

ВАЛІДАЦІЯ УСТАНОВКИ ПСЕВДО-ЗРІДЖЕНОГО ШАРУ

КУЗЬМІНА Г.І., ТАРАСЕНКО Г.В., СТРОКАНЬ А.П.

Київський національний університет технологій та дизайну

e-mail: kpf@knuud.com.ua

The aim of this research is to determine the optimal approaches to the validation of fluidized bed systems, in which formation and drying of granules are sequentially performed. The investigation has been conducted on the example of the plant model Glatt WSG 200 by applying commonly known method analysis of the process critical parameters and critical equipment components of modern fluidized bed systems for product quality, in which two processing steps – the granular mass formation and drying are combined in a single production cycle.

Згідно з сучасними уявленнями якість лікарського засобу (ЛЗ) закладається на стадії фармацевтичної розробки і контролюється на всіх стадіях виробництва [1-3]. Одним із ключових методів контролю за виробничим процесом є валідація, завдяки якій забезпечується контроль за станом технологічних систем, устаткування та процесів.

Розрізняють два поняття: "валідація процесу" і "кваліфікація виробничих систем". Валідація процесу включає як валідацію приміщень, устаткування, асептичних умов, стадій процесу, упаковки, аналітичних методик, так і процесу в цілому. Кваліфікація виробничих систем, як частина валідації процесу, спрямована на документальне підтвердження придатності устаткування та інженерних систем виконувати свої функціональні призначення. Такий підхід до ведення і контролю технологічного процесу дозволяє забезпечити випуск якісних ЛЗ.

Процедури кваліфікації і валідації застосовуються насамперед до критичного технологічного устаткування, робочі частини яких знаходяться у безпосередньому контакті з продуктом, і порушення в роботі яких можуть призвести до зміни якісних і кількісних характеристик кінцевого продукту - ЛЗ. У виробництві нестерильних твердих лікарських форм до такого устаткування відносяться змішувачі, гранулятори, сушарки, які застосовують на стадії грануляції, і в яких виконується відповідно одна технологічна операція – змішування, одержання вологих гранул або сушка гранул. Для цих видів устаткування є публікації, присвячені валідації і кваліфікації [4]. Для сучасних установок псевдо-зрідженого шару, в яких послідовно в одному виробничому циклі здійснюється формування і сушка гранул, такі дані відсутні.

Пошук оптимальних підходів до валідації процесу грануляції в установці псевдо-зрідженого шару Glatt WSG 200, яка сьогодні користується попитом серед закордонних і вітчизняних виробників, є актуальним, оскільки дозволяє поєднати в одному виробничому циклі послідовно дві стадії –

формування і сушку гранульованої маси, і тим самим зменшити ризик контамінації продукту, гарантувати якість кінцевого продукту.

Метою роботи є визначення оптимальних підходів до валідації установки псевдо-зрідженого шару, в якій послідовно виконуються формування і сушка гранул. Дослідження проведені на прикладі установки моделі Glatt WSG 200 з використанням загальновідомого методу аналізу критичних параметрів процесу і критичних для якості продукту робочих вузлів сучасних установок псевдо-зрідженого шару, в яких дві технологічні операції – формування і сушка гранульованої маси - поєднані в одному виробничому циклі. В ході дослідження визначені об'єми кваліфікаційних робіт, встановлені критичні для якості продукту робочі вузли установки Glatt WSG 200 і критичні параметри процесу формування та сушки гранульованої маси. Встановлені підходи до проведення процедур кваліфікації систем підготовки і видалення повітря та робочої камери для процесу сушки грануляту. Запропонована послідовність проведення кваліфікаційних і валідаційних процедур.

Методологія дослідження. З метою визначення оптимальних підходів до валідації установок псевдо-зрідженого шару, в яких послідовно здійснюються формування і сушка гранул, був застосований загально-прийнятий метод аналізу критичних параметрів процесу і критичних для якості продукту робочих вузлів сучасних установок псевдо-зрідженого шару, в яких дві технологічні операції – формування і сушка гранульованої маси – поєднані в одному виробничому циклі. Дослідження проведені на прикладі установки моделі Glatt WSG 200.

Результати та їх обговорення. Аналіз загальноприйнятих підходів до валідації процесу показав, що першим етапом валідації процесу є кваліфікація устаткування [4,5]. Її результатом є документоване підтвердження того, що устаткування функціонуватиме стабільно в усіх режимах, визначених технологічним процесом, включаючи граничні режими роботи, її устаткування не внесе від своїх деталей і вузлів додаткових включень в ЛЗ. У разі невиконання критеріїв оцінки по кваліфікації отримані результати дозволять визначити необхідні заходи щодо вдосконалення процесу виробництва.

Для кожного критичного устаткування має бути проведена кваліфікація, яка, як правило, здійснюється в чотири послідовні етапи:

- кваліфікація проекту (DQ, Design Qualification);
- кваліфікація монтажу (IQ, Installation Qualification);
- кваліфікація функціонування (OQ, Operational Qualification);
- кваліфікація в експлуатації (PQ, Performance Qualification).

Кваліфікація проекту (DQ) спрямована на документоване підтвердження придатності конструкції, устаткування для передбачуваного використання.

Об'єм кваліфікаційних робіт на цьому етапі включає:

- опис системи (функція, параметри устаткування, особливі характеристики); технічна документація (нормативні вимоги, документація по устаткуванню);
- оцінка конструкції (конструкційні матеріали, оцінка ризику забруднень);
- компоненти/елементи устаткування/системи;

- аналіз можливих збоїв /дефектів роботі обладнання;
- аналіз критичні параметрів робіт при виготовленні устаткування;
- вимоги по калібруванню (при необхідності).

Кваліфікація монтажу (IQ) спрямована на документоване підтвердження того, що устаткування сконструйовано, оснащено і змонтовано відповідно до робочої документації і рекомендацій виробника. Об'єм кваліфікаційних робіт на цьому етапі включає:

- наявність достатньої робочої документації;
- наявність усіх елементів устаткування в постачанні;
- перевірка правильності монтажу і підключень;
- відповідність контактуючих матеріалів діючим стандартам та вимогам виробника ЛЗ;
- відповідність засобів вимірів задачам виробника ЛЗ.

Кваліфікація функціонування (OQ) спрямована на документоване підтвердження того, що устаткування функціонує належним чином в межах всього заявленого діапазону робочих характеристик. Об'єм робіт на цьому етапі:

- прийнятність документації (інструкції з експлуатації, обслуговування);
- випробування, що включають ряд умов, що охоплюють верхню і нижню межу робочих параметрів;
- спрацьовування блокувань/сигналізацій.

Як правило, після цього етапу кваліфікації об'єкт вводиться в експлуатацію. Кваліфікація в експлуатації (PQ) є документованим підтвердженням того, що устаткування при спільному (чи тривалому) використанні може надійно функціонувати з набуттям відтворюваних властивостей продукту.

Якщо устаткування оснащено автоматизованою системою моніторингу параметрів, або обробки даних, необхідна валідація комп'ютеризованої системи. Поряд з кваліфікацією «критичного» устаткування повинні бути проведені валідація очистки устаткування, аналітичних методик.

Валідація технологічного процесу в цілому складається з валідації окремих стадій технологічного процесу і проводиться на трьох послідовних серіях з урахуванням "найгіршого випадку" [5]. Під "найгіршим випадком" розуміють проведення процесу за таких параметрів процесу і режимів роботи устаткування, які мають максимальні шанси викликати відхилення процесу, або невідповідність продукту, в порівнянні з оптимальними параметрами процесу і режимом роботи устаткування. Одержання якісних ЛЗ за таких умов гарантує якість в межах заданих діапазонів.

Валідацію процесу на стадії грануляції слід віднести до складних валідаційних процедур. Складність обумовлена наявністю в устаткуванні різних за призначенням, і критичних з точки зору якості ЛЗ, робочих вузлів (систем). Тому, при проведенні валідації процесу фахівці заздалегідь проводять ретельний аналіз критичних параметрів окремих стадій процесу, зміни яких можуть призвести до відхилення якості ЛЗ, а також рекомендують планувати і виконувати кваліфікацію окремих систем та установок в цілому послідовно [4].

Приймаючи до уваги наведені вище дані, визначимо критичні параметри процесів грануляції і сушки та, відповідно, критичні вузли (системи) установки псевдо-зрідженого шару моделі Glatt WSG 200 шляхом аналізу її конструкції, принципу роботи та аналізу ризиків змінних параметрів процесу грануляції [6]. Установка призначена для роботи з матеріалами класу пилової вибухонебезпеки ST1 і ST2 з тиском вибуху до 1,2 МПа. Управління процесом здійснюється за допомогою панелі управління і інтерфейсу користувача. До складу установки входять: блок підготовки припливного повітря; лічильник витрат повітря; вибухозахисний клапан миттєвого спрацьовування (з боку припливного повітря); клапан типа «метелик» на вході; дифузор з надувною прокладкою; продуктової резервуар з сітчастим днищем; робоча камера з розпилювальною форсункою та фланцем завантаження продукту; блок фільтрів для уловлювання продукту; клапан типа «метелик» на виході; вибухозахисний клапан миттєвого спрацьовування (з боку витяжного повітря); фільтр очистки витяжного повітря; витяжний вентилятор, система миття; система подачі зволожувача; інтерфейс оператора.

Блок підготовки припливного повітря складається з автоматичної заслонки для запобігання заморожування блоку; фільтра попередньої очистки класу F6 з манометром диференційного тиску (для контролю забруднення); блоку видалення вологи; системи нагріву з змішувальною заслонкою (для регулювання співвідношення теплого та холодного повітря); теплообмінника (теплоносій – пара); двох HEPA-фільтрів класу H13 з манометрами диференційного тиску.

Термінал оператора дозволяє здійснювати повне управління процесом грануляції та сушки. На пульті управління процесом встановлений самописець, на якому здійснюється запис температури припливного та витяжного повітря, температури продукту, кількості витраченого повітря у часі, тиск повітря на форсунку розпилення зволожувача, перепад тиску на сітці продуктового резервуара.

Установка Glatt WSG 200 може працювати в двох режимах:

- а) сушка вологої гранульованої маси (грануляту);
- б) грануляція порошкової суміші (ЛЗ і допоміжні речовини) і сушка отриманої гранульованої маси.

Сушка вологих гранул здійснюється наступним чином: очищене повітря подається через сітчасте днище продуктового резервуару і приводить у вихровий рух порошкову суміш за умови, що швидкість повітря достатня для подолання сил тяжіння вологих гранул. Оптимальна сушка гранул досягається за рахунок того, що поверхня кожної гранули повністю «омивається» потоком теплого повітря.

Технологічний процес одержання гранул з порошкової суміші лікарської і допоміжних речовин в установці Glatt WSG 200 складається з 4-х фаз. Спочатку (фаза 1) відбувається нагрівання порошкової маси до заданої температури в псевдо-зрідженому шарі. Грануляція (фаза 2) здійснюється в псевдо-зрідженому стані при заданій температурі, яка підтримується в автоматичному режимі. Зволожувач поступає в робочу камеру через розпилювальну форсунку. Процес розпилювання закінчується при досягненні однієї з умов, заданих на панелі управління: температури продукту або повітря, часу грануляції. Після чого автоматично запускається сушка (фаза 3),

яка відбувається аналогічно процесу сушки, описаному вище. За необхідності (висока температура продукту) здійснюється охолодження (фаза 4).

Керуючись технічною документацією, знанням природи процесів, що відбуваються в устаткуванні, загальноприйнятими валідаційними підходами, розглянутими вище, визначимо критичні параметри процесів грануляції і сушки і відповідно критичні вузли установки Glatt WSG 200.

До складу установки входить блок підготовки повітря (кондиціонер), який повинен гарантувати забезпечення наступних критичних параметрів і їх допустимі відхилення:

- кількість механічних часток в припливному повітрі;
- допустима межа мікробної контамінації повітря;
- температура повітря для сушки;
- швидкість потоку повітря;
- вологість та об'єм повітря для сушки;
- тиск повітря для сушки на вході в робочу камеру;
- цілісність і допустима межа мікробної контамінації HEPA фільтрів.

Стає очевидним, що цей блок є критичним вузлом установки псевдо-зрідженого шару і вимагає кваліфікації DQ, SQ, OQ і PQ.

До критичних систем слід також віднести і блок фільтрації витяжного повітря установки. Встановлений в ньому фільтр повинен виконувати дві основні функції: запобігати витоку висушуваного матеріалу до довкілля і повертати максимально можливу кількість виділених часток матеріалу назад до псевдо-зрідженого шару. Оскільки конфігурація блоків підготовки припливного повітря і фільтрації витяжного повітря практично ідентичні установкам, які обслуговують чисті приміщення, фахівці рекомендують використовувати методику валідації чистих приміщень для валідації таких систем, якщо вони входять до складу сушарок [4].

Критичним параметром процесу сушки/грануляції є розподіл температур за об'ємом робочої камери. Повітря, що виходить з блоку його підготовки завжди має температуру, яка вище температури сушки (з метою врахування тепловтрат в установці та за рахунок випару вологи з матеріалу). За певних умов може статися нерівномірний розподіл температури в камері, що призведе до локального перегріву камери і відповідно до руйнування лікарських і допоміжних речовин, температура розкладання яких стане наближеною до температури сушки. Нерівномірний розподіл температури в камері може також викликати конденсацію вологи на стінці камери або в матеріалі.

Температура сушки в Glatt WSG 200 є критичним параметром з дуже вузьким діапазоном допусків, тому валідаційні дослідження камери сушки є обов'язковими і повинні бути проведені в повному обсязі. Методика і процедури можуть бути такими ж, що пройшли апробацію при валідації камер автоклавів і стерилізаторів. Тільки критерії прийнятності повинні визначатися з точки зору стабільності речовин, які входять до складу висушуваного продукту [4]. Установка Glatt WSG 200 оснащена системою очистки CIP (Clean In Place – очистка на місці), яка дозволяє здійснювати очищення внутрішніх поверхонь робочої камери в напівавтоматичному режимі за допомогою спеціальної форсунки. Система CIP складається з внутрішньої форсунки, приготування миючих розчинів і системи управління. Очевидно, валідація установки Glatt

WSG 200 повинна включати валідацію процесу очищення робочої камери, приготування миючих розчинів, яка пов'язана з системою підготовки води очищеної, і системи управління.

Транспортування матеріалу в установці здійснюється за допомогою вакууму. Транспортна система також підлягає валідаційній процедурі, щоб гарантувати чистоту транспортної системи, патрубків, затворів і контейнерів. Система управління процесом розглядається фахівцями як самостійна процедура валідації [1]. Тому валідацію системи управління установки псевдо-зрідженого шару Glatt WSG 200 необхідно також розглядати як окрему процедуру автоматизованих систем управління (комп'ютерних систем).

Висновки. Результати дослідження показали, що установка псевдо-зрідженого шару Glatt WSG 200 має у своєму складі критичні для якості продукту робочі вузли – транспортну систему, блок підготовки та видалення повітря і систему очистки CIP. Критичними параметрами є кількість механічних часток в припливному повітрі; допустима межа мікробної контамінації повітря; температура повітря для сушки; швидкість потоку повітря; вологість та об'єм повітря для сушки; тиск повітря для сушки на вході в робочу камеру; цілісність і допустима межа мікробної контамінації HEPA фільтрів і розподіл температури в об'ємі робочої камери.

Процедури кваліфікації систем підготовки і видалення повітря доцільно проводити у відповідності з методиками, які використовуються для валідації чистих приміщень, а кваліфікацію робочої камери для процесу сушки – у відповідності з процедурами валідації камер автоклавів і стерилізаторів з урахуванням термолабільності компонентів гранульованої маси. Для одержання позитивних результатів валідації процесу з використанням установки Glatt WSG 200 на стадії грануляції необхідно передбачити проведення валідаційних процедур в такій послідовності: кваліфікація окремих систем установки – кваліфікація установки в цілому – валідація процесу.

Література

1. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015.– Офіц. вид. –К. : М-во охорони здоров'я України, 2015. –336 с.
2. Настанова. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9): СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011.– Офіц. вид. –К. : М-во охорони здоров'я України, 2011. – 35 с.
3. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10): СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011.– Офіц. вид. –К. : М-во охорони здоров'я України, 2011. – 30 с.
4. Валідація виробництва твердих лікарських форм. Курс лекцій [Електронний ресурс]// Режим доступу до журн.: <http://www.gmpua.com/Process/Pill/Validation/ValidationSDF.pdf>.
5. Александров А. В. Практика валидации процессов на примере фармацевтической отрасли [Електронний ресурс] // Режим доступу до журн.:<http://gmpnews.ru/2012/08/praktika-validacii-processov-na-primere-farmaceuticheskoy-otrasli/>
6. Могилюк В., Резцов Е. Практические аспекты трансфера технологии производства таблеток: влажная грануляция в псевдооживленном слое. - Фармацевтическая отрасль, 2010. - №5 (22). – С. 84-88.