi, mešanico mešamo pri tej temperaturi 15-20 min in zraven mešamo s propelerskim mešalom, pri hitrosti 400-1000 rpm ne glede na velikost šarže.

POZOR: Pri tehtanju melatonina mora biti prisotna še ena oseba poleg operaterja ali pa se natisne točno zatehtanje surovine, ki potrdi točnost zatehte.

POZOR: Mešanica po dodatku melatonina mora nujno preseči 83°C, da se melatonin popolnoma raztopi. Temperaturo preverimo s termometrom.

Celotna mešanica naj se v vodni banji/homogenizatorju meša vsaj 15 minut do popolnega raztapljanja melatonina.

Korak 3: V mešanico dodamo še preostanek MCT olja (70%) ter CO_2 ekstrakt kamilice in melise, v še vedno vročo mešanico kjer upoštevamo parametre mešanja, ki so opisani v Koraku 1.

Korak 4: Po vnosu CO_2 ekstraktov začnemo ohlajati oljno mešanico ob mešanju s propelerskim mešalom. Parametri mešanja so enaki kot v koraku 1. Ko temperatura pade pod 40°C dodamo eterično olje bergamotke ter mešamo 10-15 min s propelerskim mešalom na 600 rpm ± 400 rpm. Vzamemo vzorec za analitiko.

6. POLNJENJE IZDELKOV

POMNI: Glede na navodila MAN/PRO se lahko izdelke polni v končno primarno ovojnino ali primarno ovojnino za shranjevanje. Proizvedeni materiali se lahko prodajo v razsutem stanju ali polnjeni v končno ovojnino. Glede ravnanja z opremo se ravnamo po SOP ustreznem za ta kos opreme. Polnimo lahko ročno, s pomočjo dispanzerjev ali s katero od polnilnih enot.

Polnjenje izvedi glede na SOP-PRO-014 - Polnjenje v primarno in pakiranje v sekundarno ovojnino.

7. POSTOPKI POLNJENJA

- **Ročno polnjenje:** Ravnaj se po navodilih v poglavju 5.1, SOP-PRO-014 - Polnjenje v primarno in pakiranje v sekundarno ovojnino.
- **Polnjenje s pomočjo dispenzorja:** Ravnaj se po navodilih v poglavju 5.2, SOP-PRO-014 - Polnjenje v primarno in pakiranje v sekundarno ovojnino.
- **Polnjenje s pomočjo polnilne enote Flexfeed 30:** Ravnaj se po navodilih v poglavju 5.3 SOP-PRO-014 - Polnjenje v primarno in pakiranje v sekundarno ovojnino.
- **Polnjenje s pomočjo polnilne enote CDA E Fill:** Ravnaj se po navodilih v poglavju 5.4, SOP-PRO-014 - Polnjenje v primarno in pakiranje v sekundarno ovojnino.
- **Polnjenje vsebnikov za izdelke v razsutem stanju:** Ravnaj se po navodilih v poglavju 5.6 in 5.7 SOP-PRO-014 - Polnjenje v primarno in pakiranje v sekundarno ovojnino.

8. REFERENCE

- SOP-PRO-007 - Izdelava proizvodnega naloga
- SOP-PRO-009 - Proizvodna poročila za proizvodnjo polizdelkov
- SOP-PRO-012 - Tehtanje
- SOP-PRO-013 - Homogenizacija
- SOP-PRO-014 - Polnjenje in pakiranje v primarno in sekundarno ovojnino

- ISO 9001:2015 - Sistemi vodenja kakovosti - Zahteve
- ISO/IEC 17025:2017 - Splošne zahteve za usposobljenost preskuševalnih in kalibracijskih laboratorijev
- ISO 22000:2018 - Sistemi vodenja varnosti živil - Zahteve za vsako organizacijo v prehranski verigi
- ISO 22716:2007 - Kozmetika - Dobra proizvodna praksa (GMP) - Smernice za dobro proizvodno prakso
- Smernice z dne 19. marca 2015 o načelih dobre distribucijske prakse za zdravilne učinkovine za zdravila za uporabo v humani medicini (2015/C 95/01) (GDP)

9. PRILOGE

- Priloga 1: List usposabljanja/seznanjenosti
- Priloga 2: Zgodovina dokumenta

KAPLJICE PRILOGA 1: List usposabljanja/seznanjenosti	Pharma Hemp® Šifra: **TP-PRO-001** Verzija: **05**

Obseg usposabljanja	
Obseg seznanjenosti	**PRO, QMS**

Ime in priimek	Org. enota	Delovno mesto	U - Usposabljanje S - Seznanjenost	Datum	Podpis
Ambrož Srčič	PRO	ASS/PRW	☐ U ☐ S		
Ana Žagar	PRO	MAN	☐ U ☐ S		
Anita Stupar	PRO	JPM	☐ U ☐ S		
Barbara Fortun	PRO	JPM	☐ U ☐ S		
Denis Šekić	PRO	PRW	☐ U ☐ S		
Edis Šekić	PRO	PRW	☐ U ☐ S		
Edita Karalić	PRO	PRW	☐ U ☐ S		
Matija Rudolf	PRO	PRW	☐ U ☐ S		
Mojca Ban	PRO	PRW	☐ U ☐ S		
Katja Fefer	QMS	ASS	☐ U ☐ S		
			☐ U ☐ S		
			☐ U ☐ S		
			☐ U ☐ S		
			☐ U ☐ S		
			☐ U ☐ S		

Verzija	Razlog za spremembo	Veljavno od	Zamenjano z novo verzijo (datum, podpis)
01	Prva izdaja	19.08. 2019	09. 01. 2020
02	Dopolnitev poglavja 4.2 zaradi uvedbe novih izdelkov. Dodana je možnost uporabe izvlečkov z večjim deležem CBG. Pod dodatke k kapljicam so uvrščene dodatno arome in vitamini. Posodobljeno je tudi poglavje 3.1 surovine.	09. 01. 2020	18. 08. 2020
03	Sprememba naziva dokumenta: - star naziv TP-001 - Proizvodnja kaplic-02 - nov naziv TP-001 - Kapljice-03 Dodane nove kratice organizacijskih enot v skladu s spremembami organizacijske sheme podjetja. Dopolnjeno poglavje 2. Odgovornosti – odgovornosti so bolje definirane. Popravljene reference na ostale dokumente v besedilu in poglavju 6. Reference.	18. 08. 2020	09. 02. 2021
04	Dodana točka 4.3 sestava kosovnice za kapljice na vodni osnovi.	09. 02. 2021	
05	Spremenjena oznaka dokumenta: - predhodna oznaka: TP-001- Kapljice-04 - nova oznaka: TP-PRO-001- Kapljice-05. Dodana točka 4.4 z navodili za ravnanje v primeru kompleksnih receptur za kapljice. V točki 4.2 bolj jasno opisane t.i. enostavne recepture. Dodano poglavje 5, ki vsebuje pogoje homogenizacije posameznega tipa kapljic.		