

СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ПРОДУКЦІЇ НА ПІДПРИЄМСТВАХ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

Метою роботи є дослідження сучасних тенденцій забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості та їх вплив на розвиток фармацевтичного машинобудування.

В статті розглянуті вимоги GMP до технологічного обладнання в світі новітніх підходів до забезпечення якості. В структуру сучасної моделі фармацевтичної системи якості включені принципи управління ризиками, які раніше були недостатньо описані в GMP. Впровадження методів управління ризиками якості, системи моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукції, процесної аналітичної технології (Process Analytical Technology) розширює спектр вимог GMP до обладнання. Для забезпечення якості лікарських засобів необхідно використовувати обладнання, яке за конструкцією і функціональними можливостями дозволить здійснювати процедури кваліфікації та валідації процесу, організувати, підтримувати і вносити, за необхідності, відповідні корегувальні зміни у виробничий процес. Аналіз сучасного технологічного обладнання був проведений на прикладах капсульних машин, змішувачів-грануляторів та blow-fee-seal установок. Показано, що основними напрямками удосконалення технологічного обладнання є автоматизація, застосування систем очистки (CIP/SIP-systems) та контролю продукту, які вбудовані (in-build) в конструкцію машин, розробка модульних установок (united processes modules) та приладів для управління процесом в режимі реального часу (real-time). Інновації спрямовані на мінімізацію ризиків забруднення продукції, забезпечення управління технологічним процесом і здійснення контролю в режимі реального часу. Ізолятори та Restricted Access Barriers Systems були розглянуті як перспективний напрям впровадження сучасної GMP в проектування асептичного процесу.

Ключові слова: обладнання, процес виробництва, фармацевтична продукція.

G.I. KUZMINA, A.P. STROKAN

Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, Ukraine

MODERN TENDENCIES OF PRODUCT QUALITY PROVIDING ON ENTERPRISES OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY

The purpose of the work is to study current trends of quality assurance in the pharmaceutical industry and their impact on the development of pharmaceutical machinery. The article deals with the requirements of GMP process equipment to the world's newest approaches to quality assurance. The structure of the modern model of the pharmaceutical quality system included risk management principles that were previously not described in the GMP. The of introduction of methods of quality risks management, the system of monitoring of functional characteristics of the process and product quality, process analytical technology (Process Analytical Technology) extends the range of GMP requirements to equipment. To ensure the quality of medicines it is necessary to use equipment, that is by in design and functionality will allow doing procedures of qualification and validation of process, organizing, maintaining and making appropriate corrective changes, if necessary, in the production process. Analysis of modern technological equipment was conducted on examples of capsule machines, mixers, pellet and blow-fee-seal installations. It is shown that the main areas of improvement of process equipment are the automation, application systems of cleaning (CIP/SIP-systems) and control of product that are embedded (in-build) in the design of machines, development of modular units (united processes modules) and instruments for process control in real-time mode (real-time). Innovations are aimed at the minimizing of the risks of product contamination, assurance of process control and monitoring in real time mode. Isolators and Restricted Access Barriers Systems have been considered as a promising direction of introduction of modern GMP in aseptic process design.

Keywords: equipment, production process, and pharmaceutical products.

Вступ

За останні роки відбулися позитивні зміни в нормативно-технічній базі з питань якості лікарських засобів (далі – ЛЗ) та їх виробництва. Введення в дію галузевих стандартів-настанов [1–3], гармонізованих з міжнародними стандартами, створили передумови для забезпечення якості вітчизняних ЛЗ на всіх етапах їх життєвого циклу. У відповідності із законом України про реєстрацію ЛЗ, умови їх виробництва повинні відповідати вимогам належної виробничої практики GMP (Good Manufacturing Practice) [4]. Впровадження GMP на підприємствах галузі вимагає від вітчизняних виробників в стислий термін розв'язувати задачі модернізації виробничих потужностей. Актуальним в цьому процесі є вибір сучасної технології і, відповідно, обладнання.

Метою роботи є дослідження нових тенденцій у забезпеченні якості фармацевтичної продукції та їх впливу на удосконалення технологічного обладнання.

Матеріал дослідження

Згідно зі стандартом GMP, обладнання, яке використовується у виробництві ЛЗ, слід проектувати, експлуатувати у відповідності з характером технологічних процесів [1]. Конструкція машин і апаратів повинна мінімізувати можливість помилок і забезпечувати їх ефективне очищення, обслуговування та ремонт. Крім того, технологічне обладнання є об'єктом процедур валідації і кваліфікації – невід'ємних елементів системи забезпечення якості ЛЗ. Під терміном «валідація» в фармацевтичній галузі розуміють процес документованого підтвердження досягнення розумної міри упевненості в тому, що виробничий процес, обладнання, що використовується, аналітичні методики, виробничі системи відповідають діючим принципам GMP і виконують своє функціональне призначення, тобто їх використання дійсно дає очікувані

результати. Валідацію можна розглядати як інструмент, за допомогою якого виробник гарантує якість продукту. Розрізняють два поняття: безпосередньо "валідація процесів" і "кваліфікація виробничих систем". «Валідація процесів» включає валідацію очищення приміщень та устаткування, асептичних умов, етапів процесу, упакування, аналітичних методик. Кваліфікація виробничих систем, як частина валідації процесу, спрямована на документальне підтвердження придатності обладнання, інженерних систем, комплексу приміщень, які використовуються у виробництві ЛЗ, виконувати своє функціональне призначення. Процедури кваліфікації і валідації застосовуються до критичного технологічного і допоміжного обладнання, оскільки від його функціонування значною мірою залежать кількісні та якісні результати процесу.

Кваліфікація технологічного обладнання є першим етапом валідації процесу і включає стадії кваліфікації проекту (Design qualification – DQ), установки/монтажу (Installation qualification – IQ), функціонування (Operational qualification – OQ) та експлуатації (Performance qualification – PQ). При проведенні робіт з кваліфікації обладнання перевіряються параметри, які важливі для забезпечення якості (наприклад, такі параметри, як матеріал поверхонь, що контактують з продуктом, ефективність процедур очищення та ін.). Кінцевим результатом кваліфікації має бути підтвердження, що обладнання функціонуватиме стабільно в режимах, що визначені технологічним процесом (включаючи граничні), та не внесе додаткових включень від деталей і вузлів, що стикаються з ЛЗ або вихідною сировиною.

З появою нового системного підходу до забезпечення якості, який ґрунтується на фармацевтичній системі якості, аналізі та управлінні ризиками (Risk Based Approach) та застосуванні системи моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукції, розширюється спектр вимог до обладнання [2, 3]. Найближчим часом можливе введення у стандарт GMP процесної аналітичної технології (PAT – Process Analytical Technology) – системи для проектування, аналізу і контролю виробництва на основі своєчасного виміру (наприклад, в ході технологічного процесу) критичних параметрів якості та технічних характеристик сировини, виробничих матеріалів і процесів. На думку фахівців PAT є одним з найбільш передових інструментів гарантування якості препарату з точки зору GMP – підтримує валідацію, допомагаючи виявити критичні процеси та їх етапи, визначити критичні параметри та контрольні точки [5]. З наведеного вище стає очевидним, що для забезпечення якості ЛЗ необхідно використовувати обладнання, яке за конструкцією і функціональними можливостями дозволить здійснювати процедури кваліфікації та валідації процесу, організовувати, підтримувати і вносити, за необхідності, відповідні корегувальні зміни у виробничий процес.

При дослідженні ринку сучасного технологічного обладнання простежується прямий зв'язок між новітніми тенденціями забезпечення якості ЛЗ та інноваціями у фармацевтичному машинобудуванні. Провідні виробники фармацевтичного обладнання при проектуванні або модернізації машин і апаратів керуються не тільки стандартами належної інженерної практики (GEP – Good Engineering Practice), а й стандартами GMP. Оцінка відповідності вимогам GMP розпочинається вже при складанні технічного завдання на проектування обладнання. Проект і проектна документація підлягають кваліфікації проекту DQ (Design Qualification), мета якої – документальне підтвердження того, що конструкція обладнання враховує всі критичні аспекти GMP з виготовлення продукції та вимог безпеки, ергономіки і екології.

На цей час можна визначити декілька напрямів удосконалення обладнання у відповідності з GMP. Експлуатація обладнання для виробництва ЛЗ, як відомо, пов'язана з ризиком забруднення продуктів сторонніми механічними частинками (пиллом різного походження, мікроорганізмами). Оснащення апаратів і машин системами автоматичного миття та стерилізації (CIP/SIP – Cleaning in Place and Sterilizing in Place) дозволяє реалізувати концепцію GMP у забезпеченні якості шляхом управління ризиками забруднення. Прикладом розробок в цьому напрямі можуть служити моделі машин по капсулюванню ЛЗ у тверді желатинові капсули від провідних світових виробників: Robert Bosch GmbH, MG2 та IMA.

Інший напрям удосконалення обладнання також пов'язаний з вимогами GMP щодо мінімізації ризику контамінації. Обладнання оснащується автоматичними системами управління процесом та обробки даних для самодіагностики і моніторингу критичних параметрів процесу. Прикладом інновацій в цьому напрямі можуть бути капсульні машини AlterNova та MultiFLEXA фірми «MG2» [6]. AlterNova в стандартному виконанні оснащена комп'ютером (Windows XP), кольоровим графічним дисплеєм з сенсорним екраном, пристроєм відбору зразків капсул та ін. Передбачена система контролю маси в різних модифікаціях (SWC/S, SWC, NETT), надається повний пакет валідаційних документів DS/IQ/OQ. При відповідній комплектації додатковими пристроями AlterNova може функціонувати в повністю автоматичному режимі. В MultiFLEXA, на відміну від аналогів, реалізована інноваційна ідея PAT, яка дозволяє управляти процесом в режимі реального часу – система MultiNETT забезпечує 100% контроль якості продукції.

Інноваційною у фармацевтичному машинобудуванні є концепція «єдиного модуля», згідно з якою в одному апараті здійснюються декілька технологічних процесів. Незважаючи на складність управління процесами в таких апаратах, модульна технологія забезпечує потреби виробників ЛЗ у скороченні виробничих площ, робочого часу і кількості обслуговуючого персоналу; зменшенні витрат електроенергії і допоміжних матеріалів та ін. Однією з останніх розробок в цьому напрямі є інноваційна модульна установка для гранулювання таблеткової маси «CGS 600» фірми «Diosna» [7], в якій здійснюються технологічні операції змішування, вологої грануляції і сушки. На відміну від попередніх розробок установка сконструйована на єдиній платформі. Модулі (високошвидкісний змішувач-гранулятор і сушарка) сполучені

між собою, що дозволяє заощадити до 25% виробничих площ. Скорочення до мінімуму переходу від змішувача-гранулятора до сушарки значно покращує експлуатаційні можливості апарату (зменшення витрат продукту в з'єднаннях і витрат на миття). Кожух фільтру сушарки псевдозрідженого шару і пневмотранспортер з ситовим калібратором дозволяють зменшити зону обслуговування апарату у порівнянні з попередніми моделями. Завдяки модульній конструкції є можливість швидко переоснащувати модуль: заміняти окремі частини установки відповідно до наявних площ без втрати її функціонального призначення.

Модернізацію фасувального обладнання з урахуванням останніх доповнень в діючий стандарт GMP можна проаналізувати на прикладі установок з асептичною системою видування-наповнення-запайки контейнерів (BFS-технологія). За рахунок конструкційних особливостей та функціональних можливостей сам по собі процес BFS практично не генерує пил, а вірогідність обсіменіння на критичних ділянках зменшується за рахунок його автоматизації. В сучасних моделях BFS-установок реалізується принцип гнучкості та універсальності, високий рівень стерильності та надійності. Застосування особливих заходів на ділянці екструзії полімерних гранул і в зоні різання трубок зменшує існуючий в попередніх моделях рівень зважених механічних часток і можливе мікробне забруднення паризонів [8]. Технологічні контрольні параметри (маса контейнера, об'єм наповнення, товщина стінок і візуальні дефекти ретельно відстежуються і управляються в реальному часі за допомогою процесора). Повний BFS- цикл займає секунди, що знижує кількість компонентів, що контактують з препаратом, і обмежує втручання оператора, зокрема, для переоснащення і очищення системи.

Нові методи лікування із використанням препаратів, які виробляються в асептичних умовах, обумовили розвиток ізолюючих або бар'єрних технологій і, відповідно, розробку систем обладнання, робоча зона яких фізично ізолюється від навколишнього середовища за рахунок використання герметичного ізолятора або бар'єрів обмеженого доступу RABS (Restricted Access Barriers Systems). Це забезпечує повну ізоляцію стерильного продукту від виробничого середовища і оператора, а об'єм стерильної кімнати зменшується до об'єму зони, яка вимагає стерильності. В ізоляторах захист продукції досягається за допомогою таких конструктивних рішень як застосування фізичного бар'єру з керуванням надмірним тиском відфільтрованого повітря, що забезпечує необхідний повітрообмін і підтримку рівня чистоти виробничого середовища усередині ізолятора та відповідає зоні класу А (клас ISO 5); створення можливості проведення санітарної обробки і стерилізації внутрішнього середовища ізолятора за допомогою пари перекису водню; ефективність стерилізації валідується із застосуванням біологічного індикатора; забезпечення відсутності прямого доступу оператора в стерильний робочий простір при виконанні асептичних операцій; забезпечення безперервного моніторингу стану виробничого середовища усередині ізолятора як за частками, так і за мікроорганізмами [9].

Бар'єрні технології RABS являють собою системи комбінованого використання захисних екранів з поданням в робочу зону повітря, відфільтрованого через HEPA-фільтри. RABS-системи встановлюють в чистих зонах класу С (клас ISO 7). Це дозволяє створити робочу зону для виконання асептичних процесів, що відповідає зоні типу А (клас ISO 5), тобто RABS відрізняються від ізоляторів наявністю як фізичного, так і аеродинамічного бар'єру між оператором і продуктом. Обладнання в ізоляторному виконанні або RABS є найбільш надійним для роботи з отруйними або іншими біологічно активними (гормони, антибіотики) ЛЗ. В машині розливу і закупорювання флаконів МНІ 2020 фірми «Bosch» в ізоляторному виконанні (у поєднанні з системами автоматичного завантаження і вивантаження) не має так званих "мертвих зон", недоступних для автоматичного миття і стерилізації [10]. Універсальна станція наповнення, вбудована система контролю під час процесу, збереження виробничих параметрів для подальшого їх відтворення без застосування ручного налаштування зберігають час і мінімізують фізичні витрати на обслуговування виробничого процесу при розливі токсичних і активних речовин. Компактність машини розширює сферу її застосування зокрема вона також може використовуватися і в лабораторних умовах, і при масштабуванні процесу. Важливо відзначити, що ізолятори і RABS мають значні переваги у порівнянні з традиційною технологією виробництва стерильної продукції в асептичних умовах, а саме: зменшення виробничих площ і поточних витрат (на очистку повітря, фільтрів, одягу персоналу), простота підтримки асептичних умов та процедур валідації очищення і переоснащення при переході від ампул до флаконів. У найближчому майбутньому прогнозується подальше удосконалення RABS, оскільки вони значно простіші і дешевші в експлуатації.

Висновки

Аналіз наведених вище даних свідчить, що апаратне оформлення технологічного процесу виробництва фармацевтичної продукції нерозривно пов'язане з новітніми тенденціями забезпечення її якості. Основні напрями удосконалення технологічного обладнання в умовах зростаючих вимог до організації виробництва та якості лікарських засобів спрямовані на мінімізацію ризиків забруднення продукції, забезпечення управління технологічним процесом і здійснення контролю в режимі реального часу.

Література

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. – Офіц. вид. –К. : Мін-

во охорони здоров'я України, 2011. – 289 с. – (Нормативний документ МОЗ України. Настанова).

2. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9): СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – Офіц. вид. – К. : Мін-во охорони здоров'я України, 2011. – 35 с. – (Нормативний документ МОЗ України. Настанова).

3. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10): СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – Офіц. вид. – К. : Мін-во охорони здоров'я України, 2011. – 30 с. – (Нормативний документ МОЗ України. Настанова).

4. Про внесення змін до статті 9 Закону України «Про лікарські засоби»: закон України № 3998-VI // Відомості Верховної Ради України. – 2012. – № 23. – С. 239

5. Попов А.Ю. Валидация процессов. Новый подход FDA / Попов А.Ю. // Чистые помещения и технологические среды. – 2009. – № 1. – С. 32–36.

6. РАТ вплотную подступает к фарме // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – № 1. – С. 58–59.

7. Лют Р. Современные модульные установки сокращают площади производства / Ральф Лют // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2007. – № 5. – С. 16–18.

8. Чак Рид. Инновации в области асептической технологии выдува-наполнения-запайки [Электронный ресурс] / Чак Рид. – Режим доступа : <http://www.riekermann.ru/rus/products/pharmaceutical-industry/aseptic-filling-3-in-1/-bfs/2012-05-25-06-12-13>

9. Попов А.Ю. RABS – Альтернативный подход к аппаратному оформлению критических процессов [Электронный ресурс] / Попов А.Ю. – Режим доступа : <http://gmpnews.ru/2009/10/rabs-alternativnyj-podxod-k-apparatnomu-oformleniyu-kriticheskix-processov>

10. Кирпичников А.А. Готовые решения профессионалов Robert Bosch GmbH – от чертежа до установки «под ключ» / А.А. Кирпичников // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2010. – № 1. – С. 96–99.

References

1. Nastanova. Likarski zasoby. Nalezhna vyrobnycha praktyka: ST-N MOZU 42-4.0:2011. Normatyvnyi dokument MOZ Ukrainy. Nastanova. Kyiv, M-vo okhorony zdorovia Ukrainy, 2011, 289 p.

2. Nastanova. Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9): ST-N MOZU 42-4.2:2011. Normatyvnyi dokument MOZ Ukrainy. Nastanova. Kyiv, M-vo okhorony zdorovia Ukrainy, 2011, 35 p.

3. Nastanova. Likarski zasoby. Farmatsevtichna systema yakosti (ICH Q10): ST-N MOZU 42-4.3:2011. Normatyvnyi dokument MOZ Ukrainy. Nastanova. Kyiv, M-vo okhorony zdorovia Ukrainy, 2011, 30 p.

4. Zakon Ukrainy 3998-VI. Pro vnesennia zmin do statii 9 Zakonu Ukrainy «Pro likarski zasoby», Vidomosti Verchovnoi Rady Ukrainy, 2012, No. 23. pp.239.

5. Popov A.Yu. Validaciya processov. Novy`j podxod FDA, Chisty`e pomeshheniya i texnologicheskie sredi`, 2009, No. 1, pp. 32-36.

6. RAT vplotnuyu podstupayet k farme, Farmaceuticheskaya otrasl`, 2010, No 1, pp. 58-59.

7. Ral`f Lyut. Sovremenny`e modul`ny`e ustanovki sokrashhayut ploshhadi proizvodstva, Farmaceuticheskie texnologii i upakovka, 2007, No 5, pp. 16-18

8. Chak Ry`d. «Innovacii v oblasti asepticheckoj texnologii vy`duva-napolneniya-zapajki» from company Rieckermann Services Ltd - <http://www.riekermann.ru/rus/products/pharmaceutical-industry/aseptic-filling-3-in-1/-bfs/2012-05-25-06-12-13>

9. RABS – al`ternativa klassicheskoy zashhite proizvodstvennoj zony` oborudovaniya i izolyatoru, Farmaceuticheskaya otrasl`, 2011, No 5, pp. 81-88.

10. Kirpichnikov A.A. Gotovy`e resheniya professionalov Robert Bosch GmbH - ot chertezha do ustanovki «pod klyuch», Farmaceuticheskie texnologii i upakovka, 2010, No. 1, pp. 96-99.

Рецензія/Peer review : 17.3.2013 р.

Надрукована/Printed :21.4.2013 р.

Рецензент: д.т.н., проф. кафедри ЕМС,

Київський національний університет технологій та дизайну І.В. Петко