

**Курс**

**Производство  
ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
форм**

**CO03-XR-A-SK02**

**21 - 22 марта 2005 г.**

**Москва**



Company G.M.Project s.r.o. is registred by  
EUROPEAN COMMISSION, External Economic Relations, Central Consultancy Register  
PHARE/TACIS, 32, rue FRANKLIN, 1040 BRUSSELS, BELGIUM, Reg.No.CZE - 19216

---

# 1. Содержание

2. Программа курса .....	2
3. Лекторы .....	3
I. QA на производстве твердых лекарственных форм .....	4
II. Нестерильное производство .....	15
III. Помещения и оборудование для производства лекарственных средств .....	27
IV. Подготовка исходного сырья .....	41
V. Приготовление порошковых смесей .....	55
VI. Таблетирование .....	71
VII. Нанесение покрытия на таблетки .....	81
VIII. Упаковка и маркировка лекарственных средств .....	92

---

## 2. Программа курса

---

### Производство твердых лекарственных форм

#### 21. 03. 2005

10:00	<i>Введение</i>	
<b>10:15</b>	<b>QA на производстве твердых лекарственных форм</b>	(QA11)
<b>11:15</b>	<b>Нестерильное производство</b>	(GMP47)
13:00	<i>Обед</i>	
<b>14:00</b>	<b>Помещения и оборудование для производства лекарственных средств</b>	(GMP53)
15:30	<i>Перерыв (кофе, чай)</i>	
<b>16:00</b>	<b>Подготовка исходного сырья</b>	(GMP22)
17:30	<i>Окончание первого дня курса</i>	

#### 22. 03. 2005

<b>10:00</b>	<b>Приготовление порошковых смесей</b>	(VAL03)
<b>11:30</b>	<b>Таблетирование</b>	(GMP18)
13:00	<i>Обед</i>	
<b>14:00</b>	<b>Нанесение покрытия на таблетки</b>	(GMP61)
15:30	<i>Перерыв (кофе, чай)</i>	
<b>16:00</b>	<b>Упаковка и маркировка лекарственных средств</b>	(GMP36)
17:30	<i>Окончание второго дня курса</i>	

---

## 3. Лекторы

---

### Д-р Карел Бенеш

Со дня основания фирмы „G.M.Project” сотрудничал с ней как независимый консультант, начиная с 1997 года стал сотрудником фирмы. Закончил университет имени Масарика в городе Брно по специальности физическая химия. После сдачи устных экзаменов по специальности электрохимия получил академическое звание доктора естественных наук, свидетельствующее о получении высшего университетского образования. По окончании учебы два года работал на должности технолога в пищевой промышленности, затем как аналитик в фармацевтической фирме. Позже стал членом расширенного руководства фирмы, отвечающим за контроль и управление качеством.

В ходе работы в фармацевтической фирме в течение последних лет участвовал в создании системы GMP. Знания и опыт приобрел с одной стороны прохождением специализированного обучения на курсах в Великобритании (двухлетний цикл обучения для „Уполномоченных лиц”), с другой стороны – под руководством консультантов фирмы „David Begg Associates” и „Boston Consulting Group”.

Работает как консультант и обучающий в области обеспечения качества, создания системы GMP и обучения персонала фармацевтических фирм.

### Д-р Зденек Павелек, к.т.н.

Один из соучредителей фирмы „G.M.Project”. Закончил факультет естественных наук университета им. Палацкого в городе Оломоуц по специальности химия. По окончании учебы начал работать в отделе разработок и развития фармацевтического предприятия „Galena”. К его задачам относился вопрос стабильности лекарственных средств, валидация аналитических методов и производства, а также компьютерная обработка информации. В 1991 году с успехом закончил аспирантуру на кафедре физической химии университета им. Масарика в городе Брно.

В 1992 году вместе со своими сотрудниками на предприятии „Galena” начал создавать систему гарантии качества, принимал участие в создании системы GMP. Фундаментальные знания получил путем обучения на курсах тренинга для „Уполномоченных лиц” в фирме „David Begg Associates” в Великобритании. Практический опыт из области введения системы качества углублял в ходе консультаций с консультантами фирмы „David Begg Associates”.

В фирме „G.M.Project” работает как консультант и обучающий в области введения систем качества и обучения персонала. В области валидации, которую проводит фирма „G.M.Project” занимается в первую очередь валидацией процесса.

# I. QA на производстве твердых лекарственных форм

---

## Введение

К твердым лекарственным формам наиболее часто относят таблетки (с пленочным покрытием и без покрытия), капсулы (твердые или мягкие) и порошки (простые или комплексные смеси). Твердые лекарственные формы (главным образом таблетки) – наиболее распространенные формы лекарственных средств, что связано с рядом преимуществ последних:

- приемлемость и простота в применении для пациента
- простота транспортировки и хранения
- достаточная стабильность по отношению к теплу, свету, влаге
- физическая устойчивость
- относительно высокая устойчивость к контаминации микроорганизмами
- способность содержать большинство лекарственных веществ
- простота упаковки в разные емкости
- простота идентификации

Исходя из перечисленных преимуществ следует отметить, что твердые лекарственные формы составляют основную часть объема фармацевтического производства. Несмотря на то, что в большинстве случаев речь идет о нестерильной продукции, ей необходимо уделять значительное внимание с точки зрения надлежащей производственной практики и обеспечения качества (QA).

## Помещения, оборудование и среда

Производство твердых лекарственных форм включает перенос порошковых материалов в упакованную лекарственную форму в четко ограниченных шагах технологического процесса. Однако, в связи с тем, что перерабатываются в большинстве случаев порошковые материалы, могут возникнуть проблемы, связанные с контролем порошковых частиц и потенциальной перекрестной контаминацией.

Поэтому необходимо тщательно взвешивать проектирование помещений, выбор надлежащего вентиляционного оборудования, контрольных приборов, их установку и техническое обслуживание.

### Помещения

Идеальными представляются производственные помещения, специально спроектированные в соответствии с назначением. Следует уделять особое внимание конструкционным материалам (возможность очистки, дезинфекции). Планировочное решение должно обеспечивать логический поток материалов, продукции и персонала таким образом, чтобы минимизировать расстояния и перекрестную контаминацию. Обычно на практике это выполняется по методу "Что произойдет, если ...". Например:

Что произойдет, если появится необходимость переработать серию?

Что произойдет в случае необходимости новых складских помещений?

Компоновка производственных помещений должна обеспечить наличие отделенных комнат, шлюзов, перепады давления и какую-то систему, предотвращающую перекрестную контаминацию. Цеха по производству твердых лекарственных форм часто занимают два этажа, что создает возможность гравитационного движения порошков и гранулята с верхнего этажа на таблетпресса и машины наполнения. Отдельные помещения создаются для сильнодействующих продуктов (например, пенициллины, стероиды, цитостатики).

### Оборудование

Оборудование должно соответствовать требованиям надлежащей производственной практики за счет обеспечения наличия следующих факторов:

- надежность
- простота очистки
- воспроизводимость процесса
- достаточная производительность

Для того, чтобы оценить, выдерживает ли оборудование поставленные критерии, необходимо сотрудничество группы специалистов производственного подразделения, QA, технической поддержки (проектанты, ремонтный участок) и отдела развития. Перечисленные специалисты дадут оценку:

- функциям оборудования в связи с его назначением
- предусмотренным материалам и конструкции
- производительности
- размещению и требованиям по установке
- специальным требованиям процесса или продуктов
- простоте очистки
- периоду замен, ремонта

- требованиям по техобслуживанию, сервисному обслуживанию
- руководству по обучению обслуживающего персонала
- перечню запасных частей, принадлежностей, приспособлений
- обслуживание и контрольные системы
- правила техники безопасности
- приемку, требования по квалификации и валидации

Совершенно необходимой представляется разработка спецификации пользователя, т.е. всех аспектов использования, очистки, контроля и техобслуживания по каждой части оборудования. После закупки оборудования необходимо выполнить (еще до начала использования на производстве) приемку, квалификацию и валидацию. Приемка оборудования техническим персоналом выполняется также и посредством приемки следующей документации:

- чертежи производителя
- монтажные чертежи (фактическое состояние)
- рабочие инструкции
- требования по очистке
- информация по техобслуживанию
- требования к тренингу персонала
- рекомендованный перечень запасных частей

В случае если валидация успешно завершена и оборудование пущено в текущую (рутинную) эксплуатацию, следует поддерживать в наличии следующую документацию:

- все проведенные операции по рутинному техобслуживанию (когда, кто, что)
- любые вмешательства по нерутинному техобслуживанию
- любые проведенные исправления
- все модификации оборудования

### *Среда /Вспомогательные системы*

Главный источник контаминации от среды в ходе производства твердой лекарственной формы – это производимая продукция. Современные закрытые процессы позволяют уменьшить данную проблему, но местные источники пыли требуют специального решения. Следует тщательно взвесить, как защитить продукцию от среды и операторов. Там, где требуется наличие контролируемой среды (Т - температура, RH – относительная влажность, и т.п.), следует проводить мониторинг таких параметров и сформировать сигналы тревоги

на случай выхода значения параметров за рамки допустимых пределов.

Интересный вопрос касается аргументов в пользу использования рециркулированного или свежего воздуха? Этот вопрос непосредственно связан с задействованной технологией (возможность пылеобразования) и стоимостью системы воздухоподготовки. В случае если оборудование открыто, использование рециркуляции воздуха связано с высоким риском перекрестной контаминации. Если же при производстве используются закрытые системы, то можно задействовать рециркуляцию воздуха при наличии достаточного контроля и соответствующих фильтров. Воздух, который отсасывается из возможных источников частиц пыли и центральной системы вакуума, не должен циркулировать. Главные факторы, которые следует принять во внимание:

- скорости и направления потока воздуха
- объем воздуха и кратность воздухообмена
- перепады давления
- перерабатываемые материалы (микрочастицы, кристаллы и т.п.)
- тип и форма вытяжных вентиляторов
- размещение вытяжных вентиляторов с учетом источников пыли
- применение местных пылесосов или центральная система
- защита источника пыли с помощью механизации или закрытой системой
- отключение вентиляции (на ночь)
- температура, относительная влажность (около 40%)
- свет, шум
- использование одежды операторов и системы переодевания

Все вспомогательные системы должны быть запроектированы и смонтированы таким образом, чтобы они соответствовали своему назначению согласно требованиям надлежащей производственной практики. Поэтому рекомендуется заранее взвесить следующие системы и их возможные сбои:

- электропитание и электропроводка
- типы используемой воды
- сжатый воздух, другие газы
- вакуум
- пар (для технологического процесса, для целей очистки)
- канализация

Все трубопроводные системы должны быть маркированы, причем маркировка должна указывать содержимое, направление, а также предоставлять информацию о том, находится ли трубопровод под давлением. Чертежи по всем вспомогательным системам должны быть в наличии в актуальном состоянии.

### Стандарты для твердых лекарственных форм

Требования по качеству и надлежащей производственной практике в первую очередь касаются параметров твердой лекарственной формы по спецификации:

- общие фармакопейные требования  
(однородность диаметра и веса, дезинтеграция)
- особые фармакопейные требования  
(содержание лекарственного /действующего/ вещества, однородность содержания, растворимость)
- технологические требования  
(твердость, высота, распадаемость, идентификация)

Для последовательного решения проблематики процессов и качества необходимо разбить технологический процесс на отдельные шаги (например, отдельные операции) и определить:

- где формируется каждый параметр качества
- где на каждый параметр качества могут действовать различные факторы
- каким образом можно контролировать параметр качества
- каким образом можно использовать параметр качества использовать для управления процессом

Только логическая, неформальная и комплексная разбивка технологического процесса на отдельные шаги с полным анализом параметров качества и оценкой рисков процесса может содействовать обеспечению качества - QA.

### Развеска

Процесс развески сырьевых материалов до начала производства твердой лекарственной формы следует считать интегральной частью технологического процесса производства. Централизованные развесочные с хорошо поставленным контролем представляют эффективное решение для производства большого количества наименований твердых лекарственных форм. Развесочная требует тщательно разработанного проекта, продуманной организации и размещения. Следует предусмотреть и место для хранения вспомогательных веществ, контейнеров и т.п. Некоторые сырьевые материалы требуют специальных условий хранения.

Отдельные развесочные необходимо в рамках центральной развесочной физически отделить. Следует тщательно разработать проект системы пылеотсоса и вентиляции. Максимальное ударение необходимо сделать на дисциплину персонала и используемые инструкции, которые должны быть написаны ясным и понятным языком.

Принципиальный признак развесочных – правильность развески. Предотвращение пылеобразования играет важную роль там, где материалы вручную переносятся из одного контейнера в другой. Всегда необходимо помнить о том, что идет манипулирование с лекарственными /действующими/ веществами в неразбавленной форме, что требует необходимости предотвращения перекрестной контаминации.

### **Смешивание/грануляция и наполнение/прессование**

Процесс грануляции и таблетирования был выбран в качестве примера для демонстрации требований надлежащей производственной практики и QA. Соображения по помещениям /комнатам/ для операций грануляции и таблетирования связаны с объемом производства. В первую очередь речь пойдет о габаритных размерах, компоновке, пылеотсосе и контроле наличия пыли. При определенных обстоятельствах допускается вынесение в отдельные помещения крупнообъемных продуктов (либо группы продуктов), где эффект перекрестной контаминации будет клинически незначительным. Наиболее часто, однако, производитель сталкивается с проблемой производства большого количества наименований продукции в одном цехе. Здесь можно в первую очередь использовать закрытые системы, вытяжку пыли и вентиляцию помещений. При определенных условиях допускается рециркуляция воздуха.

В цехах с производством разных наименований продукции требования надлежащей производственной практики могут привести к необходимости последовательного отделения отдельных технологических шагов с самостоятельной вытяжкой и контролем наличия пыли. Очень часто для решения проблем с перекрестной контаминацией и упрощения процесса управления используется производство по кампаниям. Это приводит также к экономии времени и необходимости в очистке.

В комнате, где проводится прессование таблеток, допускается при определенных условиях работать в открытом пространстве, но это требует наличие пылесоса и закрытого оборудования. Размеры помещений должны обеспечивать возможность поместить в них всю серию продукции.

**Окончательная обработка** К окончательной обработке твердых лекарственных форм относится в первую очередь нанесение пленочного покрытия, нанесение печати и полировка таблеток, укупорка и нанесение покрытия на твердые капсулы и т.п.. Условия влияния среды

следует тщательно взвесить в первую очередь для процесса нанесения покрытия на таблетки и их полировки, а также для удаления пыли и полировки капсул. Значение перечисленных операций заключается как в обеспечении правильных характеристик готовой продукции (полировка, приобретение блеска), но также и в удалении пыли (возможной контаминации) с продукта.

“Перевязка” капсул скотчем улучшает как их герметичность, так и может быть использована для идентификации капсул по цвету ленты. В случае необходимости и на капсулы может наноситься пленочное покрытие для повышения их стабильности.

## Пробоотбор

Назначение пробоотбора (и тестирования) – предоставление репрезентативного мониторинга и контроля качества продукции. Пробоотбор полезен только в том случае, если количество и состав всех взятых проб репрезентативны. В противном случае и самый лучший аналитический метод не может улучшить искаженный результат, вызванный несоответствующим отбором проб. Помните, что *„результаты и их интерпретация настолько надежны, насколько надежны отобранные пробы“*.

Критический фактор отбора проб – выбор правильной частоты, порядка пробоотбора, точки пробоотбора, числа и объема проб. Отбор проб должны выполнять только обученные операторы. В ходе отбора проб необходимо иметь в виду защиту продукции и пробы от контаминации.

## Межоперационный (IPС) и окончательный контроль

Тестирование полупродуктов и нерасфасованной готовой продукции относится к требованиям надлежащей производственной практики, но его объем и частота должны быть установлены в ходе валидации.

IPС предоставляет ценную информацию в ходе процесса. Если результаты такого контроля релевантны, а контроль проводится в соответствующих интервалах, то он может служить в качестве мониторинга критических свойств продукта, что можно использовать для влияния на качество продукции посредством результатов межоперационного контроля. IPС на производстве твердых лекарственных форм включает:

- физические тесты гранулятов и порошков
  - визуальный контроль
  - анализ размеров частиц
  - объемная плотность, прессуемость
  - потеря от сушки
- колебания веса (после наполнения, прессования)

- распадаемость, твердость таблеток
- тест растворения
- визуальный контроль продукции

Мощным инструментом оценки качества продукции, главным образом для твердых лекарственных форм, является статистическое управление процессом (SPC, statistical process control). Этот инструмент на сегодняшний день непосредственно встроен как компонент системы управления технологического оборудования на производстве твердых лекарственных форм (например, при контроле колебаний размеров и веса). Очевидно, что использование таких средств предоставляет мощный инструмент отделу QA. Часто отпадает необходимость в приобретении сложных систем управления, так как SPC может выполняться в простой графической форме, которую в состоянии освоить среднестатистические операторы, прошедшие соответствующее обучение.

Окончательные испытания проводятся на пробе небольшого, часто статистически незначительного, объема по отношению к объему выпущенной серии продукции. Несмотря на то, что в рамках надлежащей производственной практики можно поставить требование проводить пробоотбор в начале, середине (вернее, при любом прерывании) и в конце процесса, такие пробы вряд ли можно считать репрезентативным образцом, поэтому и надежность результатов остается под вопросом. Исходя из такой позиции, на сегодняшний день в GMP прослеживается четкая тенденция, что только комбинация регулярной валидации, четкого соблюдения методов IPC и окончательного тестирования предоставляет достаточную уверенность в том, что готовая продукция соответствует требуемому качеству.

Окончательное тестирование твердых лекарственных форм должно отвечать требованиям фармакопеи (регистрационной документации). Солидные фармацевтические фирмы обычно принимают еще и так называемые внутренние допустимые пределы по отдельным характеристикам продукции, которые обычно строже официальных требований. Значение таких пределов заключается в первую очередь в оказании давления на достижение стандартности процессов и 100% удовлетворения официальным пределам.

## Документация

Правильно составленная производственная документация (т.е., адекватное и логическое описание операций) имеет доминирующее значение для производства и контроля лекарственных средств. Основным критерий в данном случае – наглядность и полная историческая отслеживаемость. При разработке проекта документов следует помнить, что документация должна быть:

- ясной
- краткой
- логически организованной
- эстетически приемлемой

**надлежащая производственная документация =  
надлежащая производственная практика**

## Очистка и уборка

Соблюдение высокого стандарта очистки и уборки – необходимый элемент фармацевтического производства. Поэтому необходимо приведенные операции тщательно планировать и обучать персонал навыкам.

Очистку отдельных частей оборудования следует проводить оперативно (в большинстве случаев между отдельными сериями продукции), в то время, как очистку наружных поверхностей оборудования следует проводить регулярно в соответствующих интервалах времени. Точно так же следует выполнять и очистку окружающей среды, т.е., на регулярной временной основе.

Очистка поверхностей оборудования, которые находятся в прямом или опосредствованном контакте с продуктами, имеет критическое значение с точки зрения качества выпускаемой продукции. Именно с такой точки зрения на сегодняшний день требуется проверка таких процессов с помощью валидации. При очистке необходимо принимать во внимание, если речь идет о:

- следующей серии того же продукта
- следующей серии другого продукта
- продукте, содержащем сильно действующее или sensibilizing вещество

Все типы очистки и уборки должны быть логически описаны (например, в СОП). По каждой проведенной процедуре очистки или уборки должен быть составлен протокол, в котором приводится:

- кто проводил очистку и кто его контролировал
- когда была очистка проведена
- что проходило очистку
- каким способом проводилась очистка

После проведенной очистки (уборки) оборудование или помещения следует надлежащим порядком маркировать (необходимо для безопасности продукта).

К системе очистки производственных помещений относится и проблематика отходов. Сбор отходов следует проводить регулярно и таким образом, чтобы не нанести ущерб

окружающей сред. Естественно, что порядок проведения сбора отходов должен быть описан.

### **Риски контаминации**

Предотвращение контаминации продукции – одна из важнейших проблем производства твердых лекарственных форм. К потенциальным источникам перекрестной контаминации относятся:

- остатки с загрязненного оборудования
- частицы в воздухе
- одежда операторов
- действия операторов (халатное обращение материалами)
- плохая очистка
- несоответствующие методы пробоотбора

Для оценки возможной перекрестной контаминации следует во всех случаях принимать во внимание:

- типы продуктов (сильнодействующие, средне- и слабодействующие)
- клинический риск контаминации
- аналитические методы обнаружения
- планы производства и очистки
- введение схем перекрестной контаминации

Существует, кроме того, целый ряд внешних источников контаминации. К наиболее значимым относятся:

- упаковочный материал
- упаковка сырьевых материалов
- смазочные средства для оборудования
- вода для процесса
- палеты и т.п.

Также и оборудование как таковое становится в ходе процесса просеивания, смешивания, таблетирования и т.п., источником контаминации металлами в связи с износом поверхностей оборудования.

Оценку возможных источников внешней контаминации следует проводить не только при проектировании цехов по производству твердых лекарственных форм, но также и в ходе программы регулярного мониторинга производства.

### **Выдача разрешения на реализацию серии уполномоченным лицом - QR**

Необходимо наличие формальной системы для контроля и оценки производственной документации по серии и всех вспомогательных данных, в том числе по мониторингу среды,

результатов анализов, ИРС, отклонениям или аномалиям. Несмотря на то, что компетенции по проведению отдельных операций, могут предоставляться ряду обученных сотрудников, **ответственность** за выдачу разрешения на реализацию каждой отдельной серии продукции **несет только уполномоченное лицо (QP)**. По этой причине рекомендуется, чтобы QP было непосредственно задействовано в:

- проведении внутренних аудитов и оценке их результатов
- расследовании внутренних и внешних рекламаций
- системе отзыва продукции с рынка
- программе составления таблиц стабильности серий продукции из текущего производства

Описанные выше виды деятельности создают непосредственную обратную связь не только для QP, но и для системы качества в целом.

## Заключение

Не раз и при разных обстоятельствах говорилось, что надлежащая производственная практика – составная часть системы обеспечения качества, в которой играет незаменимую роль. Однако на фармацевтическом производстве нельзя не упомянуть и фармацевтическую инженерию, которая в течение последних десятилетий далеко вперед продвинула технический уровень производства. Этот фактор проявляется в первую очередь в улучшении технологии, автоматизации и экстенсивном использовании вычислительной техники для управления технологическими процессами и контроля производства. Поэтому на сегодняшний день поддержка фармацевтической инженерии становится неотъемлемой частью системы обеспечения качества.

## II. Нестерильное производство

---

Организация ISPE в феврале 1998 года опубликовала свое, второе по очередности, указание, Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 2, Oral Solid Dosage Forms, которое рассматривает технические последствия приложения современных требований GMP к производству твердых лекарственных форм (ТЛФ) для внутреннего (пер о з) приема. Указание предназначено для проектирования, конструкции, сдачи-приемки и валидации новых производственных единиц по выпуску ТЛФ для внутреннего приема (т.е., в первую очередь, таблетки, капсулы, порошки, клинические образцы).

### Содержание указания ISPE по производству ТЛФ для внутреннего приема

1. Введение
2. Концепция и философия государственного надзора
3. Соображения по продукции и процессу
4. Архитектурно-строительное решение
5. Системы процесса, поддержки и вспомогательные системы
6. Установка приточно-вытяжной вентиляции и кондиционирования - HVAC
7. Электроустановка
8. КИП, системы управления
9. Остальные соображения
10. Сдача – приемка и аттестация
11. Терминология
12. Приложение

#### 1. Введение

К ключевым элементам настоящего указания относятся:

- правильно разработанный проект производственной единицы и процедур, соответствующих требованиям GMP
- последствия, вызванные не соответствующей GMP технологией
- риск контаминации и его оценка производителем
- параметры, предусмотренные проектом, против возможностей процесса
- надлежащая инженерная практика (GEP)
- расширенная документация

#### 2. Концепция и философия государственного надзора

Большинство производств ТЛФ использует похожие технологические операции и оборудование. Много производственных единиц запроектировано как мультипроизводство продуктов с ускоренным обменом

материалов и чередованием наименований продукции. Поэтому требования по защите от порошковой контаминации (контаминации частицами) в данном случае имеют больший вес, чем требования по микробному заражению (особенно это касается сильно действующих или токсичных лекарственных веществ).

При разработке проекта, исходящего из базовой концепции производства ТЛФ, следует принимать во внимание по меньшей мере следующие аспекты:

- критический параметр, критическая операция
- уровень защиты продукта
- факторы защиты продукта
- требования по валидации
- условия, предусмотренные проектом, против масштаба операций

*Критический параметр* - это параметр процесса, который влияет на качество, эффективность или стабильность продукта. Производителям следует определять критические параметры на основании совершенного знания процесса и критических операций.

Критические приборы и системы, которые измеряют либо контролируют критические параметры, должны быть калиброваны. Для таких параметров требуется наличие документации высшего уровня, IQ и OQ.

В случае если критические операции выполняются вручную, требуется обеспечить достаточный тренинг персонала. Проведение тренинга следует подтверждать в документах и проверять его результаты.

Критическая операция выполняется на критической единице оборудования. Каждая критическая единица оборудования или система подлежит валидации.

ISPE вводит принцип анализа критических параметров и критических шагов как главную платформу для формирования масштаба будущей валидации. Такой метод в принципе дает возможность четко определиться в отношении того, какие единицы оборудования или системы следует валидировать.

Для простоты предлагается следующий подход к определению критичности операции. Операция считается критической, если:

- это необратимый технологический шаг, в ходе которого формируются атрибуты качества продукта, принципиальный параметр продукта, который впоследствии уже нельзя изменить
- в ходе нее из продукта удаляются загрязнения или контаминация с целью добиться параметров, предусмотренных спецификацией

- ❑ в ходе нее возможна контаминация продукта в связи с воздействием окружающей среды или другим путем

На практике это означает, что производитель должен выполнить анализ всего технологического процесса на начальной стадии любого проекта либо подготовки к валидации и четко определить:

- ❑ критические шаги
- ❑ критические параметры
- ❑ критерии приемлемости по критическим параметрам
- ❑ критические единицы оборудования и приборы

Такой подход гарантирует, в свою очередь, четкий подход к валидации, поскольку опирается на совершенное знание процесса и его критических шагов, которые играют решающую роль в обеспечении качества продукции и соблюдении правил GMP.

Все остальные параметры адекватно отражены в рутинной документации и документации по сдаче – приемке (GEP).

### *Уровень защиты продукта*

Уровень защиты продукта – это главный инструмент для определения условий GMP. Для определения уровня защиты в указании приведены следующие правила:

- риск контаминации продукта следует свести до приемлемого уровня за счет подходящего метода профилактики
- каждому помещению следует дать оценку с точки зрения его функциональности, которая может меняться во времени и в зависимости от продуктов
- требование по защите продукта может ослабляться, если производственные операции приближаются к готовой лекарственной форме
- степень риска контаминации зависит от длительности воздействия среды, порядка чередования продуктов и смешивания материалов
- для защиты продуктов ТЛФ различают три уровня защиты:
  - **уровень I - общий**
    - помещение, в котором предусмотрена обычная уборка и техобслуживание
  - **уровень II - защищаемый**
    - помещение, в котором используются специальные шаги для защиты от контаминации продукта и материалов, подверженных воздействию среды, (техническое решение, процедуры)
  - **уровень III - контролируемый**
    - помещение, в котором специфические условия среды для защиты продукта и материалов от

контаминации заданы, контролируются и проходят мониторинг

*Факторы защиты продукта* Определение соответствующего уровня защиты для каждой производственной единицы требует рассмотрения следующих факторов:

- характеристики продукта
- требования процесса
- степени экспозиции продукта
  - закрытый процесс:** ни продукт, ни материал не подвергаются воздействию среды; риск контаминации минимальный
  - открытый процесс:** продукт или материал подвергаются воздействию среды и могут быть контаминированы либо сами контаминируют среду
  - временное воздействие среды:** продукт или материал подвергаются воздействию среды только краткосрочно в ходе процесса
- гибкость производственной единицы
  - один продукт:** отсутствие гибкости; может отмечаться только посторонняя контаминация
  - мультипродукты на выделенных установках:** средняя гибкость, контаминация между помещениями
  - мультипродукты на установках универсального назначения:** высокая гибкость; может отмечаться контаминация между процессами, оборудованием либо помещениями; риск контаминации зависит от количества и частоты изменений продуктов и очистки

### 3. Соображения по продукту и процессу

Анализ влияния характеристик продукта и соображения по процессу с учетом общего проектного решения производственной единицы должны стать компонентами всех инженерных разработок.

*Характеристика продукта*

- Токсичность, эффективность, терапевтическое действие
- Физические свойства
- Гигроскопичность
- Очищаемость (растворимость)
- Светочувствительность
- Восприимчивость

*Соображения по процессу*

- Взвешивание/развеска
- Перемешивание (гомогенизация)
- Грануляция
- Сушка
- Измельчение
- Приготовление готовой формы

#### 4. Архитектурно-строительное решение

Исходя из анализа продукта и процесса, а также оценки требуемого уровня защиты продуктов, можно определить основные требования по архитектурно-строительному решению. Т.е., дать оценку основным правилам по:

- потокам продукта и материалов
- движению персонала
- потокам отходов
- защите продукта/персонала
- материалам для окончательной обработки
- функциональным помещениям

#### 5. Системы процесса, поддержки и вспомогательные системы

Системы, которые используются на производстве ТЛФ, можно характеризовать как системы процесса, поддержки или вспомогательные системы. Производитель должен привести их список и определить категорию.

**Системы процесса** – это системы, которые находятся

- в контакте с продуктом
- в контакте с материалами, которые, в свою очередь, будут в контакте с продуктом

Вода и пар для процесса включаются в категорию систем процесса.

Они считаются критическими; их следует запроектировать, исполнить и сдать в эксплуатацию таким образом, чтобы использованные материалы отвечали спецификациям и предотвращали возможную контаминацию.

**Системы поддержки процесса** – это системы, которые непосредственно поддерживают операции процесса, но не вступают в контакт с продуктом либо материалами, которые находятся в контакте с продуктом.

К системам поддержки процесса можно отнести системы подогрева/охлаждения, вакуум, СИР и питьевой воды для мойки оборудования.

Они считаются некритическими, но, тем не менее, следует взвесить их влияние на производственный процесс (например, сенсоры и сигналы тревоги по давлению в ходе процесса таблетирования). Их проектирование и конструкция должны соответствовать GEP и стандартам.

**Вспомогательные системы** – это системы, которые не вступают в контакт с продуктом или материалами, находящимися в контакте с продуктом.

Обычно речь идет о системах производства или зданиях, которые не предназначены для производства ТЛФ (вытяжки, пар и охлаждающая вода для HVAC, сжатый воздух, система питьевой воды, отходы).

Системы некритическими. Их проектирование и конструкция должны соответствовать GEP и стандартам.

Системы в рамках производственной единицы могут быть отнесены к нескольким категориям. Если, например, сжатый воздух используется для оборудования, то это вспомогательная система. Если же он используется для процесса таблетирования, где влияет на давление при прессовании на установке, то речь идет о системе поддержки процесса. Если же сжатый воздух используется для сушки продукта на поверхности оборудования, то речь идет о системе процесса.

## 6. HVAC

Для правильного определения процесса и проектирования HVAC (Heating, Ventilation, Air Conditioning – подогрев, вентиляция, кондиционирование воздуха) следует определить следующие аспекты:

- критические параметры комнаты, которые влияют на продукт или материалы, и критерии приемлемости (спецификация параметров)
- процессы, генерирующие частицы (запыленность) либо подвергающие продукт воздействию экстремальных критических параметров комнаты (Т - температура, RH – относительная влажность)
- процессы или операции, которые по следующим причинам не зависят от параметров комнаты:
  - продукт или материал изолирован (укупорка, бункер-накопитель)
  - операция продолжается короткое время (транспортировка)
  - степень экспозиции не оказывает негативного влияния на продукт или материал
- потенциальные источники контаминации в комнате:
  - воздух, поступающий из тамбура
  - единицы оборудования, на которых проходит процесс, и остальное производственное оборудование, технологические операции
  - конструкционные материалы комнаты
  - трапы
  - ошибочная система HVAC с обратным потоком (эффект вытяжной трубы)
  - компоненты HVAC
  - персонал
  - инфильтрация из других помещений
  - душирующие головки SIP
  - много продуктов или материалов в производственной единице, особенно сильно действующих или токсичных
- недостатки оборудования

- механические дефекты вентиляторов (ремни)
- неисправности всех вентиляторов, вызванные прекращением подачи электроэнергии
- внутренняя блокировка функций
- особая последовательность операций
- дефекты системы безопасности комнаты/зоны
- действия по устранению дефектов

## 7. Электропроводка

В данном разделе описаны общие принципы решения электроустановки в связи с производством. Принято считать, что большая часть электрических систем не относится к критическим, так что к ним предъявляются обычные требования GEP.

Очищаемость электрооборудования, осветительных приборов и устройств - проблема GMP. Поэтому необходимо уделять внимание конструкционному решению внутренних распределителей и проводки с учетом возможности очистки.

Перепад давления в комнате и его влияние на риск контаминации может быть также связан с несоответствующим решением сквозного прохода электропроводки. В этой связи совершенно необходимо уделять внимание решению сквозных распределителей и распределительных шкафов таким образом, чтобы последние не стали проблемными местами с точки зрения герметичности комнаты.

В указании также обращается внимание на привязку электроустановки к национальному стандарту по безопасности электроустановки и электрооборудования.

Кроме приведенного в указании, следует обратить внимание на связь электроустановки с определением среды в помещениях и комнатах в соответствии с действующими стандартами. Определение среды уже в ходе производства ТЛФ зависит от опасности появления взрывных смесей порошков с парами растворителей. В моечных электроустановка решена с помощью специальной защиты для влажной или мокрой среды.

В указании сведены основные требования по следующим электрическим системам:

- силовоточные (силовое питание)
- освещение и аварийное освещение
- заземление (обычная защита от токов короткого замыкания)
- телефоны, радиовызов, радио-сигнализация
- электрораспределители

Решение о необходимости наличия резервного источника электроэнергии для процесса и системы управления оставляется за пользователем. Такое решение должно исходить из анализа конкретного процесса.

Обычно не предполагается, что производство ТЛФ будет

относиться к критическому с точки зрения необходимости обеспечения резервного источника электрической энергии. Системы управления в таком случае резервированы с помощью небольших локальных запасных источников, которые обычно формируются для сохранения информации в системе управления, а не для ее полного функционирования.

Кроме требований, приведенных в указании, следует привести также следующие атрибуты, которые относятся к необходимым на производстве ТЛФ с точки зрения практики:

- единое время (для ориентировки персонала, которому правила запрещают носить часы в технологических комнатах)
- защитные системы авторизованного входа персонала
- электропожарная сигнализация
- распределенные системы управления и электронной связи
- блокировка дверей в шлюзах

## 8. КИП, системы управления

При проектировании таких систем следует придерживаться следующих принципов:

- приборы и системы контроля считаются критическими и подлежат валидации, если:
  - вступают в непосредственный контакт с лекарственным средством
  - либо используются для измерения, мониторинга, контроля или записи критического параметра
- все приборы и системы контроля следует проектировать, устанавливать, калибровать и обеспечивать техническим обслуживанием в соответствии с GEP. Все критические приборы и системы контроля требуют наличия процедуры изменения и расширенной документации
- в зависимости от степени защиты продукта следует разработать проект решения с учетом степени риска операции, возможности очистки, контаминации и т.п.
- системы контроля должны быть решены с учетом трех следующих областей:
  - программное обеспечение - software (SW)
  - аппаратные средства для контроля - hardware (HW)
  - интерфейс для оператора (визуализация, запись, показания по измерениям)
  - калибровка
  - методы установки

Для полноты хотим обратить ваше внимание на то, что требуется проведение валидации всех систем управления, которые обеспечивают критические операции, данные из мониторинга, либо записывают информацию о процессе, необходимую для протокола производства серии. Обычно методика и последовательность шагов валидации должны соответствовать GAMP 4.

**9. Остальные соображения** В этом разделе рассмотрены требования, выходящие за рамки интересов FDA, но, тем не менее, связанных с GMP. Сюда относятся области, которые следует учитывать в рамках производства ТЛФ:

- взрывоопасность (измельчение, сбор порошков и сушка в псевдооживленном слое)
- машины и защитное оборудование
- воздействие опасных материалов на персонал
- проблематика шума на рабочем месте
- окружающая и рабочая среда

#### **10. Сдача-приемка и аттестация**

Сдача – приемка (Commissioning) – это фаза проекта (инвестиции), которая включает:

- механическую комплектацию
- IQ
- OQ
- пуск в эксплуатацию
- наработочную фазу

Весь процесс сдачи-приемки включает также систематическое тестирование и составление документации по системе с оборудованием с приоритетом по валидации.

То есть, речь идет не о проблеме коммерческого характера сдачи-приемки от поставщиков, но о последовательной и систематической работе, ведущей к обязательной дисциплине при решении проекта. Принципы GEP заставляют принимающих участие в проекте технических специалистов соблюдать подобные правила при реализации проекта, как те, соблюдение которых предусмотрено на фармацевтическом производстве. Этот, как будто, само собой разумеющийся факт, обычно не всегда соблюдается, что часто приводит к необратимым дефектам проекта, которые, увы, обнаруживаются лишь в ходе валидационных тестов.

#### *Надлежащая инженерная практика (GEP)*

GEP (Good Engineering Practice – надлежащая инженерная практика) – это система правил для технико-инженерных работников, принимающих участие в разработке на всех стадиях проекта, которые определяют принципы, необходимые для достижения уровня документации и всех работ по проекту в

соответствии с требованиями правил по государственному надзору за производством лекарственных средств.

Это система обеспечения качества для управления и координации инженерных работ по проекту в целом.

GER рекомендует наличие документации для всех систем и оборудования по меньшей мере такого уровня, который докажет, что операции выполняются в соответствии с проектными критериями или, по меньшей мере, в рамках критериев приемлемости операций.

GER требует, чтобы требования по документации были хорошо запланированы, были понятными и доступными для всех, кто может затребовать информацию по сдаче-приемке и валидации. Достоверность документации должна быть обеспечена путем утверждения документации.

По проекту ГЛФ требуется наличие следующих типовых документов:

- проектное задание (Design Intent)
- базовый проект (Basic Design)
- схема технологического процесса (Process Flow Diagrams - PFDrs)
- схема трубопроводов и контрольных систем (Piping&Instrumenttation Diagrams (P&IDrs)
- проектные спецификации (на машины, оборудование, системы, помещения)
- рабочие чертежи
- документация поставщика
- документация по сдаче-приемке и тестированию

*Сдача-приемка (Commissioning)* Собственно сдача-приемка должна включать по меньшей мере следующие две главные области:

- **оценка рисков** - интегральная часть сдачи-приемки и аттестации. Она зависит от характера процесса, окружающей среды и конечного способа применения продукта. Решение о сдаче-приемке должно быть выполнено с учетом требований к уровню сдачи-приемки и аттестации.
- **рекомендованные требования к сдаче-приемке** – определяют необходимый масштаб всех работ для успешного осуществления процедуры сдачи-приемки в целом. Имеются в виду все необходимые меры, потребности, материалы, сервисное обслуживание, обучение персонала и тому подобное.

### *Валидация*

Валидация – это процесс, который документирует доказательство достижения разумной уверенности в том, что процесс, методы, оборудование или система, делают то, для чего были задуманы.

Валидация оборудования начинается на этапе разработки проекта и продолжается установкой и проверкой функционирования оборудования в соответствии со специфическими протоколами IQ и OQ. Точно также требуется наличие письменных процедур для собственно операций, обслуживания и очистки.

Обычно принято считать, что для валидации производства ТЛФ всегда используется комплексная модель схемы валидации по следующим шагам:

- валидационный мастер-план - Validation Master Plan
- аттестация проекта - Design Qualification
- аттестация установленного оборудования - Instalation Qualification
- аттестация функционирующего оборудования - Operation Qualification
- аттестация продукта и аттестация в эксплуатации - Product and Process Qualification

Если выполнена валидация производственного оборудования, можно приступить к PQ. На этом этапе валидации проверяется способность процесса последовательно выпускать продукт, который соответствует всем спецификациям. Это включает тестирование продукта на разных шагах процесса в лимитных состояниях параметров по масштабу операции на сравнение с заранее принятыми критериями. Валидация (PQ) вспомогательных систем, таких, как HVAC, сжатый воздух, чистый пар, PC, является составной частью валидации процесса.

#### *Критерии приемлемости*

Критерии приемлемости следует выбирать исходя из требований процесса, продукта и материалов.

#### *Контроль изменений*

Если система, процесс или метод считаются провалированными, то FDA считает такое состояние неизменным.

Контроль изменений предоставляет документальное отражение всех изменений критических систем и требует обеспечения поддержания подконтрольного состояния. Необходимо наличие функциональной формальной системы, которая проводит мониторинг и документально отражает предлагаемые изменения и модификации. Простые изменения не повлияют на работу всей системы, однако, эффект от кумуляции множества изменений в течение длительного времени может оказать на систему неблагоприятное воздействие.

**Заключение**

Описанное выше указание ISPE – это законченный материал, который может послужить в качестве разумного руководства при реализации новой производственной единицы по выпуску ТЛФ или при реконструкции старого производства. При толковании требований GMP разные группы специалистов часто делают самые разные, а иногда и противоречивые, выводы по интерпретации отдельных требований. Поэтому данная общая работа ISPE и FDA – очень полезный практический помощник в первую очередь при решении проблематики защиты продукта от воздействия окружающей среды и методике подхода к валидации.

## III. Помещения и оборудование для производства лекарственных средств

---

### Введение

Помещения и оборудование для производства лекарственных средств – широкое понятие, охватывающее ряд технических областей. В рамках одного раздела не представляется возможным подробно описать все, что входит в это понятие. Тем не менее, необходимо его знать и рассматривать **стандартные элементы**, которые повторяются практически на всех типах фармацевтического производства. Серьезны знания технических требований важно для практики производства и обеспечения качества на каждой фармацевтической фирме.

Бесспорно, в первую очередь важно исходить из положений правил GMP. Под правилами GMP в данном случае понимаем в первую очередь директивы, принятые Европейским Сообществом и связанные с ними Указания по практике доброкачественного производства.

**Рекомендованные процедуры** Во введении к 3-му разделу Рекомендованных операций - „Помещения и оборудование“ приводится следующий основной принцип:

*„Помещения и оборудование должны быть расположены, спроектированы, построены или приспособлены и должны обслуживаться та, чтобы обеспечивать выполнение проводимых операций. Их расположение и конструкция должны минимизировать риск ошибок и позволять проводить эффективную уборку и обслуживание с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи, или, в общем случае, любого вредного влияния на качество продукции.“*

В настоящем разделе рассмотрены следующие основные части:

- здания
- производственные помещения
- складские помещения
- контроль качества (помещения)
- вспомогательные помещения
- оборудование

### Здания

Здания должны располагаться в такой окружающей среде, которая гарантирует минимальный риск контаминации.

Помещения необходимо содержать в тщательной чистоте с учетом поддержания качества продукции. Освещение, температура и влажность должны соответствовать назначению помещения – производство или хранение.

Помещения должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы обеспечить максимальную защиту от

проникновения насекомых или животных. Одновременно должны быть приняты все необходимые меры против попадания в помещение посторонних лиц. Производственные, складские помещения и зоны контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода.

Так описаны требования в Рекомендованных процедурах в соответствии с европейскими правилами. Для практического решения и проектирования надлежащего объекта этого, однако, чрезвычайно мало. Мы можем порекомендовать следующий практический способ решения проблематики зданий и помещений для фармацевтического производства.

### *Практические рекомендации*

Каждое здание для фармацевтического производства должно во всех случаях состоять по крайней мере из двух основных частей:

- собственно производственная зона
- зона технической поддержки

Для современных фармацевтических объектов характерно, что техническая зона по масштабности практически не отличается от собственно производственной зоны.

Спецификацию производственных помещений должен выполнить высоко опытный технолог в сотрудничестве с техническими специалистами. При проектировании необходимо действовать так, чтобы планировка помещений соответствовала логической последовательности главных технологических операций. В принципе речь идет о:

- поступление и приемка исходных материалов со складов
- хранение и подготовка серии к производству
- подача исходных материалов на переработку
- собственно производственные помещения
- межоперационный контроль
- хранение готовой нерасфасованной продукции („in bulk“)
- фасовка, упаковка в первичные упаковочные материалы
- упаковка в наружные упаковочные материалы, групповая упаковка
- промежуточный склад готовой продукции
- отгрузочные помещения

Зона технической поддержки должна разрабатываться опытными техническими специалистами, которые хорошо знают проблематику фармацевтической технологии и ее потребности. В принципе, это во всех случаях касается помещений для оборудования системы воздухоподготовки, которые обычно самые

крупные, помещения электрораспределителей и машинных залов специального назначения.

### Производственные помещения

Производственные помещения должны быть спроектированы и построены так, чтобы они гарантировали предотвращение перекрестной контаминации. Для производства некоторых лекарственных средств, таких, как, например, высокочувствительные материалы (пенициллин) или биологические препараты (лекарственные средства с содержанием живых микроорганизмов) необходимы специальные и изолированные помещения. Производство некоторых других продуктов таких, как определенные антибиотики, гормоны, цитотоксины, высокотоксичные фармацевтические продукты и нелекарственная продукция не должно осуществляться на одном оборудовании. В исключительных случаях допускается выпуск продукции по кампаниям.

Планировка помещений должна соответствовать логической последовательности производственных операций.

Производственные помещения должны обеспечить строгий логический порядок размещения оборудования так, чтобы ограничить до минимума риск смешивания различных лекарственных средств или их компонентов, исключить перекрестную контаминацию и минимизировать ошибки в операциях.

Там, где исходные материалы подвергаются воздействию окружающей среды, внутренние поверхности помещений (стены, пол и потолок) должны быть гладкими, без трещин и открытых стыков, не должны осыпаться и должны позволять легкую и эффективную уборку, а при необходимости – дезинфекцию.

Трубы, осветительные приборы, венттехника и остальная техническая оснастка должны конструироваться и размещаться так, чтобы позволять легкую и эффективную уборку.

В производственных помещениях необходимо обеспечить эффективную систему вентиляции с помощью принудительного проветривания. Взвешивание исходных материалов, как правило, должно проводиться в отдельных специально приспособленных помещениях. В тех случаях, когда производственные операции приводят к появлению пыли, необходимо предусмотреть меры по предотвращению утечки пыли, ее устранению и предотвращению перекрестной контаминации. Помещения для пыльных операций должны обеспечивать возможность легкой уборки.

Помещения для упаковки лекарственных средств должны быть соответствующим образом спроектированы как отдельные помещения, выделенные по данному назначению, и расположены так, чтобы предотвратить замену или контаминацию.

В общем, как оказалось, Указания по GMP и Рекомендованные процедуры рассматривают только главные проблемы производственных помещений. Основная идея

заключается в создании среды, которая эквивалентна или лучше подходит для данной операции. Окружающая среда оказывает воздействие на продукт. Все факторы, которые могут отрицательно повлиять на качество продукта, должно рассматриваться с точки зрения защиты продукции или с учетом проводимых операций. На практике это в первую очередь означает приобретение знаний по практическому использованию планировки отдельных частей производственной зоны. С течением времени были разработаны и внедрены стандарты, которые стали общепринятыми и нет смысла идти путем ненужных экспериментов.

### Складские помещения

Складские помещения должны иметь достаточную площадь и объем для хранения необходимого количества различных материалов и продукции. На складах необходимо предусмотреть следующие зоны для хранения:

- приемка исходных материалов
- исходных материалов, находящихся в карантине
- помещение для отбора проб
- исходные материалы, отпущенные на переработку
- упаковочного материала
- полупродукта
- нерасфасованной готовой продукции
- готовой продукции
- продукции, находящейся в карантине
- отбракованной продукции
- отозванной продукции
- возвращенной продукции
- рекламированной продукции
- помещения для подготовки и комплектации серии

Складские помещения должны быть спроектированы или приспособлены с учетом обеспечения надлежащих условий хранения в соответствии со спецификациями по отдельным материалам. На практике это означает, что зона складирования должна быть разделена на несколько отсеков с различными условиями хранения. Условия хранения необходимо проверять и поддерживать (температура, относительная влажность).

Помещения для приемки и выдачи материалов (рампы) должны быть защищены от неблагоприятных погодных условий.

Помещения для карантина (исходные материалы, готовая продукция, нерасфасованная готовая продукция) должны быть четко обозначены и доступ в них разрешен только определенным для этого лицам. Любая другая система, заменяющая физический карантин, должна обеспечивать эквивалентную безопасность.

Помещения для отбора проб должны быть отделены. Если отбор проб производится в складской зоне, необходимо обеспечить меры против загрязнения или перекрестной контаминации.

Отбракованные, отозванные, возвращенные материалы и продукция должны храниться в отдельных зонах.

Высокоактивные исходные материалы или продукция (также и яды, опиаты, горючие вещества, едкие вещества) должны храниться в безопасных и охраняемых помещениях

Печатные упаковочные материалы (этикетки, инструкции – вкладыши, наружные печатные упаковочные материалы и т.п.) считаются критическими с точки зрения обеспечения идентификации лекарственных средств. Поэтому они должны храниться и учитываться отдельно от остального материала. Помещения должны охраняться от доступа посторонних лиц.

Кроме приведенных положений из Рекомендованных процедур, необходимо иметь в виду также следующие принадлежности и оборудование складов:

- склады пустых контейнеров и свободных поддонов
- перемывка и чистка внутренних контейнеров
- склады вспомогательного и технического материала
- склады объемных материалов
- помещения для составления документации
- сбор и ликвидация использованных упаковочных материалов
- средства для уборки и очистки складов
- противопожарные меры
- контроль за входом и движением персонала
- санузлы для собственных работников и сторонних перевозчиков

### **Зоны контроля качества**

Лаборатории контроля качества должны быть изолированы от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий, в которых применяются биологические, микробиологические или радиоизотопные методы контроля. Такие лаборатории должны быть также изолированы друг от друга.

Контрольные лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать выполняемым в них операциям. Они должны быть достаточно просторными, чтобы избежать перемешивания и перекрестной контаминации. Необходимо предусмотреть достаточно места для хранения образцов (контрольных образцов) и протоколов (архив).

Для чувствительных приборов должны быть в наличии отдельные помещения, гарантирующие их защиту (сотрясения, электрические помехи, влажность, запыленность и т.п.)

В контрольных лабораториях, в которых работают с образцами биологических препаратов или радиоизотопов, также необходимо соблюдать особые правила.

Кроме перечисленных основных положений, необходимо предусмотреть в контрольных лабораториях и следующие помещения:

- кладовая материалов и технического материала для лабораторий
- техническое подсобное помещение для сосудов высокого давления с газом
- кондиционирование воздуха в выбранных помещениях
- боксы для тестов на устойчивость
- ликвидация отходов образцов и контейнеров
- перемывка и сушка лабораторного инструментария
- источник чистой воды (в некоторых случаях)

Самостоятельную часть контрольной лаборатории обычно образует лаборатория микробиологического контроля. Критические отсеки этой лаборатории решены как чистые зоны в разных вариантах. В зависимости от используемых процедур выбирается и объем микробиологической лаборатории. Использование одноразовых средств снижает требования к остальным помещениям (подготовка питательных сред, стерилизация, и т.п.).

**Вспомогательные помещения** К категории вспомогательных помещений относим:

- комнаты отдыха, приема пищи
- помещения для смены одежды, душевые, туалеты
- ремонтные мастерские
- кладовые и помещения для запасных частей и инструментов
- помещения для лабораторных животных.

Все перечисленные помещения должны быть отделены от производственных, складских и лабораторных помещений так, чтобы в последние нельзя было попасть непосредственно из вспомогательных помещений.

## Оборудование

Технологическое оборудование должно быть разработано, установлено и обеспечено обслуживанием так, чтобы соответствовать своему назначению.

Работы по ремонту и обслуживанию не должны представлять никакой угрозы качеству продукции.

Технологическое оборудование должно быть сконструировано таким образом, чтобы его можно было легко и тщательно убирать и мыть. Операции по уборке и очистке оборудования должны быть описаны, а собственно процесс очистки - отражен документально. Процесс перемывки и очистки, включая приспособления для уборки, не должны быть источником контаминации.

Оборудование должно быть установлено таким образом, чтобы уменьшить риск от ошибок и загрязнения. Производственное оборудование не должно представлять опасности для продукции. Те части оборудования, которые входят в контакт с продукцией, не должны обладать реактивными,

адсорбционными или десорбционными свойствами в такой степени, чтобы это могло отрицательно повлиять на качество продукции или поставить его под угрозу.

Критические параметры должны измеряться приборами, измерительным оборудованием и приспособлениями, точность и диапазон измерения которых соответствует производственным и контрольным операциям. Состояние контрольно-измерительных приборов должно быть подтверждено регулярными метрологическими проверками (калибровка).

Все постоянно установленные трубопроводы должны быть четко маркированы с указанием проходящего по нему вещества и, если требуется, - направлением потока.

Неисправное оборудование должно быть, по возможности, удалено из зоны производства или четко маркировано, как дефектное.

### *Практически подход*

На практике рекомендуется разделить технологическое оборудование на несколько групп. Такая точка зрения методически поддерживается посредством надлежащей инженерной практики (Good Engineering Practice - GEP), представленной Международным Обществом по фармацевтическому инжинирингу (International Society for Pharmaceutical Engineering - ISPE). По данной методике в область оборудования необходимо включить в первую очередь три следующие главные группы:

- **системы технологического процесса**
- **вспомогательные системы**
- **системы технической оснастки**

У всех перечисленных систем предполагается, что они валидированы, особенно там, где это связано с:

- критической операцией
- критическим шагом
- критическим параметром
- критическим оборудованием

В связи с тем, что вспомогательные системы часто сконструированы как системы центральные, чрезвычайно важно принятие правильного решения, есть ли необходимость всю центральную систему приспособить критическому требованию или решать данную проблему локально. Подобное предложение должно быть представлено в начале разработки каждого проекта, так как система, подлежащая валидации, требует значительно более высокой точности, а это значит – и значительно больше средств, чем стандартное техническое решение.

### **Системы технологического процесса**

Под системами технологического процесса понимаем все системы, которые входят в прямой контакт с продукцией и включают критические операции. К ним относятся:

- собственно технологическое оборудование
- системы CIP и SIP
- системы водоподготовки
- пар для процесса и стерилизации
- подача растворителей и объемных исходных материалов
- контейнеры для исходных материалов, полупродуктов и готовой продукции
- трубопроводы для шагов процесса

#### *Производственное оборудование*

Производственное оборудование, как подсказывает само название, предназначено для собственно технологических производственных операций. Как правило, производственное оборудование должно соответствовать условиям с учетом следующих обстоятельств:

- контакт с продукцией
- собственно технологические требования
- гарантия соблюдения критических параметров
- доступность очистки
- замкнутость

Если производственное оборудование входит в прямой контакт с продукцией, полупродуктом или исходными материалами, поверхность и материал оборудования должен соответствовать операции и продукту, который в данной операции обрабатывается, без воздействия на качество последнего. На практике необходимо уделять особое внимание различным деталям оборудования, которые на него дополнительно монтируются.

Оборудование должно обязательно выдерживать все требования технологии и выполнять функции, которые от него требуются. Технологические требования непосредственно связаны с соблюдением критических параметров по отношению к критическим операциям. Здесь необходимо только напомнить правило, что оборудование для критических шагов должно валидироваться в первую очередь с учетом способности стандартного соблюдения критических параметров.

Возможность очистки – общее условие для всего производственного оборудования. Обычно это связано с:

- конструкцией оборудования
- поверхностью
- способом очистки
- перерабатываемым материалом

Напоминаем, что в общем так называемое фармацевтическое исполнение всегда приводит к повышению цены. Поэтому во всех случаях необходимо тщательно взвешивать адекватность исполнения по отдельным шагам производства.

Замкнутость оборудования описывает способность оборудования защищать продукт от воздействия окружающей среды и предотвращения перекрестного или иного загрязнения. В отдельных случаях отдается предпочтение защите среды и работников от перерабатываемого продукта. Предпочтение отдается герметическим системам.

### *CIP и SIP*

Данные системы предназначены для стандартного управляемого способа очистки и стерилизации. Стандартно повторяемый способ перемывки и стерилизации – основное условие для валидации. Решение систем требует значительного объема знаний и технического опыта. Каждая система CIP и SIP состоит из:

- части для подготовки и разводки моющих растворов
- системы управления

Сложность систем предопределяет их использование на производстве с высокой степенью автоматизации и требованиями высокой экономической эффективности.

### *Системы водоподготовки*

Выбор воды, используемой в процессе, должен исходить из требований шага процесса. То есть, производитель сам принимает квалифицированное решение, какой тип воды допускается использовать на отдельных этапах производства лекарственных средств. Принципиально важно, чтобы работники, которые определяют спецификацию воды, знали четкое назначение финишного продукта, т.е.:

- асептические парентеральные продукты
- стерильные продукты, подлежащие термической стерилизации
- нестерильные продукты с особыми требованиями по минимизации микробного загрязнения
- нестерильные продукты
- остальные продукты

Вода, которая входит в какой-либо контакт с продукцией, или используется для мойки и очистки, должна иметь спецификацию как любой другой исходный материал, используемый на производстве.

В соответствии со спецификацией воду для процессов делим на следующие типы:

- питьевая вода
- вода, специфицированная в какой-либо фармакопее
  - вода очищенная - (*Purified Water - PW*)
  - вода для инъекций - (*Water for Injection - WFI*)
  - другая вода, определенная в фармакопее

- вода с индивидуальной спецификации по потребностям процесса

Предполагается, что вода, используемая прямо в формулировке продукта или в критических операциях в прямом контакте с продуктом, будет специфицирована в соответствии с какой-либо фармакопеей.

Вода для производства не должна вносить в технологический процесс загрязнители, которые нельзя удалить в следующих шагах процесса. Необходимо минимизировать химическую и микробную контаминацию воды, которая используется в критическом шаге процесса и в последующих шагах.

Вода для производства, используемая в ходе критического шага процесса производства нерасфасованных продуктов, которые в конечной стадии должны быть стерильными, должна пройти контроль на содержание бактерий и эндотоксинов, если последние нельзя в последующих шагах удалить.

Системы водоподготовки, определенные как системы, соответствующие требованиям фармакопей к воде или подобным образом, должны быть разработаны с соблюдением следующих принципов:

- система водоподготовки не должна подвергаться перегрузкам в ходе работы
- непрерывная рециркуляция воды внутри распределительной системы
- стерильная вода должна поддерживаться при температуре выше 70°C; для контуров холодной воды необходимо использовать некоторые способы непрерывной дезинфекции
- исключение тупиковых веток и тупиковых мест внутри распределительной системы, в которых возможно развитие микробной контаминации
- клапаны для пробоотбора - мониторинг качества воды - после каждого активного элемента системы водоподготовки
- рутинная или непрерывная программа дезинфекции с исключением каких-либо следов химиката и продуктов реакции из системы перед тем, как вода для производства будет действительно использована для производства.
- использовать адекватные элементы и материалы системы водоподготовки, которые гарантируют стандартность производства воды в соответствии со спецификацией
- управление и регистрация главных параметров оборудования и процессов очистки воды
- избегать использования фильтров в трубопроводах (on-line) для задержания микроорганизмов
- валидация всего производственного оборудования для водоподготовки и распределительных трубопроводов

Правила валидации для системы водоподготовки исходят из тех же принципов, как у остального оборудования. Разница, однако, в том, что большое внимание уделяется мониторингу и оценке тенденций в течение целого года.

#### *Пар для процессов и стерилизации*

Качество используемого пара тесно связано с качеством воды. Действует принцип, что качество пара с точки зрения химического состава исходит из качества воды, из которой пар получают.

Если пар используют для стерилизации оборудования, его необходимо получать из очищенной воды. Также рекомендуется получать пар. Который служит для дезинфекции или очистки оборудования.

Использование энергетического пара для данных случаев не приемлемо по причине внесения механической контаминации из котлов и трубопроводов. Немалая проблема заключается также в возможности химической контаминации, внесенной из питающей воды котельной.

Если энергетический пар используется для любых операций, связанных с важным продуктом, совершенно необходимо, чтобы он проходил через фильтры перед подачей на оборудование, если существует опасность внесения на оборудование механических частиц.

В ходе процедур валидации необходимо кроме физических параметров выполнить оценки надежности с точки зрения возможной химической контаминации..

#### *Подача растворителей*

Хранение и подачу растворителей необходимо рассматривать с двух точек зрения:

- растворители, влияющие на спецификацию продукта
- остальные растворители

Первая группа, как правило, оказывает непосредственное влияние на возможное появление загрязнений либо нежелательно, чтобы растворитель вносил на производство металлические частицы или их окислы. Для этой категории необходимо, чтобы сборники для хранения и распределения были выполнены из нержавеющей стали. Если это необходимо, рекомендуется выполнить инертизацию сборника азотом. Инертная атмосфера мешает проникновению влаги в сборник при изменениях высоты уровня.

К особым требованиям GMP относится возможность отбора проб из сборника для тестирования его содержимого. Принципиальное требование GMP – распределение растворителей в соответствии со спецификациями. Новые растворители, которые фирма приобретает, как правило, специфицированы в соответствии с фармакопеей или другой нормой.

Восстановленные растворители не должны выдерживать все критерии спецификации в соответствии с фармакопеей или нормой. Условием, однако, является то, что они используются только для одного продукта и не переносят контаминацию в другие продукты. По этой причине необходимо строить отделенные системы для новых и восстановленных растворителей.

Хранение и доставку объемных исходных материалов понимаем по тем же принципам, как растворители. Специфическая проблема – операции с сыпучими материалами. Необходимо хорошо продумать порядок защиты объемных материалов от контаминации всех видов и помешать рассеянию пыли.

### *Контейнеры*

Контейнеры предназначены для взвешивания отдельных исходных материалов, хранения и транспортировки полупродукта и готовой продукции между отдельными операциями.

Современные контейнеры позволяют герметически присоединиться к технологическому оборудованию. Контейнеры часто унифицированы с рядом вариантов дополнительных принадлежностей. Всегда необходимо хорошо обдумать порядок очистки и, если есть необходимость, стерилизации контейнеров.

### *Трубопроводы для шагов процесса*

Трубопроводы для шагов процесса входит в прямой контакт с исходными материалами, полупродуктом и готовой продукцией. Оно должно быть изготовлено из материалов, которые не реагируют с проходящим по ним веществом. При решении необходимо иметь в виду назначение в процессе и способ очистки. Специфическую часть представляют трубопроводы с тепловым подогревом или охлаждением в рубашке. Соответственно необходимо выбирать и вентили и остальные принадлежности трубопроводных сетей (соединения, приборы, фасонные части и т.п.).

### **Вспомогательные системы**

Вспомогательные системы, как правило, не входят в прямой контакт с продуктом, но оказывают прямое воздействие на критические операции и остальные производственные операции.

- системы непрямого подогрева или охлаждения
- сжатый воздух
- вакуум
- инертные газы
- вентиляционные системы - HVAC

Вспомогательные системы – в принципе, технические системы, которые обеспечивают отдельные критические операции и критические параметры. Важный аспект – правильная техническая планировка и решение, которое гарантирует контролируемую работу всех элементов. Специфическая

проблема – возможность валидации, которая подтверждает способность постоянно гарантировать соблюдение критических параметров. Предполагается, что вспомогательные системы проходят постоянный мониторинг с регистрацией характеристик главных параметров.

### Системы технической оснастки

Данные системы опосредствованно поддерживают вспомогательные системы или системы процессов. Они не входят в прямой контакт с продуктом.

- сжатый воздух для управления и привода
- система пара для подогрева и горячей воды
- вода непромышленного назначения
- электрическое напряжение
- измерения и регулирование
- компьютерные системы управления

Системы технической оснастки носят скорее общий характер, часто используется техническая инфраструктура всего завода. Важный аспект – достаточная мощность и устойчивость всех ресурсов так, чтобы не были поставлены под угрозу системы процессов и вспомогательные системы. В случае проблем с технической оснасткой необходимо обдумать связь системы безопасности и блокировки с системами процессов и вспомогательными системами так, чтобы ни в коем случае не было поставлено под угрозу качество продукции. Важно постоянно получать информацию о мгновенном состоянии и регистрацию характеристик отдельных параметров. Отдельно необходимо задокументировать чрезвычайные положения, сигналы тревоги, аварии и плановые остановки оборудования.

### *Электрическое напряжение*

Электропитание приводится в связи с:

- системами управления
- состояниями, когда отключение электрического тока может необратимо подействовать на качество технологического шага, который в данный момент выполняется

На первый случай необходимо обеспечить, чтобы система управления при отключении электропитания выполнила следующие функции:

- сохранила все данные
- однозначные процедуры для продолжения процесса после восстановления электропитания
- документальное отражение отключения электрического тока

На случай обеспечения технологических шагов необходимо такое решение электропитания, чтобы критические операции, при которых может быть необратимое воздействие на качество:

- имели резервный источник питания
- либо, чтобы в документации было однозначно зафиксировано, что был отключен ток и на какое время

### *Системы управления*

Системы управления – специфическая часть системы технической оснастки. Они играют важную роль с точки зрения критических операций и их валидации. Несмотря на то, что системы не входят „в прямой контакт“ с продуктом, от них принципиально зависят атрибуты качества. Данный факт особенно очевиден на производствах с высокой степенью автоматизации управления.

К решающим требованиям относятся :

- способность системы управления воспроизводить шаги программы
- документально отражать проходящий процесс
- предоставлять правильную и точную информацию
- сохранять данные при любых обстоятельствах

Валидация должна доказать, что программное обеспечение и аппаратные средства способны однозначно выполнять данную функцию.

### **Заключение**

Каждый производитель должен взвесить все последствия, которые могут внесены в технологический процесс за счет воздействия факторов от зданий, оборудования и всех остальных систем. Лекция показывает основные системы, которые бывают объектом интереса инспекторов и аудиторов. Для производителя, однако, должно быть главным сигналом, что для достижения удовлетворительного уровня производства необходимо действительно добиться того, что все системы находятся под контролем и разработаны все комплексные взаимные связи. Бесспорно, правильная планировка и конструкция собственно производственного объекта оказывает принципиальное влияние на общий уровень фармацевтического производства.

## IV. Подготовка исходного сырья

---

### Введение

Подготовка исходного сырья для производства лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций или предметов медицинского назначения охватывает проблематику, которая имеет такое же значение для качества готовой продукции, как собственно процесс производства. Нередко именно в этой части технологической цепочки совершаются ошибки, которые приводят к значительным экономическим потерям. Поэтому совершенно оправдан серьезный последовательный подход и к этой части производства, которую часто обходят вниманием, в привязке к требованиям надлежащей производственной практики и обеспечением фармацевтического качества.

### Что следует понимать под подготовкой исходного сырья

К данной группе технологических процессов мы относим все операции, предшествующие собственно производству. Обычно имеются в виду перечисленные ниже главные операции:

- приемка исходных материалов на склад и их учет
- хранение в карантине
- отбор проб для входного контроля
- учетный перевод из статуса карантинного хранения на складское хранение
- отпуск со склада
- транспортировка внутри предприятия
- развеска
- опорожнение складской упаковки
- рисйаклинг и хранение упаковочного материала
- изменение некоторых физических параметров исходного сырья
- приготовление воды для производственных целей
- подготовка и производство вспомогательных носителей

Конечно, можно продолжать полемику не тему, относится ли та или другая операция к части подготовки исходного сырья. С точки зрения системного подхода это не имеет принципиального значения. Подход к отдельным операциям не должен закрывать системный подход к проблематике подготовки исходного сырья.

## Что имеет принципиальное значение с точки зрения системного подхода

Принципиальными с точки зрения системного подхода мы считаем следующие вопросы:

- исходные сырьевые материалы следует правильно идентифицировать при поступлении на склад
- хранение на складе не должно привести к изменению качества исходных сырьевых материалов
- складское хранение исходного сырья должно быть отделенным от складов других материалов
- в ходе всех операций, которые проходят на складах, не допускается замена исходных сырьевых материалов
- в ходе операций на складе и последующих операций нельзя допустить контаминацию исходного сырья и перекрестную контаминацию
- система складского хранения должна гарантировать отпуск материалов в соответствии с системой FIFO (First In, First Out)
- система складского хранения должна гарантировать принцип контроля за сроком хранения
- система ведения документации

*Система ведения документации по всему процессу подготовки исходных сырьевых материалов должна обеспечить возможность отследить происхождение всех исходных сырьевых материалов и одновременно определить происхождение и состав серии исходных сырьевых материалов.*

Для полноты информации повторим в этой связи определение серии согласно европейских директив.

*„Серия – это определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов или продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных процессов таким образом, что можно рассчитывать на их однородность.“*

### **Примечание:**

*Для завершения определенных этапов производства иногда может быть необходимо разделить серии на определенное количество подсерий, которые позже объединяют для получения окончательной однородной серии. В случае непрерывного производства серия должна соответствовать определенной части продукции, которая характеризуется предполагаемой однородностью.*

Из приведенного определения очевидно, что подготовка исходного сырья – первичный шаг всего производства, от которого зависит серия или кампания. Исходя из знания переселенных выше основных моментов, которые, кстати, практически всегда становятся предметом интереса всех типов инспекций, можно перейти к техническому и организационному решению отдельных операций.

### Приемка исходных материалов на склад и их учет

Этот шаг можно считать первой производственной операцией, так как уже на данный момент начинается производственный процесс с точки зрения входа производственных материалов.

Под приемкой, как правило, понимаем:

- получение товара от перевозчика
- контроль товарно-транспортных документов
- контроль поставленной партии по количеству
- контроль состояния транспортной упаковки на целостность
- идентификация переданной продукции
- решение о размещении продукции
- учет принятой продукции

Приемка продукции почти всегда усложняется в связи со следующими обстоятельствами:

- отсутствует „центральный“ склад, но часто и удовлетворительные помещения для приемки и хранения продукции
- отсутствует центральная информационная система, которая могла бы предоставить информацию о заказе и условиях поставки по отдельным партиям исходных сырьевых материалов
- номенклатура исходных сырьевых материалов чрезвычайно разнообразна и, как правило, включает приведенные ниже главные категории
  - твердые материалы большого объема
  - жидкие материалы большого объема
  - твердые и жидкие материалы в упаковках небольшого объема
  - горючие жидкости разной категории пожароопасности
  - яды
  - опиаты и наркотические вещества

- едкие вещества
- другие опасные вещества (например, цитостатики, антибиотики и т.п.)
- технические и другие газы

**Примечание:**

*В зависимости от характера фармпредприятия категории исходного сырья могут быть разной значимости и разного размера, что касается объема для хранения на складе. Каждая из перечисленных здесь категорий нуждается, к сожалению, в другом характере складских помещений с учетом иных правил, чем GMP.*

*Если же еще принять во внимание номенклатуру и характер упаковочных, вспомогательных и других материалов, то исходная ситуация для единой системы складского хранения на фармацевтическом или химическом предприятии будет **во всех случаях** сложной.*

- *На предприятии существует вжившаяся традиция складского хранения с прошлых лет.*
- *На предприятии существует вжившаяся традиция складского хранения с прошлых лет, но отсутствует долгосрочная концепция по решению проблемы складского хранения.*
- *Защита от хищений.*

**Лица, ответственные за приемку и хранение**

Лица, ответственные за правильное решение проблематики приемки и хранения должны в первую очередь решить следующие вопросы:

- **выяснить номенклатуру и количество всех поступающих и находящихся на складе позиций**
- **позиции рассортировать по категориям и условиям хранения**
- **принять долгосрочную концепцию хранения, по необходимости с переходными мерами**
- **постепенно создавать условия для хранения в соответствии с категориями и позициями**
- **создать информационную систему по приемке, карантинному хранению, отбору проб, выдаче разрешения на использование, хранению и отпуску отдельных исходных сырьевых материалов**
- **разработать организационную структуру и подготовить персонал, установить отдельные фазы пуско-наладочных работ новой системы, порядок контроля, обработки результатов и дополнительных доработок**

На каждом фармпредприятии всегда повторяется попытка создать систему на базе разных видов программного обеспечения (software) и аппаратных средств (hardware). Однако, успешные попытки бывают в абсолютном меньшинстве. Попробуем определить одну из главных причин неудачи. В данном случае совершенно четко срабатывает принцип, утверждающий, что если нечто не функционирует уже „на бумаге”, то оно также не будет функционировать и в компьютере. Кроме логических связей и информации, информационная система нуждается для своей работы и в правильно составленных спецификациях и других важных данных в исполнение всех условий для правильного учета.

С точки зрения подготовки исходного сырья спецификация на него должна содержать следующую информацию:

- название исходного сырья и сортность (согласно внутренней спецификации)
- номер серии производителя
- тип упаковки
- число тарных мест в партии и нумерация отдельных единиц упаковки, количество исходного сырья в единице упаковки
- способ отбора проб для входного контроля
- способ и условия карантинного хранения
- способ и условия хранения
- способ и условия хранения несоответствующих поставок
- информация по безопасности

Наиболее подходящей формой стандартизации процесса подготовки данных для информационной системы является разработка внутреннего документа, в котором до мельчайших деталей определен способ и возможности маркировки всех исходных сырьевых материалов.

Напомним об одной из главных „вредных привычек” информационных систем – это нелогичное подчинение экономическому программному обеспечению фирмы, в котором отдается предпочтение другим критериям, чем потребности подразделений обеспечения качества, производства и контроля. Как следствие обе системы могут дополнять друг друга и предоставлять менеджерам предприятия отличный инструмент для осуществления руководства. Необходимо, однако, учитывать тот факт, что экономическая информация об исходном сырье - ни что иное, как часть спецификации, а экономическая калькуляция по готовой продукции или полупродуктам - прямой эквивалент технологического процесса или

производственной рецептуры с тем, что в них учтена при расчетах прямая и косвенная работа и остальные издержки.

Мы специально подчеркиваем значение раздела о данных для информационной системы, так как наш практический опыт по аудитам в разных фирмах говорит о том, что именно эта часть бывает особо слабым звеном информационных систем.

Попробуем еще раз привести золотое правило по информационным системам:

*Прецизионно разработанная и организованная ручная система картотеки вызывает значительно большее доверие, чем сложная компьютеризированная система, которая не описана в документации, а ее функционирование никто из сотрудников не в состоянии надлежащим образом объяснить. Компьютеризированная система, разумеется, подлежит валидации.*

Информационная система также должна предоставить инструменты для того, чтобы этикетки на каждой единице упаковки или сводная информация о хранении исходного сырья большого объема в бункерах или цистернах предоставляли полные и актуальные данные о состоянии (статусе) исходного сырья.

## **Хранение в карантине**

Под хранением в карантине понимается хранение исходного сырья, которое еще не было отпущено к использованию на основании решения уполномоченного на это компетентного лица. Карантинное хранение может быть в принципе решено двумя способами:

- совместное хранение с исходным сырьем, которое уже получило разрешение на использование, регулируемое специальным режимом учета
- полностью отделенное хранение исходного сырья в карантине

Первый из указанных способов предоставляет выгоду экономии складских площадей, но, с другой стороны, предъявляет чрезвычайно высокие требования к совершенству программы информационной системы, последовательности и дисциплине обслуживающего персонала. Простой учет исходного сырья в компьютере не считается достаточным для гарантированного карантинного хранения.

Вторая система проста в обслуживании, контроле текущей практики, предоставляет высокие гарантии безопасности и очень проста по внедрению. К недостаткам следует отнести необходимость больших складских площадей.

Преимущества отдельного карантинного хранения особенно очевидны в тех случаях, когда необходимо выполнить подробный осмотр состояния наружной упаковки при появлении частых рекламаций и тому подобное. Такие операции можно выполнять отдельно от собственно хранения.

Бесспорная выгода отдельного карантинного хранения очевидна при его использовании в случае поставок „just in time“, когда не предполагается длительное обычное хранение.

### Отбор проб для входного контроля

Отбор проб для входного контроля – как правило, первый контакт с „открытым“ материалом после доставки от поставщика. Отбор проб должен выполнять персонал лабораторий, которые занимаются входным контролем. Общепринято считать, что на фармпредприятии существуют документы, описывающие:

- способ и точки пробоотбора
- точки пробоотбора, количество пробы, пробоотборные емкости
- транспортировку и хранение проб для проведения анализов
- маркировка единицы упаковки, из которой была взята проба, способ вскрытия и последующего закрытия тары
- ведение документации и данных для информационной системы

Отбор проб исходного сырья следует проводить в среде и с помощью средств, которые предохраняют сырье от контаминации. Необходимо различать, для какого типа производства исходное сырье предназначено и в каком состоянии по стерильности или микробной безвредности оно поставляется.

Обычно действует правило, что среда для отбора проб должна быть такой же, как среда для начала производства. Следует с особой последовательностью различать, предназначено ли исходное сырье для стерильного или нестерильного производства. В качестве защиты среды для отбора проб используются чистые помещения и разные модификации „ламинарных“ шкафов.

Для исходного сырья для **нестерильного производства** используется класс чистоты „D“, несмотря на то, что данный класс не предусмотрен никакими нормативными документами. Условия данного класса чистоты можно обеспечить двумя способами:

- строительством чистых помещений класса чистоты „D“
- местной защитой рабочего места по пробоотбору

Оба указанных решения можно, естественно, комбинировать, так как на крупных фармпредприятиях спектр исходного сырья настолько разнообразный, что его невозможно охватить с помощью единственного метода. Следует также помнить о том, что точки пробоотбора необходимо создать для всех категорий исходного сырья (за исключением растворителей большого объема, газов и материалов, у которых не требуется отбор проб либо его проведение не осуществимо). В случае исходного сырья, которое по самым разным причинам необходимо хранить отдельно и точно также отдельно выполнять отбор проб (антибиотики, яды, опиаты и т.п.), следует, как правило, организовать несколько точек пробоотбора.

Исходное сырье для **стерильного производства** следует классифицировать в зависимости от характера стерильного производства готовой продукции следующим порядком:

- исходное сырье для продукции, стерилизуемой в окончательной первичной упаковке
- исходное сырье для продукции, приготавливаемой в асептических условиях

Исходя из указанной выше классификации, необходимо обеспечить для исходного сырья для продукции, стерилизуемой в окончательной первичной упаковке защиту с помощью чистого помещения класса чистоты „С“ или местную защиту, гарантирующую параметры этого класса.

Для исходного сырья для продукции, приготавливаемой в асептических условиях, необходимо использовать среду класса чистоты „А“ в окружении класса чистоты „В“. При использовании класса чистоты с самыми строгими условиями необходимо принять во внимание, действительно ли исходное сырье поставляется в стерильном состоянии. По такому исходному сырью приемлемо провести пробоотбор в производственных помещениях для стерильного производства и до момента выдачи разрешения на использование хранить исходное сырье как в карантине, так и после него в производственных помещениях.

Необходимо помнить, что отбор проб исходного сырья для стерильного производства следует выполнять с помощью стерильных пробоотборников в стерильные пробоотборные емкости.

У исходного сырья для продукции, приготовляемой в асептических условиях, которая фильтруется на „стерилизующих” фильтрах, можно выполнять пробоотбор в той же среде, как для исходного сырья для продукции, стерилизуемой в окончательной первичной упаковке. Здесь можно также использовать возможность, что фильтруются исходные сырьевые материалы или полупродукты.

Для полноты напоминаем, что для операций очистки в пробоотборных шкафах или в месте отбора проб действуют такие же правила, как на производстве, усиленные, однако, за счет того, что в месте отбора проб обычно проводится пробоотбор из множества разных видов материалов, что приводит к опасности перекрестной контаминации как сырья, так и пробы.

### **Учетный перевод из статуса карантинного хранения на складское хранение**

Данный шаг означает, что уполномоченное на это лицо выполнит изменение маркировки находящегося на складе вещества в информационной система, после чего выполняется изменение маркировки на единицах упаковки из статуса карантинного хранения на складское хранение.

В случае отдельного карантинного склада упаковки с исходным сырьем физически перемещаются на общий склад.

Если же карантинное хранение организовано совместно со складом уже отпущенных к использованию материалов, то обслуживающий персонал должен надежно выполнить изменение маркировки на всех единицах упаковки. Такой способ предъявляет высочайшие требования к надежной работе обслуживающего персонала и контролю. Учет должен включать и точное размещение каждой единицы упаковки из каждой серии в каждой ячейке - месте. То есть, склад должен быть разделен на ячейко-места.

Создание карантинной блокировки только с помощью программы (software) приемлемо только для складов со штабелированием, где та же программа одновременно управляет работой кранов-штабелеров с исключением вмешательства обслуживающего персонала.

### **Отпуск со склада Внутренний транспорт Развеска**

Отпуск со склада, развеска и внутренний транспорт – взаимосвязанные процессы, которые, естественно, могут выглядеть по разному на разных предприятиях. Рассмотрим наиболее распространенные решения таких процессов.

К главным отличиям разных систем на разных предприятиях следует отнести решение по размещению развесочной. В расчет принимаются два решения:

- развесочная входит в состав склада; в ней проводится комплектация исходного сырья для отпуска на производство и транспортировку
- развесочная – составная часть производства, а исходное сырье поступает со склада в развесочную с внутренним транспортом

Оба решения имеют свои преимущества и недостатки. Сейчас мы опишем отличия между обоими способами, указав пригодность их использования в конкретных случаях:

#### **Развесочная как составная часть склада (центральная развесочная)**

Преимущества:

- простота транспортировки между развесочной и складом с возможностью вернуть оставшийся материал обратно на склад
- возможность развешивать исходное сырье для комплектации нескольких серий для нескольких цехов без необходимости проводить очистку между развесками
- рациональное использование развесочной, весов и приспособлений
- надзор за процессом со стороны другого авторитета предприятия

Недостатки:

- необходимость в наличии в штате склада высококвалифицированных сотрудников
- споры о качестве между складом и производственным подразделением
- споры с производственным подразделением по временному плану-графику
- проблема с охраной скомплектованных сырьевых материалов на производство серии

### Развесочная как составная часть цеха (развесочная - спутник)

Преимущества:

- использование высококвалифицированных сотрудников цеха
- простота координации по времени и в общении с производством
- простой оборот контейнеров и их очистка
- на стерильном производстве возможность использовать оборудование цеха (например, стерилизаторы для приспособлений и т.п.)

Недостатки:

- проблему с возвращением остатков на склад или их хранением в цехе
- необходимость организовать отдельную развесочную для каждого цеха
- как правило, низкий КПД использования развесочной и весов

Решение о создании центральной развесочной или развесочной – спутника во всех случаях вопрос, связанный со специфической ситуацией конкретного предприятия. В общем плане необходимо учитывать следующие моменты:

- \* на складе должно быть всегда предусмотрено помещение для комплектации всех необходимых для производства материалов. Такое помещение должно соответствовать условиям для хранения исходного сырья.
- \* во время транспортировки со склада в цех исходное сырье необходимо защищать от контаминации и предотвращать размещение сырья на открытых площадках,
- \* необходимо также обеспечить надлежащий транспорт документов, связанных с транспортируемым материалом,
- \* производственные объекты должны быть оборудованы входными фильтрами для приемки и очистки доставленных единиц упаковки или контейнеров,
- \* информационная система должна обеспечить правильную информацию об отпуске, развеске и комплектации сырья на серию, возвратах исходных материалов.

Отдельная глава – использование контейнеров или тары для развески исходного сырья. Обычно используются три типа упаковки:

- одноразовая упаковка (например, полиэтиленовые пакеты и мешки)
- упаковка многоразового пользования (например, контейнеры из нержавеющей стали)
- оригинальная упаковка поставщика исходного сырья (например полиэтиленовые бочки)

Решение об использовании того или иного типа упаковки обусловлено многими обстоятельствами. Как правило, принимаются во внимание экономические условия, если исходное сырье не требует особых мер при обращении.

**Одноразовая упаковка** с выгодой используется в тех случаях, когда речь идет о небольшом количестве исходного сырья – порядка кг - и вещество безвредное, так что нет необходимости упаковку после использования деконтаминировать, а можно просто отправить его на утилизацию путем рисайклинга. Как правило, речь идет об исходных материалах для нестерильного производства, которые можно прямо засыпать в реактор для формирования рецептурного состава.

**Упаковка многоразового** пользования используется в тех случаях, когда речь идет о повторяющемся производстве, а упаковку можно, например, герметично присоединить к некоторым единицам технологического оборудования, или же речь идет о специальном контейнере, который облегчает манипуляции на производстве. В большинстве случаев используются унифицированные контейнеры с возможностью использования различных крышек, затворов и т.п.

Стерильные контейнеры в большинстве случаев используются как многоразовая упаковка.

**Оригинальная упаковка** от производителей используется в случае исходного сырья для стерильного производства продукции, приготовляемой в асептических условиях, и в остальных случаях там, где можно положиться на декларированный поставщиком вес, а упаковка устраивает с точки зрения очистки и для использования на производстве.

В любом случае необходимо всегда помнить о подготовке упаковок на развеску, их размещение и возможную деконтаминацию после использования. Отдельную проблему представляют упаковки для опасных или горючих жидкостей. Здесь, кроме прочего, необходимо соблюдать правила, установленные другими нормативными документами.

## Опорожнение складской упаковки

В некоторых случаях целесообразно организовать отдельное помещение для загрузки контейнеров специального назначения. Такое решение с выгодой используется для:

- твердых материалов большого объема
- жидких материалов, которые хранятся в резервуарах

Такое решение используется на крупных производственных единицах, где оно помогает облегчить погрузочно-разгрузочные работы с исходным сырьем на производстве и позволяет исключить наличие нежелательных типов упаковок (бумажные мешки, деревянные поддоны и т.п.) в производственных помещениях. Общепринято, что опорожнение упаковок связано с какой-то технологической операцией по изменению физических свойств исходного сырья. Нет необходимости подчеркивать, что среда должна соответствовать характеру продукции.

## Рисайклинг и хранение упаковочной тары

Все операции, имеющие отношение к подготовке и развеске исходного сырья требуют, как правило, наличия большого количества упаковочной тары. При решении проблематики развесочных следует иметь в виду:

- доставку новой упаковочной тары
- прием упаковочной тары, подлежащей рисайклингу
- деконтаминацию загрязненной упаковочной тары
- очистку и мойку упаковочной тары
- высушивание упаковочной тары
- размещение упаковочной тары до использования
- попадание упаковочной тары в развесочный бокс

Кроме упаковочной тары, необходимо также помнить о:

- приспособлениях и средствах для укупоривания упаковочной тары
- подготовке, заполнения и прикрепления этикеток
- подготовке и очистке приспособлений для взвешивания
- одежде для персонала и ее стирке
- защитных пособиях и уходе за ними
- передаче информации

## Изменение некоторых физических параметров исходного сырья

Отдельная операция по изменению физических параметров исходного сырья задействована, как правило, в случаях, когда его параметры не соответствуют спецификации для использования в производственной рецептуре.

К таким операциям относятся:

- сортировка и просеивание
- измельчение
- фильтрация жидкостей
- сушка
- подогрев

По среде и оборудованию действуют такие же условия, как для остальных ступеней производства.

## Заключение

Настоящая лекция показала, какой важной является процедура надлежащей приемки, хранения и отпуска исходного сырья со склада. Такая процедура считается неотъемлемой частью производства и в ход нее формируется набор информации, которая должна быть использована в ходе всех дальнейших шагов, включая и экономические инструменты предприятия. Не всегда именно этой части фармпредприятия уделяется надлежащее внимание со стороны менеджеров, что может привести к недостаточному обеспечению необходимых атрибутов для системы обеспечения качества.

## V. Приготовление порошковых смесей

---

### Введение

Производство твердых лекарственных форм, то есть, порошков и гранулированных (зернистой структуры) порошков, таблеток, таблеток с защитным покрытием, твердых и мягких желатиновых капсул относится к наиболее распространенным типам фармацевтического производства. Перечисленные формы относятся к экономически выгодным формам, причем как с точки зрения производства, так и последующего применения. Этому отвечает и масштаб использования таких лекарственных форм, так как более четырех из пяти доз лекарственного вещества, которые получает пациент на сегодняшний день, представлены в виде твердых лекарственных форм. Несмотря на то, что речь идет о дешевых формах, они и в ценностном выражении составляют приблизительно 2/3 от общего потребления лекарственных средств.

С точки зрения качества твердых лекарственных форм и возможности влияния на биологическую усвояемость лекарственных веществ в организме значительную роль играют свойства и поведение порошковых веществ, способ и скорость их растворения и технологический процесс приготовления лекарственной формы. Влияние перечисленных выше аспектов на качество твердой лекарственной формы должно быть, поэтому, проверено с помощью валидации.

Настоящая лекция посвящена процессу приготовления порошковых смесей, который часто называют гомогенизацией. Такое название, однако, не совсем точное, поскольку в результате процесса получается не гомогенная, но только однородная смесь. Процесс приготовления порошковых смесей представляет собой составную часть производства ряда твердых лекарственных форм, но также и порошков, предназначенных для перерастворения, суспензий, дерматологических и ингаляционных препаратов и т.д..

Наиболее широкое распространение нашел процесс приготовления порошковых смесей в производстве таблетмассы, которая может представлять собой смесь не подлежащих дальнейшей обработке (прямое прессование), или гранулят (в данном случае порошковая смесь - полупродукт).

Назначение процесса грануляции заключается в первую очередь, наряду с улучшением прессуемости, также в улучшении свойств текучести и фиксации активного компонента к вспомогательным веществам, что значительно содействует однородности смеси. Прямое прессование получило значительное распространение при производстве таблеток в

течение последних десятилетий, когда были разработаны эффективные связующие, а таблет-прессы были оборудованы высокопроизводительными устройствами для принудительной (но при этом полной и регулярной) подачи таблетмассы в матрицы. Прямое прессование – более простой метод (однако, его нельзя использовать для любого активного вещества), к преимуществам которого относится:

- исключение воздействия влажности и тепла на лекарственное вещество
- лекарственное вещество хорошо и быстро растворяется (распадаемость таблетки прямо на первичные частицы, а не на зерна гранулята)
- снижение накладных расходов на производство (более мягкие требования по производственным помещениям, оборудованию и энергоносителям)

При производстве порошковой смеси процесс ее приготовления – смешивания – оказывает принципиальное влияние на однородность смеси и, тем самым, на качество готовой продукции. Для оценки однородности готовой продукции применяется испытание на однородность содержания лекарственного вещества. Этот фармакопейный тест (обычно в модифицированном исполнении) используется и для оценки однородности порошковой смеси. Для потребностей валидации или ИРС можно также использовать испытания на однородность содержания вспомогательных веществ.

### **Аспекты приготовления порошковых смесей**

При оценке и описании приготовления порошковых смесей или же гранулята, разработке валидационного плана (протокола) и определении критериев приемлемости необходимо принимать во внимание перечисленные ниже аспекты процесса как целого:

- использованные материалы
- смешивание или приготовление гранулята
- оборудование и его влияние на качество продукции.

**Использованные материалы** Лекарственные препараты образованы смесью лекарственных веществ и вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества во всех случаях зависят от лекарственной формы, так как в ней выполняют заранее установленные функции. Для приготовления твердых лекарственных форм используются следующие вспомогательные вещества:

- **наполнители** – дополняют лекарственное вещество до необходимого объема лекарственной формы – например, лактоза, натуральные и модифицированные крахмалы, микрокристаллическая целлюлоза - МСС (Avicel®), опудренная целлюлоза - РС, сахароза, серноокислый кальций, фосфорнокислый кальций и т.п.,
- **связующие** – связывают порошковые частицы, то есть, благодаря им достигаются необходимые когезионные свойства смеси без нежелательного влияния на распадаемость, растворение или абсорбцию – например, крахмал, желатин и производные целлюлозы - метилцеллюлоза (Methocel®, Tylose®), карбоксиметил-, гидроксипропилметил-, гидроксипропил-целлюлоза поливинилпирролидон и т.п. (примечание.: для прямого прессования используются так называемые сухие связующие – например, МСС, модифицированная лактоза и фосфорнокислый кальций),
- **увлажнители** – жидкости, позволяющие приготовление гранулята – например, вода, этиловый спирт, дихлорметан, глицерин и т.п.,
- **разрыхлители** – вещества, поддерживающие и ускоряющие распадаемость – например, натуральные и модифицированные крахмалы, МСС, "galaktomanan", и т.п.,
- **опудриватели и антиадгезионные вещества** – улучшают текучесть - сыпучесть (заполняют неровности на поверхности частиц), снижают трение и предотвращают слипаемость между таблеткой и поверхностью матрицы и пуансонов – например, тальк, стеарат магния и кальция, стеариновая кислота, воски и т.п.,
- **стабилизаторы** – обеспечивают стабильность лекарственного средства - антиоксиданты, консервирующие вещества и т.п.,
- **остальные** – вещества, меняющие органолептическое восприятие, - например, осласлителы, красители, ароматизаторы и т.п.

Состав порошковых смесей – вопрос фазы разработки лекарственной формы, в течение которой необходимо достаточно обосновать количество и функцию всех компонентов в рецептуре и проверить их взаимную совместимость.

#### *Свойства материалов*

Для досконального освоения технологического процесса производства, но также и для правильной планировки работ по валидации рекомендуется собрать информацию о свойствах каждого отдельного компонента, о том, как проявляют себя эти свойства в ходе процесса производства и как ведут себя

отдельные компоненты в смеси. К основным свойствам, которые подлежат оценке с точки зрения смешиваемости материалов, относятся:

- размер частиц и их распределение
- форма и поверхность частиц
- плотность (насыпная, мнимая, действительная)
- хрупкость и вязкость
- когезия

Существует целый ряд других параметров (например, наличие полиформных форм, температура плавления, содержание воды и др.), но в первую очередь перечисленные выше основные свойства оказывают принципиальное влияние на текучесть материалов, объем частиц, способность связывать на своей поверхности другие частицы и т.п.. Порошки представляют собой специфические материалы, которые содержат как твердые частицы, так и жидкости, связанные на поверхности или закрытые внутри частицы.

*Размер и распределение частиц* Размер частиц – основное свойство порошков с принципиальным влиянием на их физические свойства (в первую очередь на скорость растворения и текучесть). Но сложно дать определение уже самому понятию „размер частиц”. В то время, как идеальную частицу сферической формы полностью характеризует диаметр/радиус, для реальных частиц порошка типична неправильная форма, агрегация и одновременное наличие частиц разного размера. Обычно используется критерий для измерения размера, что асимметричной частице присваивается размер сферической частицы с одинаковой длиной, поверхностью или объемом, т.е., гипотеза - диаметр/радиус „эквивалентной” сферы. Для определения размера частиц используются различные методы, которые дают и различные диаметры:

- ситовый диаметр ( $d_s$ ) – размер ячейки при ситовом анализе,
- оптический диаметр ( $d_p$ ) – диаметр площади проекции сферической частицы, как правило измеряется:
  - диаметр Ферета ( $d_f$  – расстояние между касательными к площади проекции перпендикулярно к направлению измерения), или
  - диаметр Мартина ( $d_m$  – длина отрезка, разделяющего площадь проекции на одинаковые части)
- объемный диаметр ( $d_v$ ) – диаметр сферических частиц, объем которых соответствует объему исследуемых частиц
- среднее значение объем/площадь поверхности ( $d_{vs}$ ) – диаметр шара, имеющего одинаковое соотношение объема и площади поверхности, как частицы.

Например, уже для совсем простой формы – прямоугольный параллелепипед размером 3 x 2 x 1 мкм – получаются разные результаты:  $d_s = 2$ ,  $d_p = 2,76$ ,  $d_v = 2,25$ , а  $d_{vs} = 1,64$  мкм. Для реальных частиц соотношение может быть еще более сложным, поэтому чрезвычайно важно, чтобы в полуэмпирических отношениях, выражающих свойства порошков, использовались радиусы, которые всегда определяются по одному методу. Размер частиц определяется чаще всего с помощью перечисленных ниже методов:

- измерения с помощью оптического микроскопа (с микрометром в объективе),
- ситовый анализ,
- седиментационный анализ (пипетка Андреасена, седиментационные весы),
- электронные счетчики (по принципу прибора Каултера).

Другая проблема выражения размера частиц – их действительное распределение. У порошкообразных веществ обычно предполагается нормальное распределение размеров частиц в форме кривой Гаусса. По практическим соображениям обычно используется кривая распределения частиц по размерам или выражение в интервалах (например, 95% частиц размером 10 - 25 мкм).

Частицы большого размера легче преодолевают силы сцепления, они имеют относительную свободу перемещения, а их наличие улучшает свойства текучести. Частицы малого размера напротив отличаются повышенной тенденцией к агрегации (до 100 мкм), их наличие в большом количестве ухудшает свойства текучести и усложняет смешивание материалов. Кроме того, частицы небольшого размера обладают большей способностью проникать в свободное пространство и, тем самым, повышать плотность смеси.

#### *Форма и поверхность частиц*

Для характеристики поверхности частиц используется параметр удельная площадь поверхности, значение которого также зависит от использованного метода. Используется удельная площадь поверхности объемная  $P_v$  или весовая массовая  $P_m$ , которая связана с действительной плотностью  $\rho_T$   
$$= P_v / P_m$$

Форма частиц непосредственно влияет на свойства текучести. Наилучшие свойства текучести присущи частицам правильной формы (сферическая форма), в то время, как иголки, чешуйки и неравномерная поверхность означают значительные сложности в ходе их переработки.

Площадь поверхности частиц относительно возрастает при уменьшении объема частиц, однако ее абсолютное значение, кроме того, всегда зависит от формы частиц. Гладкая поверхность является предпосылкой хороших свойств текучести материалов, неравномерная поверхность, в свою очередь, улучшает растворимость.

*Плотность частиц и смеси* Твердые вещества легче смешиваются, если их плотность сравнима. При наличии разницы в плотностях смешиваемых частиц вещество с более высокой плотностью хуже распределяется. Экстремально легкие частицы (например, тонкоизмельченные) следует добавлять в более тяжелую смесь.

Для оценки плотности используется:

- насыпная плотность – плотность свободно насыпаемого порошкового материала, рассчитанная по насыпному объему (или же уплотненное состояние – сотрясательная плотность /консолидированный объем)
- мнимая плотность (объемная плотность,  $\rho_B$ ) – плотность порошкового материала без внутренних объемов (при измерении заполняется пространство между частицами, но не внутри частиц)
- действительная плотность ( $\rho_T$ ) – действительная плотность твердой фазы.

Объемная плотность очень хорошо отражает изменения свойств текучести и поведение порошковых смесей, которые отличаются, например, концентрацией опудривателей. Для сравнения разных порошковых смесей (т.е., смесей с разным составом веществ) вводится параметр пористости  $= 1 - (\rho_B/\rho_T)$ , который позволяет улучшить их сравнение (или же  $= 1 - (V_T/V)$ , где  $V_T$  - действительный, а  $V$  – общий объем).

В реальных смесях пористость свободно текучих порошковых смесей с узким интервалом распределения частиц по размерам составляет около 0,4. Если же в смеси происходит агломерация, образование мостиков и ухудшение текучести, увеличивается и значение пористости.

*Хрупкость и вязкость* обусловлены твердыми материалами, которые бывают хрупкими или мягкими (масла, полимеры, вещества с высоким содержанием воды и т.п.). При смешивании они проявляют себя в форме дробления, „замасливания”, склеивания („наращивание снежных шаров“) и т.п.

*Когезия (сцепление)* В процессе смешивания могут образовываться структурированные формации (агрегаты, склеенные группы или скопления, покрытые коркой), которые вызывают проблемы

с распределением и текучестью порошковых смесей. Перечисленные выше формации образуются за счет действия сил взаимодействия между частицами, к которым относятся:

- жесткие мостики (поверхностные химические связи, действующие на больших расстояниях)
- водяные мостики (действуют на расстоянии до 3000мкм)
- силы Ван дер Ваальса и Лондона (действуют до 50 мкм)
- электростатические силы (действуют до 2 мкм)

Все перечисленные выше свойства влияют на степень подвижности частиц порошка, что, в свою очередь, влияет на возможности смешивания и дальнейшей переработки, но также и на точность содержания в готовой лекарственной форме. На практике существуют порошки:

- свободно текущие – уже при небольшом подогреве; образуют гладкую поверхность
- не текущие (вязкие, когезионные) – движутся неравномерно, образуют неравномерную поверхность.

#### *Насыпной угол и сыпучесть*

Свойства текучести выражаются с помощью измерения угла естественного склона (насыпной угол), который определяется путем засыпания известного количества порошка через вертикально установленную воронку на расположенную горизонтально подставку. По высоте конуса порошка (h) и радиуса его основания (r) рассчитывают насыпной угол:

$$\operatorname{tg} \alpha = h / r$$

Насыпной угол является очень хорошим индикатором свойств текучести порошков, которые можно считать хорошими у материалов с  $\alpha < 40^\circ$  и, наоборот, при  $\alpha > 50^\circ$  - плохими, а материалы не текучими. К недостаткам определения насыпного угла следует отнести довольно низкую экспериментальную воспроизводимость.

На практике чаще используется оценка сыпучести, исходящая из измерения времени, в течение которого определенное количество порошка протечет через стандартную воронку (угол наклона стенок и оконцовка).

#### **Смешивание**

Смешивание порошковой смеси и возможные остальные операции по приготовлению гранулята в связи с требованием по равномерному содержанию компонентов смеси относят к критическим технологическим шагам. Для правильного построения валидации необходимо принять во внимание следующие аспекты:

- расслоение (сегрегация)
- механизм смешивания
- модель смеси
- планы пробоотбора
- оценка гранулята.

### *Расслоение (сегрегация)*

Идеального состояния гомогенности – упорядоченное состояние – нельзя добиться с помощью ни одной динамической операции за конечное время (только путем постепенного размещения частиц данных материалов рядом друг с другом). Граничное состояние в системе твердых частиц разных материалов – состояние совершенного перемешивания, которое является случайным состоянием (т.е., вероятность появления частицы данного компонента в произвольной точке смеси имеет постоянное значение, которое равняется доле данного компонента в смеси). Результатом идеального смешивания порошковых смесей должна быть смесь со случайным распределением частиц, но такое состояние на практике достигается весьма редко. Совершенство смешивания и связанное с этим реальное время смешивания зависит от размера (или же и распределения), формы и плотности частиц и консистенции смеси. В случае если частицы не являются четко подобными между собой по своим свойствам, то при их смешивании проявится так называемое расслоение (сегрегация, demixing). Под расслоением понимается отделение частиц на основании одного из приведенных ниже механизмов:

- **свободное качение** – расслоение вызвано способностью частиц передвигаться по плоскости, образованной другими частицами (частицы большого размера передвигаются лучше). Если в смеси содержится более, чем 50% частиц, размер которых меньше 200 мкм, то сегрегация качения пренебрежимо мала.
- **перколяция** – расслоение вызвано движением частиц в свободное пространство между другими частицами (практически определенным просачиванием). Перколяция происходит, если соотношение диаметров частиц выйдет за предельное значение соотношения частиц минимального и максимального размера, т.е.,  $d_{\text{макс}}/d_{\text{мин}} > 1,2$ . Перколяцию упрощает низкая плотность, неправильная форма и большой размер частиц и, наоборот, усложняет низкая плотность, сферическая форма и малые размеры частиц.
- **под воздействием воздуха** – при загрузке или опорожнении смесительного устройства может удаляемый воздух привести мелкие частицы во взвешенное состояние и образовать слой пыли.

Расслоение можно подавить за счет выравнивания свойств отдельных компонентов смеси (измельчением, смачиванием, грануляцией и т.п.). Несмотря на то, что форма частиц, структура (сложность формы) их поверхности и плотность влияют на скорость и степень сегрегации, критическим фактором считается изменчивость размера частиц.

Порошковые смеси или гранулы следует тестировать на способность к расслоению. Тест на сегрегацию проводится с помощью смешивания смеси в наклонном цилиндре. Выбирается соответствующий компонент смеси и определяется его концентрация на поверхности ( $C_p$ ) и у дна ( $C_d$ ) цилиндра. Из результатов определяется коэффициент сегрегации:

$$CS = (C_p - C_d) \cdot 100 / (C_p + C_d)$$

При значении  $CS \geq 50$  следует приступить к модификации состава. Для значений  $CS \leq 10$  влияние расслоения не считается значимым. В остальных случаях необходимо подтвердить влияние сегрегации на качество порошка или гранулята в ходе валидации.

#### *Механизм смешивания*

К основным механизмам смешивания относятся операции по принципу:

- **конвекции** – вынужденные изменения положения отдельных смежных частиц перемещением из одного пространства в другое – например, в смесителе с подвижными мешалками (предпочтительное в случае сегрегации смеси)
- **диффузия** – распределение частиц через новые образованные плоскости – например, в барабанной установке (используется при перколяции)
- **срез** (отрезание) – смешивание, связанное с раздроблением в смесительной установке с перегородками или в шаровой мельнице.

Процесс смешивания смеси порошков или гранулята оказывает значительное влияние на однородность смеси. Свободные текучие порошки смешиваются лучше и проще, чем когезионные, но в то же время и легче поддаются сегрегации. Поэтому очень важно определить оптимальное время смешивания для всех комбинаций порошковых смесей и снизить риск расслоения. Проверка оптимального времени всегда включается в валидацию процесса для производства твердых лекарственных форм. В ходе оптимизации следует проверить способ смешивания (тип, скорость, время смешивания или же эффект „излишнего перемешивания” и его влияние на однородность смеси и свойства текучести).

*Модели смесей*

Для определения моделей смесей твердых (или же и жидких веществ) необходимо принять во внимание способ оценки смеси на уровне:

- молекулярном – выражает основную организацию на молекулярной базе (т.е., оценку эвтектиков, твердых растворов, соосаждения, молекулярных поверхностных связей, абсорбции и т.п.)
- частиц – выражает состав и структуру частиц в смеси (скопления, агрегаты)
- общего объема смеси – представляет собой выражение распределения частиц по всему объему смеси или ее части.

По распределению частиц в смеси различают две основных модели:

- случайная модель – вероятность появления частицы в любой точке смеси равняется фракции данного компонента в смеси. Для случайной модели гомогенность смеси возрастает с арифметическим корнем числа частиц.
- неслучайная смесь – в этой смеси отмечается молекулярное влияние или влияние частиц на распределение частиц в смеси, поэтому распределение частиц будет зависеть от размера и типа частиц.

На практике можно предугадать степень смешивания порошковых смесей с помощью различных коэффициентов. Для оценки однородности содержания лекарственного вещества был введен относительный коэффициент изменчивости:

$$C_R = 100 * (W / D)^{1/2} ,$$

где  $W = d_v^3 * \pi * \rho / 6$ ,  $D$  – теоретическое содержание лекарственного вещества в образце (соответствующее дозе лекарственного вещества в лекарственной форме).

Значение коэффициента  $C_R$  зависит от размера частиц и дозе лекарственного вещества, поэтому он становится полезным параметром для оценки минимальной (теоретической) изменчивости содержания лекарственного средства в смеси. Значение данного параметра можно легко понять из следующего примера:

*При производстве 1 мг таблеток „Диазепам” составляет значение  $\rho = 1,36 \text{ г/см}^3$ . Для частиц размером  $d_v = 156 \text{ мкм}$  коэффициент изменчивости диазепамы выходит  $C_R = 5,2\%$ . При уменьшении размера частиц до значения  $d_v = 82,5 \text{ мкм}$  значение данного коэффициента составит всего  $C_R = 2,0\%$ . Однако, если содержание диазепамы возрастет до 5 мг,*

а размер частиц останется без изменения, значение данного коэффициента составит  $C_R = 2,3\%$ .

Из приведенного примера очевидно, что чем выше доза лекарственного вещества и чем меньше размер частиц, тем меньше изменчивость содержания лекарственного вещества и, тем самым, выше однородность смеси.

### Планы пробоотбора

Степень смешивания говорит о том, в какой мере достигнуто одинакового представления отдельных компонентов по всему объему смешиваемых веществ. Этот параметр характеризуется соотношением площади поверхности взаимного соприкосновения частиц в определенный момент времени к максимальной площади поверхности. На практике степень гомогенности определяют на отобранных пробах (состав или же другая характеристика), а результаты затем обрабатываются с помощью статистических методов. Поэтому для валидности результатов, используемых для оценки однородности, имеют большое значение планы пробоотбора, при формировании которых необходимо принять во внимание модель оценки смеси. Под понятием плана пробоотбора имеется в виду в первую очередь:

- способ пробоотбора
- число проб
- количество пробы

Для потребностей валидации представляется разумным добавить к перечисленным выше требованиям следующие:

- пробоотборники
- способ маркировки пробы
- способ приготовления пробы

К основным способам пробоотбора относятся:

- прямой отбор проб – число проб выбирается, исходя из геометрической формы оборудования, (иногда это невыполнимо с учетом конструкции оборудования, так может привести к нарушению слоя смеси)
- высыпание – отбор проб выполняется только при устранении материала из оборудования (число проб согласно статистической приемки плана II)
- отбор проб по зонам – отбор проб проводится из труднодоступных точек или из точек, в которых сложно проводить перемешивание, (статистическая обработка по методу ANOVA).

Количество отобранной пробы должно быть идентичным с количеством готового продукта или его части. Количество

взятой пробы ни в коем случае не должно быть меньше, чем 50% предполагаемой адекватной части лекарственной формы. Для правильного выбора отобранного количества образца необходимо напомнить, что с возрастающим количеством пробы повышается и ее однородность (гомогенность), т.е., снижается изменчивость подконтрольных параметров смеси. Если отсутствует реальная возможность отобрать меньшее количество пробы, можно взять и большее количество, которое, однако, нельзя перемешивать, а для оценки однородности смеси используется только аликвотная часть отобранной пробы.

Общее число отобранных проб влияет на правильность определения изменчивости подконтрольного параметра (например, однородности содержания активного вещества). Для достаточной оценки такой однородности следует отобрать не меньше, чем 30 проб.

### *Оценка гранулята*

Приведенные ниже параметры качества используются как для оценки гранулята, так и порошковых смесей:

- внешний вид
- распадаемость (растворение)
- размер частиц
- свойства текучести (сыпучесть, насыпной угол)
- плотность (насыпная, сотрясательная, мнимая или действительная)
- содержание влаги
- содержание и равномерность содержания (лекарственное вещество, вспомогательное вещество)

Способ подобной оценки зависит от выбранного плана пробоотбора. Отобранные пробы должны быть репрезентативными для общего объема смеси (гранулята). Общая оценка качества смеси дается на основании средних значений (или же предельных значений), но в первую очередь на основании стандартных отклонений (или же разброса) этих значений.

### **Оборудование**

Идеальное оборудование для приготовления порошковых смесей должно позволять:

- перемешивание без мертвых мест
- быстрое и полное перемешивание по всему объему смеси
- обеспечивать небольшое движение, предотвращающее истирание частиц
- простоту загрузки, опорожнения, пробоотбора и очистки
- герметичность

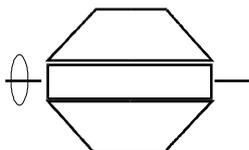
В зависимости от механизма и принципа перемешивания (как правило, падения смешиваемого материала или его перемещения и центробежного движения) существует целый ряд смесительного оборудования (гомогенизаторов). Смешивание можно также выполнить в оборудовании, которое первоначально было задумано для других операций, например, для дезинтеграции, грануляции, сушки. Поэтому очень важно правильно подобрать подходящее оборудование. Для проверки правильности выбора гомогенизатора проводятся испытания у производителя оборудования, где на подобном гомогенизаторе имитируется процесс гомогенизации.

Гомогенизаторы можно разделить по разным критериям. Наиболее часто разделяют гомогенизаторы по способу гомогенизации на „ротационное оборудование” (использует вращение вокруг осей, подходит для свободно текучих смесей) или „смесительное оборудование” (содержит вращающиеся вертушки или мешалки; применяется для когезионных смесей). На практике, однако, известно и оборудование, которое позволяет использовать оба перечисленных способа смешивания порошковых смесей. Поэтому в некоторых случаях используется разделение такого оборудования в зависимости от способа смешивания на:

- **горизонтальное**
  - ротационные гомогенизаторы разной формы (например, призма, цилиндр, конус, двойной конус, двойной цилиндр и т.п.)
  - ротационные гомогенизаторы контейнерные (например, „L.V.Boele”)
  - ротационные гомогенизаторы со сферическим движением (например, „Turbula”)
  - турбулентные гомогенизаторы (например, „Drais”)
- **вертикальные**
  - гомогенизаторы с дробильным устройством (например, „Diosna”)
  - гомогенизаторы с червячной мешалкой (например, „Nautamix”)

### Горизонтальные ротационные гомогенизаторы

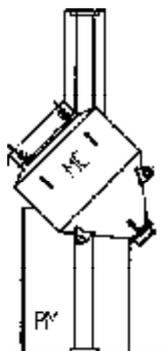
*Гомогенизаторы разной формы*



Работают по принципу диффузионного перемешивания. Это простые устройства разной формы, например, двойной конус и т.п.. Сосуд вращается вокруг горизонтальной оси, материал опрокидывается через новообразующиеся

плоскости. За счет формы сосуда и встроенных элементов (например, перегородок) внутри гомогенизатора можно позитивно воздействовать на процесс гомогенизации.

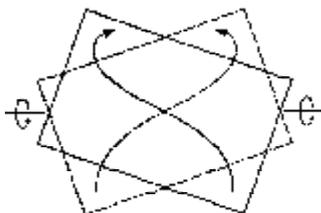
#### Контейнерный гомогенизатор



Гомогенизаторы данного типа работают по принципу конвекции. Сосуд (лучшая форма – кубическая) вращается вокруг горизонтальной оси. Тем самым происходит перемещение материала в гомогенизаторе.

К преимуществам такого решения следует отнести возможность использования транспортных контейнеров без необходимости дальнейших манипуляций с материалом.

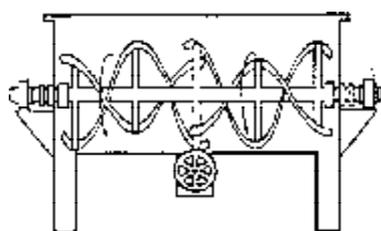
#### Гомогенизаторы со сферическим движением



Работают по принципу конвекции. Сосуд в форме цилиндра закреплен таким образом, что он вращается по двум осям. Тем самым создается сферическое движение сосуда, а внутри него происходит перемещение частиц.

К преимуществам такого решения следует отнести возможность использования транспортных контейнеров без необходимости дальнейших манипуляций с материалом. Следующим преимуществом принципа таких гомогенизаторов является простота очистки, простота контроля очистки и простота конструкции. К недостаткам следует отнести относительно большое соотношение полезного объема и номинального объема сосуда.

#### Турбулентные гомогенизаторы



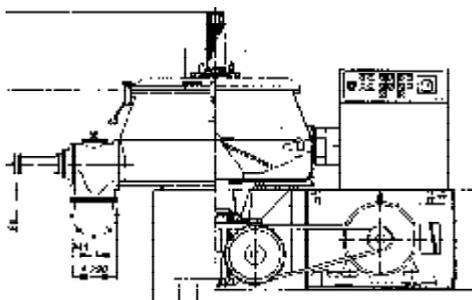
Работают по принципу конвекции. Высокоэффективные гомогенизаторы. В горизонтальном стабильном сосуде вращается вал, осаженный лопастями, которые проходят в непосредственной близости от стенок сосуда и приводят в движение гомогенизируемый материал. Во время реверсивного хода лопастей происходит выгрузка смеси из гомогенизатора.

Конструкция сложная в связи с решением подшипников, сальников и

приводов. Скорость гомогенизации чрезвычайно высокая (всего несколько минут), поэтому такое решение подходит для часто повторяющихся серий.

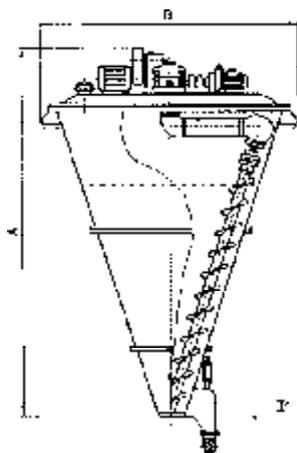
### Вертикальные гомогенизаторы

#### *Гомогенизаторы с дробильным устройством*



Работают по принципу среза. Мешалка вращается в непосредственной близости от дна сосуда и приводит смешиваемый материал в трюмообразный круговорот. Тем самым удается добиться быстрого, равномерного и щадящего разделения. Против образования скоплений на стенке установлено горизонтальное дробильное устройство. Гомогенизаторы данного типа подходят для приготовления мокрых смесей. Они хорошо поддаются очистке.

#### *Гомогенизаторы с червячной мешалкой*



Работают по принципу конвекции. Червячная мешалка вращается вокруг внутренней стенки конусообразного сосуда. При смешивании вещества одновременно происходит перемещение материала снизу вверх и из центра сосуда к стенкам. Скорость движения частиц по направлению вниз в конусообразном сосуде возрастает тем быстрее, чем меньше диаметр сосуда.

К преимуществам таких гомогенизаторов следует отнести быструю и эффективную гомогенизацию, но также и небольшое соотношение полезного и номинального объемов сосуда. К недостаткам – сложное устройство оборудования, смазку механических мешалок, усложненную очистку и мертвое пространство в верхней части оборудования.

### **Технические аспекты производства**

При производстве порошковых смесей очень важно обеспечить защиту продуктов и сырья от окружающей среды, т.е., от возможной контаминации или перекрестной контаминации. Речь идет в первую очередь о манипуляциях с

материалами (развеска и загрузка сырья, выгрузка продукта) и собственно процессе производства. Так как речь идет о пыльных операциях, то на практике принято полностью закрыть процесс в контейнеры (часто с использованием местной вытяжки). На оборудование в таких случаях предусмотрены специальные насадки и манжеты, задача которых – сделать систему закрытой.

В случае необходимости (например, ограничение взрывоопасности смеси, стабильность продукта и т.п.) можно дополнить оборудование за счет системы инерттизации, функция которой совершенно необходима как при собственно процессе, так и при выгрузке продукта.

В связи с требованиями по совершенной очищаемости оборудования гомогенизаторы на сегодняшний день оборудованы системами SIP (или SIP). Такое оборудование уже представляет собой сложную систему, которая предъявляет высокие требования в первую очередь к контрольно-измерительным приборам, надежности и валидируемости.

Производство порошковых смесей на сегодняшний день проходит в чистых или контролируемых помещениях, несмотря на то, что для нестерильной продукции такое требование нормативными документами строго не поставлено. Использование чистых помещений, однако, обосновано в связи с последовательной защитой продукта от контаминации и в точности выполнения отдельных производственных процессов.

## Заключение

Гомогенизация (смешивание) твердых материалов представляет собой на практике существенную часть производства твердых лекарственных форм. Поэтому валидация данного процесса имеет большое практическое значение, так как в ходе валидации проверяется не только процесс как таковой и оборудование, но также и входящие материалы, которые именно здесь часто играют ключевую роль.

## VI. Таблетирование

---

### Введение

Таблетки как лекарственная форма используются уже более 150 лет. На протяжении своего существования таблетки стали вообще самой распространенной применяемой лекарственной формой, благодаря, в первую очередь, перечисленным ниже свойствам:

- в таблетку можно перевести практически каждый твердый активный фармацевтический ингредиент (API)
- таблетки предоставляют возможность довольно точной дозировки лекарственного вещества при очень низких накладных расходах на производство
- таблетки предоставляют пациенту высокий комфорт при применении
- таблетки сохраняют длительную стабильность (низкое содержание влаги)
- таблетки отличаются приемлемой биологической усвояемостью
- можно производить препараты с модифицированным освобождением API, что приводит к повышению эффективности и сохранению безопасности

К определенным недостаткам по сравнению с внутривенными, но также и с пероральными жидкими формами следует отнести запаздывающее начало действия препарата; это связано с тем, что API становится биологически усвояемой только после распадаемости таблетки на зерна гранулята или же на первичные частицы. Распадаемость и последующее растворение зависят от размера частиц, свойств задействованных вспомогательных веществ и в значительной степени находятся под влиянием процессов приготовления таблетмассы и таблетирования.

Несмотря на то, что существуют таблетки, которые предназначены для другого, чем оральное применение (например, влагалищные, имплантатные), форма введения через желудочно-кишечный тракт однозначно превалирует. В зависимости от места освобождения API таблетки затем часто подразделяются на оральные (под язык, буккальные, жевательные) и пероральные. Пероральные таблетки можно охарактеризовать в зависимости от освобождения API, а их разделение идет на таблетки с непосредственным или модифицированным (управляемым) освобождением. Ко второй группе относятся препараты с задерживаемым освобождением (*delayed*, например, кишечнорастворимые) и пролонгированным освобождением (*prolonged*). Для полноты

необходимо также упомянуть о наличии таблеток, имеющих характер предлекарств, т.е., растворимых, диспергирующих и шипучих таблетках. Они предназначены для приготовления раствора или суспензии непосредственно перед применением, что дает возможность ускоренного наступления действия.

Развитие таблетирования было прямо пропорционально развитию машиностроительного производства. Если сначала совершенствование таблетпрессов зависело от конструкции подобного оборудования, которое применялось в других отраслях, то на сегодняшний день разрабатываются машины, специально предназначенные для работы в фармацевтической промышленности. Это довольно сложное оборудование с высокими требованиями к точности производства. Эволюция особо очевидна в огромном возрастании производительности таблетпрессов. Первые таблетпрессы выдавали не больше нескольких единиц таблеток в минуту, сегодня же производительность у самых продвинутых таблетпрессов составляет от 100 до 600 тысяч таблеток/час, т.е., до 10 тыс./мин. (наиболее мощные прессы выдают более 1 миллиона таблеток/час). Конечно, такая производительность требует высококачественной техники, использования специальных материалов и максимально возможное применение вычислительной техники, причем как для управления работой прессы, так и для оценки и установления параметров процесса таблетирования.

Современное оборудование для таблетирования – это система, состоящая из собственно прессы и ряда дополнительных принадлежностей, т.е.:

- таблетпресс
- станция заполнения матрицы таблеточной массой (для гравитационного или принудительного заполнения матрицы)
- пылеотсасывающее устройство
- блок управления, контроля и регулирования параметров процесса
- автоматическое устройство для контроля в процессе производства - ИРС
- оборудование для очистки (пылесос, WIP)

### **Специальные термины и определения**

*Таблетки* – твердые, механически прочные, пористые прессованные изделия определенной формы из порошкообразных смесей АРІ и вспомогательных веществ.

*Таблеточная масса* – полупродукт для производства таблеток. Она содержит лекарственные и вспомогательные

вещества, а ее приготовление осуществляется простым смешиванием компонентов в заданном соотношении (таблеточная масса для прямого прессования) или грануляцией (зернистый порошок, гранулят).

*Гранулят* – набор шероховатых, твердых, сухих агрегатов порошкообразных частиц (зерен) разной формы. Гранулят готовится по методу сухой или влажной грануляции с целью улучшить свойства текучести и зафиксировать АРІ на вспомогательных веществах (т.е., повышение однородности содержания АРІ в таблетке)

*Вспомогательные вещества.* Таблеточную массу можно только в исключительных случаях приготовить из одних АРІ, поэтому к ним добавляются вспомогательные вещества:

- наполнители
- связующие
- увлажнители
- разрыхлители
- опудриватели
- остальные вспомогательные вещества (осластители, красители, ароматизаторы и т.п.)

### Свойства таблеток

Таблетки должны обладать достаточной механической прочностью, для того, чтобы они выдерживали нагрузки в процессе упаковки и транспортировки. Таблетки должны иметь определенную пористость, чтобы в них могли попасть пищеварительные соки. Несмотря на довольно высокую механическую прочность, таблетки должны при соприкосновении с телесной жидкостью быстро распадаться или растворяться. Таблетки должны быть достаточно стабильными и устойчивыми к воздействию внешних факторов, главным образом, окислению и влажности. Таблетки бывают разного размера и формы. Размер таблетки играет решающую роль для правильной спецификации и выбора таблетпресса. Важными параметрами являются при этом диаметр (или другой максимальный размер) и высота таблетки. В связи с тем, что современные технологии таблетирования дают возможность изготавливать таблетки практически любой формы (включая нанесение надписей или символов), можно столкнуться с весьма разнообразными по форме таблетками.

Если перерабатывается смесь АРІ и вспомогательных веществ без предварительной грануляции, то речь идет о так называемом прямом таблетировании - прессовании (*direct compression*). Для приготовления таблетмассы необходимо в таком случае использовать специфические вспомогательные вещества (например, специальные сухие наполнители), а для обеспечения плавного заполнения матрицы таблеточной

массой с худшей текучестью – оборудовать таблетпресс устройством принудительного заполнения матрицы. Возрастание накладных расходов на сырье и оборудование можно, тем не менее, компенсировать благодаря исключению процесса грануляции. Несмотря на то, что прямое прессование нельзя использовать как универсальное решение (в связи со свойствами АРІ, регистрацией и т.п.), сам метод и его применение развиваются в настоящее время очень быстрыми темпами.

### Прессование и его ход

Наряду с приготовлением таблетмассы прессование бесспорно является решающей операцией в технологии производства таблеток; эта операция выполняется на таблетпрессах. Именно с этой операцией связано важнейшее свойство таблетмассы – *прессуемость*.

Прессуемость – свойство сыпучего материала, с помощью которого можно объяснить пластическую деформацию, повышенную адгезию контактных поверхностей и взаимное проникновение частиц. Воздействие усилия прессования можно разделить на четыре части:

- начальная стадия, когда таблетмасса свободно засыпается в матрицу
- стадия уплотнения, когда зерна под воздействием давления уплотняются, ориентируются и организуются, заполняется пространство между частицами, высота столбика уменьшается, воздух выходит, а некоторые зерна раздробляются (у материалов с очень хорошей прессуемостью уже на этой стадии может образоваться консистентное прессованное изделие, но еще без необходимой прочности)
- стадия упругой (эластической) деформации (пространство между частицами уже заполнено, а дальнейшее уплотнение приводит к уменьшению пространства между частицами)
- стадия пластической деформации, т.е., стадия постоянных, необратимых изменений и закрепление формы таблетки (после преодоления запаса упругости формируются новые промежуточные поверхности)

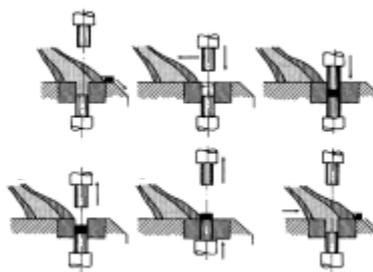
### Таблетпресс

К основным функциональным единицам любого таблетпресса относятся пресс инструменты, элементами которых являются матрицы (*die*), но также верхние и нижние пуансоны (*upper and lower punch*), с помощью которых таблетки непосредственно прессуются. Прессование происходит в объеме, ограниченном матрицей и пуансонами. Процесс прессования проще всего описать на примере классического

эксцентрикового пресса. Верхний пуансон передвигается в матрице и обеспечивает прессование таблеток, нижний пуансон ограничивает снизу объем заполнения матрицы и выталкивает готовые таблетки из матрицы. Таблетмасса подается в матрицу с помощью дозирующего механизма из узла заполнения, причем дозатор плотно прилегает к ротору. Процесс прессования можно разделить на несколько фаз (см. рис. 1):

- верхний и нижний пуансоны выдвинуты, внутренний объем матрицы заполняется таблетмассой
- узел заполнения смещается в сторону, а верхний пуансон начинает опускаться в матрицу
- верхний пуансон опускается в матрицу и сжимает таблетмассу; нижний пуансон при этом не изменяет своего положения
- верхний пуансон возвращается обратно в исходное положение
- нижний пуансон приводится в движение от нижнего копира и выталкивает таблетку на поверхность стола
- узел заполнения попадает в положение над матрицей, а установленный наискосок нож отталкивает таблетку, одновременно нижний пуансон возвращается в исходное положение, а материал под действием ворошителей попадает в матрицу

Рис. 1 Схема процесса прессования таблеток



На современных таблетпрессах процесс проходит с высокой скоростью, поэтому необходимо обеспечить совершенную сыпучесть таблетмассы. В противном случае происходит неравномерное засыпание массы и получаются таблетки с отклонениями по форме.

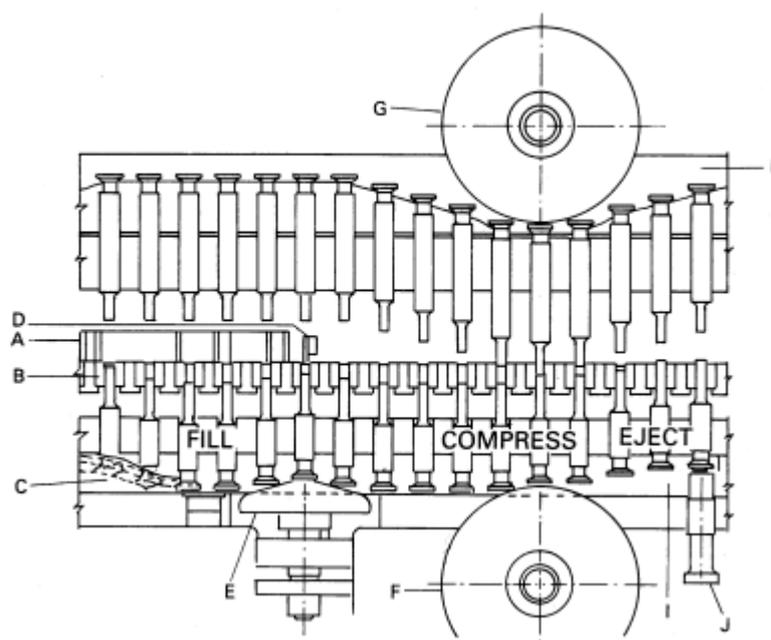
Таблетпрессы в зависимости от конструкции разделяют на эксцентриковые и роторные.

*Эксцентриковые таблетпрессы* имеют одну матрицу, установленную на неподвижном столе, на одну пару пуансонов.

Усилие, необходимое для прессования таблеток, развивается за счет движения роликов давления. Узел заполнения подвижный. К преимуществам эксцентриковых прессов относятся более низкие затраты на приобретение и эксплуатацию, простота обслуживания и больший максимальный диаметр таблеток (до 100 мм). К недостаткам относится низкая производительность (макс. 15 тыс./час) и худшие механические свойства таблеток (со стороны верхнего пуансона таблетки более мягкие, склонность закупориванию - *capping*). На сегодняшний день такие прессы используются практически только для очень небольшого объема производства и для опытных разработок в отделе R&D (полученные результаты не всегда можно приложить для роторных вращающихся таблетпрессов).

*Вращающиеся таблетпрессы* с большим числом матриц, расположенных в отверстиях по окружности ротора, составными элементами которого являются и парные пуансоны (штоки). Узел заполнения неподвижный. Цикл прессования ротационного прессы (см. рис. 2) начинается с момента, когда матрица подходит под узел заполнения, затем следует опускание верхнего пуансона и перемещение под прессующие ролики, где усилие прессования действует сверху и снизу. Во время принудительного движения с помощью копиров оба пуансона выдвинуты вверх и одновременно нижний пуансон выталкивает таблетку из матрицы.

Рис. 2 Цикл прессования ротационного таблетпресса



Ротационные таблетпрессы по сравнению с эксцентриковыми отличаются значительно более высокой

производительностью, твердость таблеток одинакова с двух сторон, а склонность к закупориванию ниже. Максимальный диаметр таблетки (до 34 мм) достаточный для большинства приложений. К недостаткам относится высокая закупочная стоимость и проблемы, связанные с конструкцией системы, такие, как небольшая контаминация таблеток маслом (смазка пресс инструмента) или микрочастицами металла (принудительные дозаторы), довольно высокие потери в связи с распылением (до 2%) и длительные задержки при изменении выпускаемой номенклатуры продукции (очистка, установка другого инструмента и т.п.).

Правильная работа таблетпресса зависит от безошибочной конструкции, исполнения и работы отдельных элементов пресса, например:

- Ролики прессования – должны быть очень точно расположены и отцентрированы, так как от них принципиально зависит качество и размеры таблеток (риск производства таблеток разной толщины или с неровностями). Нежелательно также наличие зазора между роликом прессования и пуансоном, так как прессующий ролик на современных таблетпрессах находится в контакте с несколькими пуансонами. Обычно контактное время (*dwell time* – время, в течение которого пуансоны находятся под роликом, т.е., одновременно общее время контакта пуансонов с таблетмассой) вместе с усилием прессования – решающий параметр, от которого зависит твердость, распадаемость и растворение таблетки. Размеры диаметра ролика прессования влияют на контактное время – чем больше ролик прессования, тем больше пуансонов с ним контактирует и тем продолжительнее контактное время. Более продолжительное „*dwell time*“ повышает твердость таблеток, но если ролик таблетпресса не позволяет возрастание усилия прессования, то в таблетке может остаться воздух, а в результате получается закупоривание.
- Установка положения нижнего пуансона регулирует, какое количество массы попадет в матрицу и, тем самым, определяет вес таблетки (изношенная впадина может привести к отклонениям по весу, а на высокоскоростных прессах - к „*flashing*“).
- Усилие, необходимое для выталкивания таблетки из матрицы, довольно значительное. Детали оборудования, которые приводят к подъему нижнего пуансона (нижний копир - *ejection cam*), обычно выполнены из материала менее твердого, чем пресс инструменты, т.е., с большей склонностью к износу и последующему „*flashing*“.

- Конструкция узла подачи таблетмассы на поверхность матрицы в традиционных таблетпрессах выполнена по принципу гравитации или же предусмотрено наличие вибратора или мешалки. Высокоскоростные типы часто центробежные или механические дозаторы для принудительного заполнения.

## Типы инструментов

Ротационные таблетпрессы можно специфицировать по различным критериям, но один из важнейших критериев – это тип инструментов, которые установлены на прессе. Существует два основных типа инструментов для прессования таблеток:

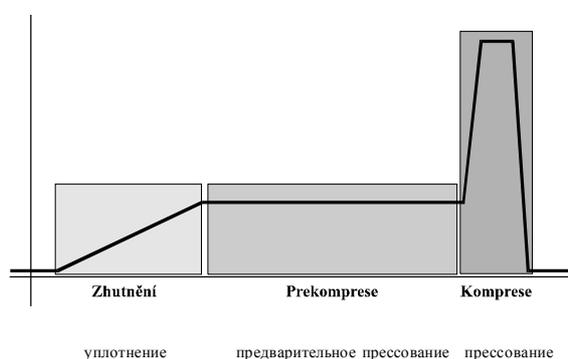
- тип В, подходит для прессования таблеток диаметром до 16 мм или максимального размера 18 мм
- тип D, подходит для прессования таблеток диаметром или максимального размера 25,4 мм

Тип В часто подразделяется на малые (ВВS) с максимальным диаметром до 11 мм, средние (ВВ) до 13 мм и большие (В) для уже приведенного диаметра 16 или 18 мм. Прессы, сконструированные исключительно под инструменты типа В, работают с максимальным усилием прессования 65 кН, а прессы под инструменты типа D - 100 кН. Для более высоких усилий прессования (до 160 кН) используются специальные машины. Конструкция машин зависит от диаметра прессуемых таблеток.

Высокопроизводительные таблетпрессы работают с двумя усилиями прессования, когда таблетки прессуются в два приема. Развитие усилия прессования на таблетпрессе проходит в трех фазах (см. рис. 3):

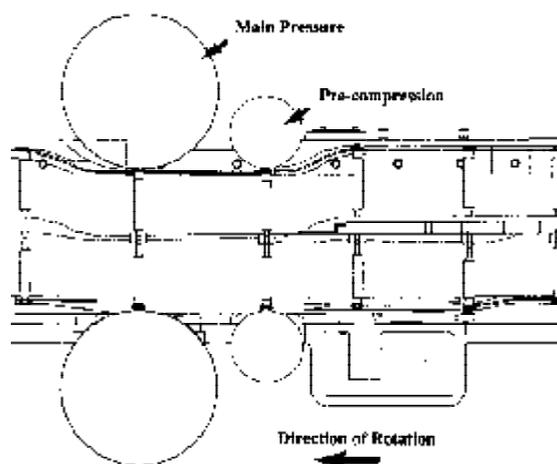
1. уплотнение
2. предварительное прессование
3. прессование

Рис. 3 Характеристика усилия прессования на таблетпрессе



На практике таблетпресс оборудован двумя последовательно установленными роликами прессования. Один для создания усилия предварительного прессования, а второй – для собственно прессования (рис. 4).

Рис. 4 Таблетпресс с двумя роликами прессования



Производители оборудования ставят перед собой цель постоянно повышать производительность таблетпрессов. Повышения производительности можно добиться несколькими способами, в первую очередь за счет увеличения:

- числа активных элементов пресс инструментов, т.е., пресс инструментов с большим числом пуансонов (*multi-tipped punch*)
- числа станций прессования (*punch stations*)
- числа узлов прессования (*compression stations*)
- скорости вращения ротора (*turrest speed*)

Число станций прессования на конкретном современном прессе, который может выпускать таблетки разных размеров, часто зависит от выпускаемого типа таблеток (для BBS больше станций, чем для D). Обычное число станций прессования современного таблетпресса составляет 20-50 (макс. и больше, чем 100). Высокоскоростные таблетпрессы сконструированы с 2-3 узлами заполнения и узлами прессования, что позволяет увеличить производительность (на 1 оборот ротора 2-3 таблетки), или производство многослойных таблеток (слои прессуются, например, из разного гранулята).

### Дополнительные устройства

Кроме упоминавшихся выше узлов принудительного заполнения матрицы существует целый ряд других

дополнительных устройств, которые либо входят в состав таблетпресса, либо присоединяются как периферийные устройства. Речь идет в первую очередь об:

- обеспыливающем устройстве – здесь таблетки очищаются от пыли, обломков, неровных или острых граней. Устройства бывают различной конструкции. Используются цилиндрические сита, барабаны, вращающиеся щетки и т.п.. Освобожденная пыль и обломки отсасываются и выводятся в резервуар – сборник или же улавливаются циклонным пылеуловителем.
- устройстве для регистрации, контроля и регулирования – относится к стандартной оснастке высокопроизводительных прессов, работу которых они контролируют, регистрируют, оценивают, а при обнаружении неразрешенного отклонения останавливают машину или регулируют заданные параметры процесса с одновременным устранением бракованных таблеток. К подконтрольным параметрам обычно относится усилие прессования или вес таблетки, но это может также быть твердость таблетки или заполняемый объем (глубина) матрицы.
- устройстве, которое позволяет проводить очистку или упростить процесс очистки, - к этой группе следует отнести простые пылесосы, манипуляторы, с помощью которых можно легко вынуть загрязненный ротор с инструментами для очистки вне таблетпресса, но также и устройства для мойки на месте - WIP (*washing in place*), которое включает системы, предназначенные для „*pre-washing*“ и для „*final cleaning*“.
- устройства контроля в процессе производства - ИРС для оценки веса, твердости, истирания и размеров (высота, диаметр или же и другой максимальный размер) таблетки.

## Заключение

Технология таблетирования относится к сложным технологиям, оптимизацией которой занимаются группы специалистов во всем мире. Технология работает с относительно сложными машинами высочайшей точности, поэтому уже при закупке нового оборудования следует уделять особое внимание правильной спецификации оборудования, чтобы избежать необходимости дорабатывать технологию в ходе эксплуатации оборудования, купленного на основании неправильно составленной спецификации. Особое внимание также необходимо уделять и последовательной квалификации, проведение которой обычно обеспечивает непосредственный поставщик оборудования.

## VII. Нанесение покрытия на таблетки

---

### Введение и определения

Таблетки с защитным покрытием - это твердые, механически прочные, имеющие четкую форму дозированные препараты, состоящие из ядра (*corn*) и одно- или многослойного покрытия (*wall*). В зависимости от типа покрытия и нанесения покрытия таблетки можно разделить на таблетки с защитным покрытием или драже (*coated tablet* или *sugar-coated tablet*) и таблетки с пленочным покрытием (*film-coated tablet*). Ниже перечислены причины нанесения защитного покрытия на таблетки:

- эстетические – улучшение внешнего вида, сокрытие вкуса или запаха
- технологические - защита от воздействия внешних факторов, повышение механической стойкости
- терапевтические – возможность регулируемого освобождения АРІ

Техника нанесения защитного покрытия на таблетки прошла за период своего более, чем столетнего существования, целым рядом изменений. На протяжении длительного периода времени производство драже можно было скорее считать процессом, опирающимся на умение и опыт конкретного оператора, чем на точные научные принципы, а их производство продолжалось и несколько дней. Значительный прогресс в области технического оснащения и используемых материалов позволили улучшить систему сахарного защитного покрытия (продолжительность производства и снижение возрастания веса), но также и систему нанесения защитного покрытия в форме материалов, образующих пленку на поверхности ядра таблетки.

### Нанесение сахарного покрытия

Дражирование – довольно старый, но все еще часто применяемый способ производства, когда на вращающиеся ядра по частям наносятся растворы сахарозы и других вспомогательных веществ, причем каждый из следующих слоев можно наносить только после досконального высыхания предыдущего слоя. Процесс включает следующие шаги:

- **изоляция ядра** – создание защитного слоя от воздействия влаги, укрепление поверхности и повышение механической стойкости (например, растворы шеллака, Евдрагита Е, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетатфталата в спирте или органических растворителях)

- **нанесение верхнего кроющего слоя** – закругление граней ядер и нанесение верхнего слоя приводит к тому, что ротация ядер приобретает более равномерный характер (например, суспензия сульфата кальция, талька, каолина в растворе сахарозы с гуммиарабиком и желатином)
- **нанесение защитных слоев и полировка** – в случае если одного кроющего слоя недостаточно, то наносится несколько (обычно и 8) слоев до достижения предусмотренного веса таблетки, формы и гладкой поверхности (например, раствор сахарозы с желатином и гуммиарабиком)
- **окраска** – таблетка с нанесенным покрытием приобретает окончательный внешний вид; используемые ранее растворимые в воде красители были заменены (по причине образования пятен) суспензиями, диспергированными в растворе сахарозы
- **полировка** – за счет нанесения гидрофобных слоев улучшается внешний вид, а таблетки с покрытием защищены от влаги (например, пчелиный или карнаубский воск – порошок, спиртовой раствор или суспензия в органических растворителях)

### Нанесение пленочного покрытия

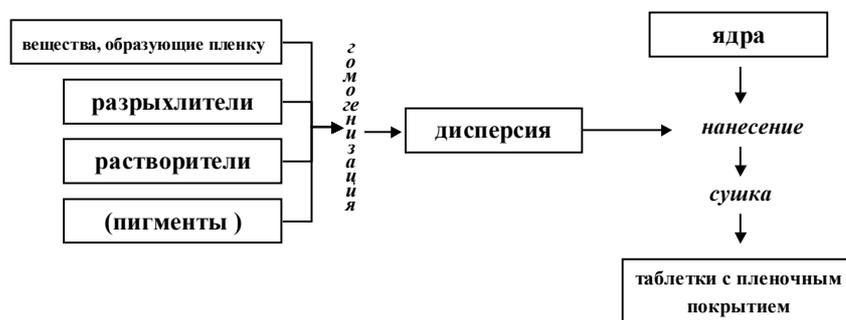
Нанесение пленочного покрытия представляет собой более современный способ нанесения защитного покрытия на ядра, а его преимущества по сравнению с дражировкой можно свести к следующему:

- сокращение времени производства, экономия материальных затрат и затрат на заработную плату
- небольшое увеличение веса
- стандартизация применяемых материалов и процессов производства, возможность автоматизации
- возможность использования неводных растворов и суспензий
- коды или логотипы, выбитые на ядре, читабельные и после нанесения пленочного покрытия (нет необходимости в сложном и дорогостоящем нанесении дополнительной печати)

При таком способе нанесения защитного покрытия на ядро наносится раствор или дисперсия из веществ, образующих пленку, и образуется только очень тонкая равномерная пленка на поверхности таблетки, внешний вид которой нанесенное покрытие принципиально не меняет. В качестве образующих пленку веществ сначала использовались производные целлюлозы и эфиры акриловой и мета акриловой кислоты в

органических растворителях. В первую очередь, в связи с охраной окружающей среды и высокой стоимостью оборудования (работа с горючими материалами) постепенно стали применяться водные растворы (некоторые типы гидроксипропилметилцеллюлозы) и, главным образом, дисперсии. Доминирующее положение среди дисперсий занимает сополимер метакриловой кислоты и этил акрилата (линия Евдрагит /Eudragit®) и дисперсия этилцеллюлозы. Использование водных дисперсий имеет и ряд недостатков; в первую очередь за счет наличия воды возможна микробная контаминация, повреждение ядер или влагочувствительных АРІ, и более продолжительное время испарения, связанное с повышенной энергоемкостью. Схема производства приведена на рис.5.

Рис. 5 Схема производства таблеток с пленочным покрытием



## Оборудование

Конструкция отдельных элементов установки для нанесения покрытия на таблетки непосредственно влияет на качество продукции, а все материалы, из которых они изготовлены и которые вступают в контакт с продуктом, должны быть неактивными (например, нержавеющая сталь). К важнейшим факторам процесса нанесения пленочного покрытия относятся:

- перемешивание
- распыление
- поток воздуха в барабане
- подготовка подводимого воздуха

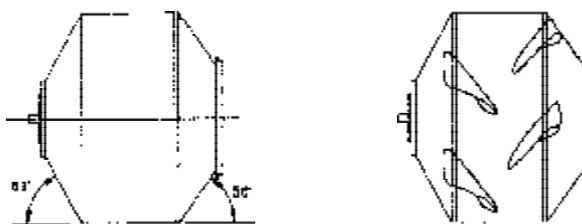
## Перемешивание

Для достижения одинаковой поверхности всех таблеток в барабане и одинакового времени напыления покрытия на каждую таблетку важное значение имеет правильное перемешивание таблеток в барабане. Чем лучше будет перемешивание таблеток, тем быстрее будет проходить процесс нанесения пленочного покрытия и тем короче будет время

нанесения покрытия. Благодаря правильному перемешиванию на таблетки будет нанесен равномерный слой пленки, а для создания защитного покрытия будет необходимо использовать меньшее количество материала. Хорошее перемешивание таблеток в барабане – классический шаг оптимизации, благодаря которому можно сэкономить время, материал и энергоносители. Оптимизацию процесса перемешивания следует выполнить уже при проектировании и выборе установки для нанесения пленочного покрытия. Правильный выбор принципа перемешивания и конструкции машины может непосредственно в начале процесс перемешивания. Пользователь может, как правило, провести оптимизацию путем изменения числа оборотов барабана. Улучшения процесса перемешивания можно добиться за счет простого увеличения скорости вращения барабана. Такое решение является подходящим и возможным только если таблетки твердые и не крошатся, чему на практике соответствует только немного ядер. Обычно следует задействовать такой способ перемешивания, чтобы избежать повреждения таблеток.

Одна из возможностей, как улучшить перемешивание таблеток, - правильный проект формы барабана, когда можно за счет изменения угла наклона (различные углы) обоих конических концов уменьшить скорость вращения классического барабана и перемешивать таблетки более щадящим способом (рис. 6). В барабане для улучшения перемешивания таблеток предусмотрены лопасти (рис. 7). В разработку проекта их формы и выбор места расположения конструкторы вкладывают большие усилия. Правильная форма и расположение лопастей позволяет еще снизить скорость вращения при одновременном обеспечении качественного перемешивания.

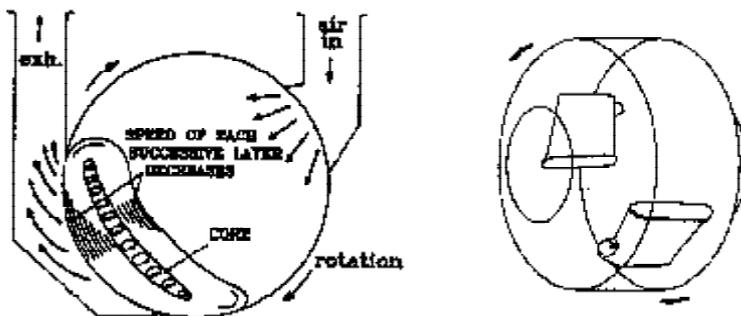
Рис. 6 Угол наклона барабана      Рис. 7 Размещение лопастей барабана



Хорошая эффективность перемешивания с помощью лопастей подтверждена на небольших барабанах. У барабанов большого размера происходит эффект, который показан на рис. 8, когда отпадает верхний слой и слой таблеток, который находится в контакте с барабаном. Эти слои встречаются в ядре, где таблетки имеют тенденцию стоять без движения, а слой покрытия таких таблеток бывает тонким и неравномерным.

Неподвижное ядро тем выразительнее, чем больше барабан, а таблетки - меньше. Соответствующая конструкция и размещение лопастей специальной формы (рис.9) позволяет надежно предотвратить появление указанного выше эффекта, обеспечивает хорошее перемешивание даже при очень небольшой скорости вращения барабана (например, всего 2 об./мин. при диаметре барабана 1,2 м).

Рис. 8 Эффект у больших барабанов      Рис. 9 Специальная форма лопастей



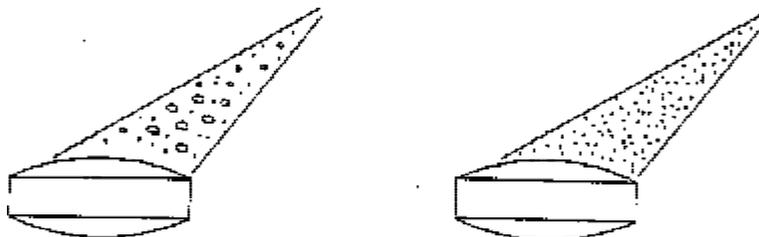
### Распыление

Система распыления предназначена для разделения раствора покрытия на капли соответствующего размера, его распределения и нанесения на поверхность таблеток. Размер капель влияет на:

- равномерность покрытия
- сушку

Правильное решение системы распыления должно обеспечить однородность размера капель и равномерное распыление раствора пленочного покрытия в барабане. Если капли равномерные, то таблетки покрыты равномерным тонким слоем. Наоборот, неравномерное распределение размера капель приводит к тому, что слой покрытия будет неравномерным и толстым (рис. 10).

Рис. 10 Широкий интервал размеров капель и однородный размер капель

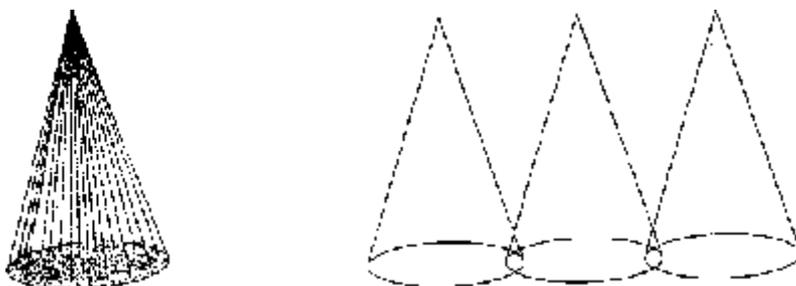


Особо важна равномерность капель для легко испаряющихся растворов. При неравномерном распределении капель очень сложно задать правильные условия сушки. Если заданные условия, соответствующие большим каплям, то капли меньшего размера скорее высыхают, отклеиваются от таблеток и отлетают в струе отводимого воздуха.

Система распыления должна обеспечить равномерное распыление раствора в барабане таким образом, чтобы нанесение пленочного покрытия на таблетки проходило во всех частях барабана равномерно. Поток воздуха, выходящий из распылительной форсунки, разделяет капли раствора таким образом, что по краям концентрация меньше, чем в центре конуса (рис.11). Поэтому, при применении нескольких распылительных форсунок, конусы должны перекрываться (рис.12), что компенсирует более низкую концентрацию капель по краям конусов.

*Рис. 11 Применение одной распылительной форсунки*

*Рис. 12 Применение нескольких распылительных форсунок*



Распылительные системы работают по двум принципам рассеяния жидкости:

- без сжатого воздуха, когда жидкость выдавливается через сопло и рассеивается за счет резкого снижения давления на конце сопла. С уменьшением диаметра сопла капли становятся меньше. Данные распылители подают на ядра относительно большое количество раствора и поэтому не подходят для производства небольших серий. Наоборот, их можно с успехом использовать в качестве форсунок для нанесения растворов органических растворителей, когда раствор распыляется под большим давлением (80 бар) через форсунку малого диаметра.
- со сжатым воздухом, когда жидкость распыляется под меньшим давлением, а распыление зависит от формы и диаметра форсунки, но также и от давления воздуха. К преимуществам данного типа следует отнести нанесение меньшего количества жидкости и более мелких капель; к

недостаткам – более высокие потери за счет испарения (начинается уже при распылении).

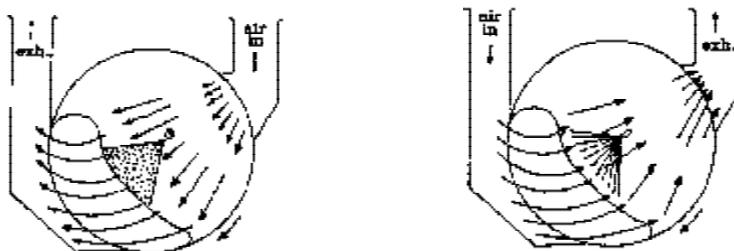
### Поток воздуха в барабане

Обычно могут быть использованы и на практике применяются два способа подачи и отвода воздуха:

- встречный
- однонаправленный

Рис. 13 Встречный поток

Рис. 14 Однонаправленный поток



При встречном потоке воздуха (рис. 13) теоретически передача тепла более эффективна, чем при однонаправленном (рис. 14). Встречный поток воздуха поднимает таблетку и, тем самым, поддерживает перемешивание таблеток в барабане. Тем самым улучшаются условия для равномерного нанесения раствора на таблетки. Поток воздуха, однако, увлекает определенное количество капель с распылительных форсунок в отводимый воздух. При однонаправленном потоке подводимый воздух содействует нанесению распыляемого раствора на таблетки. Таблетки в барабане, однако, не приподнимаются под воздействием подводимого воздуха, а перемешивание не поддерживается подводимым воздухом. Перечисленные выше основные методы подачи воздуха можно далее модифицировать, например, за счет подачи воздуха прямо в ядра в форме погружной трубки (*immersion tube*) или погружного меча (*immersion sword*).

### Подготовка воздуха

Для подготовки подводимого воздуха используются классические элементы системы воздухоподготовки, как то:

- вентилятор высокого давления
- подогреватели
- вымораживание
- фильтры
- клапаны
- контрольно-измерительные элементы

К специальному оборудованию следует отнести циклон для удаления порошковых частиц в отходящем воздухе. Производитель оборудования для нанесения покрытия на таблетки стандартно поставляет единицу оборудования с правильной воздухопроизводительностью. В качестве дополнительной оснастки производитель предлагает трехступенчатую фильтрацию подводимого воздуха, которая необходима для нанесения защитного покрытия на таблетки в фармацевтической промышленности, причем последняя ступень фильтрации должна быть представлена HEPA фильтром. Устройство подогрева и вымораживания служит для термической обработки воздуха и снижения влажности подводимого воздуха. С помощью клапанов устанавливается правильный объем воздуха, подводимого в барабан коутера.

### *Коутеры с барабанами*

Первоначальное оборудование для производства драже, т.е., открытые барабаны, с эволюцией развития стали неподходящими в связи с малоэффективной сушкой (процесс нанесения покрытия слишком длительный) и, в первую очередь, по причине невозможности выдержать требования GMP (открытое оборудование нельзя использовать в связи с возможной контаминации). Постепенно было разработано оборудование, позволяющее наносить пленочное покрытие. Современное оборудование для нанесения пленочного покрытия – это закрытые, часто универсальные, установки, позволяющие нанесение сахарной оболочки, органических растворов и водных дисперсий на одном оборудовании. Обычно такое оборудование оснащено рядом дополнительных приспособлений (CIP, блок управления, транспорт материалов и т.п.)

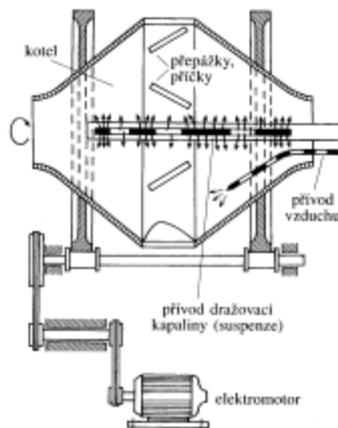
Раствор покрытия в барабанной установке наносится на ядра посредством распылителей. Воздух нагнетается через слой ядер, а его соприкосновение с поверхностью ядер приводит к быстрому и эффективному высушиванию ядер с покрытием. Вращение барабана с встроенными перегородками приводит к непрерывному движению ядер и предотвращению их склеиванию, пока данный слой таблетки еще влажный. Одновременно благодаря этому удается добиться гомогенного покрытия.

### *Цилиндрические барабаны*

имеют форму цилиндра, к которому с обеих сторон присоединяется открытый конус (см. рис. 14). Для загрузки ядер и выгрузки таблеток с защитным покрытием, подачи и отвода высушивающего воздуха и подачи материала покрытия можно использовать переднее и заднее отверстия. Барабаны бывают разного размера (загрузка до 500 кг), а в современном

исполнении они встроены в пыленепроницаемый шкаф. К известным типам оборудования относятся, например, Pellegrini или Glatt с погружными мечами (immersion swords) для подачи и отвода воздуха.

Рис.14 Дрожировочная установка с цилиндрическим барабаном

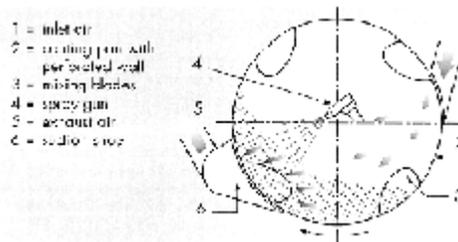
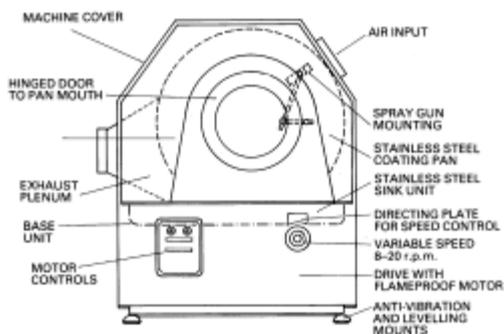


### Перфорированные барабаны

имеют форму плоского цилиндра или цилиндра с присоединенными конусами. Стенка барабана бывает с чередованием цельной или перфорированной либо перфорация покрывает всю стенку по периметру. Высушивающий воздух попадает в барабан в большинстве случаев через отверстие в цилиндре, а выходит через перфорированную поверхность по периметру (в тот момент, когда при повороте барабана он попадает в место вытяжки) – отсюда обозначение „side vented coating pens“. К наиболее известным типам такого оборудования относится, например, тип Accela Cota на рис. 15, схема которого приведена на рис. 16:

Рис. 15 Установка для нанесения покрытия Accela Cota

Рис. 16 Accela Cota - схема



Перфорированным барабаном оборудованы также установки типа Coater (например, Hi Coater на рис. 17 и Driam Coater на рис. 18), в которых воздух по системе закрывающихся каналов проводится исключительно через ядра, на которые наносится покрытие.

Рис. 17 Hi Coater

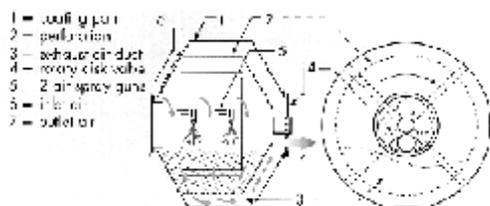
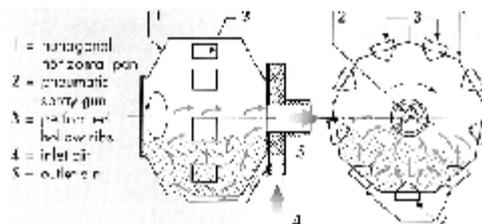


Рис. 18 Driam Coater



К преимуществам оборудования такого типа относятся:

- щадящее движение ядер, позволяющее гомогенное нанесение лака, истирание незначительное (небольшое напряжение ядер)
- высокоэффективная сушка (наибольшая интенсивность возле стенки барабана)
- способ ведения воздуха предотвращает заклеивание перфорации
- постоянное давление, замкнутая система, бесшумный ход

### Установка с кипящим слоем

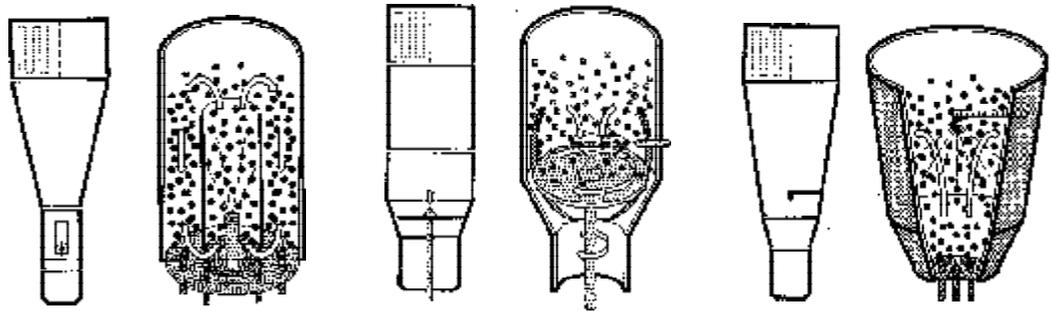
Установки для нанесения покрытия в кипящем слое стали очень распространенными с развитием производства таблеток с пленочным покрытием, в первую очередь при нанесении растворов. Они позволяют создавать качественное покрытие и одновременно очень быстрое устранение органических растворителей. После того, как были разработаны „side vented coating pens“ и внедрены водные дисперсии, эта система представляет уже только одну из возможностей выбора.

К ее бесспорным преимуществам следует, однако, отнести возможность производства серий очень малого объема (составление рецептуры в отделе R&D), возможности нанесения покрытия на мелкие частицы (гранулы), а при использовании растворителей – возможность формирования полностью замкнутой системы (восстановление, защита персонала).

Ядра в установке с кипящим слоем приводятся потоком воздуха во взвешенное состояние и движутся в рабочей камере вертикально в обоих направлениях. Во время движения ядра попадают к форсунке, из которой распыляется жидкость покрытия. В потоке воздуха нанесенный слой покрытия высушивается, а таблетка опять попадает в зону досягаемости

форсунки. Для успешного процесса нанесения покрытия имеет принципиальное значение скорость и способ потока воздуха, его температура и способ подачи жидкости покрытия (расположение и тип распылителя, давление и т.п.), поэтому данные параметры являются предметом оптимизации. Конструкция рабочей камеры должна обеспечить, чтобы поток воздуха имел четко определенное направление, а скорость и движение таблеток внутри оборудования было не совсем хаотичным. Такого эффекта добиваются, например, за счет разной величины отверстий в перфорированном днище или с помощью встроенных элементов, которые направляют движение материала. Отдельные решения изображены на рис. 19.

Рис. 19 Установка с кипящим слоем – примеры решения днища и встроенных элементов



### Заключение

Технология нанесения защитного покрытия на таблетки – очень сложная, несмотря на то, что на первый взгляд она могла бы показаться простой технологией, которую легко освоить. Технология использует относительно сложные машины, которым следует уделять при закупке особое внимание (правильная спецификация), а в ходе монтажа оборудования на месте или после его завершения должна пройти последовательная квалификация, чтобы избежать необходимости менять технологию.

## VIII. Упаковка и маркировка лекарственных средств

---

### Введение

Европейские документы, регламентирующие управление лекарственными средствами, издаются в форме обязательных к исполнению правил под названием „*The Rules Governing Medicinal Products in the European Community*“. В IV томе этих правил опубликованы главные принципы и требования по правилам правильного производства, а с точки зрения GMP речь идет об одном из наиболее значимых документов, на который ссылается целый ряд национальных правил.

Производство лекарственных средств определено в данном документе как операции (и по отдельности), которые приводят к получению готового лекарственного средства, начиная от приобретения и приемки исходных сырьевых материалов, их переработки в лекарственную форму, затем заполнение, упаковка и маркировка, а также ведение документации по перечисленным операциям. Операции по упаковке относятся, таким образом, к той части производства лекарственных средств, в которой из нерасфасованного продукта получают готовую продукцию. Европейские „Правила GMP...“ относят операции по упаковке к совершенно самостоятельной производственной операции, которая требует наличия отдельной документации, методов, персонала и т.п. Правила по разработке документации по операциям упаковки приведены в четвертой главе (4.16 и 4.18). Правила по технологическому процессу как таковому содержатся в пятой главе (5.44 - 5.60).

Упаковку в фармацевтическом производстве у нас также часто называют фасовкой и упаковкой; поэтому к операциям по упаковке относятся следующие действия:

- наполнение или же развеска нерасфасованной продукции (*bulk product*) в материалы внутренней (первичной) упаковки
- укупорка первичной упаковки и обычно помещение в наружную упаковку
- маркировка лекарственного средства.

*Примечание: Операции по наполнению стерильных препаратов обычно не относятся к стадии упаковки, но к операциям изготовления продукта (bulk product – наполненный препарат в укупоренной первичной упаковке).*

Назначение операции по упаковке заключается в следующем:

- защита препарата от повреждения, разложения или контаминации в ходе хранения, дистрибьюции и использования
- идентификация препарата (происхождение и номер серии)
- предоставление инструкции по использованию
- предоставление обязательной предупредительной информации и советов, касающихся возможной опасности при использовании
- создание комфортных условий для пациента.

### Процесс упаковки

Все процессы фасовки и упаковки должны быть в соответствии с требованиями GMP надлежащим порядком спроектированы и достаточно четко определены таким образом, чтобы в результате процесса была изготовлена упаковка, которая во всех отношениях соответствует спецификации на готовую продукцию. Все операции в ходе процесса должны выполняться надлежащим образом обученный персонал.

В ходе операций по фасовке и упаковке следует проводить:

- адекватный контроль (выполняется компетентными сотрудниками)
- мониторинг и инспекцию готовых упаковок таким образом, чтобы можно было гарантировать, что они удовлетворяют спецификациям на готовую продукцию

До начала операций по упаковке необходимо, чтобы в соответствии с внутривзаводскими и законодательными положениями были согласованы, специфицированы и задокументированы следующие системы и информация:

- спецификации на все упаковочные материалы, в том числе и их источники
- система заказов, обращения и утверждения всех категорий упаковочных материалов
- стандарты для технологического оборудования, которое будет задействовано в процессе (выраженные в терминологии по конструкции и функциям)
- результаты пуско-наладочных работ и квалификации, если это необходимо для технологического и упаковочного оборудования
- инструкции по упаковке с подробной информацией по всем материалам
- валидация процесса
- определение фасовочно-упаковочной серии

- допустимые интервалы значений контрольных параметров процесса и рабочих условий
- текущий производственный контроль и системы мониторинга
- операции очистки и методы инспекции для всего фасовочно-упаковочного оборудования
- системы контроля печатного материала и дополнительная печать меняющейся информации (например, номера серии и срока годности)
- стандартные операционные процедуры
- спецификация на окончательную упаковку
- системы хранения и условия для защиты препарата от повреждения на всех ступенях операции по упаковке
- системы, которые обеспечивают составление, контроль и сохранение адекватных протоколов об операции фасовки и упаковки
- системы, которые гарантируют, что весь персонал, занятый на операциях по упаковке, будет достаточно квалифицированным и надлежащим образом обученным
- системы, обеспечивающие соблюдение правил техники безопасности

Если некоторые из перечисленных выше систем и документов оказывают непосредственное влияние на качество готового лекарственного средства (например, контрольные пределы по весу препарата в упаковке), то допустимые пределы, методики и соответствующие документы должны быть утверждены лицами, ответственными за производство и контроль качества. Кроме того, по отдельным аспектам может появиться необходимость утверждения лицами или подразделениями, ответственными за разработку, техническую оснастку и безопасность операции по фасовке и упаковке.

*Примечание: Все процессы, связанные с внутренней первичной упаковкой, должны опираться на факт, что пригодность упаковочного материала, взаимодействие с подлежащим упаковке лекарственным препаратом, влияние среды и условия хранения должны быть подтверждены результатами исследования стабильности. Любые изменения первичных упаковочных материалов (тип, материал или же и форма – в первую очередь систем емкость/пробка) должны проводиться под контролем и повлечь за собой изменение в регистрации.*

### Отпуск упаковочных материалов

Упаковочные материалы следует отпускать со склада в соответствии с формальными системами, которые гарантируют, что:

- материалы были утверждены для использования отделом контроля качества как соответствующие спецификациям
- материалы были отпущены согласно системе „first in - first out“ (FIFO) – первыми используются самые старые по дате поступления поставки
- материалы были отпущены в течение задекларированного срока годности или во время действия выдачи разрешения на использование
- было отпущено правильное количество
- контейнеры, используемые для транспортировки упаковочных материалов были адекватно маркированы таким образом, чтобы была наглядно представлена информация о подлинности, количестве, номере серии, код, а при необходимости, и класс качества содержимого
- первичные упаковочные материалы отпускались отдельно для каждого цикла операции по упаковке.

По каждой операции отпуска со склада необходимо вести протоколы, которые содержат:

- название материала
- код (номер)
- номер серии или другой референтный номер, если таковой имеется
- отпущенное количество
- персонал, занятый на отпуске
- дата отпуска

### **Контроль при поступлении на переработку**

Каждая поставка упаковочного материала, поступившая в упаковочный цех, должна пройти контроль для выявления факта, что:

- материалы именно такие, как того требуют инструкции по упаковке
- материалы правильно маркированы номером кода в соответствии с инструкцией по операции упаковки
- материалы надлежащей чистоты и в неповрежденном состоянии
- поставленное количество материала соответствует требованиям упаковочной документации по данной серии
- материалы утверждены отделом контроля качества

Результаты такого контроля следует включить в протоколы производства серии вместе с информацией о времени получения материалов, причем получение материалов должно быть подтверждено подписями лиц, принимавших участие в этой операции.

## Нанесение печати

Часто бывает необходимо наносить на печатные компоненты дополнительную печать со специфической информацией по серии, например, номер серии, дату выпуска и т.д. Печатным упаковочным материалам, которые с точки зрения замены считаются критическими, следует уделять особое внимание уже до начала нанесения дополнительной печати. Печатный упаковочный материал нуждается в безопасном хранении (нарезанные этикетки должны храниться в закрытых контейнерах), предотвращающий доступ посторонних лиц; отпуск такого материала со склада должны осуществлять только уполномоченные на это лица по утвержденной процедуре с документальным отражением такой операции. Нанесение дополнительной печати можно выполнять либо прямо на упаковочной линии в ходе процесса упаковки, либо как отдельную технологическую операцию вне линии. Независимо от организации, нанесение печати следует проводить в соответствии с инструкциями по упаковке серии, а детали необходимо внести в протокол упаковки серии.

Необходимо проводить контрольные испытания печатных машин, чтобы гарантировать, что:

- печатные машины и рабочая зона являются чистыми и свободными от любых использовавшихся ранее материалов
- печатные машины правильно отрегулированы в соответствии с наносимой печатью

Результаты такого контроля следует записывать в протоколы производства серии вместе с подробной информацией, относящейся к:

- количеству позиций (упаковок), на которые наносится дополнительная печать
- количеству допечатываемых позиций
- количеству неиспользованного упаковочного материала
- количеству испорченных этикеток
- объяснению любых расхождений между количеством отпущенных позиций и позиций, полученных сверх утвержденных пределов

Этикетки с нанесенной дополнительной печатью должны храниться в подходящих контейнерах, которые обеспечивают защиту от контаминации и предотвращают возможность путаницы или ошибочного этикетирования. Тара должна быть надлежащим образом и четко маркирована с приведением:

- названия и формы выпуска препарата, для которого этикетки предназначены
- номера кода

- номера серии (так, как он был допечатан)
- номера разрядки на упаковку, если последний отличается от номера серии.

Подача материала на упаковочную линию должна контролироваться и протоколироваться таким же способом как упаковочные материалы, поступившие со склада.

В тех случаях, когда нанесение печати выполняется в ходе операции по упаковке на линии, контроль и меры безопасности по препарату должны быть подобны тем, которые задействованы при нанесении печати на технологической линии.

## Маркировка

Требования по маркировке упаковок лекарственных средств, т.е., к информации, которая приводится на упаковке массово выпускаемых лекарственных препаратов, определены в директиве 2001/83/ЕС и включены в национальное законодательство стран ЕС. В ЧР эти требования содержатся в новой редакции закона № 79/1997 Свода и положения № 473/2000 Свода.

Требования отличаются в зависимости от типа упаковки, которые разделены на:

- **внутренняя упаковка** (*immediate/primary packaging*)-упаковка, которая непосредственно соприкасается с лекарственным препаратом
- **малая внутренняя упаковка** (*small immediate packaging*)- ампулы любых размеров и остальные емкости, на которые нельзя отчетливо поместить всю информацию, которая должна находиться на внутренней упаковке
- **наружная упаковка** (*outer/secondary packaging*)-упаковка, которая не вступает в непосредственный контакт с лекарственным препаратом и в которую помещается внутренняя упаковка

**На наружной упаковке лекарственных препаратов (или на внутренней упаковке, если последняя не помещена в наружную) должна быть приведена следующая информация (не относится к гомеопатическим препаратам):**

- а) название лекарственного препарата, после которого следует общепринятое название (INN – международное непатентованное название, или же название дженерика) в случае, если препарат содержит только одно активное вещество, а его название придуманное; в случае если

препарат доступен на рынке в нескольких лекарственных формах и разных размерах упаковки (в зависимости от назначения – для грудных детей, для детей или взрослых), то лекарственная форма и форма выпуска должны быть указаны в названии;

- b) содержание лекарственных веществ (качественное и количественное) при использовании общепринятых названий (выраженное в единице дозы/ объема / массы);
- c) лекарственная форма и содержание препарата в упаковке (размер упаковки), выраженный как масса, объем или количество доз препарата;
- d) перечень вспомогательных веществ с явным воздействием на организм (примечания содержатся и публикуются в специальных инструкциях). В случае если речь идет об инъекционных, топических или глазных препаратах, то необходимо перечислить все вспомогательные вещества;
- e) способ применения (в случае если форма введения препарата не является очевидным – то и способ введения);
- f) предупреждение о том, что препарат следует хранить в недоступном для детей месте;
- g) предупреждения особого характера (если они необходимы для данного препарата – главным образом, возможность влияния на способность вождения автомобилей или обслуживания станков, для больных диабетом и т.п.);
- h) дата истечения срока годности (понятно выраженная в форме месяц/год; или же и срок годности после первого вскрытия или разбавления);
- i) особые меры по хранению (в случае необходимости);
- j) особые меры по утилизации неиспользованных лекарственных препаратов или отходов от лекарственных препаратов (в случае необходимости);
- k) название и адрес владельца лицензии на производство (решения о регистрации) лекарственного препарата;
- l) номер регистрации;
- m) номер серии производителя;
- n) инструкция по применению лекарственных препаратов, предназначенных для самолечения (отпускаются без рецепта врача).

В качестве разъяснения на наружной упаковке могут также находиться символы и пиктограммы либо и другая информация, которая, однако, должна находиться в соответствии с информацией из инструкции по медицинскому применению (Summary of Products Characteristics - SPC). Кроме перечисленной информации, на наружной упаковке могут также приводиться

данные о цене, возмещении страховыми компаниями, способе отпуска и информация по идентификации и проверке подлинности (например, штрих-код).

***Не допускается наличие какой-либо информации рекламного характера.***

**На внутренней упаковке может быть приведена такая же информация, как на наружной упаковке, за исключением:**

- блистеров, помещенных в наружную упаковку с маркировкой, содержащей полную информацию о препарате. На блистерах следует привести информацию:
  - a) название лекарственного препарата (см. пункт а) по наружной упаковке),
  - b) имя владельца решения о регистрации препарата,
  - c) дата истечения срока годности,
  - d) номер серии.
- малых внутренних упаковок, помещенных в наружную упаковку с маркировкой, содержащей полную информацию о препарате, а именно:
  - a) название лекарственного препарата и, по необходимости, форму выпуска и форму введения,
  - b) способ применения,
  - c) дату окончания срока годности,
  - d) номер серии,
  - e) содержание препарата в упаковке, выраженное как масса, объем или количество доз.

*Примечание: По гомеопатическим препаратам в настоящей директиве и в национальных законодательных актах предусмотрены отдельные правила.*

Вся информация должна быть приведена на официальном языке страны, в которой препарат выводится на рынок, что не исключает возможность ее приведения на нескольких языках, если на всех языках будет приведена одинаковая информация. Маркировка должна быть ясной и понятной (в частности, и для пациента), печать должна быть отчетливой и нестираемой.

Вся перечисленная информация для маркировки упаковки, информации в инструкции-вкладыше и инструкции по медицинскому применению - SPC утверждается в ходе процедуры регистрации; в этой связи и ее возможные изменения должны быть заранее представлены на утверждение органу государственной регистрации лекарственных средств.

### Подготовка остальных первичных упаковочных материалов

При определенных обстоятельствах необходимо первичные упаковочные материалы (например, укупорочные элементы и емкости) адекватно подготовить перед использованием для конкретного назначения. Такая операция может выполняться как в процессе упаковки, так и как отдельная технологическая операция вне упаковочной линии. Во втором случае операция должна выполняться в соответствии с особой письменной процедурой, а в протоколе производства серии следует привести:

- дату проведения операции
- Ф.И.О. оператора или операторов, выполнивших операцию
- результаты текущего производственного контроля
- количество компонентов, полученных и поставленных обратно на упаковочную линию
- потери и брак

Если перечисленные материалы уже содержат допечатанную информацию, относящуюся к препарату или к серии, необходимо следить за тем, чтобы не произошла подмена. Для этого понадобится проведение контроля подобно тому, как было описано в общем разделе по печатному материалу и нанесению дополнительной печати.

### Помещения

Подготовительные операции имеют особое значение для первичных упаковок, предназначенных к использованию в стерильном производстве. Обычно используется такое решение, что подготовка упаковочных материалов проводится в отдельных помещениях, расположенных по принципу последовательности технологических операций:

- получение со склада и грубая очистка, удаление наружной упаковки
- грубая мойка
- мойка и сушка
- стерилизация или депирогенизация

Отдельные помещения, как правило, решены как чистые помещения соответствующего класса чистоты в зависимости от типа стерильного производства. Принципы решения чистых помещений для стерильного производства определены в Приложении № 1 европейских правил, новая редакция которого вступила в силу 09/2003. При проектировании подобных помещений необходимо учитывать потребности отдельных единиц оборудования, задействованных в линии. Очень

важным является шаг правильного размещения стерилизационных туннелей и туннелей по депирогенизации.

Авторы разработки должны принимать во внимание все принципы, обязательные для соблюдения на стерильном производстве, главным образом – принцип постоянной защиты продукции, первичной упаковки и укупорочного элемента от контаминации вплоть до момента окончательной герметической укупорки упаковки.

Методы для нестерильной продукции значительно проще; они направлены, в первую очередь, на защиту от контаминации механическими частицами и снижение микробной контаминации. Для нестерильного производства ни в одном нормативном документе не предусмотрено использование чистых помещений. Тем не менее, чистые помещения очень выгодно использовать по двум следующим причинам:

- значительно снижается возможность микробной контаминации чувствительных препаратов (гели, растворы, мази и т.п.)
- формируются помещения, логическая организация которых гарантирует простоту, наглядность и длительное поддержание порядка

Обычно используется решение, когда собственно наполнение препарата в первичную упаковку проводится в „камере наполнения”, которая отделена от остальной части фасовочно-упаковочной линии. Камера наполнения может быть исполнена как чистое помещение класса „С” или „D”.

Вторая часть фасовочно-упаковочной линии, на которой, как правило, проводится упаковка в картонные коробки, исполнена как обычное помещение. Для этого помещения, тем не менее, действует правило, что отдельные линии или рабочие места отделены перемычками (полустенами). Данные барьеры исполнены таким образом, чтобы предотвращать возможность случайной замены наполненных упаковок, этикеток, пачек, инструкций-вкладышей и т.п. между смежными линиями. Такое решение предоставляет следующие выгоды:

- относительно небольшая камера наполнения (низкие накладные расходы), в которой продукт хорошо защищен
- отделение критической операции наполнения от относительно пыльных операций по упаковке в наружные упаковки
- отделение персонала, задействованного на критических шагах, от рутинных операторов
- защита возможной продукции „in bulk” без последующего картонирования

**Операции по упаковке**

Операции по фасовке и упаковке для каждого препарата или типа препарата будут отличаться собственными требованиями в зависимости от спецификации в инструкции по упаковке и от метода. Операция по упаковке может выполняться только в соответствии с формально утвержденными процедурами и методами. Подробная информация об операции по фасовке и упаковке должна фиксироваться в протоколе упаковки серии.

Упаковочные линии или рабочие места часто используются для разных препаратов. Поэтому чрезвычайно важно проведение тщательного контроля после завершения производства любой предыдущей серии и перед началом производства следующей серии. Назначение операций контроля – гарантировать, чтобы:

- упаковочное оборудование и рабочая зона соответствовали требованиям спецификации и методу упаковки, а также соответствующим стандартам GMP
- упаковочная линия была очищена в соответствии с предусмотренными по спецификации процессами очистки
- отсутствовали остатки нерасфасованного препарата, емкостей, этикеток, пачек, инструкций-вкладышей или готовой продукции
- были правильно отрегулированы печатные машины и кодирующие устройства в упаковочной линии
- линия должна быть правильно маркирована с приведением названия и номера серии препарата, который подлежит упаковке

Необходимо проводить контроль в подтверждение соблюдения требований по выполнению процесса упаковки. Контроль включает проверку:

- комплектности упаковки - веса, количества или объема, содержащегося в готовой упаковке
- чистоты первичных емкостей
- отсутствия брака в нерасфасованном препарате или в компонентах, которые были приняты по принципу статистического отбора проб
- препарата, этикеток, пачек, инструкций-вкладышей, идентификации линии и т.д.
- внешнего вида и рабочего состояния упаковки
- соответствия укупорочных элементов и уплотнительных элементов (уплотнительных прокладок)
- функции контрольных систем (например, контрольных весов, электронных устройств считывания штрих-кода)

Перечисленные выше контрольные испытания следует проводить в начале цикла операций по фасовке и упаковке, а затем в установленных интервалах. Обычно их проводит производственный персонал, который, в свою очередь, контролируется аудитами персонала отдела контроля качества.

Бланки документов, используемые для записи результатов текущего производственного контроля, должны гарантировать, чтобы допустимые пределы, уровни действия и отбраковки были ясны тем, кто проводит необходимые операции контроля и измерения, а также, чтобы были записаны корректирующие действия и операции по наладке оборудования, выполненные в связи с контролем технологического процесса. Протоколы должны быть предоставлены в распоряжение отдела QA/QC, чтобы последний мог их использовать при оценке готовых серий.

Там, где для контроля размеров, веса, недостающих этикеток на препарате, штрих-кода и т.д. используются автоматические устройства, необходимо провести проверку с использованием опытных образцов, гарантирующую, что последние работают правильно. Такие испытания необходимо проводить в соответствии с письменными процедурами и обязательным протоколированием. По окончании необходимых контрольных измерений все опытные образцы следует удалить с упаковочной линии для предотвращения смешивания с продуктом. Для таких целей нельзя использовать упаковки, которые действительно содержат препарат (другой, чем материалы из серии, наполнение которой как раз проводится).

Там, где это удобно, следует для контроля переменных величин и знаков использовать статистические методы контроля. Наиболее часто используются карты Шухерта для контроля наполнения по весу и объему.

Дополнительный отпуск недостающего упаковочного материала должен быть авторизован формальным методом, с помощью которого устанавливается тождественный уровень контроля и документации, как для первоначального отпуска. Упаковочный материал сверх первоначального не должен отпускаться без достаточных на это оснований, поскольку такая ситуация может привести к неправильному использованию позиции, о которой идет речь.

В случае если по окончании упаковки серии останется неиспользованный печатный упаковочный материал, его следует уничтожить (с составлением протокола). Если это имеет практический смысл, следует оставшийся лишний печатный материал пересчитать, а результаты подсчета использовать для проверки факта использования правильного количества печатного упаковочного материала. Штучный упаковочный

материал без печати можно использовать для следующей операции упаковки (при условии, что он удовлетворяет входному контролю), либо вернуть на склад. Во втором случае перед возвращением на склад следует пересчитать штучный материал (если это имеет практический смысл) и проверить его. При подобных процедурах может быть возвращен неизрасходованный препарат для нового использования. Отбракованный препарат следует либо уничтожить, либо передать на переработку в соответствии с заранее принятым способом переработки.

В ходе операции по упаковке может быть обнаружено, что упаковочный материал или нерасфасованная продукция имеют дефекты либо в ходе упаковки могут быть отобраны и отбракованы отдельные единицы упаковки. Очень важно, чтобы такие факты были запротоколированы, расследованы и выявлена их причина. Отбракованные упаковочные материалы или препараты следует отделить или поместить в карантинное хранение до принятия решения об их дальнейшей судьбе.

Если упаковка препарата проводится в двух или нескольких отделенных фазах, то каждую из них следует считать самостоятельной операцией по упаковке с соответствующим выходным контролем, ответственностью за материал, дополнительной документацией и протоколами.

Если необходимо проводить погрузочно-разгрузочные работы и хранить немаркированные упаковки, то следует маркировать частично законченные упаковки, а тара, в которой они хранятся, должна быть маркирована и храниться таким образом, чтобы сохранить серию в неповрежденном состоянии, причем должна существовать возможность идентификации продукции:

- по названию препарата
- по номеру серии
- по количеству
- по технологической завершенности

Эффективная проверка баланса материала, задействованного в операциях по фасовке и упаковке, гарантирует, что операция по упаковке была проведена правильно. К наиболее критическим позициям с данной точки зрения относятся препарат и печатный упаковочный материал. Необходимо составить четкий баланс между количеством фактически отпущенного материала и числом произведенных единиц (готовой продукции) с учетом известных потерь, брака и отходов. Для баланса необходимо принять реальные допустимые пределы, выход за которые требует расследования и объяснения в протоколе производства серии.

В случае если при составлении общего баланса будет обнаружена значительная или необычная разница между количеством нерасфасованной продукции, печатного упаковочного материала и готовой продукции, необходимо найти причину и ее объяснение еще до выдачи разрешения на реализацию серии.

Любая переупаковка может быть проведена только в соответствии с формально утвержденными процедурами с согласия отдела QC. Подробная информация о таких операциях должна быть запротоколирована либо в приложении протокола упаковки серии, либо в новом протоколе.

О нестандартных и непредвиденных обстоятельствах следует немедленно поставить в известность руководство производственного подразделения и отдела QA/QC. Этот факт должен быть незамедлительно подтвержден письменно, а результаты всех последующих действий необходимо внести в протокол упаковки серии.

По завершении операции по упаковке операторы и сотрудники отдела контроля качества должны обеспечить, чтобы протокол упаковки серии был укомплектован, а также проверить его на нерегулярность заполнения, наличие ошибок и опусканий. Если персонал упаковочного участка убедился в том, что протоколы удовлетворительные, документацию следует передать в отдел QA/QC для дальнейшей проверки.

После завершения операции по упаковке все серии следует перевести в статус карантинного хранения, а именно - физически или процедурно, до выдачи окончательного разрешения на их реализацию Уполномоченным лицом.

### **Производство продукции „In bulk“**

Современные тенденции в фармацевтической промышленности все больше используют возможности отделения собственно производства и операции по упаковке и их размещения в совершенно изолированных и далеко расположенных друг от друга местах. Для отделения операции по упаковке продукции „in bulk“ существуют, в принципе, две причины:

- крупносерийное (и экономически выгодное) производство продукции в специализированной производственной единице с высокой долей автоматизации, валидированными методами и четкой системой обеспечения качества
- защита производственного „ноу-хау“ либо сохранение контроля над продукцией на территории ее реализации либо на территории, защищенной лицензией

На практике это означает, что нерасфасованная продукция (таблетки, капсулы, ампулы, раствор и т.п.) изготавливается в одной производственной единице, а после выдачи разрешения на реализацию перевозится на другое предприятие. На продукцию такого типа без исключения распространяются все правила, действующие для операции по упаковке, которая следует сразу за производством. Необходимо соблюдение следующих специфических правил для продукции „in bulk“:

- на продукцию „in bulk“ должна быть составлена собственная спецификация
- продукция подлежит входному контролю как любой исходный сырьевой материал
- необходимо наличие письменных процедур для всех операций производства и контроля
- разрешение на реализацию продукции выдает Уполномоченное лицо

Ни в коем случае не допускается, чтобы данный тип производства продукции означал нарушение принципов GMP. Для данного типа производства часто применяются специфические методы выдачи разрешения на реализацию Уполномоченным лицом или же оно относится к области производства и анализов по контракту (подробно рассмотрено в главе 7 и 16 Приложении Европейских правил GMP в IV томе „The Rules...“).

### **Принципы валидации операций по упаковке**

Проблематика валидации естественно касается и операций по упаковке. Методически рекомендуется решать проблему по методу критических шагов и критических операций. Критическими шагами и операциями необходимо обычно считать следующие:

- стерильное производство
  - очистка и мойка емкостей
  - стерилизация емкостей и укупорочных элементов
  - чистые помещения и защита с помощью ламинарного потока
  - наполнение, укупорка
  - нанесение дополнительной печати текста и номера серии
  - вспомогательные системы (вода, воздух, инертные газы и т.п.)

Цель валидации операции по стерильному наполнению и упаковке – подтвердить соблюдение условий стерильности в свете Приложения № 1 правил GMP,

правильность наполнения и укупорки первичной упаковки и дополнения печатной информации. Затем следует подтвердить правильность упаковки во вторичную упаковку.

- нестерильное производство
  - наполнение и укупорка
  - нанесение дополнительной печати текста и номера серии

Цель валидации нестерильного производства – подтвердить правильность наполнения и укупорки первичной упаковки и дополнения печатной информации. Затем следует подтвердить правильность упаковки в наружную упаковку.

В обоих случаях можно к валидации перечисленных главных критических шагов добавить валидацию некоторых других шагов и операций. Необходимо взвесить целесообразность и связь подобных соображений с главным принципом валидации, т.е., обеспечение фармацевтического качества с учетом защиты пациента.

По практическим соображениям весьма рекомендуется использовать модель валидации, включающую следующие главные шаги:

- квалификация установленного оборудования (IQ) – включает документальное отражение фактического состояния упаковочной линии
- квалификация функционирующего оборудования (OQ) – проведение основных тестов по критическим единицам оборудования
- квалификация в эксплуатации (PQ) – включает тестирование критических операций в ходе производства

По практическим соображениям рекомендуется провести IQ для всей фасовочно-упаковочной линии и получить, тем самым, документацию по актуальному состоянию оборудования. OQ и PQ проводятся только для критических шагов и операций.

Совершенно самостоятельную проблему представляет собой валидация электронных систем управления. Современные фасовочно-упаковочные линии в последнее время буквально „нафаршированы” компьютерами и привязанными к ним элементами. Если такая система управления напрямую связана с критическим шагом или операцией, то ее также следует провалидировать. Валидация систем управления должна быть построена следующим образом:

- валидация аппаратных средств - IQ, OQ
- валидация программного обеспечения - IQ, OQ
- тесты предельных состояний аппаратных средств - OQ
- возможности неправомерного вмешательства в программу - OQ
- эксплуатационная надежность системы в целом - PQ

## Заключение

Принципы GMP по упаковке и этикетированию тождественны принципам по остальным ключевым операциям фармацевтического производства. Согласно данным принципам необходимо обеспечить такую гарантию фармацевтического качества, чтобы избежать какого-либо риска для пациента. Необходимая уверенность в этом направлении должна быть подтверждена валидацией критических операций.

Очень важно, чтобы персонал, который разрабатывает концепцию операций по фасовке и упаковке, не поддавался коммерческому прессингу со стороны производителей упаковочных машин и сформировал такое производство, чтобы были учтены принципы обеспечения качества. Недопустима ситуация, когда ряд принципов необходимо подчинить закупленным неподходящим машинам или неправильно разработанной концепции операций по фасовке и упаковке.