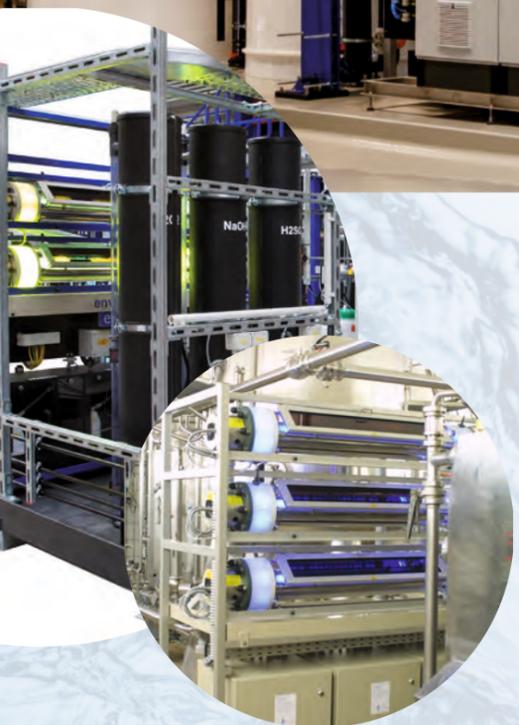


enviolet Мы решаем проблемы!



Enviolet - мировой лидер в области ультрафиолетовой технологии очистки сточных вод.

- Нейтрализация сточных вод, разрушение API-компонентов и продуктов органического синтеза.
- Установки используются в фармацевтической, химической, электронной, радиотехнической, авиационной и автомобильной промышленности при утилизации отходов производства.
- Более 600 установок Enviolet используются по всему миру.
- В России оборудование Enviolet эксплуатируется с 2006 года.
- Использование энергии УФ излучения для полного разрушения API-компонентов и органических субстанций.
- Оптимальное сочетание надежности, производительности, технологических и эксплуатационных характеристик.



Официальный представитель в России
ООО «ПЕТРОКОММЕРЦ»
www.petrocom.ru
+7 (800) 250 52 85

www.enviolet.com

dpi / Немецкое производство лекарств
Выпуск № 1 / 2017

dpi

НЕМЕЦКОЕ
ПРОИЗВОДСТВО
ЛЕКАРСТВ

Deutsche Pharmaindustrie

01 | 2017

ЛЕКАРСТВА ИЗ ПРИНТЕРА –
ИННОВАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ВЫПУСКА
С ПОМОЩЬЮ 2D- И 3D-ПЕЧАТИ

ПРОЕКТИРОВАНИЕ И ИЗГОТОВЛЕНИЕ
ТРУБОПРОВОДНЫХ СИСТЕМ,
СООТВЕТСТВУЮЩИХ ГИГИЕНИЧЕСКИМ ТРЕБОВАНИЯМ

ТАБЛЕТИРОВАНИЕ
СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ АФС

СМЕНА ПАРАДИГМЫ
В ПРОИЗВОДСТВЕ ПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

www.ecv.de

АНАЛИТИКА

- Юлия Айххорн 2
Передача аналитической работы на аутсорсинг в фармацевтической промышленности
 Место встречи интересов заказчика и исполнителя

ТЕХНОЛОГИИ

- Карл Г. Вагнер (Prof. Dr.), Йорг Гирдс 6
Таблетирование сильнодействующих АФС
 Перспективы переработки высокоактивных веществ с учетом их механизма действия

ПРОИЗВОДСТВО МАШИН И КОМПЛЕКТНОГО ОБОРУДОВАНИЯ

- Мартин Нет 14
Проектирование и изготовление трубопроводных систем, соответствующих гигиеническим требованиям
- Александр Стерчи (Dr.) 20
Современное оборудование систем водоподготовки при производстве парентеральных лекарств
 На примере фирмы Roche-Kaiseraugst
- Марен Прайс (Dr.) 26
Лекарства из принтера – инновационные формы выпуска с помощью 2D- и 3D-печати
- Дэвид Уайзман, Анил Бусими, Найджел Уэйр 32
Смена парадигмы в производстве препаратов для парентерального введения

ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ

- Аксель Бивер 38
Инновационные и перспективные
 Планирование систем кондиционирования для чистых помещений

ПРАВИЛА GMP

- Ульрих Райхерт (Dr.) 48
Руководство по элементарным примесям: окончательная редакция (ICH Q3D)
 Новые следствия для производителей препаратов, АФС и вспомогательных веществ
- Линда Рейджинга 56
Современная система обучения по стандартам GMP и FDA

ПРОДУКЦИЯ**ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ****Проверенное качество**

Журнал комплектуется материалами из выходящих в Германии научно-технических журналов "pharmind - die pharmazeutische industrie" и "TechnoPharm - Making Science Work", подобранными с учетом интересов фармацевтической отрасли России. В обоих журналах статьи, поступающие от авторов, проходят обязательное рецензирование. Перед публикацией их проверяют на релевантность и качество содержания признанные специалисты из университетской среды и фармацевтической отрасли Германии.

Передача аналитической работы на аутсорсинг в фармацевтической промышленности

Место встречи интересов заказчика и исполнителя

Юлия Айххорн • HHAC Labor Dr. Heusler GmbH, Штутензее, Германия

Почтовый адрес: Julia Eichhorn, Projekt Manager, HHAC Labor Dr. Heusler GmbH, Hindenburgstr. 33, 76297 Stutensee, Germany,

эл. почта: Julia.Eichhorn@hhac.de

Аннотация

Понятие «аутсорсинг» используется в настоящее время во многих сферах деятельности.

В сущности оно означает обращение предприятия к услугам или ресурсам третьей стороны с целью передать другим выполнение задач, которые изначально должны были решаться самим предприятием. Во времена, когда изготовители лекарственных средств сталкиваются с постоянно растущими требованиями к продукту и к ним самим, а также с повышением сложности выполняемых задач, все чаще просто не обойтись без передачи заказа третьей стороне.

При этом наряду с контрактным производством особенно часто на аутсорсинг (в заказ сторонней лаборатории) передается аналитическая работа, которая требуется в сфере контроля качества, но также и при разработке новых средств. Это происходит из-за ограничений в техническом оснащении и комплектовании кадрового состава или из чисто экономических соображений, связанных с данным вопросом.

Однако же при привлечении третьей стороны вполне можно споткнуться о скрытые препятствия на пути к успешной реализации проекта – от принятия решения о передаче задания, от поиска подходящего партнера и вплоть до благополучного завершения проекта. Для успеха переданных на аутсорсинг проектов, в частности аналитических исследований, определяющим является не только качество лаборатории, которой дается заказ, но и слаженное взаимодействие заказчика и исполнителя. Важную роль при этом играет правильное общение, исключающее недопонимание между сторонами.

Введение

В современной фармацевтической промышленности передача заказа третьей стороне уже не является чем-то особенным. Наряду с контрактным производством, внешним исполнителям очень часто передают аналитические работы, требуемые в сферах контроля качества, разработки или при получении допусков. При этом причины, по которым определен-

ные задачи передаются на сторону, будь то технические или экономические, так же разнообразны, как и возможности организации аутсорсинга. Но как начать успешное сотрудничество?

Прежде всего нужно определить возможности, которые дает аутсорсинг отдельному предприятию, найти подходящую лабораторию, составить запрос, проверить предложения и принять решение в пользу какой-то лаборатории и

с ней начать продуктивное взаимодействие.

Ниже описываются возможности, которые дает аутсорсинг, указываются некоторые спорные вопросы, возникающие при передаче аналитических работ сторонним лабораториям, и представляются варианты их заблаговременного разрешения.

Преимущества аутсорсинга

Несмотря на большое значение аутсорсинга для фармацевтической индустрии, аутсорсерам все же приходится сталкиваться с определенными предубеждениями заказчиков.

Первым пунктом в списке критических замечаний стоит страх утраты ноу-хау с одновременной озабоченностью снижением стандарта качества. Упоминается также возможная зависимость от качества лаборатории или ее позиции на рынке. Как правило, все эти опасения оказываются беспочвенными в свете такого возражения: проверенная, хорошо себя зарекомендовавшая лаборатория, основываясь на многолетнем опыте, придерживается высоких стандартов качества. Специализация лаборатории позволяет ей накопить большой объем знаний в конкретной области, что идет на пользу обеим сотрудничающим

сторонам: ноу-хау заказчика соединяется с ноу-хау исполнителя, и благодаря возникающему при этом синергетическому эффекту в ходе реализации проекта повышается уровень специфической для проекта экспертной оценки с обеих сторон.

Передавая определенные задачи на сторону, предприятие получает новые мощности для их решения и может сосредоточиться на своих основных сферах деятельности, что, в свою очередь, оказывает положительное влияние на конкурентоспособность. Так, например, производитель лекарственных средств может полностью сконцентрироваться на разработке, в то время как контроль качества будет выполняться сторонней организацией, к которой, соответственно, перейдет и решение вопросов, связанных с аналитической проблематикой.

С экономической точки зрения важным фактором при передаче аналитических исследований на сторону является экономия затрат на персонал, оборудование и необходимое расширение производственных площадей.

Еще один пункт, который тоже часто недооценивают – это прозрачность затрат, которую дает аутсорсинг.

Так, например, многие отдельные статьи расходов, которые в ином случае совсем необязательно были бы отнесены непосредственно к какому-то проекту, например, эксплуатационные издержки, затраты на персонал и материалы, при использовании аутсорсинга сводятся к одной определенной статье, благодаря чему собственные расходы предприятия становятся более обозримыми.

Критерии выбора подходящей лаборатории

Как же найти наиболее подходящую лабораторию? Критерии, по которым следовало бы подбирать

лабораторию, конечно, специфические и должны оцениваться в зависимости от типа проекта. Ниже приводятся некоторые общие аспекты, которые обязательно следует учесть при выборе.

При работе в условиях стандарта GMP важно, чтобы лаборатория была зарегистрирована в соответствующем ведомстве согласно § 67, п. 1 Федерального закона Германии о лекарственных средствах (Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, AMG) и имела право проводить испытания согласно § 14, п. 4, № 3 этого закона. Лаборатория должна располагать техническим оборудованием, квалифицированным персоналом, обладающим профессиональными знаниями, соответствующими проблематике заказа. Естественно, лаборатория должна быть готова целенаправленно выполнять работу по предложенному проекту.

Важный критерий при выборе лаборатории – ее готовность участвовать в обучении внедрению соответствующего метода или же создать возможности для организации такого обучения, а также выполнять другие требования заказчика.

Общение между заказчиком и исполнителем должно с самого начала идти гладко и без задержек, и лаборатория должна этому способствовать.

Кроме того, для обеспечения требуемого уровня качества необходима очень хорошая система управления качеством, включающая в себя, в свою очередь, эффективную систему обучения, корректирующие и предупреждающие действия (CAPA), процедуру при «результатах за пределами установленных критериев» (ООХ), меры обеспечения качества, а также систему самостоятельной проверки технических характеристик.

Предлагаемые подрядчиками цены, как правило, в Германии выше, чем за ее пределами. Однако нельзя недооценивать факторы, которые намного облегчают реа-

лизацию проекта и способствуют более отлаженной, а значит, более эффективной работе: коммуникация, исключая недопонимание, характерные для данной страны правовые нормы и, конечно, требования по качеству.

Общие рекомендации о передаче аналитических работ третьей стороне даны в 7-й главе инструкции ЕС к стандарту GMP и в предписании о производстве лекарственных средств и действующих веществ (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung, (AMWHV), в частности в § 9).

Запрос

Некоторые считают это тривиальным делом – составление запроса различным потенциальным исполнителям в рамках размещения заказа.

Однако при составлении запроса может возникнуть множество ошибок, которые затем будут влиять уже на идущий проект. Так, например, часто бывает, что в запросе не упоминаются важные факторы. Многие исполнители сталкиваются со скупо сформулированными запросами, которые содержат так мало полезной информации о требуемой аналитике, что становится сложным сразу же составить предложение.

Это не позволяет исполнителю оперативно среагировать на запрос, как этого желал бы заказчик.

В такой ситуации лаборатория, принимающая на себя исполнение заказа, не в состоянии сразу и по существу ответить на поставленные вопросы. Для составления подходящего предложения не хватает сведений о методах, спецификациях, концентрации действующих веществ, лекарственных формах или же количестве образцов и испытаний. Это вынуждает потенциального исполнителя обращаться за консультацией к заказчику, прежде чем оценить свои возможности и производственные мощности.

Вот список наиболее важных сведений, которые обязательно должны присутствовать в запросе:

- точная постановка цели;
- количество образцов;
- частота испытаний;
- временные рамки / контрольные точки;
- методы / предписания по испытаниям (если имеются);
- спецификацию
- в определенных случаях – специфические требования.

Дополнительно необходимо упомянуть, требуется ли консультация. Это может быть очень полезно именно из-за ноу-хау, которое исполнитель привносит в сотрудничество. Здесь заказчик не должен стесняться получать какие-то консультации от исполнителя.

Так, например, при намеченном исследовании устойчивости лаборатория может дать совет при составлении плана испытаний и определении количества измерительных средств, а также при оптимизации или валидации различных методов и т. п.

Полезно также указать вид требуемой документации. Сейчас, когда применение стандарта GMP обязательно, документация – это один из факторов, который стоит времени и денег.

Следует задаться вопросом, в какой форме документация должна быть составлена и как хранить исходные данные – на бумажном носителе или в электронном виде.

Хорошо сформулированный запрос позволяет заказчику рассчитывать на быстрый ответ исполнителя, так как последний при удачном стечении обстоятельств сможет сразу проверить, способен ли он выполнить аналитическую работу в нужной форме и в указанное время, а также оперативно составить коммерческое предложение. Кроме того, четкий и подробный запрос позволяет заказчику сравнивать разработанные на основе такого запроса предложения разных потенциальных исполнителей, что облегчает

выбор подходящей лаборатории.

Однако прежде чем передавать потенциальному исполнителю конфиденциальную документацию, обязательно следует заключить соглашение о неразглашении коммерческой тайны.

Предложение

Как и запрос, предложение тоже должно быть составлено с достаточной подробностью, с тем чтобы не возникло недоразумений.

Необходимо проверить, достаточно ли полным является предложение, то есть содержит ли оно ответы на все вопросы, поставленные в запросе, в том числе в отношении временных рамок. Кроме того, надо посмотреть, содержит ли предложение передачу методов.

Согласно правилам, изложенным в главе 7 инструкции ЕС к стандарту GMP и в § 9, п. 3 предписания о производстве лекарственных средств и действующих веществ (AMWHV), исполнитель вправе привлекать субподрядчиков только с письменного согласия заказчика; поэтому в предложении также должны упоминаться субподрядчики, если уже заранее ясно, что они потребуются.

Имеет смысл также приложить смету расходов с указанием всех предполагаемых или поддающихся оценке затрат для всего периода работы над проектом.

Особенно целесообразно это делать для долгосрочных проектов, как, например, исследование устойчивости.

Если продолжительность проекта заранее неопределима, то можно установить определенные контрольные точки.

При кажущихся ценовых преимуществах по отдельным позициям надо обращать внимание на суммарную стоимость предложения.

При необходимости следует запросить как можно более подробную информацию, проясняющую составление сметы.

Целесообразен ли прайс-лист?

Этот пункт требует четкого осознания, какую именно роль играет в данном случае прайс-лист. Многие лаборатории представляют свои прайс-листы, но есть не меньше и таких, которые отказываются это делать. Поскольку аналитическая работа в лабораторных условиях всегда выстраивается под конкретные задачи, очень сложно заранее предложить фиксированные цены на каждый случай. Поэтому многие прайс-листы выглядят как список методов с указанием некоторых цен.

Однако большинство цен можно узнать только по запросу. Нередко представляется, что проще и верней просить лабораторию разъяснить исчисление цен, чем полагаться на имеющийся прайс-лист, в котором, возможно, даже нет отдельной позиции для нужного метода. Конечно, в некоторых случаях прайс-лист с указанием наиболее востребованных или простых методов может быть полезен, но его не обязательно использовать как критерий выбора определенной лаборатории, в особенности при комплексных исследованиях. Большинство исполнителей вполне готовы дать пояснения оснований для конкретных позиций прайс-листа.

Перед размещением заказа

В момент размещения заказа важную роль, безусловно, играет заключение договоров. Предписание о производстве лекарственных средств и действующих веществ (AMWHV) (§ 9) и инструкция ЕС к стандарту GMP (глава 7) требуют заключения письменного договора между сторонами. Важной частью договора является соглашение о разграничении сфер ответственности (предписание о производстве лекарственных средств и действующих веществ (AMWHV),

§ 9, п. 1) или соглашения о конфиденциальности, а также гарантии соответствия выполняемых работ стандарту GMP.

После того, как сделан выбор в пользу предложения определенной лаборатории, следует еще раз проверить, принимается ли предложение полностью, или нет и при необходимости скорректировать смету. Следует также учитывать возможную вариативность проекта. Перед началом работ стороны должны обязательно разумным образом разграничить компетенции и ответственность и указать это в соглашении о разграничении сфер ответственности.

В рамках предварительного аудита заказчик может составить для себя представление о будущем партнере, а заодно обсудить важные вопросы, касающиеся заказа.

Если предполагается привлечение субподрядчиков, заказчик должен убедиться, что они проверены исполнителем путем проведения аудита, работают в соответствии со стандартом GMP и что эти пункты внесены в договор между субподрядчиком и исполнителем.

Переход к работе

Стандарт GMP, как правило, предполагает – особенно в сфере контроля качества – обязательную передачу методов до начала обычной работы по проекту (если валидация методов уже проведена и не является составной частью заказа). Во избежание задержки начала проекта следует как можно быстрее составить план передачи методов и параллельно провести первый предварительный анализ либо внедрение метода в подрядной лаборатории.

Чтобы переход к работе был как можно более плавным, в оптимальном случае заранее планируются реальные временные рамки для осуществления передачи (включая аналитические исследования и подготовку отчета о передаче) с учетом соответствующ-

щих сроков доставки.

В зависимости от сложности или особенностей метода для быстрого его внедрения может потребоваться обучение – неважно, у заказчика или у исполнителя. Кстати, это еще и прекрасная возможность увидеть, в каких условиях проводятся собственно аналитические исследования.

Когда проект, наконец, запущен, наступает время тонкой настройки в отношении деталей, например, в передаче данных или уточнении вида документации. Кроме того, в договоре к этому моменту уже должны быть прописаны меры оперативного реагирования на проблемы, например, в случае отклонения результатов от спецификации (OOS), и теперь эти меры можно проверить на практике.

Тема коммуникации многим представляется избыточной: об этом так много говорится в различных статьях и на семинарах, что как раз уж это понятие должно прочно засесть в головах.

Однако в действительности, когда возникают проблемы, кажется, что именно коммуникация оказывается одним из самых распространенных барьеров. Заказчики считают, что их недостаточно быстро информируют, в то время как исполнители жалуются на недостаток информации от заказчика. Возможно, причина в том, что этот фактор должен быть признаком качественной работы обеих сторон.

Если общение хорошо осуществляется лишь одной стороной, реализация практически любого проекта будет ограничена. Кроме того, правильно поставленное общение создает и хорошую основу для доверия, без которого долгосрочное сотрудничество, как правило, невозможно.

Вообще, нельзя забывать, что за все задачи, переданные третьей стороне, ответственность в конце концов несет заказчик – об этом тоже упомянуто в главе 7 (п. 7.4)

инструкции ЕС к стандарту GMP.

Поэтому заказчик должен быть особенно заинтересован в поддержке хорошего сотрудничества с исполнителем. Следовательно, система управления качеством, внедренная у заказчика, должна включать существенные меры по обеспечению контроля качества работы исполнителя.

В связи с этим регулярное проведение аудита лабораторией-исполнителем не только целесообразно, но и обязательно согласно § 9, п. 2 предписания о производстве лекарственных средств и действующих веществ (AMWHV). Это позволит заказчику быть уверенным в постоянно высоком качестве работы исполнителя.

Выводы

Аутсорсинг создает многообразные возможности, их нужно лишь правильно использовать.

Чтобы в полной мере извлекать пользу из этих возможностей, следует постоянно перепроверять порядок действий исполнителя, но обязательно и собственный подход – от формирования запроса до обычной практики работы.

При необходимости надо вносить улучшения с целью предотвращения недостатков и ошибок, пользуясь возникающей при этом прозрачностью.

Установки по аутсорсингу аналитических исследований даются, в частности, в предписании о производстве лекарственных средств и действующих веществ (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung, AMWHV) и в особенности в инструкции ЕС к стандарту GMP (глава 7).

При хорошо продуманном сотрудничестве заказчика и исполнителя-аутсорсера передача работ на аутсорсинг способна повысить экономичность проекта и тем самым в свою очередь заложить фундамент для дальнейшего успешного сотрудничества.

Таблетирование сильнодействующих АФС

Перспективы переработки высокоактивных веществ с учетом их механизма действия

Карл Г. Вагнер (Prof. Dr.)¹, Йорг Гирдс² •

¹ Кафедра фармацевтических технологий и биофармации, Рейнский университет имени Фридриха Вильгельма в Бонне, Германия

² Fette Compacting GmbH, Шварценбек, Германия

Почтовый адрес: Jörg Gierds, Fette Compacting GmbH, Leitung Produktmanagement, Grabauer Str. 24, 21493 Schwarzenbek, Germany;
эл. почта: jgierds@fette-compacting.com

АННОТАЦИЯ

В состав лекарственных средств, будь то антибиотики, гормональные препараты, анальгетики или цитостатические средства, все чаще включаются высокоактивные вещества. В настоящее время многочисленные исследовательские группы и лаборатории занимаются сильнодействующими активными фармацевтическими субстанциями (HPAPIs). С одной стороны, ученые проектируют новые молекулы действующих веществ в соответствии с конкретными требованиями, что делает возможной целенаправленную лекарственную терапию. С другой стороны, машиностроители разрабатывают подходящие для этого производственные технологии, которые обеспечивают полную безопасность для обслуживающего персонала и продукции. Это приводит к возникновению новых проблем в процессах составления рецептур и переработки, особенно при изготовлении таблеток.

В предлагаемой здесь статье рассматриваются перспективы исследования и производства. Авторы разъясняют комплексные требования, предъявляемые к переработке высокоактивных фармацевтических субстанций, и рассматривают следующие из этих требований варианты решений для таблетирования. В статье показано, как с помощью инновационной концепции разработки рецептур, мер по оценке токсичности на рабочем месте и новых технологий обеспечения высокого уровня защиты можно безопасно и эффективно организовать выпуск таблеток. Несмотря на кажущуюся прямолинейность этих принципов, фирмы сталкиваются с трудностями при принятии реальных технологических решений в соответствии с прогнозируемыми результатами GMP, основанной на оценке рисков. В данной статье рассматриваются некоторые принципы экологического контроля и мониторинга на основе оценки рисков с целью оказать помощь в применении мер контроля рисков и методов экологического мониторинга в соответствии с идеей лучшей практики.

Введение

Ни один сегмент фармацевтических исследований и разработок не растет так быстро, как сегмент сильнодействующих активных фармацевтических субстанций (АФС). С сильнодействующими субстанциями связывают надежды на появление новых лекарственных средств и видов

терапии с целенаправленным действием в организме. Уже сегодня наблюдается отчетливая тенденция к применению сильнодействующих АФС: каждое четвертое активное вещество, находящееся в разработке, является сильнодействующим. И эта тенденция будет набирать силу [1].

По прогнозам института

Transparency Market Research, до 2018 г. мировой рынок сильнодействующих лекарств будет расти в среднем на 10 % ежегодно (совокупный годовой темп роста, CAGR).

При этом рост фармацевтического рынка оценивается на уровне всего около 6 %.

Кроме того, в ближайшие годы закончится срок действия многих патентов на лекарственные средства с высокоактивными веществами, так что изготовители дженериков тоже увеличат инвестиции в сильнодействующие АФС.

Ожидается, что сегмент сильнодействующих субстанций как двигатель инноваций изменит всю фармацевтическую промышленность.

Для производителей такое развитие событий сопровождается множеством вопросов, в том числе такими:

- Как точно классифицировать механизмы действия сильнодействующих АФС, в частности в отношении токсичности при экспозиции?
- Какие сложности возникают при регистрации лекарственного средства?
- Какие лекарственные формы возможны для сильнодействующих АФС?
- Какие требования необходимо соблюдать при переработке субстанций?

Терапевтический подход и потенциал возникновения опасности

С самого начала встает вопрос о том, когда активная фармацевтическая субстанция считается сильнодействующей. Здесь следует в принципе рассматривать два аспекта. С одной стороны, определение вещества сильнодействующим касается фармакологического действия лекарственного средства при надлежащем применении врачом и пациентом.

Эффективная доза сильнодействующего активного вещества для пациента должна быть существенно ниже, чем другого вещества. Установленное предельное значение составляет менее 150 мкг/кг массы тела для ежедневной дозировки или менее 10 мг для общей дозировки.

При другой постановке проблемы внимание фокусируется не на пациенте, а на круге лиц, контактирующих с действующим веществом при изготовлении лекарственного средства. Здесь на первый план выходит оценка опасности для работников и внедрение соответствующих мер защиты. При расчетах токсикологи берут за основу загрязнение пылью лекарственного средства, которое считается допустимым в течение 8 часов.

Активные вещества, значение предельного профессионального воздействия (OEL) которых составляет 10 мкг/м³ или меньше, относятся к сильнодействующим. На пирамиде уровней защиты (илл. 1), получившей широкое распространение в фармацевтическом производстве, это соответствует диапазону воздействия на рабочем месте (OEB) уровней 4, 5 и 6. Однако в производственной практике изображенная пирамида служит только ориентиром, ее отдельные ступени определяются изготовителем и могут отличаться у разных предприятий.



Илл. 1: Пирамида уровней защиты (источник: Richard Denk, SKAN AG und ISPE-Expertengruppe D-A-CH)

Дозировки и механизмы действия сильнодействующих АФС

Классическим примером сильнодействующих активных веществ являются гормоны, например, этинилэстрадиол, который используется прежде всего в противозачаточных средствах для предупреждения зачатия. Суточная доза синтетического эстрогена для пациентов составляет 20-35 мкг при очень низком значении OEL – 35 нг/

м³. Суточная доза противораковых препаратов, напротив, может превышать 10 мг. Однако из-за сильного влияние на деление клеток их воздействие на работников, превышающее значение OEL 1 мкг/м³, недопустимо.

Механизмы действия сильнодействующих активных веществ и обычных активных веществ существенно не различаются. Но знание этих механизмов очень важно для определения соответствующего класса опасности и следующего из

Автор



Карл Г. Вагнер (Prof. Dr.)

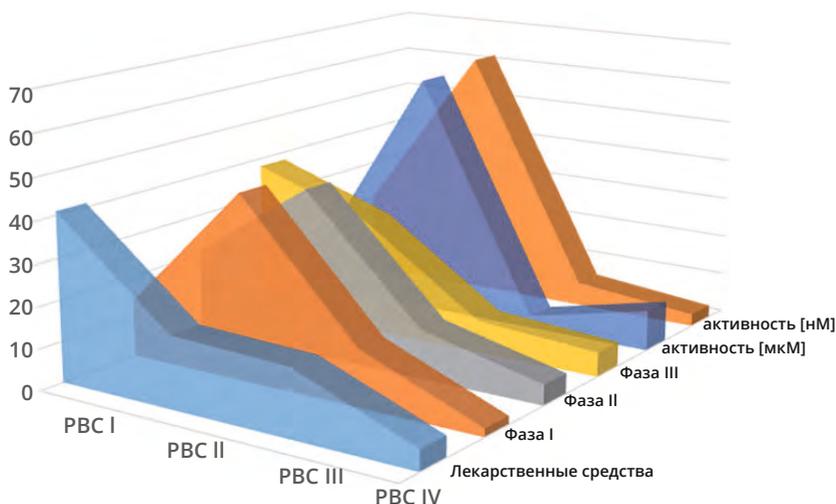
Профессор фармацевтических технологий и биофармации в Рейнском университете Фридриха Вильгельма в Бонне. Основные направления его исследований: лекарственные формы с оптимизированной доступностью, влияние характеристик отдельных веществ и смесей при сжатии на свойства гранулята и таблеток (включая индивидуальные системы таблетирования), моделирование процессов таблетирования и экструзии.

Автор



Йорг Гирдс

Руководитель отдела управления производством на фирме Fette Compacting GmbH (Шварценбек, Германия). Изучал экономику в частном вузе Nordakademie Elmshorn под Гамбургом. Трудовая биография началась с должности управляющего по маркетингу Fette Compacting. В 2008 г. Й. Гирдс перешел в проектное управление, где отвечал за разработку оборудования. С 2013 г. возглавляет отдел управления производством.



Илл. 2: Взаимосвязь между повышенной селективностью и активностью и пониженной водорастворимостью и биодоступностью [5]

этого значения OEL. Так, например, активное вещество клонидина гидрохлорид в дозировке от 75 до 300 мг понижает кровяное давление как антиадренергическое средство центрального действия центрального. Однако это действие обратимо, поэтому не следует опасаться долгосрочной токсичности при высоком уровне загрязнении. Для активных веществ, уменьшающих или подавляющих деление клеток при раковых заболеваниях, оценка оказывается совершенно иной. Здесь следует ожидать необратимых последствий, которые являются желаемыми для пациента при таргетной терапии, но должны быть предотвращены для обслуживающего персонала посредством соответствующей защиты от загрязнения.

Молекулы из компьютера по индивидуальному заказу

Сильное действие – это результат того, что с помощью компьютерного моделирования исследователям все лучше удается конструировать молекулярные ключи к биологическим замкам или точкам воздействия (рецепторам) в клетке. Благодаря очень хорошему пониманию биохимических процессов в человеческом организме исследователям уже известно множество

рецепторов для лекарственной терапии. Компьютерное моделирование позволяет адаптировать молекулы к структуре рецептора, при этом активность зависит от оптимизации взаимодействия между рецептором и молекулой. Это значит, что с помощью так называемой вычислительной химии повышается специфичность и активность новых молекул, причем независимо от того, имеют ли они химическую, или биологическую природу.

Такие исследовательские возможности позволяют конструировать новые молекулы более активными и с более избирательным действием. Это необходимо и для того, чтобы исследовательская лаборатория или изготовитель могли объявить о преимуществе перед внедренной стандартной терапией, что в конечном счете становится решающим фактором при регистрации лекарственного средства.

Проблема низкой биодоступности

На пути к регистрации и производству встает вопрос о лекарственной форме для новых молекул сильнодействующего лекарства. При этом существуют различные разработки – от инъекционных шприцев до препаратов перорального применения. Но гораздо более перспективной

является идея придать сильнодействующим АФС преимущества таблетированной формы, к которым относятся высокая стабильность, точность дозировки, простота приема и эффективность производства. Однако новые исследовательские подходы создают трудности для разработок классических таблеток перорального применения. Повышению избирательности действия и активности в большинстве случаев сопутствует плохая растворимость в воде, а значит низкая биологическая доступность. Если эту проблему не удастся решить своевременно к началу фазы II клинических исследований (проверка концепции), то новая молекула, как правило, не будет допущена к фазе III (последней) клинических исследований. На илл. 2 наглядно показана эта взаимосвязь.

В то время как на фармацевтическом рынке лекарственных средств все еще преобладают лекарственных средств с хорошо растворимыми и хорошо проникаемыми молекулы (предварительная биофармацевтическая классификация I, PBC I), в 2013 г. для препаратов, находящихся в фазах I и II клинических исследований, распределение изменилось в пользу плохо растворимых, но хорошо проникаемых молекул (PBC II). Распределение кандидатов в фазе III снова показывает выбор в пользу хорошо растворимых субстанций. Это означает, что плохо растворимые вещества все хуже оправдывали возлагаемые на них ожидания и были отбракованы. Активность находившихся в 2013 г. в разработке веществ в микромолекулярном и наномолекулярном диапазоне были предсказаны авторами. Здесь снова обнаруживается, что высокая активность в большинстве случаев сопровождается более низкой растворимостью. Значение этого класса также будет расти, а ключом к успеху станет наличие подходящей концепции составления рецептуры на ранней фазе и подходящая защита.

Биофармацевтические препараты в таблетках?

Проблема низкой биодоступности актуальна в том числе и для биофармацевтических препаратов, которые до сих пор почти не применялись в оральной терапии. Исключение составляли таблетки для рассасывания Frubienzym, содержащие в том числе фермент лизоцим для местного лечения болей в горле. Однако здесь еще и речи не идет о сильнодействующем средстве. При оральном приеме белки и пептиды без специальной рецептуры воспринимаются плохо или вообще не воспринимаются. Ведь организм запрограммирован переваривать белки и использовать их в качестве питательного вещества.

Вопрос о специальных технологиях составления рецептур особенно актуален для биофармацевтических препаратов. Они уже почти два десятилетия являются предметом исследования. Есть многообещающие начинания, однако прорыва до сих пор не произошло. В долгосрочной перспективе возможна защита соответствующего белка специальной оболочкой. Однако просто покрыть всю таблетку оболочкой недостаточно. Разработчикам важно сделать материал максимально тонкодисперсным – вплоть до нижней границы микрометрового или даже нанометрового диапазона. Из него нужно создавать мини-частицы и снабжать их по отдельности оболочкой, чтобы надежно защитить от ферментов и желудочной кислоты. Кроме того, оболочка должна иметь сходство со слизистой оболочкой кишки, чтобы частица могла там целенаправленно закрепиться, и активное вещество могло проникнуть сквозь кишечную стенку. Сегодня ученые уже могут изготавливать такие частицы. Трудность заключается в том, чтобы найти правильную оболочку. Особенно сложно перевести затем частицы в такую форму, чтобы после приема они снова диспергировались до эффективных отдельных частиц. В ближайшие годы

или даже десятилетия предстоит много исследовательской работы на этом направлении.

Требования к процессу составления рецептуры и таблетирования

Несмотря на эти особые сложности с биофармацевтическими препаратами, сегодня уже существуют подходящие концепции составления рецептур для таблетирования сильнодействующих химических фармацевтических препаратов. С помощью вспомогательных веществ, в том числе специальных полимеров, и технологий, таких как фармацевтическая экструзия расплава или сушка распылением, многие из вновь разработанных сильнодействующих веществ можно связать в порошки или грануляты, и затем изготовить из них таблетки. Рецептура обуславливает высвобождение точной дозировки активного вещества в организме после приема. Сегодня сильнодействующие компоненты применяются, например, при изготовлении – помимо уже упомянутых цитостатических средств и гормональных препаратов – таблеток L-тироксина (гормон для лечения гипотиреоза щитовидной железы), дигитоксина (гликозид для лечения сердечной недостаточности) и препарата «Ксанакс» (бензодиазепин для лечения тревожных состояний и состояний напряжения, а также панических расстройств).

Растущее значение сильнодействующих лекарственных веществ меняет также процесс изготовления таблеток. Таблетирующий пресс должен надежно и эффективно прессовать порошки и грануляты. Решающее значение имеет внедрение новых технологий обеспечения высокого уровня защиты в технологический процесс в целом, а не только их применение на изолированных машинах. Оснащение компонентами защиты должно исключать высвобождение пыли в ходе производства или при под-

готовке к чистке, а также контакт с токсичными субстанциями. Кроме того, камера прессования должна быть водо- и пыленепроницаемой и обеспечивать максимальную безопасность для оператора установки. Что касается лекарственной формы, содержащей сильнодействующее активное вещество и имеющей дозировку, не превышающую 10 мг, то здесь первоочередным является общее требование к равномерности массы и, конечно, содержания. Это имеет критическое значение для форм с низким содержанием лекарственного вещества. Поэтому прямое таблетирование применяется в самых редких случаях. Даже при использовании предварительного процесса гранулирования теоретически достижимое качество (среднее отклонение) случайной смеси сильно зависит от размера частиц активного вещества. Это означает, что, исходя из порошковой формы сырья, активное вещество должно быть представлено в микронизированной форме, что с другой стороны является недостатком в отношении образования пыли. Возможным выходом может быть подача активного вещества в процесс гранулирования в жидкой форме, если его стабильность это позволяет. Как уже упоминалось, многие сильнодействующие активные вещества имеют плохую или очень плохую растворимость в воде. В этом случае необходимо внедрить еще и подходящую технологию улучшения растворимости, например, посредством аморфных твердых дисперсий, поверхностно-активных веществ, вспомогательных веществ для модификации pH или циклодекстринов. Еще сложнее определить затем это многообразие обеспечения защиты. Если в таких условиях одновременно разрабатывается несколько активных веществ, это создает дополнительные организационные и логистические трудности для лаборатории сильнодействующих веществ. Следует также учитывать оценку воздействия пыли для каждого технологического этапа.

Некоторые сильнодействующие лекарственные средства представляют особую потенциальную опасность. Например, при изготовлении противозачаточных средств для работника мужского пола воздействие повышенной концентрации эстрогена в воздухе является критическим, а при длительном контакте даже токсичным. В случае противоопухолевых препаратов особенно критичны вещества, классифицируемые как CMR (канцерогенные, мутагенные, репродуктивные). Однако их эффективная суточная доза значительно превышает 10 мг, так что в отношении некоторых конкретных активных веществ можно считать, что их опасность несколько ниже, чем у гормонов. В конце концов, изготовители фармацевтических препаратов должны определять потенциал опасности каждого сильнодействующего лекарственного средства индивидуально.

Концепции оценки токсичности веществ на рабочем месте

При требовании высокого уровня защиты производители фармацевтических препаратов сталкиваются с необходимостью в полном объеме обеспечивать и контролировать соблюдение норм охраны труда. Для защиты от избыточного воздействия на рабочем месте производители часто должны сами устанавливать предельные значения. Для этого имеются уже проверенные концепции оценки профессиональной токсичности веществ. В начале оценки вещества, как правило, исходят из известной дозы, оказывающей наименьшее воздействие, при котором наблюдается вредный эффект (LOAEL), или воздействие, при котором не наблюдается вредного эффекта (NOAEL). Эти данные получены в исследованиях на животных или людях, однако в большинстве случаев они предполагают оральный прием дозы. Трудность заключается в определении коэффициентов

безопасности, которые устанавливают взаимосвязь количества, получаемого с вдыхаемым воздухом через легкие, со значениями LOAEL и NOAEL и соответствующим образом отражают значения OEL. Для подстраховки фармацевтические предприятия должны сначала, т. е. еще при наличии меньшего количества данных, устанавливать более высокие коэффициенты безопасности и в случае сомнений предпринимать «слишком много» мер защиты. Со временем, по мере накопления данных о лекарственном средстве, значение OEL может соответствующим образом корректироваться.

Для определения подходящих мер защиты при таблетировании важно изучить выбросы пыли и другие возможности загрязнения на отдельных технологических этапах. При этом работники должны включаться в оценку в качестве переменной. Поэтому полный комплекс мер профилактики воздействия предполагает не только соблюдение установленных предельных значений в воздухе (OEL), но и оценку рисков, связанных с деятельностью, в результате чего определяется рабочая инструкция или стандартная рабочая процедура (SOP). Долгосрочная оптимальная защита от загрязнения подразумевает также, что операторы оборудования должны постоянно расширять свои знания по токсикологии. Здесь в будущем желательна межотраслевая инициатива изготовителей фармацевтических препаратов, ориентированная на статистическую оценку токсикологических данных, коэффициентов безопасности и значений OEL, а также сведений производственной медицины.

Кроме того, изготовители фармацевтических препаратов должны постоянно следить за решениями регулирующих ведомств и при необходимости адаптировать свои меры по защите от токсических воздействий к предписаниям этих ведомств.

Ответом на увеличение доли потенциально опасных веществ в

производстве в последние годы все чаще становится расширение существующих сводов правил. Актуальный пример – вступление в силу 1 марта 2015 г. дополнений к руководству Евросоюза по правилам надлежащей производственной практики (EU-GMP-Leitfaden) [2]. Возможные опасности в результате перекрестного загрязнения обсуждаются в главах 3 и 5 и приложении 15. Такой перенос активного вещества может происходить, в частности, при смене продукции, если при открытии изоляции и чистке оператор не действует в полном соответствии с правилами GMP.

Предприятиям часто бывает сложно на практике в точности соблюдать условия расширенных директив. Так, например, директива по надлежащей производственной практике активных фармацевтических субстанций (Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, ICH Q7), включенная в руководство Евросоюза по правилам GMP, привела к неясностям при интерпретации различных глав. Поэтому Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (ICH) опубликовала в июне 2015 г. окончательную версию вопросов и ответов к ICH Q7, призванную устранить возникшие неясности [3].

При этом затрагивается техническая проблематика надлежащей производственной практики активных веществ и даются рекомендации по обеспечению защиты. В этом документе еще раз подчеркивается значение технических и ориентированных на процесс мер по оптимальной защите от загрязнений.

Изолирующие компоненты таблетирующих прессов

В контексте этих сводов правил изготовителю оборудования тоже отводятся центральные функции. С одной стороны, он должен поддер-

живать производителей фармацевтической продукции технологией, соответствующей GMP, согласно директиве 2006/42/EG по машинам, механизмам и машинному оборудованию. С другой стороны, он должен также обладать компетентностью в области фармацевтики и целенаправленно внедрять в планирование производства положения директив ведомств (например, ЕМА, FDA) и предписаний фармакопей (Европейская фармакопея, фармакопея США, фармакопея Японии).

Чтобы гарантировать безопасное прессование сильнодействующих активных веществ, изготовитель оборудования должен так организовать все технические места сопряжения таким образом, чтобы их соединения были полностью герметичны. При загрузке в машину порошка или гранулята система стыковки должна быть абсолютно пыленепроницаемой. Это возможно, например, при использовании двойных створчатых клапанов, которые гарантируют двойную защиту и при расфасовке таблеток. Сама камера прессования тоже должна быть полностью герметичной. В идеале речь идет о полностью закрытой камере прессования с надувными уплотнениями, которые препятствуют высвобождению

мельчайших частиц пыли (илл. 3).

В текущем производстве таблетирование должно быть максимально автоматизировано. Оптимально, если на протяжении всей производственной линии, от загрузки машины до отгрузки таблеток, полностью отсутствуют ручные промежуточные этапы и таким образом не нарушается изоляция. Для этой цели таблетующие прессы могут оснащаться множеством датчиков. Технологическое оборудование полностью интегрируется в технологический процесс, включая пылеуловитель с функцией безразборной мойки, металлодетектор и приборы для проверки таблеток в изоляторе. Операторы могут контролировать отдельные этапы прессования и текущие производственные процессы посредством пульта управления. Очистку воздуха тоже можно контролировать с пульта управления с помощью системы обеспечения качества воздуха с программным управлением. На случай сбоя производства она может оснащаться, например, вакуумной аварийной системой, которая предотвратит загрязнение производственного помещения даже при полном выходе из строя системы управления.

Для случая останова оборудова-



Илл. 3: Общий вид таблетующей установки с высоким уровнем защиты: закрытая камера прессования и интегрированное технологическое оборудование в изоляторе (источник илл. 3-5: Fette Compacting)



Илл. 4: Стыковочный порт быстрой передачи (RTP) обеспечивает многократные передачи, например, при замене инструментов для таблетирования

ния при производстве с системой защиты должен быть предусмотрен ручной доступ оператора ко всем узлам таблетующего прессы без нарушения изоляции. Важнейшие средства здесь – порт быстрой передачи (RTP; илл. 4) и порты для крепления перчаток в заслонках смотрового окна. Автоматизированный контроль безопасности обеспечивает необходимую защиту оператора и останавливает пресс при любых вмешательствах.

Автоматизированная мойка при обеспечении высокого уровня защиты

Таблетующие прессы с технологией обеспечения высокого уровня защиты предъявляют особые требования к оператору и технике даже после завершения производства партии. Поскольку речь идет об установке, заключенной в защитную оболочку, все отдельные компоненты должны быть учтены соответствующей программой и помыты. В таблетующих прессах с функцией безразборной мойки и защитой можно, например, настраивать и сохранять про-

граммы мойки для конкретных видов продукции. Система из 6 отдельных контуров мойки гарантирует полное удаление остатков продукта и пыли в течение цикла безразборной мойки.

Благодаря специальной конструкции вращающихся распылительных сопел моющее средство попадает во все зоны таблетирования пресса. Самые труднодоступные участки оператор может промывать ручным распылителем, так называемым пистолетом безразборной мойки.

Ротор, пресс-форму и навесные детали после мойки можно быстро демонтировать и при необходимости провести их завершающую чистку в отдельной очистительной установке и законсервировать.

Такой автоматизированный процесс мойки и простота обращения с компонентами машины к тому же помогает производителям таблеток значительно экономить время (илл. 5).

Выводы и перспективы

На текущий момент в отношении таблетирования сильнодействующих веществ можно отметить следующее: хотя для определенных сильнодействующих лекарственных

средств, в частности для биофармацевтических препаратов, исследователи и разработчики еще должны найти подходящие концепции составления рецептур, производители уже сегодня могут надежно перерабатывать многие сильнодействующие АФС в таблетки. В обозримом будущем на рынке лекарственных средств количество таких сильнодействующих активных веществ, пригодных к таблетированию, заметно возрастет. Фармацевтические предприятия вынуждены приспосабливаться к этой тенденции, внедряя на производстве подходящие методы оценки токсичности веществ на рабочем месте и всестороннюю защиту высокого уровня. Для обеспечения оптимального уровня безопасности операторов используются полная автоматизированная защита на протяжении всего технологического процесса. При таких условиях операторы могут беспрепятственно и эффективно прессовать лекарственные средства, обладающие высоким потенциалом опасности.

Будущее развитие технологий защиты в фармацевтической промышленности изучили специалисты германо-австро-швейцарской группы Международного общества

инженеров фармацевтической промышленности (ISPE) в рамках инициативы Pharma 2025. По их оценкам, намечаются и другие тенденции, которые дополнительно улучшат защиту.

Например, производственный процесс будет в еще большей степени срастаться с системой защиты, что позволит создавать защищенное производство на очень малом пространстве, обеспечивая преимущества в отношении чистки и переналадки. Кроме того, все чаще будет делаться выбор в пользу непрерывного производства (Continuous Manufacturing), при котором, в частности, производственные этапы соединяются друг с другом, что создает меньше возможных мест сопряжения, требующих защиты. Будущее процесса таблетирования сильнодействующих веществ представляется многообещающим как для производителей, так и для пациентов.

Литература

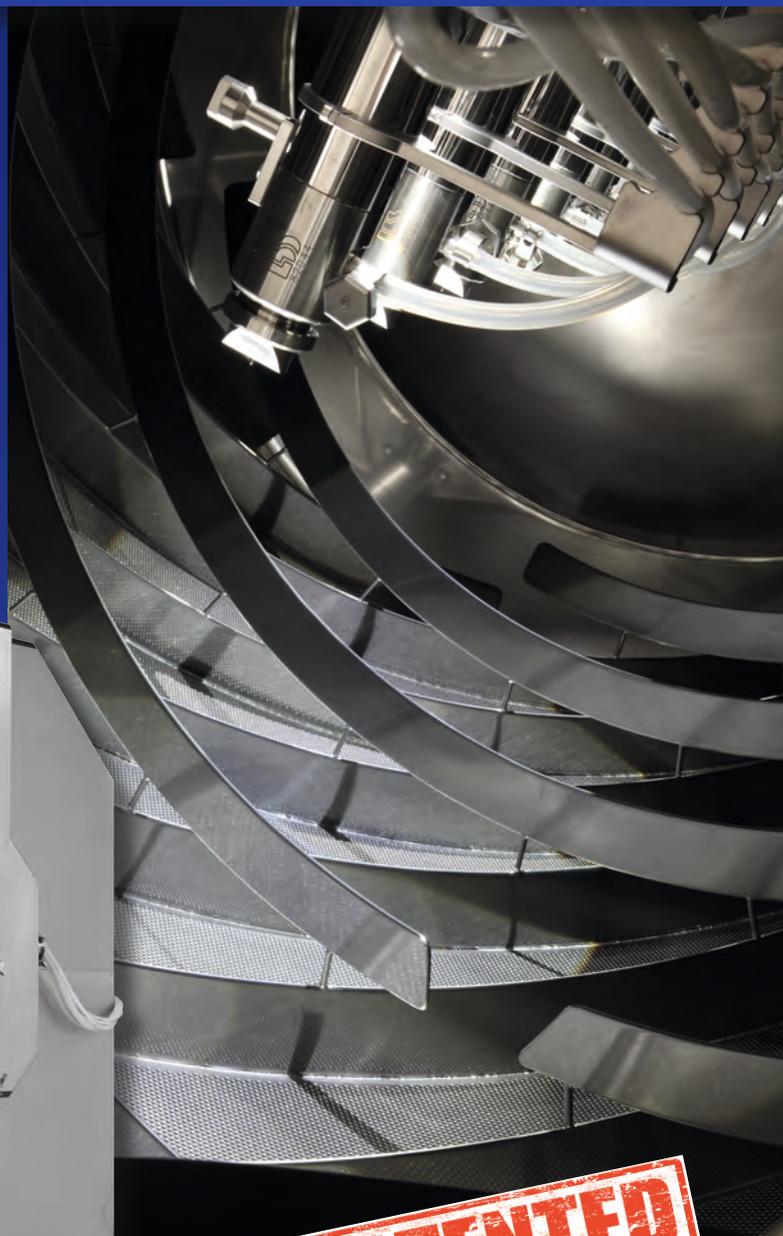
- [1] Bowman, M., 2013. Highly Potent Powerhouse. The Demand for HPAPIs is on the Rise. CHE Manager Europe 10/2013, p. 16.
- [2] EU-GMP-Leitfaden. Leitfaden der Guten Herstellungspraxis (11. Aktualisierung, Mai 2015).
- [3] ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. Questions and Answers (Juni 2015).
- [4] ISPE Containment Handbuch (Draft zur Vision Pharma, Juni 2014).
- [5] Pham-The, H., Garrigues, T., Bermejo, M., Gonzalez-Alvarez, I., Monteagudo, M.C., Cabrera-Perez, M.A., 2013. Provisional Classification and in Silico Study of Bio- pharmaceutical System Based on Caco-2 Cell Permeability and Dose Number. Mol. Pharm. 10, 2445-2461. doi-10.1021/mp4000585.
- [6] Transparency Market Research. High Potency Active Pharmaceutical Ingredients (HPAPIs) Market - Global Industry Analysis, Size, Growth, Share And Forecast, 2012-2018



Илл. 5: В установке, заключенной в защитную оболочку, все детали, контактирующие с продуктом, должны очищаться с использованием автоматизированной программы мойки

Лидер в сфере технологий: КОАТЕР BOHLE BFC.

- В центре конструкции – двойная винтовая спираль
- Смешивание в противотоке на двух уровнях
- Максимальная площадь поверхности и длина распыления: соотношение длины к диаметру (L:D) >1
- Предотвращение высыхания наносимого покрытия – нагревается только слой таблеток
- Эффективная очистка CIP барабана под давлением
- Безопасное масштабирование



PATENTED

**Протестируйте
запатентованный
коатер Bohle BFC!**

Получаемые преимущества:

- Увеличение производительности на 40%
- Наилучшая однородность нанесения покрытия (RSD <2%)
- Минимальные потери наносимого покрытия <5%

Проектирование и изготовление трубопроводных систем, соответствующих гигиеническим требованиям

Мартин Нет • Dockweiler AG, Нойштадт-Глеве, Германия

Почтовый адрес: Martin Neth, Leiter Geschäftsfeldentwicklung, Dockweiler AG, An der Autobahn 10/20, 19306 Neustadt-Glewe, Germany; **эл. почта:** M. Neth@dockweiler.com

АННОТАЦИЯ

Проектирование и изготовление трубопроводов для производства фармацевтических препаратов является сложной задачей, которая требует тщательной инженерной проработки. При этом речь идет не только о создании отвечающей гигиеническим требованиям конструкции деталей, но и о целенаправленной оптимизации параметров сопротивления потоку, затрат на техническое обслуживание и эргономических характеристик. При проектировании подобных трубопроводных систем или при оптимизации существующих систем трубопроводов производителям и эксплуатационникам имеет смысл обратиться к специалистам.

Фармацевтическая продукция, производимая в соответствии принятыми на рынке гигиеническими требованиями, подвергается, как правило, ряду технологических операций на различных узлах машин и станциях производственных линий.

Соответственно, промежуточные продукты должны транспортироваться от одного этапа обработки к другому.

Для транспортировки жидких и полужидких продуктов используются трубопроводы, спроектированные и смонтированные соответствующим образом – при условии, что объем произведенной продукции превышает определенный уровень.

Кроме чистых трубопроводов с соответствующими резервуарами соединяются и трубопроводы для обработки газом, конструкция которых также

должна соответствовать строгим предписаниям.

Требования этих предписаний очень существенны. Речь идет не только о том, чтобы достичь требуемой степени чистоты и избежать появления мертвых зон.

При определении размеров и планировании необходимо также учитывать отсутствие препятствий потоку материала, проходящего через систему трубопроводов.

При этом геометрические характеристики мертвых зон следует рассматривать в зависимости от скорости потока.

Допустимое отношение $n \times D$ (выходной диаметр) – например, расстояние от клапана до магистральной трубы $2 \times D$ – при снижении скорости потока может привести к образованию проблемных мертвых зон (илл. 1).

Автор



Мартин Нет

Мартин Нет (33) изучал экономику и организацию производства в Висбадене и начал свою профессиональную карьеру в группе предприятий fischer в качестве менеджера по продукции. Уже более пяти лет работает на фирме Dockweiler AG. Здесь он сначала как менеджер по работе с ключевыми клиентами отвечал за обслуживание стратегически важных заказчиков, а теперь занят в сфере развития бизнеса, открывая для Dockweiler AG новые рынки и области применения продукции.

Затраты на инженерную проработку оправдывают себя, так как эксплуатационник, помимо прочего, получает выгоду от уменьшения производственных издержек и снижения до минимума затрат на техническое обслуживание.

Предпосылкой для этого, однако, являются обширные

знания и опыт, а также производственные возможности, которые точно соответствуют этой сложной задаче.

Ноу-хау заключается в деталях

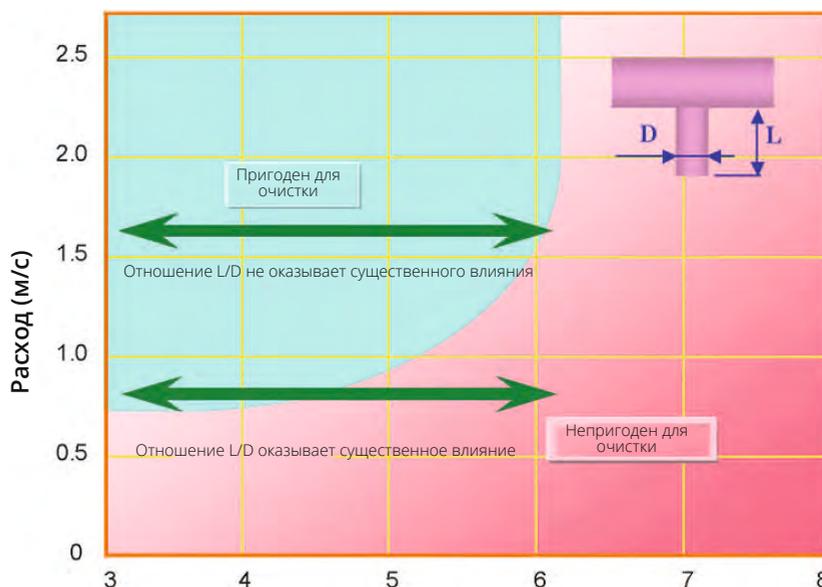
Даже изготовление геометрически простых и часто используемых компонентов, таких как отводы, показывает, насколько сложно создание систем трубопроводов, отвечающих гигиеническим требованиям. Сложности начинаются уже при выборе материалов.

Только правильный выбор материалов может гарантировать оптимальную свариваемость фасонных деталей. Кроме того, процессы обработки необходимо подбирать соответственно последующему применению.

При изготовлении тройников прибегают к различным способам (выполнение врезкой, с седлом, с горловиной). Применение каждого из них имеет свое основание, но и границы. Изготовление отводов с горловиной предполагает размер диаметра 19,05–168,30 мм. Этот способ используется, например, для производства специальных тройников с наклонным или эксцентрическим отводом (илл. 2). Его достоинство заключается в точности подгонки и полном опорожнении производственной системы.

Также необходимо рассмотреть вопросы, какой способ сварки следует использовать и какая документация требуется, а также определить способ обработки поверхностей в зависимости от предъявляемых требований. Кроме того, следует заранее установить, идет ли речь о критических компонентах, для которых необходим расчет давления или рентгеновский контроль сварных швов.

В следующих разделах бу-



Длина заглушенной части (L/D)

Отложение в модели: альбумин бычьей сыворотки+глицерин
Размер трубы: от 10A до 1.5S

Источник: Jay Ankers, How the ISPE and the BPE can address trends in our industry, seminar session at the ISPE Boston Area Chapter Product Show, Foxboro, Massachusetts, October 7, 2009.

Илл. 1: Даже при допустимом отношении $n \times D$ (например, $2 \times D$, расстояние между вентилем и магистральной трубой) при снижении скорости потока могут возникнуть критические мертвые зоны (источник: Dockweiler AG)

дет дан обзор вопросов, которые необходимо учитывать при проектировании и изготовлении трубопроводных систем, отвечающих всем гигиеническим требованиям.

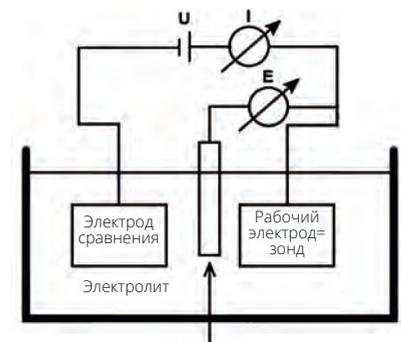
Выбор материала

Прежде всего следует назвать исходный материал трубопроводной системы. Вопрос выбора материала является здесь первоочередным, поскольку материал непосредственно определяет способ очистки и срок службы оборудования.

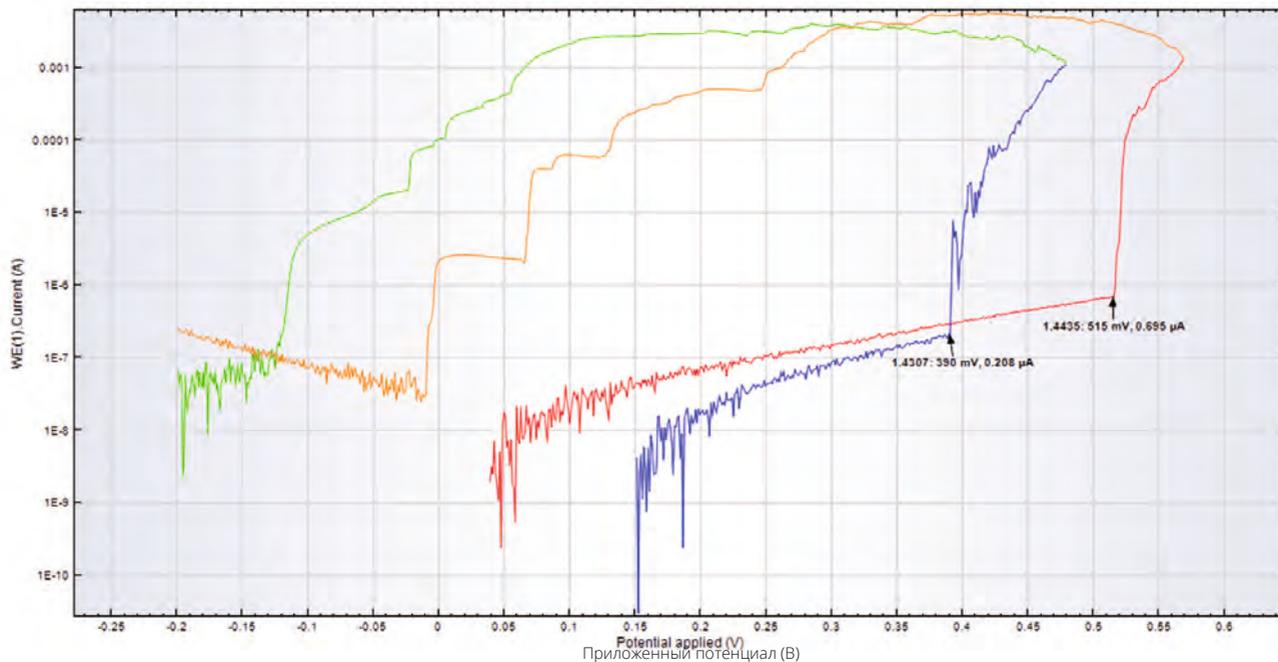
На рынке присутствуют разнообразные сплавы. Какой из них является подходящим для конкретного случая, определяется условиями применения и специфическими факторами воздействия, такими как рабочая среда, концентрация, время и температура.



Илл. 2: Пример специального отвода



Илл. 3: Принцип трех электродов, где U = приложенная ЭДС гальванического элемента, I = ток в ячейке и измеренный против электрода сравнения электродный потенциал $E = U - U_{ref}$



Илл. 4: Кривые ток-потенциал отполированных металлических внутренних поверхностей трубопроводов из материалов 14307 и 14435 в растворе 3,56 масс. % NaCl при комнатной температуре (25 °C)

Как правило, в фармацевтической промышленности используются сплавы 14307 и – в особенности – 14404 и 14435. Если они, например, вследствие высокого содержания хлоридов, оказываются у предела своей коррозионной стойкости, используются альтернативные сплавы, такие как 14539, Hastelloy C-276/C-22 или AL-6XN.

Одним из способов оценки коррозионной стойкости материала является измерение критического потенциала точечной коррозии согласно ASTM G 61 (Американское общество испытаний и материалов). Оно осуществляется по принципу электрохимической ячейки с тремя электродами (илл. 3). При потенциодинамическом измерении составляется кривая ток – потенциал, которая описывает электрохимические характеристики коррозионной системы. Поскольку у высоколегированных хромистых и хромоникелевых сталей точечная коррозия в растворах, содержащих хромиды

и бромиды, проявляется только в области выше критического потенциала, так называемого потенциала точечной коррозии, то этот потенциал определяет степень подверженности материала коррозии в определенной рабочей среде. Начало реакции коррозии проявляется в скачкообразном росте тока в ячейке.

Чем выше коррозионная стойкость стали, тем более положителен критический потенциал точечной коррозии. Высокая коррозионная стойкость к точечной коррозии материала 14435 из-за более высокой доли легирующих добавок молибдена и никеля проявляется в сравнении критических потенциалов точечной коррозии (илл. 4).

При сопоставлении с материалом 14307, критический потенциал к точечной коррозии которого составляет около 400 мВ (измеренное значение: 390 мВ), измеренный критический потенциал к точечной коррозии материала 14435 равен

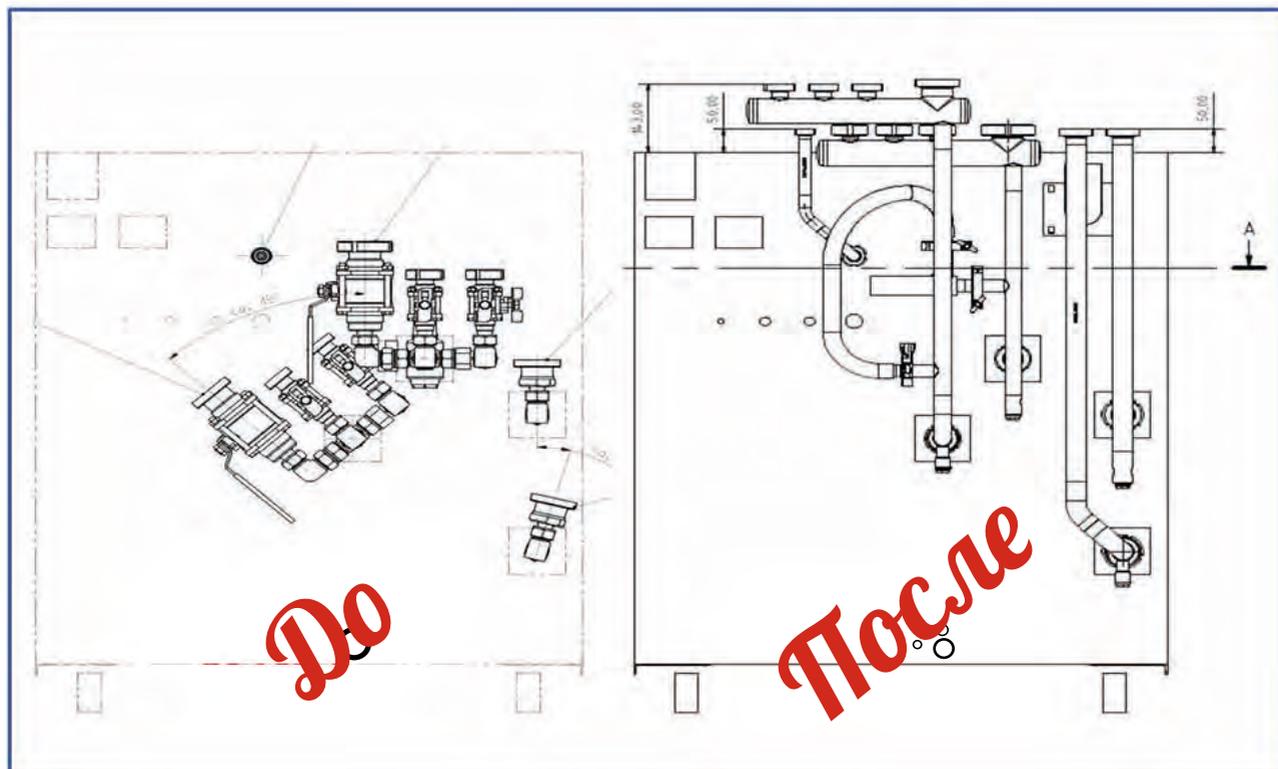
515 мВ.

Сравнительное измерение четко показывает, что материал 14435 по сравнению с материалом 14307 является более устойчивым к точечной коррозии и более подходит для применения в фармацевтических установках с повышенным требованием к коррозионной стойкости.

Способ изготовления труб

Большую роль играет также способ изготовления используемых труб. Важные параметры свойств трубопроводов напрямую зависят от того, как была изготовлена выпускная труба. Выбор способа изготовления в свою очередь определяется требованиями к эксплуатационным условиям. Существует три распространенных способа, и каждый из них имеет свои преимущества и недостатки.

1. При изготовлении бесшовных труб толстостенная



Илл. 5: Оптимизированный дизайн трубопроводной системы

трубная заготовка удлиняется протяжкой через оправку. Этот процесс может проходить в несколько этапов, при этом толщина стенки постепенно уменьшается. Обычно так изготавливаются трубы с размером диаметра до DN 25. Бесшовные трубы благодаря такому способу изготовления имеют очень гладкие поверхности.

Причина этого в том, что процесс протяжки вызывает перемещение кристаллических зон вдоль кристаллографических плоскостей. Металл «течет» через инструмент и таким образом разглаживается. При этом происходит упрочнение материала за счет напряжений в кристаллической решетке, возможно даже формоизменение при мартенситном превращении. Последующая тепловая обработка обязательно требуется для получения гомогенного аустенитного материала.

2. Другим важным способом является сварка труб. При этом в качестве исходного материала используется холоднокатаный листовой прокат с моталки или рулона. Стальная лента проходит через различные формующие валки, в конце линии выполняется сварка продольного шва. После дальнейших производственных этапов, таких как шлифование, отжиг и рихтовка, труба подвергается вихретоковому контролю, чтобы гарантировать качество продольного сварного шва. Поскольку имеется подкат с отличным качеством поверхностей, такой метод изготовления тоже позволяет получать трубы с качеством поверхностей, отвечающим самым высоким требованиям.

3. Третий представляемый здесь метод играет лишь незначительную роль для фармацевтической отрасли. Он часто

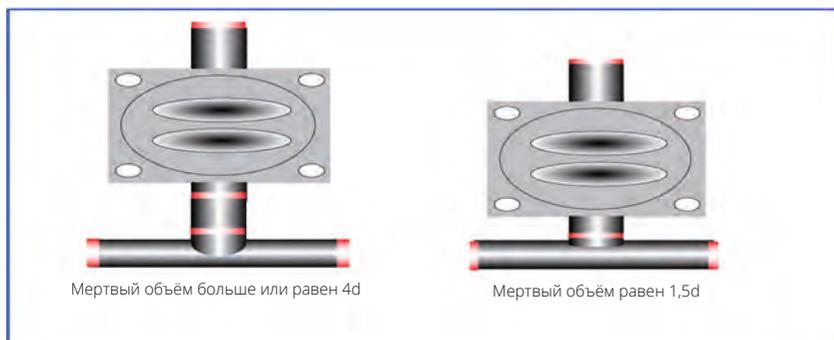
применяется в оборудовании НПЗ и электростанций для труб с толщиной стенки более 16 мм. В этой технологии используется горячекатаный листовой металл.

С помощью прессы лист под давлением в несколько сотен тонн формируется в трубы, а затем продольно сваривается. Такие трубы не отвечают самым высоким требованиям к качеству поверхности.

Вышеназванные производственные процессы необходимо освоить и использовать для достижения оптимальных свойств материала. Не менее важным является квалификация материалов для дальнейшей обработки. Для анализа имеются многочисленные методы испытания материала и поверхности. Наиболее известным является, наверное, измерение шероховатости поверхности (Ra). Правда, измерение профиля поверхности имеет лишь огра-



Илл. 6: Сокращение мертвой зоны на примере тройника с приваренной опорной плитой клапана



Илл. 7: Компактно и гигиенично. Короткий патрубок с опорной плитой клапана

ниченную информативность, так как не предоставляет сведений о микроструктуре. Для квалификации трубы необходимы дальнейшие исследования – испытание сварных соединений и электрополирования, а также микроскопия.

Оптимизация системы трубопроводов

Создание оптимизированной системы трубопроводов начинается задолго до фактического изготовления.

Для достижения наилучшего результата производитель оборудования должен быть привлечен к планированию на наиболее ранней стадии.

Таким образом можно согла-

совать требования эксплуатационника и производственные возможности изготовителя оборудования, что в свою очередь позволяет реализовать оптимальный результат.

Особенно важно здесь оптимизировать конструкцию в отношении условий для очистки и мертвых зон.

Но, конечно, важную роль играет также анализ и оптимизация общих затрат в реалистичных временных рамках.

Эти общие затраты складываются из затрат на изготовление, монтаж и последующую эксплуатацию.

Приведем один пример. Для доставки материала к своей сложной установке производитель хотел установить на тыльной стороне установки,

непосредственно на впускные и выпускные отверстия, 2 одиночных клапана и 2 клапанных блока, каждый с тремя ручными запорными клапанами.

В ходе обсуждения выяснилось, что доступ к клапанам, которые должны регулярно использоваться при эксплуатации установки, очень затруднен.

Был разработан альтернативный вариант, при котором все восемь элементов арматуры устанавливались на одной и той же, легко достигаемой для оператора высоте.

На основе этой концепции, которую заказчик быстро принял из-за явных преимуществ, удалось внедрить дополнительные функции, такие как водоотвод для всех восьми трубопроводов (илл. 5).

Минимизация мертвых зон в процессе изготовления

Ноу-хау заключено в деталях фактического изготовления системы трубопроводов.

Дорогостоящие и основанные



Илл. 8: Орбитальная сварка вольфрамовым электродом в среде инертного газа (WIG) способствует оптимальной конструкции компонентов гигиенических трубопроводов

на многолетнем опыте методы формования, такие как отбортовка непрямоугольных или эксцентрических отводов, а также применение инновационной орбитальной сварки позволяет действительно реализовать сконструированное на чертежной доске и оптимизированное в соответствии с высокими требованиями решение для распределительного трубопровода.

Завершающая обработка поверхностей, например, с помощью электрополирования, и исчерпывающая документация выполненных этапов делает распределительный трубопровод значимым элементом фармацевтического оборудования.

На илл. 6 показан распределитель с присоединенным клапаном для дозировки добавок в основной материал. Здесь бросается в глаза уменьшенное расстояние между центральной трубой и опорной плитой клапана.

Таким образом, при закрытом клапане возникает очень небольшая мертвая зона.

По сравнению с тройником обычной конструкции мертвый объем здесь уменьшается на 38%. В то же время деталь становится значительно компактней (илл. 7).

Процесс орбитальной сварки позволяет соединять трубы непрерывным сварным швом на 360° (илл. 8). В некоторых случаях для решения этой задачи используют установки орбитальной сварки.

При этом сварочный электрод размещается на внутренней стороне трубы. Результатом является сплошной высококачественный сварной шов, позволяющий избежать появления мертвых зон, заусенцев и т. п. и тем самым достигать соответствия требованиям гигиены.

В то же время соблюдаются очень жесткие допуски отклонений размера и появляется

возможность делать очень короткими отводы распределительных трубопроводов, детали особой формы и пр. Этот метод используется среди прочего при изготовлении различных разделителей для фармацевтических производств.

Высокие требования к документации

Изготовление трубопроводных систем, соответствующих требованиям, основано не только на производственных процессах, таких как протяжка, сверление, отбортовка и сварка, но и на исчерпывающем техническом документировании.

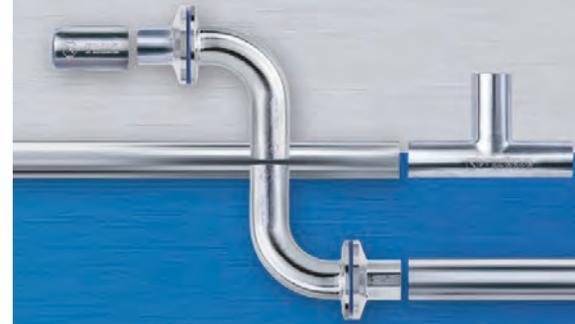
Обработка поверхностей с использованием шлифования, хонингования, травления и электрополирования, тоже не отвечают высоким требованиям при отсутствии полной технической документации.

По этой причине необходимо документировать все данные, относящиеся к системе трубопроводов, начиная с происхождения используемой эмали.

Это, естественно, касается каждого этапа изготовления, а также и всего многообразия возможных мер обеспечения качества, целесообразных для конкретного вида продукции.

Кроме того, имеет смысл не ограничивать документирование данными о компонентах из нержавеющей стали, но расширить его на другие элементы. Особенно значимые преимущества дает отслеживаемость используемых шлангов и уплотнителей.

Благодаря этому изготовители и эксплуатационники фармацевтического оборудования могут быть уверены, что трубопроводы отвечают самым высоким требованиям качества, и могут доказать это надежной документацией.



СИСТЕМЫ ТРУБ ИЗ НЕРЖАВЕЮЩЕЙ СТАЛИ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Поверхность высшего качества

Для более эффективной стерилизации

В особенности для чувствительных сред



www.dockweiler.ru

Наш партнер в России

АБС Сервис

Космодамианская наб., д. 40-42, стр. 3

115035 Москва

T.: +7 495 744 10 40

info@dockweiler.ru

Современное оборудование систем водоподготовки при производстве парентеральных лекарств

На примере фирмы Roche-Kaiseraugst

Александр Стерчи (Dr.) • Fa. Hoffmann-La Roche AG, Кайзераугст, Швейцария

Почтовый адрес: Dr. Alexander Sterchi, Fa. Hoffmann-La Roche AG, Grenzachstr. 124, 4070 Basel, Schweiz;

эл. почта: alexander.sterchi@roche.com

АННОТАЦИЯ

При производстве лекарственных средств для парентерального введения неотъемлемой частью производственного здания является гидротехническое оборудование, позволяющее получать воду различного качества. Еще на этапе проектирования современного гидротехнического оборудования учитываются различные аспекты для достижения и поддержания требуемого качества воды (концепция Quality by Design, качество через разработку). Благодаря соответствующей конструкции и компоновке элементов оборудования можно поддерживать неизменное качество на протяжении многих лет, которое будет непрерывно подтверждаться в ходе микробиологического мониторинга. Санитарная обработка водопроводящих элементов оборудования снижает опасность загрязнения после проведения работ в системе, в еще большей степени при непрерывном режиме работы, и позволяет достичь безупречного состояния системы.

Введение

На фармацевтических предприятиях, в частности, выпускающих лекарственные средства для парентерального применения, подготовка высококачественной воды является неотъемлемой основой производства. Исходя из микробиологических требований к изготавливаемой продукции, которые указаны в *фармакопеях* (Европейской фармакопее, фармакопее США и др.), необходимо использовать воду соответствующего качества.

Минимальные требования к качеству воды и анализируемые показатели также указаны в *фармакопеях*. На основании этого можно определить минимальное качество «очищенной воды»

(Purified Water; PW), «высокоочищенной воды» (Highly Purified Water, HPW) и «воды для инъекций» (WFI).

Спецификации питьевой воды как исходного материала водоподготовки регламентируются предписаниями соответствующих стран в области пищевых продуктов.

Основная проблема – образование биопленки

Как показано на илл. 1, в фармацевтическом производстве на качество воды влияют многие факторы. Наиважнейшим требованием является *предотвращение контаминации* и прогрессирующего загрязнения системы водоснабжения. В частности, в стоячей воде

создаются благоприятные условия для развития таких неприхотливых бактерий как *Burkholderia cepacia* или патогенных микроорганизмов *Legionella pneumophila*.

Для предотвращения подобного загрязнения: начального загрязнения, накопления отдельных микроорганизмов и образования биопленки, – могут или должны использоваться самые различные методы. Отдельные методы мы детально рассмотрим в следующем подпункте.

Только предотвратив образование данной биопленки можно обеспечить безупречное качество воды на протяжении долгого времени.

Методы борьбы с биопленкой

Основным конструктивным условием для всего гидротехнического оборудования и распределительных систем является достаточный *проток* через все его части. Благодаря этому предотвращается наложение микроорганизмов и обеспечивается эффективность других мер, основанных на равномерном распределении по системе тепла и химикатов. Существенными предпосылками для этого являются верный *гидравлический расчет* и соблюдение правила 3 диаметров для мертвых пространств, например, в клапа-

нах трубопроводов.

Величина достаточного протока определяется *критерием Рейнольдса* (илл. 2), описывающем турбулентность на упомянутом участке трубопровода. Критерий Рейнольдса $>10\,000$ является достаточным для создания турбулентного потока. Обычно применяемый ранее минимальный поток скоростью 1 м/с, особенно при малом диаметре трубопроводов, приводит к тому, что критерий Рейнольдса будет очень большим, создается очень высокое давление и, тем самым, наблюдается излишне высокое энергопотребление и износ насосов.

Для устранения возможного бактериального загрязнения системы необходимо прибегнуть к одному из *методов санитарной обработки*. Обычно он уже предусмотрен в системе и может использоваться по мере необходимости. К примеру, для получения очищенной воды в основном используется озонирование и сани-

тарная обработка горячей водой.

Применение электролитически полированных материалов, а также идентификация микроорганизмов и контроль сварных швов являются дальнейшими мерами, предотвращающими образование биопленки.

Устройство систем водоснабжения на производстве парентеральных лекарств в Кайзераугсте

На производстве лекарственных средств для парентерального применения в Кайзераугсте (илл. 3) основой обеспечения является подготовка питьевой воды посредством обратного осмоса и последующей электродеионизации до состояния «очищенной воды».

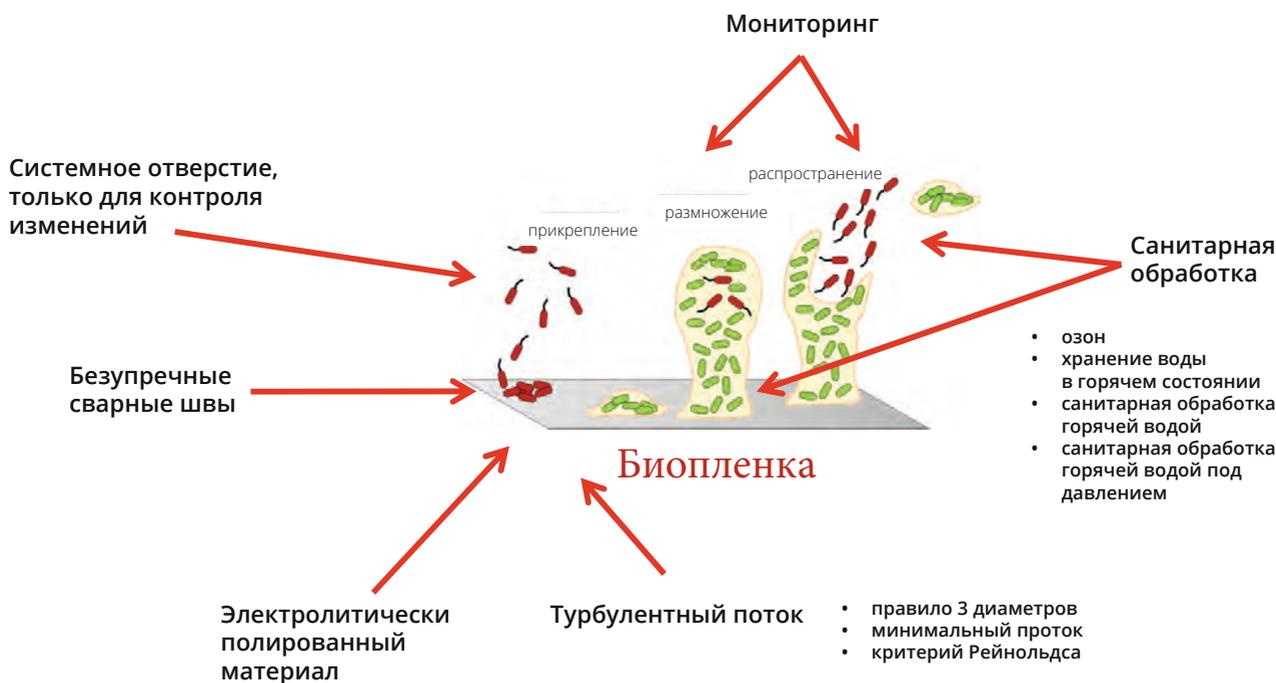
Благодаря озонированию воды в резервуаре емкостью 60 м³ и общезаводском кольцевом трубопроводе постоянно обеспечивается соответствие микробиологическим

требованиям. Данная очищенная вода используется в нескольких производственных и лабораторных зданиях для различных нужд.

В здании, где осуществляется непосредственное производство лекарственных средств, очищенная вода берется из кольцевого трубопровода и хранится в двух резервуарах объемом 10 м³ каждый. Благодаря специальной компоновке вода не попадает обратно в общезаводской кольцевой трубопровод. Это *предотвращает перекрестную контаминацию* между подключенными к системе водоснабжения зданиями и потребителями.

В *резервуаре*, расположенном в здании, очищенная вода продолжает оставаться *озонированной*, дополнительная подача озона обеспечивается местным озонатором. Через небольшой кольцевой трубопровод он соединен с емкостью и благодаря этому может поддерживать концентрацию озона в емкости не менее 20 миллионных

...что происходит с водой, когда она стоит...
... и как я могу этому противодействовать?



Илл. 1: Этапы образования биопленки и меры борьбы (источник: иллюстрации, предоставленные А. Стерчи/Roche (Кайзераугст))

$$Re = \frac{\rho \cdot v \cdot d}{\eta} = \frac{v \cdot d}{\gamma} \quad \text{mit } \eta = v \cdot \rho$$

ρ – характеристическая плотность жидкости (кг/м^3)
 v – характеристическая скорость обтекания жидкостью тела (м/с^{-1})
 d – характеристическая длина предмета (м)
 η – характеристическая химическая вязкость жидкости ($\text{кг/с}^{-1} \cdot \text{м}^{-1}$)
 γ – характеристическая кинематическая вязкость жидкости ($\text{кг}^{-1} / \text{с} \cdot \text{м}^{-1}$)

Характеристическая длина, также условная длина, может выбираться произвольно.
 При протекании в трубе радиус или диаметр трубы
 Если критерий Рейнольдса превышает критическое значение $Re_{\text{крит}}$ (в зависимости от проблемы), ламинарный поток будет восприимчив к любым нарушениям

Соответственно в соотношении $Re > Re_{\text{крит}}$ необходимо учитывать переход от ламинарного потока к турбулентному
 Желаемое значение в системах водоснабжения $> 10\,000$

Илл. 2: Вычисление критерия Рейнольдса

долей.

Из резервуара очищенная вода подается двумя параллельно работающими насосами, производительность каждого из которых на 75 % *превышает* максимальную мощность подачи, в кольцевой трубопровод здания.

В начале кольцевого трубопровода располагается высокомошная ультрафиолетовая лампа, непрерывно разлагающая озон и тем самым защищающая последующих потребителей.

Для обеспечения необходимой величины *критерия Рейнольдса* (см. выше) во всей системе используется *система управления точками отбора*. Данное программное обеспечение согласовывает все требования к потреблению в точках отбора в соответствии с их при-

оритетом и гарантирует, что из контура не будет взято воды больше *минимального протока* в конце трубопровода.

Поэтому минимальное давление в сети составляет около 4 бар, что дополнительно препятствует оттоку воды и возможной контаминации оборудования, подключенного к контуру водоснабжения здания.

Первыми потребителями в кольцевом трубопроводе здания являются установка получения воды для инъекций и генератор чистого пара, размещенные в том же помещении, что и резервуары с очищенной водой.

Установка получения воды для инъекций наряду с генератором чистого пара являются выпарным аппаратами с падающим слоем,

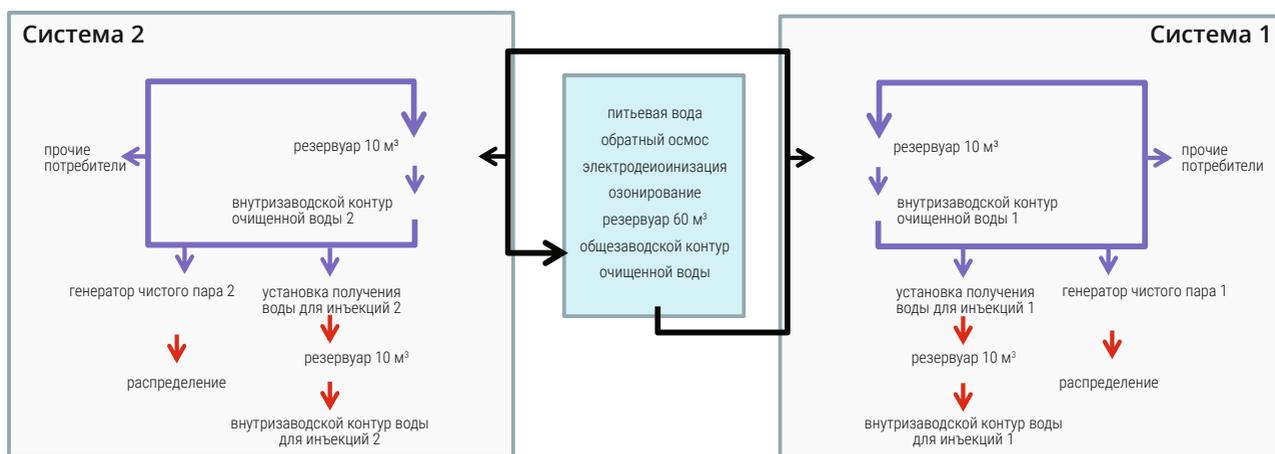
причем первая работает с семью дистилляционными колоннами. Пар из предыдущей колонны конденсируется в последующей и испаряет питающую воду в следующей колонне за счет *переноса теплоты конденсации*.

При этом повышается КПД всей дистилляционной установки, имеющей производительность 2 200 кг воды в час. Первая колонна работает при температуре около 165 °С, последующие соответственно 155 °С, 145 °С, 135 °С, 125 °С, 115 °С и 105 °С.

Аналогичным образом система хранения и распределения воды для инъекций включает в себя 3 емкости объемом по 10 м³, при этом во всей системе поддерживается минимальная температура 80 °С для предотвращения роста микроорганизмов.

Поэтому для оптимизации распределения тепла в кольцевом трубопроводе и расхода холода в помещениях емкости и трубопроводы являются изолированными (илл. 4).

Распределение пара *от обоих* генераторов чистого пара, каждый из которых производит до 2 000 кг/ч, происходит через общую сеть из тупиковый линий, оснащенных на конце конденсатоотводом и точкой отбора проб. При этом в сети поддерживаются *минимальное давление* 3,5 бар и температура 138,9 °С.



Илл. 3: Устройство систем водоснабжения на производстве парентеральных лекарств в Кайзераугсте

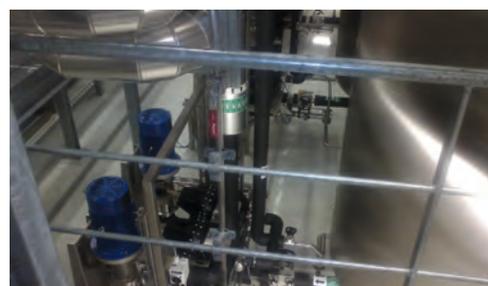
Санитарная обработка оборудования

Относительно простым и надежным методом санитарной обработки является *озонирование*. Оно может проводиться через определенные интервалы времени или непрерывно. При непрерывной обработке потребителям должно гарантироваться, что озон не окажет негативного воздействия на текущий режим работы или он будет разлагаться под действием тепла и ультрафиолета.

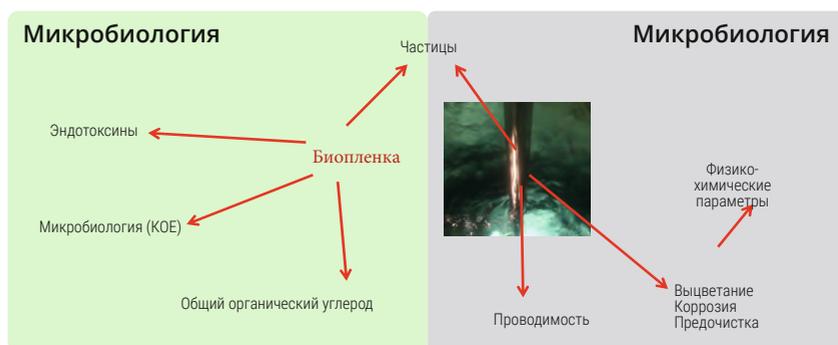
На производстве лекарственных средств для парентерального применения в Кайзераутсте обе конструктивно идентичные системы подготовки очищенной воды проходят *периодическую* санитарную обработку озонированием. За счет надежной конструкции и соблюдения основных принципов (см. выше) внесенные изменения и текущий контроль помогли постепенно перейти от ежедневного к *еженедельному* озонированию.

При санитарной обработке озон прекращается использование ультрафиолетовой лампы и в противотоке кольцевого трубопровода измеряется концентрация озона. Если она составляет более 20 миллиардных долей, данное состояние поддерживается на протяжении более 90 минут. При этом этапом, определяющим скорость, является рост концентрации озона в водопроводной сети, на основе которого рассчитывается общее время цикла около 8 часов. Общезаводской кольцевой трубопровод и буферная емкость озонируются непрерывно.

Тепловая санитарная обработка может осуществляться в различных температурных диапазонах. Обычно для инактивации вегетативных форм микроорганизмов используются температуры выше 80 °С. Инактивация спор происходит при более высоких температурах, свыше 110 °С. В данном случае следует задействовать стерилизацию паром температурой выше 121 °С.



Илл. 4: Изоляция горячих емкостей и трубопроводов и их расположение в системе получения чистых сред



Илл. 5: Причины появления примесей и их мониторинг

В системе подготовки воды для инъекций за счет постоянно высокой температуры, выше 80 °С, обеспечивается *непрерывная санитарная обработка*.

Для внеплановых действий, например, для открытия системы, существует дополнительный метод обеспечения требуемого качества воды.

Если речь идет об очищенной воде, используется *санитарная обработка горячей водой*, достигающей в конце кольцевого трубопровода температуры свыше 80 °С, на протяжении более 90 мин. Общий цикл при этом длится около девяти часов, поскольку нагрев всех не изолированных деталей

кольцевого трубопровода требует очень много времени.

В системе подготовки воды для инъекций требуемая температура составляет более 122 °С, что соответствует *санитарной обработке горячей водой под давлением*. При этом такая температура в противотоке поддерживается на протяжении более часа.

Продолжительность санитарной обработки составляет от семи до восьми часов и также является относительно большой, при этом критичным является этап охлаждения, поскольку при слишком быстром охлаждении возникает кавитация, которая может повредить насосы.

Таблица 1

Частота мониторинга системы водоснабжения				
	Очищенная вода	Частота	Вода для инъекций	Частота
Микробиология (КОЕ)	противоток	ежедневно	противоток	ежедневно
	потребитель	еженедельно	потребитель	еженедельно
Эндотоксины	противоток	еженедельно	противоток	ежедневно
			потребитель	еженедельно
Общий органический углерод	проточно	+ оффлайн отбор проб ежемесячно	проточно	+ оффлайн отбор проб еженедельно
Проводимость	проточно	+ оффлайн отбор проб ежемесячно	проточно	+ оффлайн отбор проб еженедельно
Частицы	противоток	ежемесячно	противоток производитель	еженедельно

Мониторинг

Мониторинг является важным компонентом, позволяющим проверить правильность выбранной конструкции и корректность работы оборудования. Кроме того, он способен показать, что оборудование работает технически безупречно. Взаимосвязь между возможными источниками загрязнения и их обнаружением посредством мониторинга показана на илл. 5.

Уже сама конструкция оборудования и применяемые методы с опорой на принципы надлежащей производственной практики должны способствовать обеспечению качества. Контроль служит лишь для того, чтобы с помощью высоких показателей можно было доказать, что все функционирует верно, и своевременно реагировать на любые тенденции.

В целях непосредственного контроля на всех кольцевых трубопроводах установлены поточные анализаторы общего органического углерода и проводимости с записью показателей. Устройства обоих типов являются составной частью гидротехниче-

ского оборудования. Они служат для текущего контроля и выдают сигнал аварийной ситуации уже при небольших отклонениях для максимально быстрого устранения причины.

При мониторинге посредством оффлайн отбора проб наряду с проводимостью, содержанием общего органического углерода и других физико-химических свойств дополнительно осуществляется контроль таких микробиологических параметров, как количество микроорганизмов (колониеобразующих единиц, КОЕ) и эндотоксинов.

При проверке наличия частиц можно распознать как неживые частицы, так и фрагменты микробиологического происхождения, что является крайне важным для подготовки воды для инъекций.

Частотность расположения мест мониторинга изначально оценивалась посредством анализа рисков по системе HACCP (англ. Hazard Analysis and Critical Control Points – анализ рисков и критические контрольные точки), теперь же она оценивается ежегодно и при необходимости корректируется.

Место наихудшего случая (worst-case) во всех распределительных системах представляет собой *противоток кольцевого трубопровода здания* незадолго перед возвращением в резервуар. В этом месте вероятность обнаружить загрязнение системы частицами или биопленкой наиболее велика. По этой причине именно в этом месте очищенная вода и вода для инъекций ежедневно проходят проверку на наличие КОЕ.

Частота проведения мониторинга в других местах приведена в таблице 1, при этом по результатам ежегодным отчетов она может быть уменьшена или скорректирована.

Вывод

Системы водоснабжения, являясь *важной частью* фармацевтического производства, должны проектироваться, строиться и эксплуатироваться тщательнейшим образом.

Тем самым можно предотвратить образование биопленки и добиться безупречного качества воды на протяжении всего срока эксплуатации оборудования.



PSI-L with VARIOSYS – Adapts well like a chameleon

Modular and flexible isolator for various pharmaceutical processes



VARIOSYS®
www.variosys.com

www.skan.ch | Together always one step ahead



Лекарства из принтера – инновационные формы выпуска с помощью 2D- и 3D-печати

Марен Прайс (Dr.) • Академия Або, Турку, Финляндия

Почтовый адрес: Dr. Maren Preis, Pharmaceutical Sciences Laboratory, Faculty of Science and Engineering, Åbo Akademi University, BioCity, Artillerigatan 6A, 20520 Turku, Finland; **эл. почта:** maren.preis@abo.fi

АННОТАЦИЯ

С момента выпуска в США в 2015 г. первых напечатанных на принтере таблеток (Spritam®) такого рода лекарственные формы стали предметом многочисленных дискуссий. Уже несколько лет идет фармацевтическое исследование и разрабатываются концепции интеграции процессов печати в производство лекарственных форм. Это поможет, с одной стороны, разрабатывать новые формы выпуска, с другой – оптимизировать процессы и сделать их более гибкими. Ввиду растущего интереса к индивидуальным терапевтическим решениям для пациентов любого возраста особое значение в рамках технологий печати имеет гибкость в отношении меняющейся схемы дозировки.

В этой статье мы представим обзор имеющихся технологий, преимущества их применения для пациентов и возможные ограничения, а кроме того обсудим, насколько изменится обычный процесс изготовления при интеграции технологий печати.

1 Введение

Технологии трехмерной (3D) печати в производстве форм выпуска для орального применения обсуждались уже в 1990-е гг. [1]. Многие технологии печати, такие как струйная или флексографическая, уже широко распространены в целлюлозно-бумажной промышленности и применяются, например, для печати на упаковках [2]. В этих случаях речь часто идет о двухмерной (2D) печати.

Правда, разграничение ее с трехмерной (3D) печатью расплывчато. Нанесение нескольких слоев или печать определенных форм в некоторых случаях может тоже называться 3D-печатью. В других отраслях промышленности 3D-печать используется уже давно. В таблице 1 представлен обзор различных технологий печати.

В научных исследованиях уже многие технологии печати ис-

пользуются для изготовления лекарственных средств, например, струйная и флексографическая печать или печать на основе экструзии расплава [3–6].

Далее мы подробнее рассмотрим две технологии и их потенциал для промышленного производства лекарств. Это струйная печать и 3D-печать на основе экструзии расплава.

В новых работах была принята попытка описать также 3D-печать полутвердых систем (паст) для изготовления таблеток [7].

Продукт, выпущенный на рынок в 2015 г. фирмой Argesia®, создан по принципу порошкового наложения с использованием жидкого связующего, нанесенного между слоями порошка. Так шаг за шагом получают таблетку с высокой пористостью, которая характеризуется очень быстрой распадаемостью [8].

Автор



Марен Прайс (Dr.)

Марен Прайс (Dr.) подготовила свою диссертацию в Институте фармацевтических технологий и биофармации Дюссельдорфского университета имени Генриха Гейне в рабочей группе проф. Йорга Брайткройца. С 2012 по 2015 г., занималась помимо университетских исследований для фирмы Sapiotec GmbH разработкой инновационных концепций форм выпуска. С начала 2015 г. в качестве ученого входит в исследовательскую группу проф. Никласа Сандлера в Академии Або, Финляндия, цель которой – применение технологий печати в фармацевтике.

2 Струйная печать

Струйные принтеры уже используются в других отраслях промышленности, например, для нанесения печати на упаковку, а также в инновационных методах, таких как печать проводящих материалов (печатная электроника). По этой причине на рынке уже имеются подходящие для промышленного применения принтеры.

Струйная печать – это надежная и очень точная технология, позволяющая печатать минимальные дозы.

Печатающие головки в зависи-

мости от модели имеют до 2048 сопел, которые могут выдавать капли объемом 1–1000 пл. Представить отмериваемые объемы можно на основании того, что диаметр капли объемом 4 пл равен примерно 20 мкм. При работе всех сопел с максимальной частотой впрыска (до 100 кГц) типичная скорость составляет от 0,1 до 1 мл/с [9].

На илл. 1 изображены печатные модули для пилотного и массового производства. Автоматическое загрузочное устройство может подавать подложку для печати в изолированную печатную камеру. Здесь, помимо самого процесса печати, предусмотрена возможность установки элементов контроля, таких как камеры для инспектирования или специальные зонды для контроля качества. В зависимости от материала подложки и чернил, содержащих активное вещество, к процессу печати могут подсоединяться сушильный канал и другие узлы, необходимые для последующей обработки (например, для спекания с помощью УФ лазера, отверждения).

На практике производство по технологии струйной печати может выглядеть так, как изображено



1. Автоматическая загрузка продукта
2. Подача чернил
3. Подвижная платформа
4. Пользовательский интерфейс



5. Центрирующий инструмент и камера для инспектирования
6. Промышленные печатающие головки
7. Контроль окружающей среды

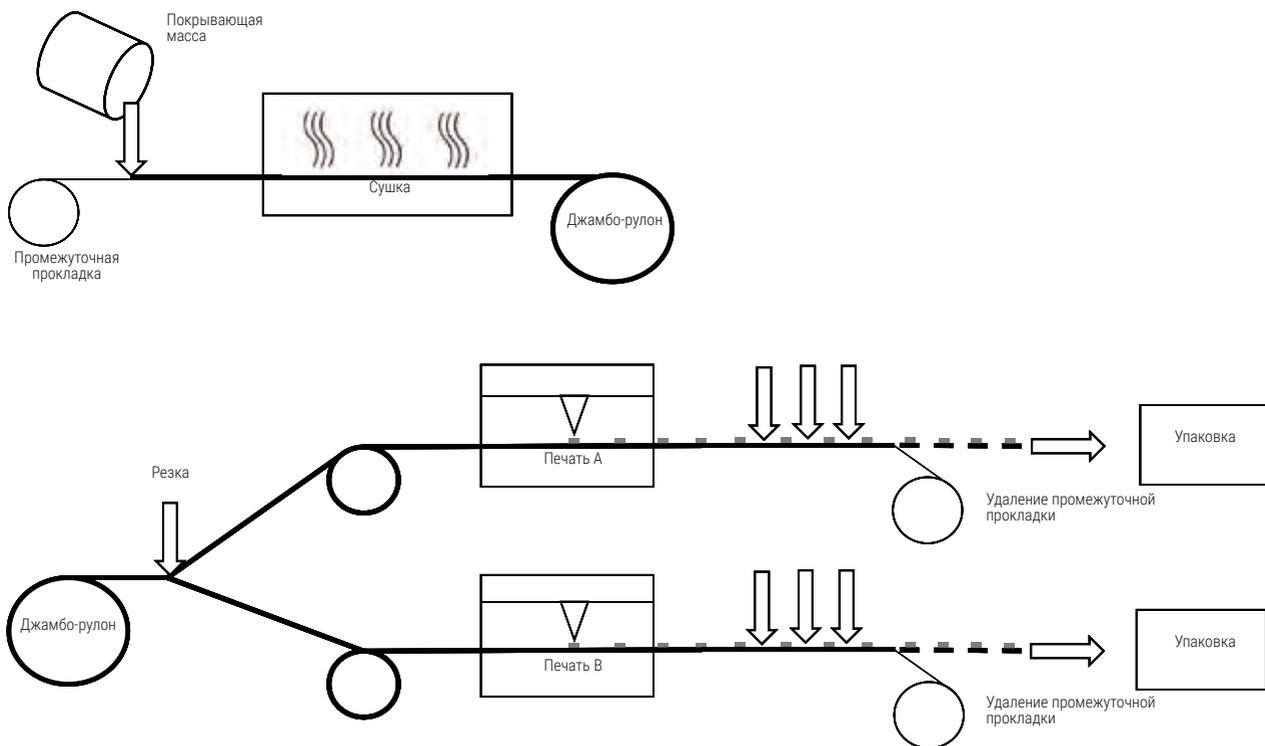
Илл. 1: Пример струйного 3D-принтера (источник: MeyerBurger (Netherlands) B.V.)

Таблица 1		
Обзор технологий печати		
Технология	Примеры материалов	Описание
Экструзия	Нити, полимеры	Моделирования методом послойного наплавления (FDM)
Электронный луч	Порошки, металлы	Электронно-лучевая плавка (EBM)
Флексография	Жидкости	Рулонная ротационная печать
Струйная печать	Порошок + жидкое связующее, полимеры, керамика, металлы	Бесконтактная печать, непрерывная / по требованию
Лазер	Порошки, металлы	Прямое лазерное спекание металлов (DLMS)
Порошковое наложение	Порошок, жидкое связующее	3D-печать с порошком и жидкостью
УФ излучение	Порошок, полимеры, металлы, керамика	Выборочное лазерное спекание (SLS)
	Жидкости, фотополимеры	Лазерная стереолитография (SLA)

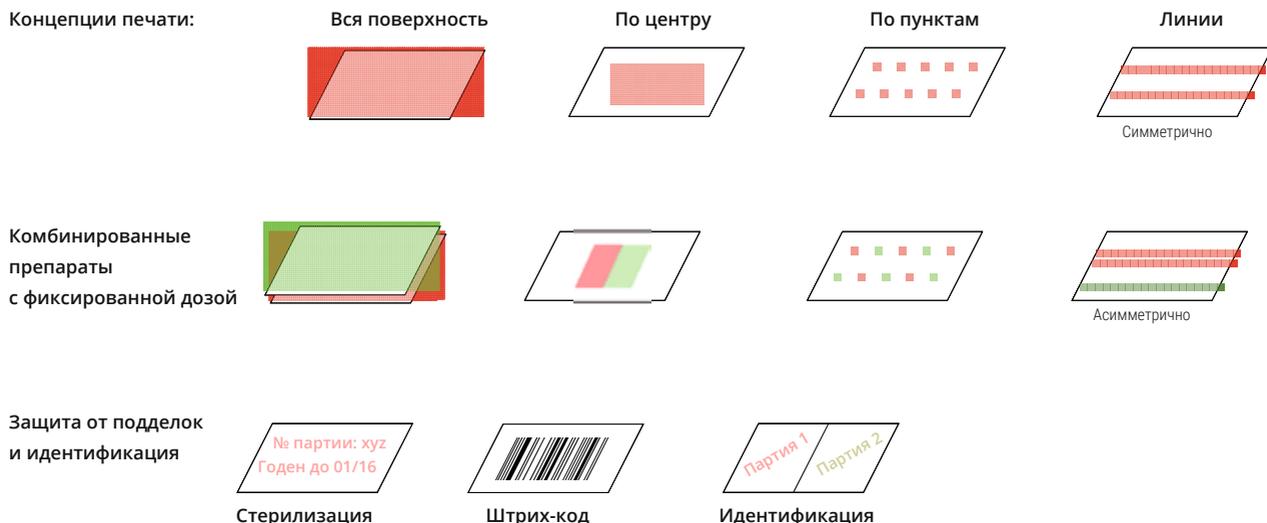
на илл. 2. На первом этапе изготавливается подложка, не содержащая активного вещества. Как уже описывалось в предыдущих публикациях, подложкой могут служить гидрофильные пленки, изготавливаемые на соответствующем оборудовании.

Пленка, не содержащая актив-

ного вещества, после высыхания подается в печатный модуль, где выполняется закладка активного вещества. Индивидуальные, изготавливаемые по мере необходимости образцы позволяют изготовителю, меняя только заданные параметры печати, подбирать



Илл. 2: Схематическое изображение производственного процесса изготовления, в котором лекарственное средство наносится в изолированном печатном модуле на подложку (например, водорастворимую полимерную пленку), изготовленную на первом этапе (источник: [10])



Илл. 3: Концепции печати на подложке чернилами, содержащими лекарственное средство (источник: [10])

дозировки и комбинации активных веществ на подложке.

Еще один вариант получения отдельных дозировок – нарезка подложки первоначально большой площади на предпоследнем этапе (илл. 2 и 3).

В зависимости от вырезанного размера и формы за один произ-

водственный процесс можно изготавливать несколько дозировок или даже комбинаций лекарственных средств в различных соотношениях [10]. Возможна также идентификационная печать без активного вещества, и она уже применяется для других твердых лекарственных форм. Пример приведен на илл. 4.

3 Трехмерная печать

Понятие 3D-печать охватывает множество технологий, которые в целом можно определить как «аддитивное производство» (additive manufacturing) [3].

Имеющиеся в продаже 3D-принтеры чаще всего работают по прин-

ципу моделирования методом послойного наплавления (FDM), известному также как экструзия расплава (илл. 5). Заранее подготовленные полимерные нити посредством катушки подаются в нагревательный блок, там они расплавляются и выдавливаются через сопло. В процессе экструзии орган управления направляет эту нагревательную и экструзионную головку по осям x, y и z, создавая таким образом трехмерный каркас. Настроить движение печатающей головки – направление и скорость – можно с помощью внутреннего программного обеспечения. Предварительно необходимо создать трехмерную модель, например, печатаемой таблетки, используя программное обеспечение автоматического проектирования (CAD).

Сам по себе процесс экструзии хорошо известен и широко применяется в фармацевтическом производстве [11]. Трудность заключается в прямой переработке экструдата для создания трехмерной структуры. Сейчас этот процесс все еще протекает в два этапа: 1). изготовление полимерных нитей с лекарственным веществом; 2). плавление нитей в печатающей головке 3D-принтера и создание трехмерной структуры. Новейшие разработки в области 3D-принтеров направлены на упрощение процесса таким образом, чтобы подача материала выполнялась непосредственно в принтер без предварительного изготовления подходящих для введения в принтер нитей.

4 Сравнение с обычными процессами изготовления

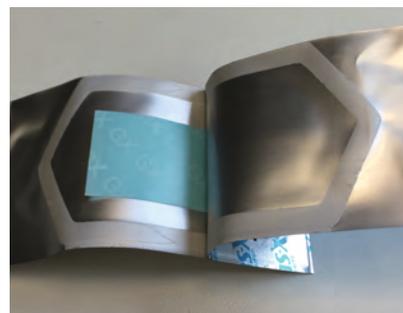
На илл. 6 в упрощенном виде представлен базовый процесс изготовления. Некоторые технологические этапы отличаются от обычного таблетирования.

Изготовление лекарственных средств в принтере по крайней мере в ближайшем будущем не сможет конкурировать с возможностями промышленного таблетирования.

Однако параллельное подключение, например, нескольких печатающих головок при трехмерной печати могло бы увеличить количество отдельных доз, производимых за единицу времени. При струйной печати количество чернил с активным веществом, используемых для печати, в любом случае ограничено, и, соответственно, этот метод подходит только для сильнодействующих лекарственных веществ с низкой дозировкой. В этом отношении различные технологии 3D-печати более емки, однако обобщение здесь невозможно, так как содержание активного вещества в каждом случае зависит от свойств активной субстанции и вспомогательных веществ.

В общем обнаруживается, что процесс печати повышает гибкость в отношении количества активного вещества на отдельную дозу, и по этой причине может быть интересен для очень специальных продуктов, в особенности при персонализированных терапевтических подходах.

В среднесрочной перспективе реалистичным представляется такой способ, как печать по требованию в небольшом производственном цехе, например, для снабжения отделения больницы или для изготовления по индивидуальным рецептурам в аптеке общего пользования [12]. Соответствующие

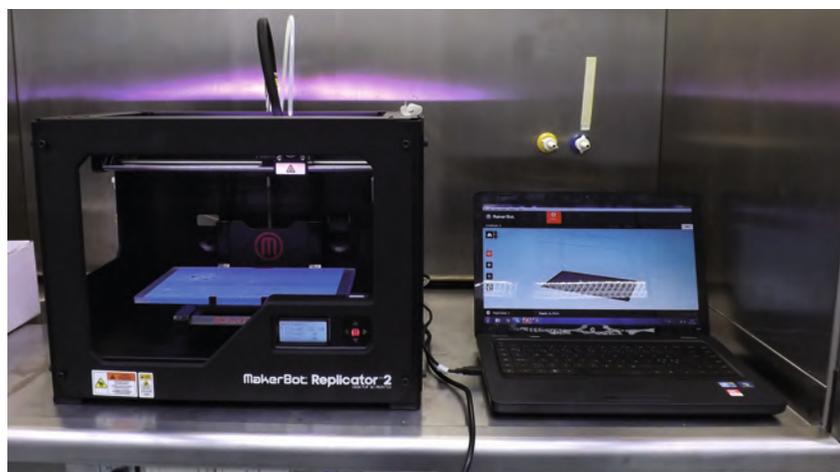


Илл. 4: Пример пластинки для рассасывания с идентификационной печатью (изготовитель: GlaxoSmithKline, источник: автор)

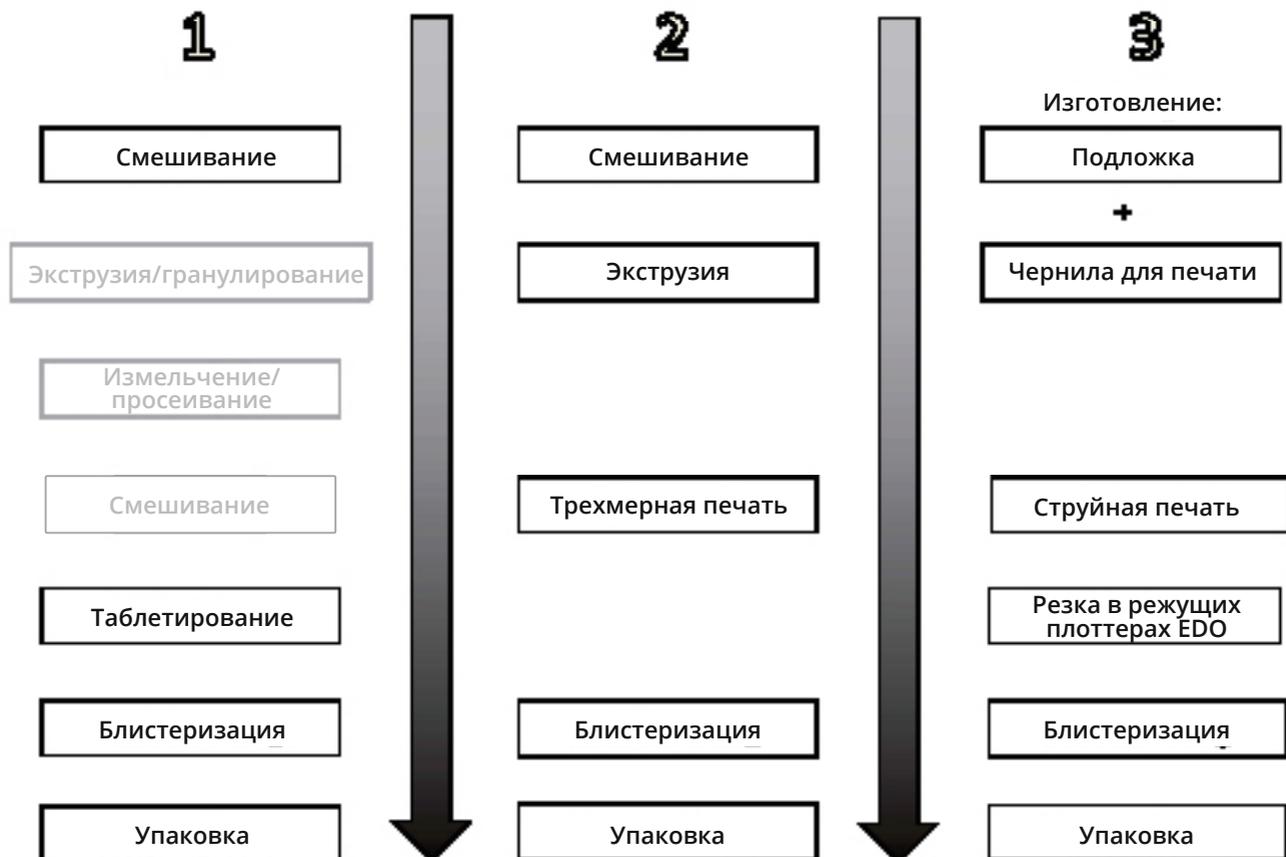
концепции в настоящее время уже обсуждаются [13].

Некоторые из уже имеющихся систем позволяют изготавливать продукты в принтере в промышленных масштабах. Однако переналадка уже осуществляемого процесса во многих случаях не целесообразна.

Задача изготовителя или разработчика – определить соответствующий нишевый продукт, применительно к которому изготовление по технологии печати даст преимущество для терапии и пациента. Это было реализовано в случае вышеупомянутого препарата Spritam® фирмы Argesia® (активное вещество: противосудорожное средство леветирацетам). Таблетка, изготовленная порошковым наложением по технологии трехмерной печати, отличается особенно быстрой распадаемостью. Это является су-



Илл. 5: Пример использования 3D-принтера на базе экструзии расплава при разработке прототипов. Управление выполняется посредством соответствующего программного обеспечения на подключенном компьютере (источник: автор)



Илл. 6: Сравнение технологических этапов при изготовлении: стандартное таблетирование (слева), трехмерная печать на базе FDM (посередине), струйная печать (справа) (источник: Åbo Akademi University)

ществленным преимуществом для терапии по сравнению с представленными на рынке средствами, так как таблетку можно принимать с небольшим количеством воды или вообще без воды.

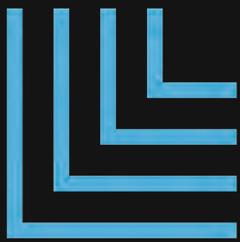
Ожидается, что в ближайшие годы на рынок будет поступать больше лекарственных форм из принтера, поскольку первый продукт уже получил одобрение.

Реализация многочисленных возможностей печатных систем для гибкого изготовления лекарственных форм для индивидуальных потребностей, с переменной эффективностью и комбинации активных веществ станет для разработчиков задачей с хорошей перспективой.

В то же время это будет прогрессом в отношении эффективного снабжения населения лекарственными средствами соответственно потребностям.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Rowe, C.W., et al., Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printing". *Journal of Controlled Release*, 2000. 66(1): p. 11-17.
- [2] Airo, K. and T. Erho, Active paper enables new biodegradable functionalities for the consumer packaged goods industry, in Malinen, M., Kuusisto, J.-M. (Eds.), *Research, Development and Commercialization Activities in Printed Intelligence*. From Roll-to-Roll to Roll-to-Product. 2010, VTT Technical Research Center of Finland: Espoo. p. 18-19.
- [3] Kolakovic, R., et al., Printing technologies in fabrication of drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2013. 10(12): p. 1711-1723.
- [4] Palo, M., et al., Fabrication of drug-loaded edible carrier substrates from nanosuspensions by flexographic printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015. 494(2): p. 603-610.
- [5] Buanz, A.B.M., et al., Preparation of personalized-dose salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing. *Pharmaceutical Research*, 2011. 28(10): p. 2386-2392.
- [6] Goyanes, A., et al., Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014. 476(1-2): p. 88-92.
- [7] Khaled, S.A., et al., 3D printing of tablets containing multiple drugs with defined release profiles. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015. 494(2): p. 643-650.
- [8] Aprecia, ZipDose Technology, <https://www.apreacia.com/zipdose-platform/3d-printing.php> (zuletzt abgerufen am: 23.05.2016).
- [9] Meyer Burger (Netherlands) B.V., *Product Portfolio Information 2016*. <http://www.meyerburger.com/en/products-systems/competences/inkjet-pixdro/> (zuletzt abgerufen am: 23.05.2016).
- [10] Preis, M., Breitkreutz J., Sandler N., Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015. 494(2): p. 578-584.
- [11] Repka, M.A., et al., Applications of hot-melt extrusion for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2008. 5(12): p. 1357-1376.
- [12] Visser, J.C., et al., Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: The development of a formulation for pharmacy preparations. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015. 478(1): p. 155-163.
- [13] Preis M., Sandler N., *Printing technologies and tailored dosing*. *Hospital Health Care - Pharmacy & Therapeutics*. 2016; in press.



LETZNER

Pharmawasseraufbereitung

Системы для получения воды фармацевтического назначения и чистого пара

- 316 L
- гигиеническое исполнение DIN 11864 (асептическое соединение)
- антикоррозийное решение
- концепция ресурсосбережения



Анализаторы общего содержания органического углерода (ТОС), работающие в режиме онлайн

Для воды фармацевтического назначения и безразборной автоматизированной мойки (CIP)

- многоканальная (7 каналов) система недисперсионного инфракрасного детектирования (NDIR)
- соответствует требованиям FDA (CFR 21 Part 11)
- соответствует требованиям фармакопеи Японии (16-е изд.)



Смена парадигмы в производстве препаратов для парентерального введения

Дэвид Уайзман • Vanrx Pharmsystems, Бернаби, Канада

Анил Бусими • Schott Pharmaceutical Systems, Майнц, Германия

Найджел Уэйр • ARaymondlife, Гренобль, Франция

Почтовый адрес: Anil Busimi, Director Strategic Marketing and Innovation, Schott Pharmaceutical Systems, Schott AG, Hattenbergstraße 10, 55122 Mainz, Germany; **эл. почта:** anil-kumar.busimi@schott.com

АННОТАЦИЯ

Производственные процессы в фармацевтической промышленности все больше ориентируются на высококачественную и узкоспециализированную нишевую продукцию. По сравнению с классическими лидерами продаж такая продукция выводится на рынок быстрее, но с меньшим количеством произведенных изделий. [1]. Парадигма массового производства препаратов в существующем на текущий момент виде представляется относительно сложной и непрактичной для производства небольших, меняющихся партий. Производственная среда, ориентированная на небольшие серии продукции, должна иметь более модульную структуру и создавать возможность для быстрой переналадки между партиями, что позволит снизить сложность процесса и увеличить производительность. Производительность в данном контексте относится к количеству партий, а не изделий.

Применительно к фармацевтическим препаратам, которые фасуются во флаконы (виалы), возможной стратегией может быть внедрение технологии производства готовых к использованию (ready-to-use) компонентов, применение укупорочных систем с гнездовыми кассетами, а также модульных наполнительно-укупорочных линий (Fill & Finish).

1 Текущее положение в промышленности

Первичная упаковка для лекарственных средств, фасуемых во флаконы в стерильных условиях, состоит в настоящее время из трех компонентов: самой виалы, пробки и обжимного колпачка. Во время наполнения эти три компонента размещаются по отдельности и затем последовательно применяются по назначению.

Вид пробки зависит от типа продукции – она может быть жидкой или подвергнутой сублимационной сушке (лиофилизированной). Для жидкой продукции использу-

ют так называемые инъекционные пробки. Это резиновые пробки из эластомера с выступающим по окружности краем, который удерживает пробку на месте и укупорирует таким образом виалу.

Лиофильные же пробки сначала просто устанавливаются на наполненную виалу, но полностью не вдавливаются. Благодаря особой конфигурации пробки образуется канал, по которому в процессе сублимационной сушки из виалы будет выходить жидкость. Только после завершения сублимационной сушки пробки полностью вдавливаются в виалу.

На последнем этапе на виалу с

пробкой надевается металлический (чаще всего алюминиевый) колпачок, который затем обжимается (англ. crimping), и лишь после этого виала с продукцией считается полностью укупоренной.

При таком процессе иногда образуется значительное количество частиц, поэтому в соответствии с законодательными требованиями укупорка должна выполняться за пределами асептической зоны. Можно, кроме того, использовать стерильные колпачки, но при этом все же необходимо обеспечивать защиту продукции посредством подачи воздуха класса А [2]. При наполнении виалы и установке пробки следует максимально снизить содержание частиц, так как процесс происходит в центральной асептической зоне. Однако риск проникновения частиц возникает из-за задержки по времени между установкой пробки и обжимом. В этот временной промежуток пробка в горлышке флакона может освободиться и приподняться.

Производственная среда для виал с обжимными алюминиевыми колпачками отличается сложностью и требует наличия множества компонентов:

- системы для извлечения полученных по поставке виал из упаковки (при этом требуется отсортировать разбитые или по-

врежденные виалы);

- системы мойки, депирогенизации и стерилизации виал, а также системы стерилизации пробок и обжимных колпачков;

- сортировочные емкости для установки пробок и обжимных колпачков в правильное положение;

- транспортеры для виал;
- механизмы для подачи пробок и обжимных колпачков к местам их установки;

- устройство, которое захватывает пробки, устанавливает их на виалы и вдавливая неполностью или полностью;

- для лиофилизируемой продукции: механизм для подачи виал до сублимационной сушилки и система, которая по завершении процесса лиофилизации полностью вдавливая пробки в виалы;

- устройство перемещения виал в отдельную зону с достаточной подачей воздуха для обжима колпачков;

- устройство для съема об-

жимного колпачка с механизма подачи и использования его для укупоривания виалы.

Фасовка на одной линии разных продуктов с различными требованиями подразумевает уже другие масштабы задачи.

В этом случае необходимы дополнительные процедуры, такие как чистка установки, обеззараживание, смена инструментов и мероприятия по повторной валидации между отдельными партиями.

Поскольку количество различных партий, как уже упоминалось, увеличивается, такие процессы с определенного момента становятся нерентабельными.

2 Смена парадигмы

Признав потребность в более динамичном и модульном подходе, поставщики уже взялись за разработку альтернативных способов производства. В настоящей статье представлен пример технического решения, удовлетворяющего выше-

названным требованиям.

Эта новая технология укупорки виал сокращает описанную выше систему, состоящую из виалы, пробки и обжимного колпачка, до двух компонентов. Стеклообразный корпус виалы одинаков в обеих системах. Однако пробка теперь заранее интегрирована в пластиковый корпус (колпачок), который заменяет обжимной колпачок из металла. Несколько накладок удерживают пробку в пластиковом колпачке. Когда она полностью установлена на виале, накладки прижимают пробку к краю, обеспечивая полную укупорку.

В принципе в пластиковый колпачок можно интегрировать и инъекционные, и специальные лиофильные пробки (илл. 1а и 1б). Конечно, колпачок с интегрированной инъекционной пробкой может использоваться также для лиофилизированных препаратов. В этом случае укупорочная крышка устанавливается на виалу перед лиофилизацией. Благодаря особой

Автор



Дэвид Уайзман

Дэвид Уайзман более 22 лет занимается биотехнологическими исследованиями и разработкой средств по уходу, лекарственных средств и медицинской техники. Особенно большим опытом он обладает в разработке производственных процессов, трансфере технологий, статистическом планировании и анализе экспериментов, подготовке циклов обеззараживания и стерилизации в пилотных проектах по производству лекарственных средств для клинических потребностей, а также в написании и редактировании научно-технических статей.

Автор



Анил Бусими

Анил Бусими начал карьеру в 2005 г. на фирме Schott AG. В 2005 г. обратился к сфере фармацевтической упаковки, занимаясь стратегическим развитием предприятия и бизнес-аналитикой (Business Intelligence). С 2009 г. работал на Schott TopPac® в качестве международного менеджера по продукции, а в 2011 г. стал руководителем международного направления по производству и сбыту шприцов. С 2016 г. – директор по стратегическому маркетингу и инновациям подразделения фармацевтических систем фирмы Schott AG.

Автор



Найджел Уэйр

Найджел Уэйр в течение 5 лет в должности директора по развитию бизнеса ARaymondlife занимается системами укупоривания фармацевтических виал. Основное направление деятельности – сотрудничество с производителями фармацевтической упаковки и компонентов, а также линий наполнения. Имеет более чем 20-летний опыт в сфере сбыта и развития бизнеса, особенно в области соединительных систем для автомобильной промышленности. Получил степень магистра естественных наук в Крэнфилдском технологическом институте (Англия).



Илл. 1a и 1b: Система укупоривания предварительной сборки; пластиковый колпачок с интегрированной пробкой (источник: ARaymondlife)

конфигурации пластикового колпачка во время сублимационной сушки остается открытым отводной канал. Когда сушка завершена, колпачок полностью прижимается на виале, и таким образом укупоривание выполняется еще в сублимационной сушилке в асептических условиях.

Такой вариант имеет следующие преимущества перед вышеназванным подходом с тремя компонентами.

- Для жидких и для лиофилизированных продуктов может использоваться одинаковая пробка.
- Благодаря меньшей поверхности пробки снижается опасность высечки пробки в результате ввода иглы шприца под наклоном при применении препарата.
- Пластиковая крышка – не просто пробка, потому отверстие виалы закрывается лучше.
- Благодаря использованию пластика уменьшается опасность того, что крышка зависнет на нижней стороне полки сублимационной сушилки.

- Полностью исключен технологический этап обжима алюминиевого колпачка, чреватый появлением посторонних частиц. Время, в течение которого препарат находится в среде более низкого класса, сведено к нулю. В результате технологическая цепочка становится более компактной, что позволяет увеличить выход продукции по сравнению с классическим процессом обжима.

3 Трансформация в более простую систему

Вместо линейной конфигурации процесса наполнения и укупорки виал можно воспользоваться подходом, известным в производстве шприцев уже с 1970–80-х гг.

При таком подходе оптимизируется двухмерная конфигурация периодического процесса производства с применением пластиковых матриц (гнезд). В каждом из таких гнезд виалы фиксируются по отдельности. В каждом втором гнезде укладывается соответствующее количество пластиковых

упорочных крышек. Оно зависит от размера виал (2R–30R по ISO), максимальное количество – 100 штук на гнездо. Гнезда рассчитаны и сконструированы таким образом, что уложенные в них виалы и крышки можно точно выровнять относительно друг друга и укупорить (илл. 2).

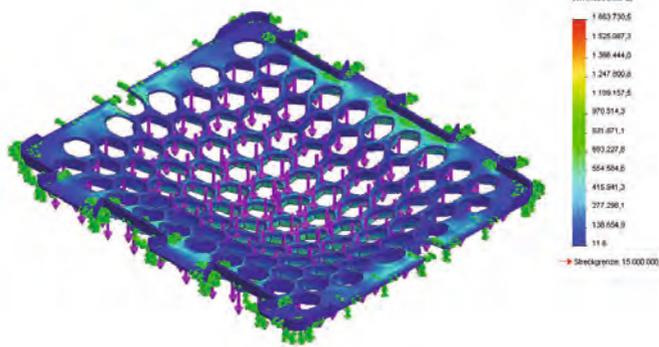
Также как в производстве шприцев, помещенные в гнезда виалы и крышки предварительно стерилизуются и поставляются на линию в стандартизированных пластиковых контейнерах. В каждом контейнере находится или одно гнездо с виалами или несколько сблокированных гнезд с укупорочными крышками. Последний вариант позволяет повысить компактность и максимально увеличить размеры партий. Для запечатывания контейнеров могут использоваться, например, пленки Tyvek™ или Mylar™.

При разработке конструкции гнезд для виал был выбран междисциплинарный подход. Важным вспомогательным средством при этом стало компьютерное моделирование (в частности, с использованием метода конечных элементов), которое использовалось для изучения поведения гнезда в производственном процессе.

Это было необходимо для понимания и устранения возможных рисков и недостатков, свойственных конструкции гнезда, применяемой в настоящий момент в промышленности (илл. 3).



Илл. 2: Неукороченные виалы в гнездах и контейнер (источник: Schott)



Илл. 3: Моделирование нагрузки на гнездо с применением метода конечных элементов (источник: Schott)

Такой подход позволил установить, что:

- виалы во время манипуляций и транспортировки находятся в закреплённом положении,
- наполнение виал можно осуществлять на существующих линиях наполнения,
- гнезда достаточно прочны даже с учетом веса наполненных виал,
- гнезда обладают достаточной стабильностью, в том числе во время сублимационной сушки и стерилизации.

Подобным образом была разработана и протестирована гнездовая система для комбинированных пластиковых укупорочных крышек.

Исследование, описанное в 2015 г. Зельхом и Дойчле, показало, что для установленных в гнезда и неполностью закрытых виал требуется более короткая первичная сушка в сублимационной сушилке [3]. Выяснилось, что процесс сублимационной сушки ускоряется на 10 %, если виалы проходят его, будучи закреплёнными в гнезде, – при условии что его конструкция была оптимизирована специально для лиофилизации. Сама лиофилизация сначала была испытана в полупромышленном масштабе. Позже испытанная технология была в производственной среде переведена в промышленный масштаб. В качестве вещества для испытаний использовался 3%-й раствор маннитола. Сравнивались флаконы размера 4R – установленные в гнезда (100 шт/гнездо) и без гнезд (гексагональный формат).

В обоих случаях время основной сушки для флаконов, установленных в гнезда, было примерно на 10 % короче, чем для свободно размещённых флаконов – 9,8 и 10,5 часов соответственно. Из этого можно сделать вывод, что, во-первых, в случае, когда флаконы установлены в гнезда, окружающий пластик не имеет изолирующего действия и, во-вторых, менее компактное расположение флаконов положительно влияет на продолжительность суш-

ки. Это наблюдается и при испытании в производственном масштабе.

В отношении остаточного объёма было установлено, что краевой эффект, иногда проявляющийся в случае свободно размещённых флаконов, не наблюдается, если флаконы установлены в гнезда. Под краевым эффектом понимается то явление, что во флаконах, расположенных по краю, остаточный объём немного выше. Более просторная установка флаконов в гнезде с сохранением дополнительного пространства между ними, улучшает сублимационное охлаждение и уменьшает общую остаточную влажность.

В сублимационной сушилке со стандартными полками флаконам, установленным в гнезда, требовалось на 40 % больше места, чем флаконам, установленным без гнезд со стандартной гексагональной загрузкой. Это следует расценивать как значительное уменьшение вместимости, что, однако, должно быть соотнесено с:

- сокращением цикла сушки,
- уменьшением краевого эффекта (колебания остаточной влажности),
- снижением доли случаев падения (0,0 % при испытании).

4 Новый подход к наполнительно-укупорочным линиям

Наполнительно-укупорочные линии для виал в гнездах предлагают многие производители. Но, как указывалось в начале статьи, многие из них осуществляют установку пробки как последовательный процесс.

Используемая при новом подходе производственная среда позволяет устанавливать пробки, размещённые в гнездах, и укупоривать виалы полностью автоматически в асептических условиях.

Адаптированный процесс наполнения и укупорки отличается меньшей сложностью по сравнению с традиционным линейным подходом, так как все виалы в гнезде мож-

но снабжать крышкой и полностью укупоривать за одну операцию. Эту операцию выполняют роботы, взаимодействие работников на линии больше не требуется. Процесс полностью протекает в барьерной и изоляторной системе, и тем самым дополнительно снижается риск попадания частиц.

Что касается пунктов, перечисленных выше в качестве условий традиционного линейного процесса наполнения и укупорки, то при новом подходе можно отказаться от сортировочных емкостей, систем подачи, транспортеров и процесса обжима. Кроме того, можно убрать оборудование для мойки, депирогенизации и стерилизации, уменьшив таким образом занимаемую площадь и эксплуатационные расходы (илл. 4). Это делает относительным рост первоначальных расходов на виалы и крышки, поставляемые размещёнными в гнездах, в сравнении с расходами на виалы и крышки, упакованные свободно (так называемая поставка навалом).

5 Наполнительная система в деталях

Наполнительная система состоит из нескольких изоляторов, в нее входят следующие компоненты:

- предварительно стерилизованные одноразовые шланги, подключенные к шланговому насосу и внутреннему наполнительному узлу;
- изолятор прямоточной системы, в котором вручную загружаются предварительно стерилизованные контейнеры; в этом изоляторе выполняется обеззараживание поверхности посредством газообразной перекиси водорода (Vaporised Hydrogen Peroxide, VPH, см. ниже);
- роботы, которые перемещают контейнеры или гнезда из одного изолятора в другой;
- робот, который снимает и удаляет пленку, закрывающую контейнеры;
- конфигурируемый изо-



Илл. 4: Пример полностью автоматизированной асептической производственной среды (источник: Vaprx)

лятор для наполнения, в котором осуществляется наполнение установленных в гнезда виал и затем их выравнивание относительно укупорочных крышек, находящихся тоже в гнездах;

- вакуумная камера, в кото-

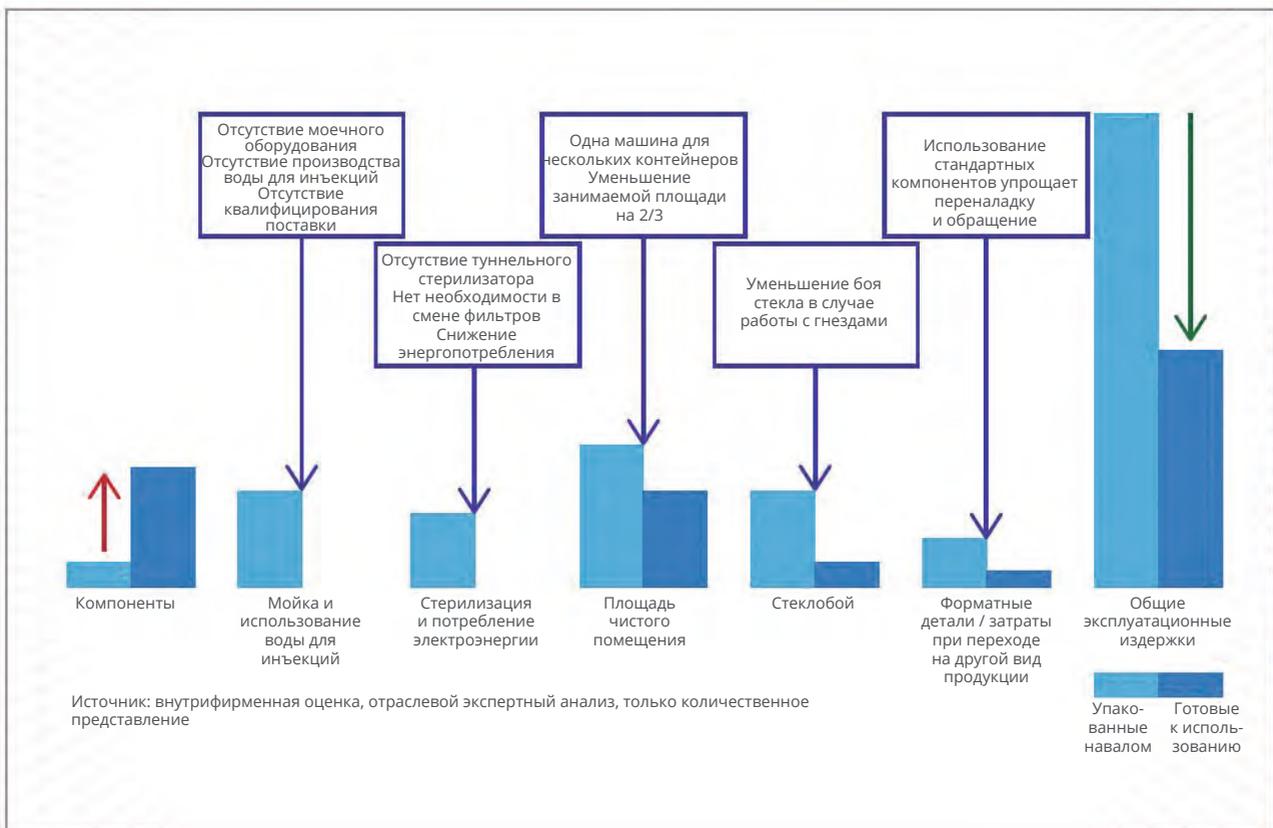
рой выполняется установка крышек и полное укупоривание виал;

- накопительный изолятор, в котором размещаются гнезда с виалами, снабженные пробками, вдавленными неполностью или полностью; он выполняет функцию

асептической «зоны ожидания» перед выгрузкой или последующей транспортировкой в сублимационную сушилку;

- изолятор для сублимационной сушилки (только для лиофилизованных препаратов), который принимает гнезда с неполностью закрытыми виалами и направляет их в сублимационную сушилку;
- конфигурируемые системы каскадного регулирования давления внутри и между изоляторами, которые в зависимости от свойств лекарственного средства (например, цитотоксичность), обеспечивают необходимую подачу воздуха, включая направление потока.

Сконфигурированная подобным образом система позволяет так осуществлять производственные процессы, что главный источник загрязнения частицами – работник у оборудования – остается в стороне. Это преимущество имеется даже при сравнении с полуавтоматиче-



Илл. 5: Типичный расчет общих затрат на основании внутрифирменных расчетов и опроса экспертов, чисто количественное представление (источник: Schott)

скими изоляторами с применением перчаток.

Сами по себе изоляторы не генерируют частицы. Чистка выполняется на месте (безразборная мойка, SIP) путем промывки раствором едкой щелочи и последующего ополаскивания ультрачистой водой (вода для инъекций, WFI).

Обеззараживание всех важных компонентов также выполняется на месте с применением перекиси водорода (H_2O_2). Для этого генератором создается туман из перекиси водорода, который посредством «болюсного введения» подается в систему (стерилизация парами перекиси водорода, VPH). За один цикл обеззараживания полностью уничтожаются биологические индикаторы, содержащие более 10^6 живых спор *Geobacillus stearothermophilus*. При последующей вентиляции концентрация

перекиси водорода снова снижается до 1 ppm. Весь процесс занимает менее часа.

Время переналадки, т. е. время, необходимое для перенастройки системы на следующий процесс наполнения с другой комбинацией активного вещества и упаковочных материалов, сокращается при этом до 1 часа и меньше.

По оценкам авторов и участвующих предприятий, такая конфигурация эффективной и гибкой асептической платформы наполнения и укупорки подходит для малых и средних партий препаратов, наполняемых в вials, в особенности при изготовлении препаратов для ранней фазы клинических исследований, а также при производстве нишевой продукции (так называемых орфанных препаратов для лечения редких, но угрожающих жизни заболеваний).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kunst, Michael / Natanek, Rafael / Plantevain, Loic / Eliades, George: A new pharma launch paradigm: From one size fits all to a tailored product approach. A Bain & Company Report, 2013. http://www.bain.com/Images/BAIN_BRIEF_A_new_pharma_launch_paradigm.pdf, zuletzt aufgerufen am 05. April 2016.
- [2] Anlage zur Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nr. 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 12. März 2008 (BAnz. S. 1217) http://www.bmg.bund.de/fileadmin/redaktion/pdf_gesetze/bekanntmachungen/Anhang-1-GMP-Leitfaden.pdf, zuletzt aufgerufen am 05. April 2016.
- [3] Deutsche, Gregor / Selch, Johannes: Nested Vials for Improved Lyophilisation Efficiency. In: International Pharmaceutical Industry, 7. Jahrgang, Ausgabe 3/ 2015, S. 124–126.

 **BAG** HEALTH CARE

Разработка и исполнение на заказ фармацевтической продукции

Асептическое наполнение и лиофилизация

- Асептическое наполнение • Сублимационная сушка
- Контроль качества • Комплектование заказов
- Поддержка разработок, масштабирование и оптимизация программ сублимационной сушки
- Изготовление препаратов для клинических испытаний (в том числе с разрешением на выпуск серии)
- Упаковка (в том числе для слепого метода испытаний) и отправка в испытательные центры
- Обеспечение материалами по запросу
- Испытания стабильности



Инновационные и перспективные

Планирование систем кондиционирования для чистых помещений

Аксель Бивер • Becker Reinraumtechnik GmbH, Заарбрюкен, Германия

Почтовый адрес: Axel Biewer, Becker Reinraumtechnik GmbH, Von-der-Heydt-Str. 21-25, 66115 Saarbrücken, Germany;
эл. почта: axel.biewer@becker-reinraumtechnik.de

АННОТАЦИЯ

Использование самых современных технологий чистых помещений стало уже обычным делом во многих отраслях, в том числе и в фармацевтической промышленности. Область их применения постоянно расширяется. Сейчас поступают уже такие запросы на чистые помещения от автомобильной промышленности и смежных производств, о которых прежде никто не задумывался: для изготовления форсунок и винтов, используемых в редукторостроении.

Чтобы удовлетворить потребность в максимально чистой окружающей среде, воздух в чистых помещениях по мере необходимости пропускается через систему циркуляции, фильтруется, увлажняется или осушается, охлаждается или нагревается. Загрязненный вытяжной воздух удаляется как отводимый, к незагрязненному вытяжному воздуху добавляется наружный воздух – и зимой, и летом. Кроме того, необходимо снижать или отводить тепловые нагрузки, возникающие в процессе производства.

Такие комплексные требования ставят перед проектировщиками и изготовителями задачи, требующие рационального и экологичного решения не только в техническом, но и энергетическом аспекте. В конце концов, эксплуатационные расходы на чистое помещение могут при определенных обстоятельствах уже через несколько лет превысить размеры инвестиций.

В настоящей статье представлены некоторые предложения по рациональному энергетическому планированию чистых помещений, которые и по отдельности, и в комбинации могут внести существенный вклад в экономию энергии, а тем самым и в снижение затрат.

1 Введение

От пользователей чистых помещений постоянно можно слышать жалобу: «Эксплуатационные расходы на наше чистое помещение непредвиденно высокие, вы можете нам помочь?»

При последующем детальном рассмотрении чистых помещений выясняется, что часто все чистое помещение эксплуатируется круглосуточно почти 365 дней в году и без перевода в режим понижения, несмотря на разные функциональные единицы и разное время использования. Кроме того, нередко

обнаруживается слишком большая диспропорция между имеющимся пространством и фактически используемой площадью.

Поэтому в фармацевтической промышленности все большее значение приобретают изоляторы. Среди того, что действительно необходимо, первостепенное значение имеет определение класса чистоты.

Кроме того, нередко к чистому помещению предъявляют более высокие требования, чем надо для продукции и/или процесса.

Когда речь идет о том, какому поставщику услуг дать заказ, на

Автор



Аксель Бивер

Аксель Бивер получил образование технического специалиста с государственной аттестацией по технологиям отопления, вентиляции, кондиционирования воздуха и защиты окружающей среды. В период 1994–2001 гг. был руководителем проекта в области вентиляции, кондиционирования и технологий чистых помещений на фирме Alfred Becker GmbH (Заарбрюкен, Германия), из которой в 2002 г. выделилось дочернее предприятие Reinraumtechnik GmbH. С 2002 г. А. Бивер руководит здесь проектами по технологиям чистых помещений. Основное направление его работы – энергоэффективное планирование и оптимизация чистых помещений.

первом плане при принятии решения все еще остаются размер капиталовложений. А эксплуатационные расходы критически оцениваются очень редко или уже в ходе самой эксплуатации. О выбросах парниковых газов и других загрязнителях воздуха и говорить не приходится.

Но когда чистое помещение уже построено, исправление ошибок проектировщика требует несопоставимо высоких временных и финансовых затрат, так что в этом случае, как правило, приходится говорить уже только об ограничении ущерба (илл. 1).

2 Общие сведения

Эксплуатационные расходы на кондиционирование воздуха чистого помещения в значительной степени напрямую зависят от потребления электроэнергии системами охлаждения и рециркуляции воздуха, на которые в свою очередь косвенно влияет регулирование.

Поэтому при проектировании оборудования следует максимально учитывать помимо эксплуатационной надежности и эти два факторам.

Сначала рассматриваются технические возможности сокращения расхода энергии на приведение в действие вентиляторов. Электронно-коммутируемые двигатели и вентиляторы с частотно-регулируемым приводом – это современный уровень техники.

Однако на практике к вентиляторам с регулируемой частотой вращения часто подключают регуляторы постоянного объемного потока, которые отрицательно влияют на характеристики регулирования вентиляторов и тем самым впустую растрачивают энергию (два последовательных регулирования объемного потока).

Кроме того, при такой концепции оборудования невозможно реализовать ни режим контролируемого понижения, ни регулирование различных функциональных зон в соответствии с необходимостью.

3 Зональное регулирование с динамическим управлением количеством воздуха

Объемные потоки приточного воздуха отдельных функциональных зон регулируются и контролируются регуляторами объемного потока с возможностью подключения к шине.

По шине данных каждый регулятор объемного потока постоянно передает все рабочие

параметры на свободно программируемый контроллер. Здесь каждое положение клапанов сравнивается с введенным заданным значением, на основании чего в свою очередь генерируется управляющий сигнал для вентилятора (см. ниже следующий пример).

Если на панели управления (примерное изображение на илл. 2) для включения вентилятора было введено, например, заданное значение 90 %, то ввиду постоянной связи с регулятором объемного потока вентилятора требуется достичь – как в обычном режиме, так и в режиме понижения – только мощности, необходимой для ограничения регулятора объемного потока на неблагоприятном участке со степенью открытия 90 % его диапазона регулирования (регулирование по неблагоприятному значению). Эта взаимосвязь поясняется на илл. 3.

Для этой цели в контроллере предусмотрена изменяемая программа таймера, благодаря чему различные функциональные зоны автоматически переключаются с обычного режима на режим понижения. Кроме того, при необходимости, пользователь может активировать на дисплее контрол-



Илл. 1: При планировании систем кондиционирования важно принимать во внимание стоимость жизненного цикла (все иллюстрации: Becker Reinraumtechnik)

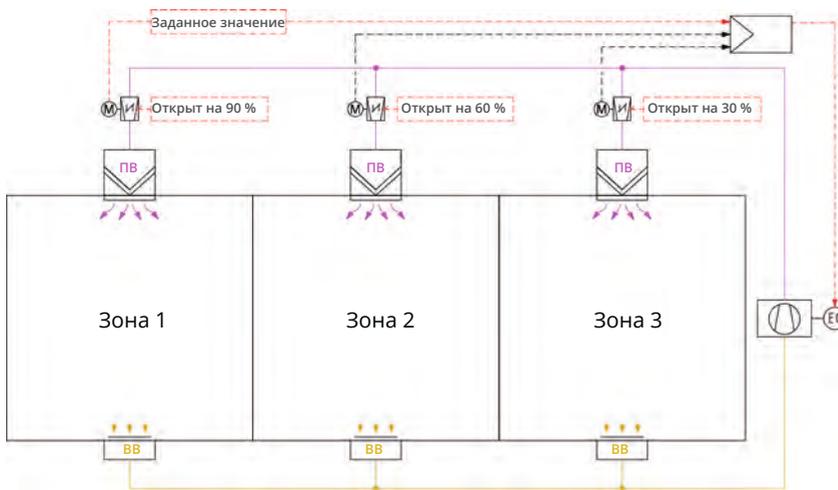
лера соответствующий сценарий. На практике такое удобство управления оправдывает себя особенно в случае сложностей с планированием времени работы и использования функциональных зон.

Системные преимущества:

- запуск вентиляторов при необходимости, так что требуется только фактически необходимое количество энергии для приведения в действие вентилятора по принципу «минимально возможное и только необходимое количество энергии»;
- индивидуальный режим понижения для разных функциональных зон с центральным устройством кондиционирования;
- динамическое регулирова-

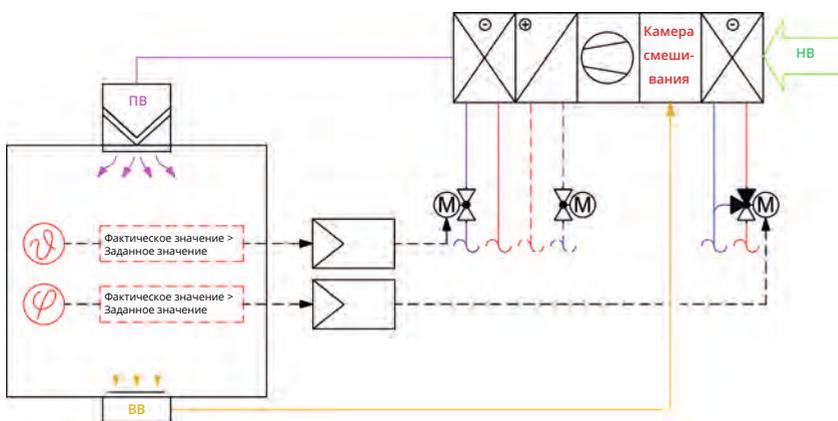


Илл. 2: Удобное управление системой посредством сенсорной панели, планшета или смартфона



ПВ - приточный воздух, ВВ - вытяжной воздух

Илл. 3: Зональное регулирование с динамическим управлением количеством воздуха



ПВ - приточный воздух, ВВ - вытяжной воздух, НВ - наружный воздух

Илл. 4: Концепция осушения

ние объемных потоков также и при переменной характеристической кривой оборудования, например, в результате снижения количества воздуха в режиме понижения или увеличения загрязнения фильтра в процессе эксплуатации;

- индикация фактического объемного расхода на дисплее в м³/ч;
- предупреждение и/или сигнальное оповещение при нарушении предельных значений;
- центральная система кондиционирования автоматически настраивается на оптимальный с энергетической точки зрения режим работы, так что расходы на ввод в эксплуатацию заметно снижаются;
- уменьшение рабочих шу-

$$\frac{V_1}{V_2} = \frac{n_1}{n_2}$$

Формула 1

$$\frac{\Delta p_1}{\Delta p_2} = \left(\frac{V_1}{V_2}\right)^2$$

Формула 2

$$\frac{P_1}{P_2} = \left(\frac{n_1}{n_2}\right)^3$$

Формула 3

мов и увеличение срока службы фильтра благодаря режиму понижения.

Снижение дополнительных затрат на управление позволяет, в зависимости от характера и порядка использования решающим образом уменьшать расходы на эксплуатацию вентиляторов, так что эта целесообразная инвестиция окупается в короткие сроки.

С физической точки зрения такая экономия объясняется тем, что вместе с объемным потоком уменьшаются сопротивление системы – по второму правилу по-

добия (формула 1) квадратично, и требуемая мощность вентилятора – по второму закону пропорциональности (формула 2) в третьей степени (формула 3).

В соответствии с этим, требуемая мощность вентилятора, например, в результате уменьшения количества воздуха наполовину в режиме понижения составляет всего около 12 %.

Кроме того, большой потенциал экономии имеется в термодинамической обработке воздуха для кондиционирования в помещении.

4 Концепция осушения

Воздух обычно необходимо охладить с помощью хладагента (воды или хладагента) до температуры ниже точки росы, значимой для процесса осушения, для того чтобы конденсировалась влага из воздушного потока (подобно образованию летом конденсата на очень холодной бутылке). Осушение в так называемом адсорбционном осушителе с гидрофильной (поглощающей воду) средой оправдало себя только при относительной влажности воздуха ниже 40 %, так что мы не будем сейчас подробно останавливаться на этой энергоемкой технологии.

Как правило, единственное существенное влияние на влажность в помещении оказывает норма свежего воздуха на человека (макс. 50 м³/ч) или потребность в наружном воздухе для поддержания давления в чистом помещении (приблизительно 3 объема помещения). Поэтому, как показано на илл. 4, из энергетических соображений рекомендуется охладить до температуры ниже точки росы не весь объемный поток приточного воздуха, а только минимальную часть наружного воздуха, необходимую для осушения.

Системные преимущества:

- для условий, например, чистого помещения со смешанным воздухом (без удаляемого отработанного воздуха) с температурой

Совместный вклад в развитие безопасной медицины

Локализация производства высококачественной фармацевтической упаковки позволяет нам поддерживать высокие стандарты качества партнеров и, как следствие, обеспечивать безопасность клиентов.

Каким будет ваш следующий шаг?



SCHOTT
glass made of ideas

21 °С и относительной влажностью 50 % можно путем целенаправленного осушения наружного воздуха при температуре на выходе из охладителя около 10 °С достигать экономии холодильной мощности до 40 % в сравнении с вариантом осушения всего объемного потока приточного воздуха;

- в теплые и влажные летние месяцы не происходит рассеивания энергии из-за последующего нагрева с целью поднять температуру осушенного приточного воздуха с 10 °С до мин. 16 °С (минимальная температура приточного воздуха).

5 Зональное регулирование с переменными температурно-влажностными условиями

В системах с несколькими различными функциональными зонами рекомендуется привязывать охлаждающие и нагревательные регистры не централизованно к центральной системе кондиционирования, а децентрализованно к соответствующей зоне обслуживания в приточной системе (илл. 5).

В этом случае необходимо предусмотреть отдельные датчики температуры и/или влажности, которые по необходимости будут запускать регулировочные клапаны соответствующего охлаждающего или нагревательного регистра, так что каждая зона будет кондиционироваться в обычном режиме или режиме понижения в зависимости от использования (илл. 6).

В контроллере для этой цели предусмотрена изменяемая программа таймера, благодаря чему различные функциональные зоны могут автоматически переключаться с обычного режима на режим понижения. Кроме того, при необходимости, пользователь может активировать на дисплее контроллера соответствующий сценарий. На практике такое удобство управления оправдывает себя особенно

в случае сложностей с планированием времени работы и использованием функциональных зон.

Системное преимущество:

- индивидуальный режим понижения для разных функциональных зон, устанавливаемый благодаря изменению гистерезиса/запаздывания регулирования (например, 21 °С и относительная влажность 50 % в обычном режиме и 16–26 °С и 40–60% в режиме понижения) посредством только одного центрального устройства кондиционирования.

Чтобы свести к минимуму риск заноса частиц (перекрестного загрязнения) из менее чистой шлюзовой зоны в более чистую производственную зону, двери в чистых помещениях обычно взаимно блокируются посредством так называемого контроля доступа, так что всегда можно открыть только одну дверь.

6 Концепция блокировки

В режиме профилактики с пониженными параметрами доступ в соответствующую зону автоматически блокируется благодаря информационному обмену между контроллером и системой управле-

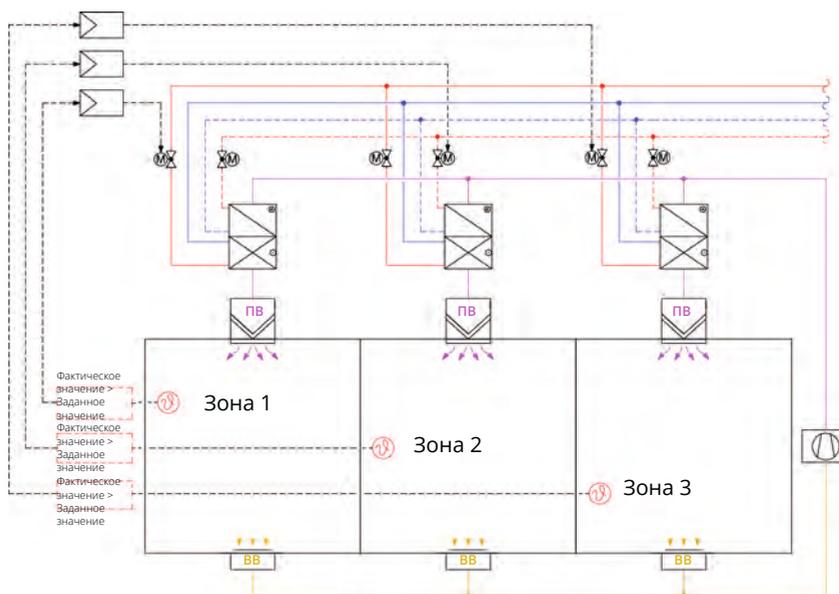


Илл. 5: Зональное регулирование подстраивается под рабочий режим и режим понижения

ния шлюзов, что позволяет эффективно предотвращать возможность загрязнения людьми в это время.

После возврата к обычному режиму дверь в соответствующую функциональную зону снова деблокируется с задержкой по времени – в зависимости от времени готовности помещений и режима переключения центральной системы кондиционирования. В случае угрозы жизни и здоровью блокировку входа можно вновь деактивировать с помощью функции аварийного открывания, встроенной в дверную коробку. При необходимости эту зависящую от применения блокирующую функцию можно отменить с использованием пароля.

Такой активный вклад в предупреждение рисков всегда находит



ПВ - приточный воздух, ВВ - вытяжной воздух

Илл. 6: Зональное регулирование с переменными температурно-влажностными условиями

одобрение особенно у инстанций, контролирующих фармацевтические чистые помещения.

Системное преимущество:

- возможность с низкими затратами на управление исключить риски загрязнения в режиме профилактики с пониженными параметрами, не пренебрегая при этом защитой людей.

В энергоэффективной концепции оборудования для кондиционирования помещения должны использоваться имеющиеся ресурсы, такие как объемные потоки свежего и, при необходимости, удаляемого воздуха.

На практике здесь хорошо зарекомендовала себя установка кондиционирования воздуха нестандартной конструкции в сочетании с центральной секцией приточного, вытяжного, наружного и удаляемого воздуха, а также системой рекуперации тепла.

7 Концепция рекуперации тепла и энтальпии

При неблагоприятных климатических условиях при помощи пластинчатого теплообменника перекрестного типа с использо-

ванием объемного потока удаляемого воздуха выполняется предварительная подготовка минимального количества наружного воздуха, необходимого для людей или для поддержания давления в помещении. Это позволяет наружный воздух зимой меньше подогревать, а летом меньше охлаждать.

Для осушения наружного воздуха в целях, как уже говорилось, рекуперации тепла подключается охлаждающий регистр (см. концепцию осушения).

Чтобы при неблагоприятных климатических условиях наружный воздух можно было частично или в идеальном случае (одинаковое качество наружного и приточного воздуха), полностью использовать для кондиционирования помещения, сразу после секции наружного/удаляемого воздуха устанавливается камера смешивания приточно-вытяжного агрегата. Функцию такого регулирования предложения и спроса, называемую также регулированием энтальпии, упрощенно можно описать следующим образом:

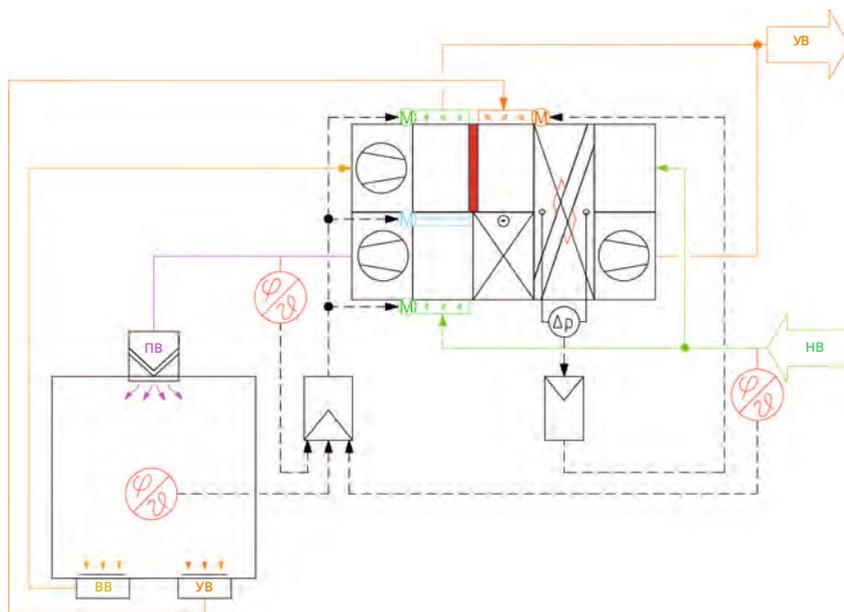
- на основании отклонения необходимых заданных значений температуры и влажности в поме-

щении контроллер рассчитывает заданное значение для температуры и влажности приточного воздуха (каскадное регулирование вытяжного и приточного воздуха); одновременно температура и влажность наружного воздуха сравниваются с характеристиками вытяжного воздуха из помещений;

- если полученное заданное значение для приточного воздуха идентично имеющимся характеристикам наружного воздуха, клапан циркулирующего воздуха в камере смешивания закрывается на 100 %, а клапан наружного/удаляемого воздуха открывается на 100 %, так что вытяжной воздух из помещений полностью выводится наружу как удаляемый воздух, а приточный воздух в равной степени определяется наружным воздухом; в этом случае для кондиционирования помещения более не требуется последующей обработки приточного воздуха (илл. 7);

- если наружный воздух «предлагает» больше полезной энергии, чем требуется приточному воздуху, контроллер путем включения жалюзийных заслонок обеспечивает, чтобы посредством смешивания объемных потоков наружного и вытяжного воздуха в соответствии с потребностями в систему приточного воздуха поступала только энергия, необходимая для кондиционирования помещений (илл. 8);

- при неблагоприятных параметрах наружного воздуха клапан вытяжного и наружного воздуха полностью закрывается, и одновременно открывается клапан циркулирующего воздуха, так что в смесительной камере объемный поток вытяжного воздуха из помещений смешивается с минимальным количеством наружного воздуха, подготовленного теплообменником, и поступает в систему приточного воздуха термически подготовленным (илл. 9). В случае загрязненного удаляемого воздуха для предотвращения остаточного риска утечек из удаляемого



ПВ - приточный воздух, ВВ - вытяжной воздух, НВ - наружный воздух, УВ - удаляемый воздух

Илл. 7: Энтальпия приточного воздуха = энтальпия наружного воздуха

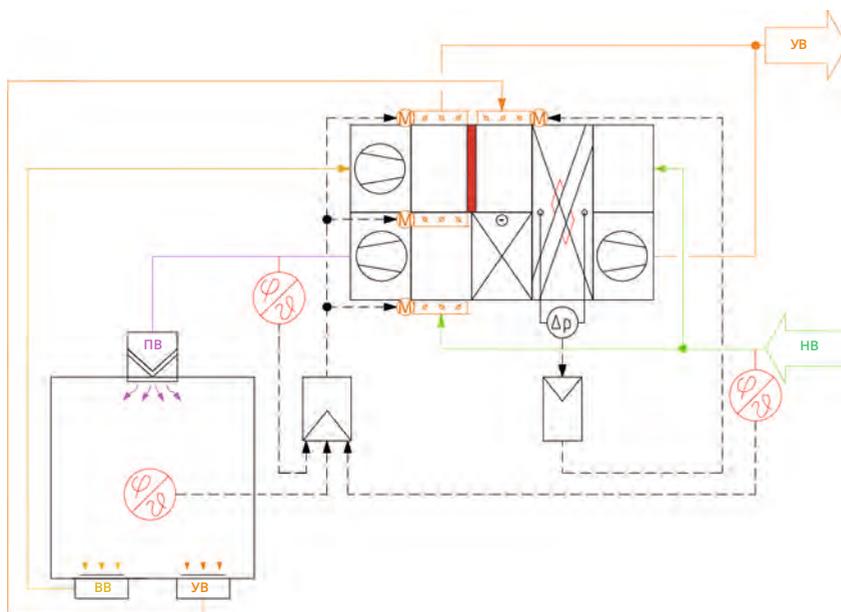
воздуха в приточный между пластинчатыми теплообменниками рекомендуется при проектировании установки кондиционирования воздуха принимать следующие превентивные меры:

- установить пластинчатый теплообменник перекрестного типа на стороне всасывания перед вентилятором удаляемого воздуха;
- измерять перепад давления между сторонами приточного

и удаляемого воздуха в направлении воздушного потока после пластинчатого теплообменника перекрестного типа и постоянно динамически регулировать посредством жалюзийной заслонки.

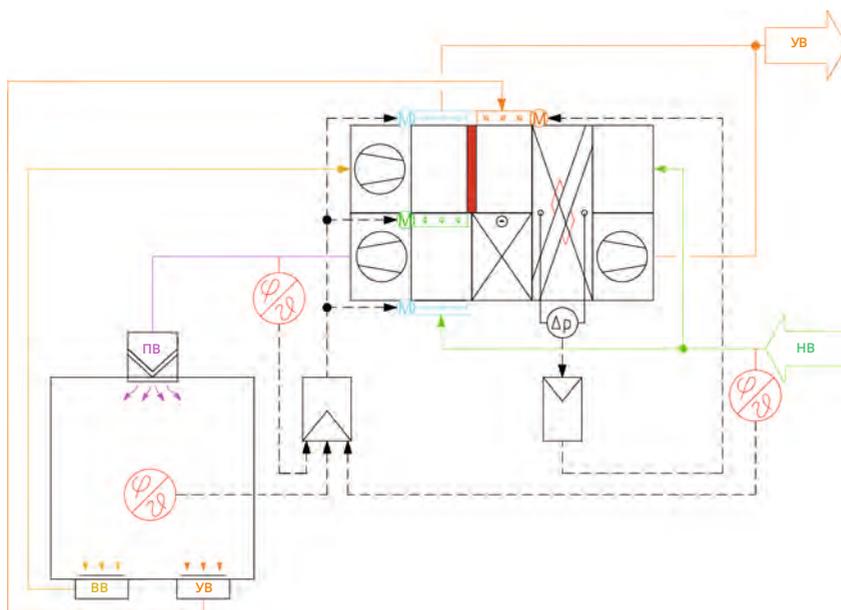
Системные преимущества:

- для кондиционирования помещений в первую очередь используется бесплатный наружный воздух и только потом – дорогостоящая первичная энергия;



ПВ - приточный воздух, ВВ - вытяжной воздух, НВ - наружный воздух, УВ - удаляемый воздух

Илл. 8: Энтальпия приточного воздуха = энтальпия наружного воздуха + энтальпия вытяжного воздуха



Илл. 9: Энтальпия приточного воздуха = энтальпия наружного воздуха + первичная энергия

- большая площадь теплообменников при относительно малом объемном потоке наружного и удаляемого воздуха, за счет чего при сравнительно низкой потере давления может достигаться КПД свыше 80 %;

- оптимальное соотношение затрат и эффективности по сравнению с другими системами рекуперации тепла;

- экологичная конструкция вентиляционных установок в соответствии с регламентом 1253/2014 (EG) по экологическому проектированию, верифицированному с 1 января 2016 г.;

- безопасное применение пластинчатых теплообменников перекрестного типа, в том числе при загрязненном удаляемом воздухе;

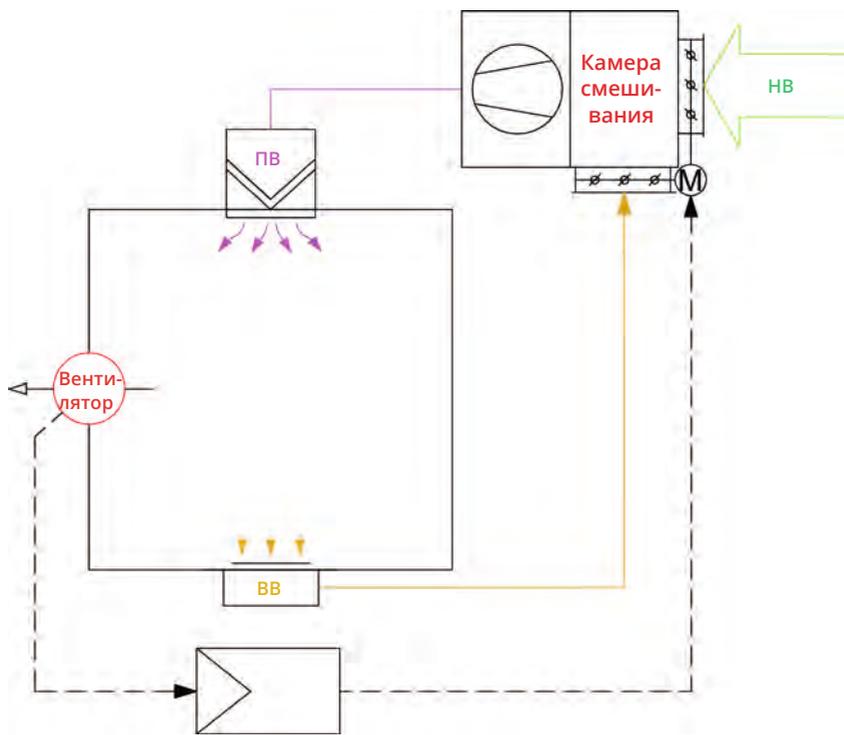
- все инновации объединены в центральном устройстве кондиционирования.

В чистых помещениях следует обязательно избегать заноса частиц из менее чистой зоны в более чистую.

В общепринятой барьерной концепции с разными степенями давления между соответствующими классами чистоты опасность так называемого перекрестного загрязнения предотвращена. В более чистых зонах давление на 5–20 Па выше, чем в менее чистых зонах, так что двери открыть еще можно, но случайные поперечные потоки благодаря турбулентности предотвращаются.

Повышенное давление получают за счет того, что в помещение поступает больше воздуха, чем из него выходит. При этом разница между объемными потоками приточного и вытяжного воздуха должна компенсироваться подготовленным наружным воздухом. Опыт показывает, что для поддержания давления в помещении без отработанного удаляемого воздуха необходимо использовать объем воздуха, равный 3-кратному объему помещения.

Так, например, если для чистого



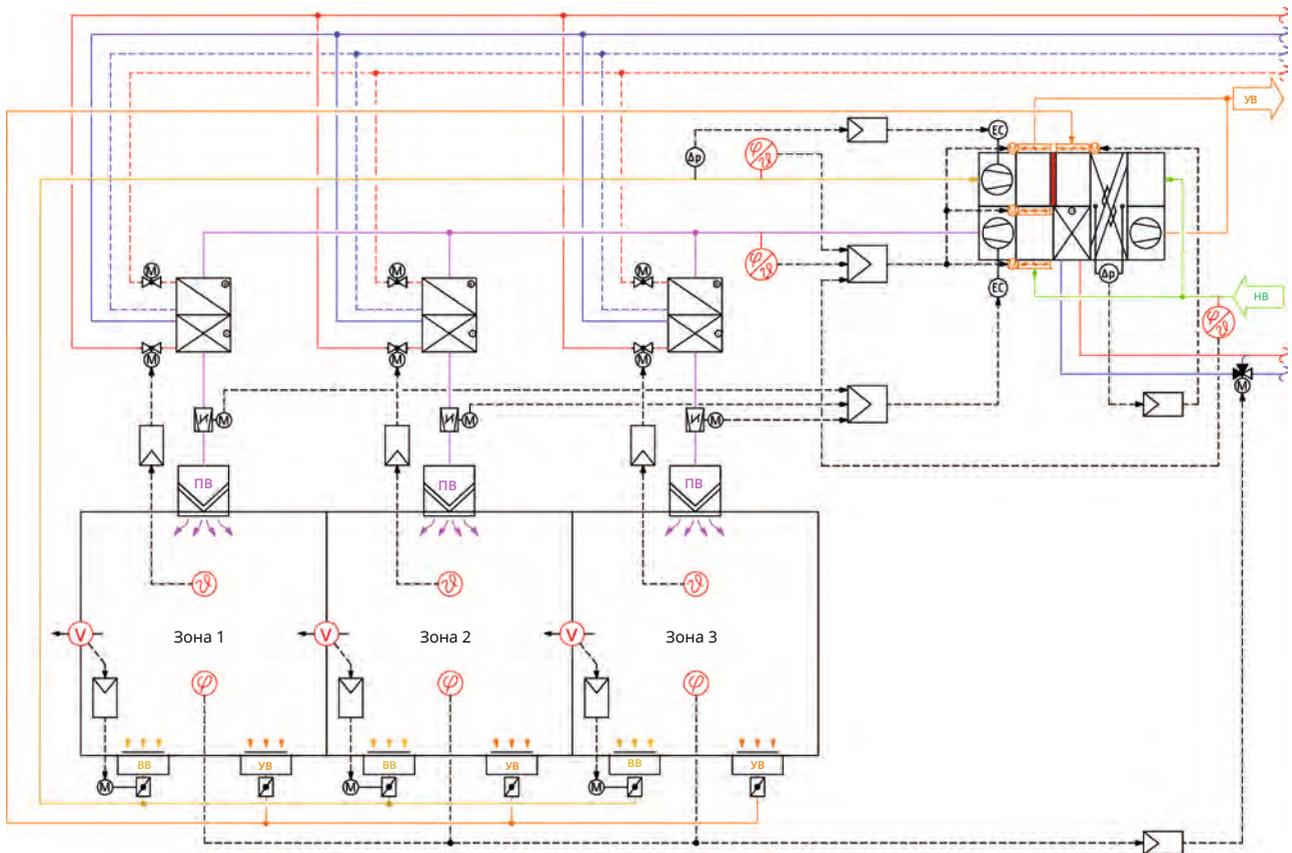
Илл. 10: Барьерная концепция

помещение площадью 100 м² и высотой 3 м потребность в наружном воздухе для обеспечения перепада давления составляет 900 м³/ч, его подготовка в летние месяцы будет сопряжена с высокими затратами энергии. При наружной температуре 32 °С и относительной влажности 40 %, а в помещении – 21 °С и 50 % только для увлажнения воздуха потребовалось бы около 9 кВт холодильной мощности.

8 Барьерная концепция

Согласно EN ISO 14644-4, эффективная защита более чистых зон от менее чистых может надежно обеспечиваться даже значительно меньшими перепадами давления.

Но это достижимо, только если внутри определенного перепускового отверстия между помещениями разных классов чистоты можно зафиксировать низкотур-



Илл. 11: Схематическая сводка

булентный вытесняющий поток со скоростью более 0,2 м/с, что по закону Торричелли соответствует перепаду давления менее 0,1 Па. Если же не принимать во внимание возможные объемные потоки удаляемого воздуха или места неизбежной негерметичности помещения, потребность в наружном воздухе по этой инновационной барьерной концепции определяется уже не разностью давления, а только количеством людей. Важные для технологии управления взаимодействием в перепускном потоке, вытесняющем частицы, представлены на илл. 10.

На основании вышеприведенного примера чистого помещения площадью 100 м² и исходя из того, что в помещении постоянно находится максимум 6 человек, при норме свежего воздуха на человека макс. 50 м³/ч потребность в наружном воздухе для чистого помещения уменьшится с 900 м³/ч до 300 м³/ч, а холодильная мощность, необходимая для осушения – с 9 кВт до 3 кВт.

На рынке уже имеются так называемые двунаправленные датчики потока, которые точно и надежно измеряют как скорость воздуха от 0,05 м/с, так и различные направления потока.

Для этого датчик потока устанавливается непосредственно перед определенным отверстием с максимальным диаметром 50 мм между смежными помещениями разных классов чистоты.

Однако для всех случаев применения приложения 1 ЕС к руководству по правилам GMP, законодатель требует, как и прежде, соблюдения разности давления 10–15 Па между помещениями разного класса чистоты. Здесь дополнительно можно произвести измерение направления потока или воздушного потока, например, при открывании дверей, чтобы подтвердить эффективность барьера для частиц за пределами разрешающей способности датчиков перепада давления.

Таблица 1

Сводная таблица			
Концепция	Иновация	Дополнительные расходы	Эффективность
Зональное регулирование	Режим понижения за счет изменения количества воздуха	Низкие	Очень высокая
Концепция осушения	Осушение наружного воздуха	Пренебрежимо низкие	Очень высокая
Зональное регулирование	Режим понижения за счет переменных температурно-влажностными условий	Низкие	Высокая
Концепция блокировки	Контроль доступа в поддерживающем режиме с пониженными параметрами	Пренебрежимо низкие	Высокая
Рекуперация тепла/ концепция энтальпии	Использование имеющихся ресурсов для кондиционирования помещений	Высокие	Очень высокая
Барьерная концепция	Контроль загрязнения посредством перепускного потока	Пренебрежимо низкие	Очень высокая

Кроме того, в поддерживающем режиме с пониженными параметрами из соображений экономии энергии было бы целесообразно вне производственного цикла вместо перепада давления в помещении использовать скорость воздуха в перепускном потоке.

Системные преимущества:

- потребность в наружном воздухе, а значит и связанные с его подготовкой затраты на энергию можно снизить приблизительно на 70 %;
- в зависимости от тепловых нагрузок в помещении можно полностью отказаться от подогрева воздуха;
- воздушные потоки и связанные с ними риски загрязнений можно обнаруживать с помощью измерительной техники высокого разрешения ($\pm 0,05$ м/с) еще при открытых дверях, что позволяет

еще лучше справляться с негерметичностью помещений;

- с помощью двунаправленной измерительной техники можно надежно обнаруживать воздушные потоки и риски загрязнений в двух направлениях;
- отсутствуют внешние помехи, например, риск колебаний эталонного давления в концепции перепада давления;
- с незначительными расходами на сенсорную технику можно свести к минимуму затраты на энергию и риски загрязнений.

9 Заключение

На илл. 11 и в таблице 1 представлена сводка технических возможностей инновационной концепции системы, а также оценка соотношения затрат и эффективности.

28 – 30 March 2017

JSC VDNH (VVC), Pavilion 75,
Hall A, Moscow, Russia

Register for
free via
[gotocphi.com/
join-russia](http://gotocphi.com/join-russia)

Join the conversation



#cphirusia
#ipheb

Why Visit CPhI Russia @ IPhEB 2017?

- 01 Create partnerships** with leading companies and government institutions from Russia, CIS and CEE regions;
- 02 3 Pharma events in 1:** hosting companies in the field of ingredients, finished dosage, packaging, technology and machinery;
- 03 IPhEB Conference (forum)** running throughout the event, providing key insights into the local market;
- 04 Matchmaking program**, complimentary to use for everyone attending the event, to find the companies you want to meet at the show in a dedicated area;
- 05 Speakers Corner**, your ticket to a quick overview of the different exhibitor offerings at the show floor.

Руководство по элементным примесям: окончательная редакция (ICH Q3D)

Новые следствия для производителей препаратов, АФС и вспомогательных веществ

Ульрих Райхерт (Dr.) • Merck KGaA, Дармштадт, Германия

Почтовый адрес: Dr. Ulrich Reichert, Merck KGaA, Frankfurter Str. 250, Postcode: C011/101, 64293 Darmstadt, Germany;
эл. почта: ulrich.reichert@merckgroup.com

Аннотация

В декабре 2014 г. Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств для медицинского применения (ICH) опубликовала окончательную редакцию руководства ICH Q3D по контролю содержания элементных примесей. Новый документ существенно повлияет на стратегию в области контроля содержания металлов и других неорганических примесей в лекарственных препаратах по всему миру. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) объявило, что в Европейском союзе новые требования вступят в силу для новых лекарственных препаратов в июне 2016 г., а для уже зарегистрированных лекарственных препаратов – в декабре 2017 г. Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, США), скорее всего, примет те же сроки и будет следовать рекомендациям рабочей группы по реализации (IWG) ICH Q3D.

Руководство предписывает, что для готового лекарственного препараты должны соблюдаться предельные значения допустимой суточной дозы (ДСД). Вместе с тем самый большой риск внесения элементных примесей исходит от компонентов лекарственного препарата – активных фармацевтических субстанций (АФС) и вспомогательных веществ. При оценке риска возможного внесения элементных примесей в лекарственный препарат наибольшие сомнения вызывают в фармацевтической промышленности, пожалуй, вспомогательные вещества. В данной статье предлагается общая концепция применения на практике принципов, изложенных в руководстве ICH Q3D, к АФС и вспомогательным веществам как основным источникам элементных примесей.

Введение

В руководстве ICH Q3D [1] представлены подходы к оценке риска и указаны пределы максимально допустимой суточной дозы (ДСД) для контроля элементных примесей.

Установленные значения ДСД основаны на оценке безопасности при длительном воздействии и признаны отвечающими требованиям охраны здоровья всех ка-

тегорий пациентов. Это относится не только к металлам, добавление которых предусмотрено технологиям, но и ко всем возможным формам загрязнения лекарственного препарата. Новое руководство по элементным примесям закрывает пробел в отношении контроля неорганических примесей. Используемые прежде руководства ICH направлены главным образом на контроль органических примесей:

Автор



Ульрих Райхерт (Dr., M.D.R.A.)

Ульрих Райхерт (Dr.) руководит группой по фармацевтическим и питательным веществам в отделе глобального правового регулирования фирмы Merck Life Science. Имеет фармацевтическое образование; ученую степень в области фармацевтической и медицинской химии получил в Свободном университете Берлина. У. Райхерт приобрел многолетний опыт аналитической работы в качестве руководителя лаборатории фармацевтических исходных материалов в филиале Merck KGaA в Дармштадте (Германия). Закончил Боннский университет по специальности нормативно-правового регулирования лекарственных средств со степенью магистра (M.D.R.A.). Его магистерская работа посвящена практической реализации руководства EMA по предельному содержанию остаточных металлических катализаторов и металлических реагентов в спецификации. В своей нынешней должности У. Райхерт занимается нормативными досье (мастер-файлами) на фармацевтические исходные материалы, соглашениями по качеству препарата с клиентами Merck Life Science, а также поддержкой по нормативным вопросам глобальных стратегических проектов. Является одним из руководителей рабочей группы по элементным примесям в Merck Life Science и активным членом Международного совета производителей, распределителей и потребителей фармацевтических ингредиентов в Европе (IPEC Europe).

Q3A [2] регулирует содержание примесей в лекарственных субстанциях, Q3B [3] – в лекарственных препаратах, а руководство по остаточным растворителям (Q3C) [4] касается органических летучих примесей. Ни одно из трех руководств серии ICH Q3 не содержит сведений о допустимых значениях для неорганических загрязнений. Недостающий регламент по элементным примесям был завершён в декабре 2014 г. и вводит общие правила для производителей и регулирующих органов, причем при отсутствии каких-либо серьезных инцидентов, которые были бы вызваны элементными примесями [5]. Фармацевтические субстанции в качестве компонентов лекарственных препаратов тоже являются потенциальными источниками элементных примесей, но предельно допустимые значения, указанные в ICH Q3D для металлов и других элементов, не применяются к АФС и вспомогательным веществам. Сфера действия этого руководства охватывает только лекарственные препараты.

Обзор других нормативных документов по контролю элементных примесей

Первым действительным руководством по контролю элементных примесей было европейское «Руководство по предельному содержанию остаточных металлических катализаторов и металлических реагентов в спецификации» (Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts and Metal Reagents, EMA) [6].

Оно вступило в силу в 2008 г., после примерно 10 лет разработки, и содержит предписание по 14 металлам, которые часто используются в синтезе фармацевтических исходных материалов. Цель руководства EMA – контроль содержания металлов, используемых в качестве катализаторов или реагентов в процессе синтеза.

<p>Европейский Союз</p>	<p>EMA/CHMP/SWP/4446/2000 действует с сентября 2008 г. (для новых лекарственных препаратов)</p>	
<p>США</p>	<p>USP, главы 232, 233 будут применяться с 1 января 2018 г.</p>	
<p>Международные рынки</p>	<p>ICH Q3D: окончательная редакция от декабря 2014 г. применяется для новых лекарственных препаратов, для существующих препаратов – переходный период ≥ 36 мес.</p>	

Илл. 1: Действующие нормативные документы по элементным примесям (илл. 1, 2, 5 и 6 выполнены автором)

Соответственно, его положения не распространяются на загрязнение металлами через емкости, трубопроводы или от металлических упаковочных материалов. В этом руководстве указывается, что такие потенциальные источники загрязнений подпадают под правила GMP (надлежащей производственной практики) и GDP (надлежащей практики дистрибуции).

После пятилетнего переходного периода руководство EMA должно было применяться ко всем лекарственным препаратам, представленным на рынке по состоянию на сентябрь 2013 г. Однако в июле 2013 г. Комитет по лекарственным препаратам для человека (КЛЧП, CHMP) решил не вводить в действие этот документ, пока не завершена работа над руководством ICH Q3D [7]. Эта отсрочка касалась только уже существующих лекарственных препараты, в то время как новые лекарственные средства, в том числе новые дженерики с существующими активными субстанциями регулировались руководством EMA до его замены на ICH Q3D в июне 2016 г.

Для фармакопеи США (USP) были разработаны две новые общие главы – 232 и 233, которые еще не применяются [8]. Сейчас должно выполняться руководство ICH Q3D. EMA объявило переходный период [9]: директива вступило в силу в июне 2016 г. для новых лекарственных препаратов, а в декабре

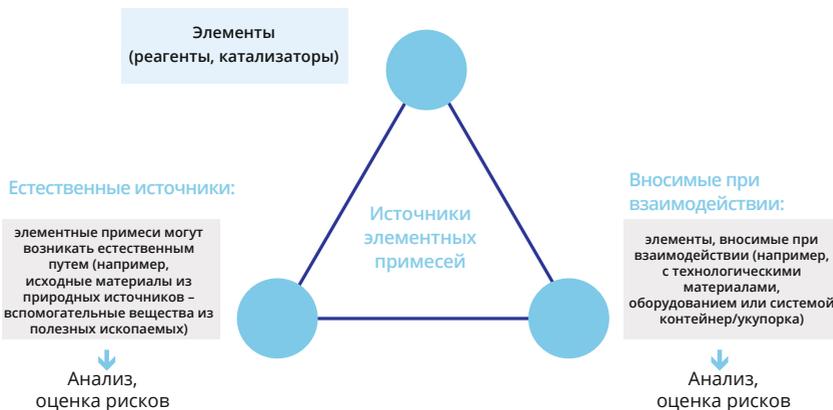
2017 г. – для существующих лекарственных препаратов [10]. FDA, вероятно, примет те же сроки и будет следовать рекомендациям рабочей группы по реализации (IWG) ICH Q3D [11]. Это почти соответствует графику фармакопеи США, в которой январь 2018 г. объявлен в качестве даты введения в действие новых требований по элементным примесям [12].

Официальные органы Японии объявили, что руководство ICH Q3D вступит в силу для новых лекарственных препаратов с апреля 2017 г.. На илл. 1 представлены действующие сейчас регламенты по элементным примесям (преимущественно остаткам металлов).

Классы элементов

В ICH Q3D, как и в руководстве по остаточным растворителям, выделяется три класса загрязняющих веществ в зависимости от их токсичности и степени вероятности попадания в лекарственный препарат.

В класс 1 входят ядовитые для человека мышьяк, кадмий, ртуть и свинец. Они попадают в лекарственные препараты из наиболее часто используемых материалов. Из-за уникальной природы этих четырех элементов необходимо определять их содержание при оценке риска в отношении всех потенциальных источников элементных примесей и способов



Илл. 2: Источники элементных примесей, указанных в ICH Q3D

введения.

К элементам класса 2A относятся кобальт, никель и ванадий. Эти металлы токсичны в большей или меньшей степени, и, как считается, существует относительно высокая вероятность их появления в лекарственных препаратах. Металлы класса 2A, как и элементы класса 1, следует принимать во внимание при оценке риска по каждому лекарственному препарату, рассматривая все потенциальные источники элементных примесей и все способы введения. Это связано с их токсичностью и распространенностью в природе, хотя они распределены в геосфере неравномерно. Риск загрязнения может возникать также и из-за включенных в класс 2A в качестве примесей компонентов нержавеющей стали, обычно используемой для производства фармацевтического оборудования.

Вероятность появления в лекарственных препаратах элементов класса 2B невелика в связи с их малой распространенностью и низкой вероятностью их выделения вместе с другими материалами. Они могут быть исключены из оценки риска, кроме тех случаев, когда они намеренно вносятся в процессе изготовления АФС, вспомогательных веществ или лекарственного препарата. Элементные примеси класса 2B включают металлы платиновой группы (Pt, Pd, Rh, Ru, Os, Ir), а также серебро, зо-

лото, таллий и селен.

В класс 3 входят элементы, которые считаются не токсичными в лекарственных формах, вводимых перорально. Если имеется в виду парентеральное введение, то производитель лекарственного препарата при оценке риска должен принимать во внимание литий, сурьму и медь, тогда как для ингаляционных лекарственных средств следует рассматривать все семь элементов класса 3 (то есть плюс Ba, Mo, Sn, Cr), вместе с тем элементы класса 3, как и класса 2B, должны включаться в оценку риска, если они были специально добавлены в процессе производства.

В руководстве также упомянуты «прочие элементы», но значения предельно допустимой ежедневной экспозиции для них не установлены. ICH Q3D обосновывает это их от природы низкой токсичностью или указывает на существующие различия в региональных нормативах.

Таким образом, эти «прочие элементы» в Q3D подробно не описываются. Вместе с тем они рассматриваются в других руководствах или нормативах. Например, в руководстве ЕМА прописано содержание марганца, железа и цинка, а FDA установило предельно допустимое содержание алюминия на уровне 25 мкг/л для больших и малых объемов парентеральных препаратов, используемых в полном парентеральном питании [13].

Кроме того, содержание «прочих элементов» может ограничиваться из соображений качества.

Оценка риска

Исходя из состава классов 1–3, в оценку риска следует включать потенциально 24 элемента. Новая директива рекомендует рассматривать принципы управления рисками качества так, как описано в ICH Q9.

При оценке риска для лекарственного средства следует учитывать все источники загрязнения элементными примесями в конечном лекарственном препарате. Существенная доля риска приходится на компоненты конечного препарата: АФС и вспомогательные вещества. Производственный процесс, исходные материалы, окружающая среда, сырье могут потенциально обуславливать появления элементных примесей. Одним из источников загрязнения являются элементы, специально добавляемые в процессе производства АФС или вспомогательных веществ. Но здесь есть дополнительные аспекты: во-первых, элементные примеси, которые могут возникать естественным образом, в природном исходном материале минерального или биологического происхождения. Примером могут служить минеральные соли ископаемых месторождений. Другим видом загрязнения являются примеси, вносимые при взаимодействии с производственным оборудованием или с системой контейнер/укупорка. Оба эти источника загрязнения требуют проведения испытаний для установления вклада каждого в суммарное содержание элементных примесей в лекарственном препарате (илл. 2).

Есть и другие факторы, которые следует принимать во внимание при производстве лекарственных препаратов. Вода для производства лекарственных препаратов должна быть фармацевтического

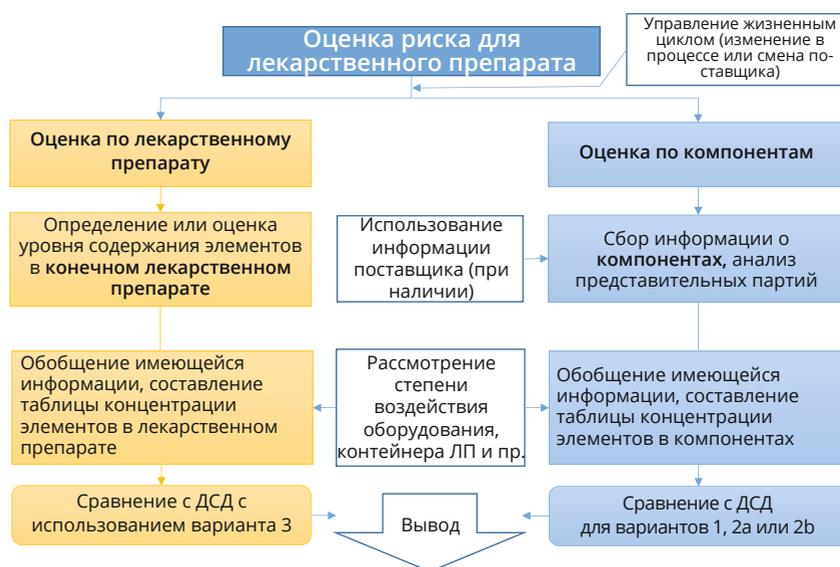
качества, и если это действительно так, то риск от нее незначителен. Вместе с тем такие факторы, как образование ржавчины, могут способствовать загрязнению металлом в результате коррозии нержавеющей стали. Что касается технологического оборудования для производства лекарственных препаратов, то здесь оценка риска надлежащим образом обеспечивается при квалификации оборудования по правилам GMP. Оценка риска для упаковочного материала важна для жидких лекарственных средств, но, как правило, не имеет значения и не требуется для твердых лекарственных форм.

Два подхода к оценке риска: по лекарственному препарату и по компонентам

При общем рассмотрении на практике существует два разных подхода к оценке рисков [14]. При оценке по лекарственному препарату, уровень элементных примесей определяется в конечном продукте.

С другой стороны, можно выбрать оценку по компонентам, то есть выяснять вклад каждого компонента в содержание элементных примесей. Первый подход уместен, если имеющаяся информация об элементных примесях компонентов ограничена или проявляется высокая изменчивость содержания элементных примесей в компонентах. Кроме того, такой подход следует использовать, если существует высокий риск внесения элементных примесей при взаимодействии с оборудованием или системой контейнер/укупорка.

При втором подходе – оценке по компонентам – суммируют содержание элементных примесей в компонентах и анализируют репрезентативные партии. Компонентный подход часто предпочтителен при использовании хорошо охарактеризованных компонентов с воспроизводимыми и точно контролируруемыми уровнями



Илл. 3: Два подхода к оценке риска: по лекарственному препарату и по компонентам (заимствовано из [14] с преобразованием)

элементных примесей. При таком подходе производитель лекарственного препарата должен убедиться, что элементные примеси, исходящие от производственного технологического оборудования или системы контейнер/укупорка, не вносят значительного вклада в общее содержание примесей. Для оценки по компонентам заявитель регистрации препарата может использовать информацию поставщика, чтобы не анализировать данные самостоятельно. Руководство указывает: «Оценка риска заявителем может быть упрощена использованием информации о потенциальных элементных примесях, предоставляемой поставщиками фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ...». Однако поставщики не обязаны делать такие данные доступными. Это может рассматриваться только в качестве услуги.

Оба подхода контролируются в процессе управления жизненным циклом продукции: должны учитываться изменения в производственных процессах или смена поставщика. При обоих подходах следует обобщать имеющуюся информацию, например в табличном формате. Примеры этого приве-

дены в приложении к ICH Q3D. При применении максимальной суточной дозы указанные значения можно сравнивать с разрешенными допустимыми суточными дозами. Для подхода с оценкой по лекарственному препарату в ICH Q3D предлагается вариант 3, а для подхода с оценкой по компонентам – варианты 1, 2a или 2b. Табличные данные служат основой результатов оценки риска. На иллюстрации 3 оба подхода представлены в сравнении.

Стратегия контроля

Лекарственные препараты

Для определения стратегии контроля лекарственных препаратов результаты оценки риска следует затем рассмотреть применительно к отдельным элементам, указанным в руководстве.

Стратегия контроля может быть выведена из итогов оценки риска (илл. 4). Ряд элементов будут рассматриваться как едва ли присутствующие. После документирования никаких дальнейших действий в отношении элементных примесей в этой категории не требуется. При оценке риска необходимо учитывать и другие элементы – такие



Илл. 4: Источники элементных примесей, указанных в ICH Q3D

как элементы класса 1 и 2a. Может выясниться, что они присутствуют на уровне ниже контрольного порогового значения. Контрольный порог, указанный в руководстве, составляет 30 % от ДСД. Если контрольный порог не превышен, существующие механизмы контроля считаются достаточными.

Для элементов, уровень содержания которых превышает контрольный порог, должны быть определены дополнительные меры контроля. Эти элементы следует указывать в спецификации лекарственного препарата или конкретного компонента, который был идентифицирован как источник соответствующих элементных примесей. Кроме того, при необхо-

димости можно использовать контроль на предшествующих этапах или применять методы очистки. Для элементов, содержание которых превышает ДСД, надо проводить оценку безопасности и составлять обоснование целесообразности превышения ДСД (краткосрочное применение препарата, прерывистое введение, угрожающие жизни заболевания и т. д.). При отсутствии убедительного обоснования должны проводиться дополнительные меры контроля на предшествующих этапах. Следует выяснить эффективность этих мер контроля, чтобы оценить влияние на уровень элементных примесей в лекарственном препарате. Сведения о компонентном подходе к оценке также можно

найти в главе 232 USP, где он называется «вариантом суммирования». Хотя в качестве другого варианта в этой главе приведен «анализ лекарственного препарата», там говорится, что «уровни элементных примесей, присутствующих в лекарственных субстанциях и вспомогательных веществах, должны быть известны, задокументированы и предоставляться по запросу». Это может быть понято как указание на предпочтительность варианта суммирования, если он осуществим.

АФС и вспомогательные вещества

Как это конкретно влияет на регламентирование лекарственных субстанций и вспомогательных веществ?

Большинство проблем, обсуждаемых в фармацевтической промышленности, касается вспомогательных веществ [15]. Пределы ДСД, указанные в руководстве, не применимы к вспомогательным веществам и лекарственным субстанциям. Пределы установлены только для лекарственных препаратов. Поскольку для вспомогательных веществ не существует суточных доз, то нет и определенных пределов концентрации, которые можно было бы для них вывести. Соответствие уровней содержания АФС или вспомогательных веществ требованиям статьи фармакопеи не обеспечивает достаточного контроля элементных примесей. Комиссия Европейской фармакопеи рекомендовала после вступления в силу руководства ICH Q3D удалить анализы на отдельные металлы для элементов класса 1–3 из фармакопейных статей при отсутствии других обоснований [16]. ICH Q3D в отношении АФС и вспомогательных веществ не содержит требований вносить сведения об элементных примесях в спецификации. Этим новое руководство принципиально отличается от руководства ЕМА или от ICH Q3C (об остаточных растворителях). Вместе с тем это является логичным,

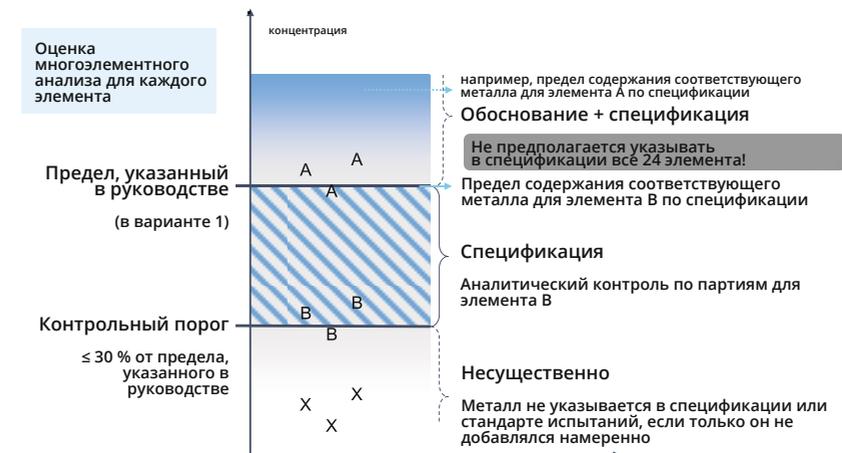


Илл. 5: Стратегия контроля для компонентов на основании предельных значений концентрации из варианта 1, принятых по умолчанию

поскольку руководство ICH Q3D не адресовано непосредственно производителям фармацевтических субстанций. Оценка соответствия препарата положениям руководства относится к сфере исключительной ответственности заявителя регистрации (МАО) или держателя регистрационного удостоверения (МАН).

В общем случае предельные значения содержания компонентов остаются предметом переговоров между производителем лекарственного препарата и его поставщиками. Для облегчения индивидуальных переговоров между отдельным поставщиком вспомогательных веществ и отдельным производителем лекарств предельные значения концентрации, указанные в ICH Q3D в варианте 1, могут служить в качестве значений, заданных по умолчанию. Эти пределы рассчитаны на основе суточной дозы лекарственного препарата, равной 10 г. Величина 10 г относится к массе лекарственного препарата, и ее не следует путать с дозировкой лекарственной субстанции. Предельные значения варианта 1 различаются по способам введения (пероральный, парентеральный, ингаляционный). Целесообразно выбирать самый строгий предел для известного или предполагаемого в будущем способа введения конкретного АФС или вспомогательного вещества.

Теперь можно стратегию контроля, описанную для лекарственных препаратов, перенести на АФС и вспомогательные вещества, рассматривая общий уровень. Если у всех компонентов уровни концентрации не превышают предельно допустимых значений, указанных в варианте 1 для всех целевых элементов, то эти компоненты могут быть использованы в лекарственном препарате в любой пропорции. Если максимальная суточная доза не превышает 10 г, применение пределов варианта 1 может быть подходящим и простым способом. Основанная на таком подходе стратегия контроля для компонентов представлена на



Илл. 6: Оценка профиля примесей для элементов, не добавляемых намеренно

иллюстрации 5.

Для элементов, не определенных в качестве «вероятно присутствующих» и элементов с уровнем элементных примесей менее 30 % от предельного значения, указанного в варианте 1, контрольный порог может быть объединенным, так как для них существующий контроль является достаточным, и дальнейших мер не требуется. Следующая группа включает элементы, определяемые как «вероятно присутствующие», а также элементы с уровнем, превышающим контрольный порог, но не превышающим предельного значения по варианту 1. Под вероятно присутствующими элементами понимаются элементы, которые использовались в ходе производства или которые обычно присутствуют в веществах минерального происхождения, если не доказано их полное удаление. Элементы этой группы должны быть добавлены в спецификацию соответствующего компонента.

Последняя из трех групп включает элементы с уровнем, превышающим предельное значение по варианту 1. Целесообразно подготовить обоснование наличия уровней выше пределов по варианту 1 для лекарственных субстанций или вспомогательных веществ. Возможным обоснованием может служить то, что типичное суточное количество данного вещества составляет менее 10 г. При наличии

обоснования предельное значение в спецификации может превышать указанное в варианте 1. Если никаких обоснований нет, то для этих компонентов уместно проводить контроль на предшествующих этапах или очистку, хотя руководство такого требования не содержит.

Элементы, добавляемые намеренно

Металлы или элементы, которые были намеренно добавлены в процессе производства, могут иметь самую высокую вероятность появления. Но они и контролироваться должны лучше прочих.

Чтобы обеспечить производителю лекарственного препарата возможность контроля, необходима полная информация о том, какие элементы использовались в производственном процессе. Эта информация должна охватывать соответствующие этапы производства с целью оценки окончательного риска загрязнения. Для этого следует проанализировать этап производства, на котором были использованы металлы, и возможности очистки на последующих этапах. Вообще следует надлежащим образом контролировать все металлы, используемые в процессе производств – в промежуточном веществе или конечном фармацевтическом исходном материале. а этот счет ЕМА в документе «Вопро-

сы и ответы» дало указания в отношении действующего руководства ЕМА по остаточным металлическим катализаторам и металлическим реагентам. Резюмируя, следует отметить, что этот документ требует включения сведений о намеренно добавленном металле в спецификации лекарственной субстанции. Опустить эти сведения в спецификации можно при двух условиях: 1) содержание этого металла контролируется на основании соответствующего предельного значения в промежуточном продукте синтеза и 2) содержание этого металла не превышает в данной лекарственной субстанции 30 % от предельного значения, указанного в руководстве. ИСН не предписывает в руководстве, в каких случаях какой-либо металл должен быть упомянут в спецификации компонента [17].

Элементы, не добавляемые намеренно

Для всех элементов, которые не были добавлены в ходе производственного процесса, то есть не были добавлены намеренно, для оценки риска загрязнения должны быть известны уровни элементных примесей.

Способ оценки результатов многоэлементного анализа для каждого элемента предлагается на иллюстрации 6. Многоэлементный анализ выполняется для получения информации о типичном уровне элементных примесей в АФС, вспомогательных веществах или материалах химических процессов. На оси ординат обозначена концентрация отдельных элементов, предельные значения из руководства и соответствующее пороговое контрольное значение.

Предел, указанный в руководстве, зависит от способа синтеза и максимальной суточной дозы лекарственного препарата. По умолчанию может использоваться показатель из варианта 1. Для сопоставления с контрольным поро-

гом, следует понимать источники variability, а именно аналитической variability и variability уровня содержания металла в конкретных источниках. Контрольный порог используется для того, чтобы определить, требуются ли дополнительные меры контроля. Если показатели для металла X постоянно не превышают 30 % от предельного значения варианта 1 в ИСН Q3D, этот металл не указывается в спецификации. Если показатели для металла В выше контрольного порога, но ниже предела по варианту 1, то этот элемент должен быть предметом аналитического контроля и указываться в спецификации. Предельное значение в спецификации может быть такое же, как в варианте 1.

Если показатели будут выше предела по варианту 1, то фармацевтическая субстанция все равно может быть использована, так как пределы в ИСН Q3D предусмотрены для лекарственного препарата, а не для субстанции. Тем не менее целесообразно подготовить обоснование. Более высокие уровни могут быть компенсированы максимальными дозами ниже 10 г в сутки (вариант 2А) или более низкими уровнями металла в других компонентах (вариант 2В).

Для рассматриваемой фармацевтической субстанции должен быть определен соответствующий предел спецификации.

Это однако же не противоречит ИСН Q3D, поскольку пределы данного руководства относятся к лекарственному препарату, а не к АФС и вспомогательным веществам. Обычно указывать в спецификации все 24 элемента классов 1–3 руководства ИСН Q3D, по-видимому, не требуется.

Информация об элементных примесях фармацевтических субстанций

Пределы элементных примесей в ИСН Q3D применимы к лекарствен-

ному препарату, так что полную ответственность за соблюдение данного руководства в конечном счете несет заявитель регистрации или держатель регистрационного удостоверения.

Вместе с тем производители фармацевтических субстанций (АФС, вспомогательных веществ) будут, вероятно, получать запросы на оказание содействия в обеспечении соблюдения установленных требований предоставлением вспомогательной информации для проведения оценки риска.

При компонентном подходе для оценки риска лекарственного препарата могут быть полезны результаты скрининга элементных примесей фармацевтических субстанций.

В поддержку этого некоторые производители АФС и вспомогательных веществ разработали методы скрининга на основе масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS) для элементного анализа с подтвержденной возможностью измерения содержания элементов, охватываемых директивой ИСН Q3D, на необходимом уровне.

Данные скрининга могут объединяться с информацией о других рисках, которые делают элементы вероятно присутствующими, например, о намеренном добавлении элементов в ходе производственного процесса.

Эта информация (если она предоставляется в качестве услуги производителями АФС и/или вспомогательных веществ) может быть использована заявителем регистрации или держателем регистрационного удостоверения для оценки риска в отношении элементных примесей.

При желании допустимые уровни элементных примесей могут быть зафиксированы в соглашении по качеству или спецификации между производителем АФС/вспомогательного вещества и производителем лекарственного препарата.

Выводы

Публикация ICH Q3D в декабре 2014 г. стала важной вехой в развитии согласованного на международном уровне надлежащего контроля элементных примесей.

Определены строгие допустимые пределы содержания металлов в лекарственных препаратах, вступающие в силу в Европейском союзе в июне 2016 г.

Из Европейской фармакопеи предполагается удалить анализы на отдельные металлы и пределы содержания элементов, упоминаемых в ICH Q3D, при отсутствии других обоснований. Статьи 232 и 233 USP, посвященные элементным примесям, вводятся в действие с января 2018 г.

Общая статья 232 будет применяться к лекарственным препаратам, в настоящее время включенным в USP-NF (фармакопея США – Национальный формуляр). Эти общие статьи могут быть применимы к субстанциям в отдельных случаях и только при соответствующей отсылке в статье о субстанции.

Фармакопейные статьи об отдельных субстанциях не направлены на обеспечение надлежащего контроля элементных примесей в АФС или вспомогательных веществах; фармакопея фокусируется на конечном лекарственном препарате.

В качестве модели контроля элементных примесей на общем уровне – и для АФС, и для вспомогательных веществ – в различных случаях применения предлагается компонентный подход к оценке риска на основе предельных концентраций, указанных под вариантом 1 в руководстве ICH Q3D.

Эта общая модель позволяет получать важную информацию о вкладе АФС и вспомогательных веществ в содержание элементных примесей при оценке риска для лекарственных препаратов для многих случаев применения.

Литература

- [1] ICH Harmonized Guideline. Guideline for Elemental impurities - Q3D, Step 4 version, 16 Dec. 2014. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf.
- [2] ICH Harmonized Tripartite Guideline. Q3A(R2) - Impurities in New Drug Substances, Step 4 version, 25 Oct. 2006. http://www.ich.org/JUadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf.
- [3] ICH Harmonized Tripartite Guideline. Q3B(R2) - Impurities in New Drug Products, Step 4 version, 2 June 2006. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf.
- [4] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q3C(R5) - Impurities: Guideline for Residual Solvents, Step 4 version, 4 Feb. 2011. http://www.ich.org/fileadmin/Pub_Uc_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf.
- [5] Reichert U. Implementing the Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents (EMA/CHMP/4446/2000). MDRA Master Thesis, University of Bonn, June 2009. http://dgra.de/media/pdf/studium/master_thesis/master_reichert_u.pdf.
- [6] EMA/CHMP/SWP/4446/2000. Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), London, 21 Feb. 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003586.pdf.
- [7] EDQM Press Release. The European Pharmacopoeia Commission revises its Strategy regarding the implementation of chapter 5.20 "Metal catalysts or metal reagent residues", 29 Aug 2013. https://www.edqm.eu/sites/default/files/medias/fichiers/european_pharmacopoeia_commission_revises_strategy_regarding_implementation_of_chapter_520_metal_catalysts.pdf.
- [8] The United States Pharmacopeia. Chapter <232> and <233>. 2nd supplement to USP 38-NF 33, Rockville, MD: U.S. Pharmacopeia! Convention, Inc.; updated Apr. 17, 2015. <http://www.usp.org/usp-nf/key-issues/elemental-impurities>.
- [9] EMA/CHMP/ICH/353369/2013. ICH guideline Q3D on elemental impurities (Step 4), Jan. 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180284.pdf.
- [10] EMA/CHMP/QWP/109127/2015. Elemental impurities in marketed products. Recommendations on implementation, 26 Feb. 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/03/WC500184920.pdf.
- [11] Christodoulou D. Regulatory Expectations at Time of Registration and During Ongoing GMP inspections, Presentation, Rockville MD, 01 Apr. 2015, PQRI/USP Workshop on Elemental Impurities.
- [12] U.S. Pharmacopeial Convention. Frequently Asked Questions Regarding the Implementation of USP General Chapters <232> Elemental Impurities—Limits, <233> Elemental Impurities—Procedures, and <232> Elemental Contaminants in Dietary Supplements. 27 Mar. 2015. http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/faq/ei-implementation-faq-2015-03-27.pdf.
- [13] FDA Department of Health and Human Services. 21 CFR Part 201: Aluminum in Large and Small Volume Parenterals Used in Total Parenteral Nutrition (Final Rule), Federal Register 65(17), 4103-4111, 26 Jan. 2000. <https://www.federalregister.gov/articles/2002/11/26/02-29924/aluminum-in-large-and-small-volume-parenterals-used-in-total-parenteral-nutrition-amendment-delay-of>.
- [14] KauiTman J. Training Plans - ICH Q3D IWG, Presentation. Rockville MD, 01 April 2015, PQRI/USP Workshop on Elemental Impurities.
- [15] Teasdale A, Chery CC, Cook G, Glennon J, Lee C, Harris L, Lewen N, Powell S, Rockstroh H, Rutter L, Smallshaw L, Thompson S, Woodward V, Ulman K. Implementation of ICH Q3D Elemental Impurities Guideline: Challenges and Opportunities. *Pharmaceutical Technology*. 2015;39(3):36-49. <http://www.pharmtech.com/implementation-ich-q3d-elemental-impurities-guideline-challenges-and-opportunities>
- [16] EDQM Press Release. Ph. Eur. Policy on Elemental Impurities, 28 Apr. 2015. https://www.edqm.eu/sites/default/files/press_release_elemental_impurities_pheur_2015.pdf.
- [17] European Medicines Agency. Quality of medicines, questions and answers: Part 1, Impurities - Harmonisation of policies on setting specifications for potentially genotoxic impurities, heavy metal-catalyst residues and class-1 solvent residues. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a_q_and_a_detail_000071.jsp&mid=WC0b01ac058002c2af*section1.

Все ссылки на источники в интернете даны по состоянию на сентябрь 2015 г.

Современная система обучения по стандартам GMP и FDA

Линда Рейджинга • Ferring GmbH, Киль, Германия

Почтовый адрес: Linda Reijnga, Manager QA, Training- und Project Management, Ferring GmbH, Wittland 11, 24109 Kiel, Germany; **эл. почта:** linda.reijnga@ferring.com

АННОТАЦИЯ

В данной статье дается обзор мер по внедрению системы обучения на предприятии среднего размера. При этом рассматривается ряд вопросов.

Что конкретно представляет собой система обучения? На что предприятию следует обратить внимание при внедрении подобной системы? В чем состоит обучение, и как оно происходит? Используется ли обучающее программное обеспечение для планирования, документирования, повторения тренингов и для контроля степени обученности работника? Каким образом осуществляется контроль результатов обучения и, возможно, даже его эффективности?

В последующем изложении даются ответы на эти вопросы. При этом речь будет идти не о единственно правильном пути, а об описании того пути, которым пошла фирма Ferring GmbH, пытаясь найти ответы на вышеуказанные вопросы.

Система обучения описана в *стандартной операционной процедуре (СОП)*, где перечислены цели системы, ее элементы, порядок действий, обязанности и формирующиеся на этой основе документы.

При внедрении или расширении системы тщательно продумывалось, *какого состояния следовало достичь по завершении проекта*. В СОП это было прописано и определено следующим образом: введена система обучения в соответствии со стандартами GMP и FDA, действующая на всем предприятии и включающая в себя все рабочие инструкции предписывающего характера. Теоретически сформулированные элементы, порядок действий и описанные обязанности реализованы в системе управления обучением. Кроме того, уделено внимание разработке системы, которая была бы открытой и пригодной к разного рода расширениям (например, увеличение числа работников, реорганизация предприятия).

Теоретический раздел / СОП обучения

Целью системы обучения является осуществление деятельности компетентным и квалифицированным персоналом, в особенности в областях, охватываемых системой GxP, то есть системой норм «надлежащей практики», включающей GMP, GDP, GCP, GVP, GLP и др. При этом важным является привлечение стороннего персонала и распространение единой системы на все предприятие.

Поэтому были определены структурирующие элементы, которые позволяют организовать еди-

ную систему обучения, но с учетом особенностей подразделений предприятия. Эти элементы рассмотрены ниже.

■ Матрица обучения

Ядром системы является *матрица обучения*. В ней соединены заданные элементы. Матрица обучения является *планом обучения группы* после прохождения *первичной программы обучения*.

Составной частью матрицы являются следующие элементы:

- *учебная группа* (включая профиль требований к данной группе);
- *тема обучения* (подразделяется

на темы общие и специальные для отдельных подразделений);

- *кодировка изучаемых документов, их название и ответственный автор;*
- *частота, с которой повторяется обучение;*
- *технологическая операция* как основа оценки квалификационной матрицы при реализации концепции работников-универсалов.

■ Применение, ход, контроль и обязанности

Система обучения направлена на проведение плановых и внеплановых тренингов, внутренних и внешних мероприятий.

Плановые тренинги основываются на матрице обучения, т. е. на плане.

Внеплановые тренинги проводятся при:

- появлении новой или *измененной документации;*
- введении в производственный процесс *новых работников;*
- задействовании *сторонних работников*, которые лишь временно будут работать на предприятии;
- *повторном обучении* ввиду погрешностей в работе или при неудовлетворительных результатах контроля обучения;
- *иных причинах* (например, при проведении тренингов для усвоения специальных знаний).

Процедура проведения учебного мероприятия охватывает весь период от разработки учебного материала до подведения итогов учебных

мероприятий:

- *подготовка материала для усвоения* (презентация, тренинги посредством чтения электронной почты);
- создание *списка участников*;
- *проведение* обучения, включая контроль освоения материала при аудиторных занятиях;
- *документирование* участия (успешно / не успешно);
- *сбор подписей участников*;
- подведение *итогов обучения* в системе.

Контроль усвоения материала проводится на аудиторных занятиях и в рамках программы введения в рабочий процесс новых работников. При допускаемых лишь при наличии небольших изменений тренингах с чтением материалов, контроль освоения не проводится, поскольку речь в данном случае идет лишь о передаче информации.

Контроль за деятельностью во время обучения осуществляется в рамках системы управления обучением. При этом ведется *планирование потребностей*, позволяющее предугадать и своевременно спланировать будущее обучение, основываясь на его частоте, заложенной в матрицу обучения. Можно запланировать, сколько по времени и какой вид обучения должен проводиться, чтобы персонал соответствующей квалификации мог выполнять свои обязанности. Ответственные руководители могут в любое время проследить за уровнем обученности своих работников. начиная с 2013 г. они дополнительно *раз в месяц* в автоматическом режиме получают по электронной почте отчет согласно их сфере ответственности со сроком для принятия мер до 4 месяцев.

В качестве второго отчета ответственные сотрудники ежемесячно получают *контроллинговый отчет*. В этом отчете проводится сверка *содержания обучения*, заложенного в матрицу обучения, и *фактически проведенного обучения* за последний месяц, и с учетом количества работников, оцениваемых групп и

числа изучаемых документов/тем рассчитывается *степень покрытия* в рамках проведенного обучения. В целом этот отчет показывает, хватает ли квалифицированных работников в данной сфере. Именно посредством данного анализа планирования потребностей вскрываются недостатки работы с кадрами.

В следующем разделе будет показано, каким образом в этой системе распределяется *ответственность*.

До внедрения или изменения системы обучения существовала *централизованная форма организации*. Это означало, что вся система управлялась отделом обеспечения качества:

- содержание обучения определялось отделом обеспечения качества;
- не проводилось обучения с документами, а лишь по учебным темам;
- обучение было ориентировано на отдельных работников, а не на группы;
- ответственные подразделения информировались о необходимости проведения обучения;
- окончательная документация на основе бумажных списков участников вносились в систему управления обучения тоже отделом обеспечения качества согласно принципу двойного контроля, и подводились итоги;
- в завершение бумажные списки участников складывались в папки; система управления обучением служила инструментом хранения и поиска документов;
- электронные подписи могли ставить только сотрудники отдела обеспечения качества.

И встал вопрос: может ли отдел обеспечения качества действительно нести полную ответственность за систему, которая должна гарантировать, что производство и контроль лекарственных средств и медицинских устройств осуществляется только квалифицированными работниками и по нормам GMP?

В ходе преобразования системы

было принято решение распределить обязанности в соответствии с реальными условиями.

У сотрудников отдела обеспечения качества нет ни дисциплинарных полномочий для назначения учебных мероприятий, ни достаточных знаний для выбора необходимого обучения для отдельных подразделений.

Понимание этого привело к решению разделить ответственность между *отделом обеспечения качества и другими отделами*.

Отдел обеспечения качества отвечает за *внедрение, создание условий для реализации и поддержку* системы обучения. При этом он предоставляет саму систему и сопровождающее программное обеспечение, задает основные темы (например, рекомендации GMP), контролирует соблюдение учебных планов или предоставляет ответственным лицам отчеты. В конечном счете *эффективность* системы проверяется тоже отделом обеспечения качества.

Другие отделы отвечают за *квалификацию своих работников*. При этом *содержание обучения* и повышения квалификации определяется каждым отделом. Он также отвечает за то, чтобы *использовались* только *квалифицированные*, т. е. достаточно обученные работники.

Ввиду этой решающей *смены организационной формы*, перехода от *централизованной к децентрализованной* системе значительно точнее следовало распределить *ответственности* и назначить *ответственных лиц*, что выразилось в следующем:

- с этого момента в отделах появились *лица, ответственные за обучение*; они принимают участие в определении содержания обучения, способствуют проведению контроля и соблюдению учебных планов, являясь ключевыми пользователями системы управления обучением;
- были уточнены другие обязанности, например, *работника*, который является участником

учебных мероприятий: он обязан участвовать в учебных мероприятиях, при недостаточном понимании материала активно задавать вопросы, изучать материалы для чтения и подтверждать свое участие в обучении посредством электронной подписи непосредственно в системе обучения;

- за обучение работе с документами отвечают их *составители*, при этом в процессе составления или переработки документа они определяют круг обучающихся (учебные группы);

К обязательным документам, которые могут потребоваться в ходе проверки административными органами, относятся:

- список участников (с подписями, но в настоящий момент полностью электронный);
- сертификаты участников (в электронном виде);
- программы введения работников в производственный процесс (ввод в систему управления обучением, но с проставлением оригинальной подписи на бумажном документе);
- учебный формуляр работника (с указанием всех тренингов, которые посетил работник за определенный период);
- матрица обучение, т. е. учебный план, внесенный в систему управления обучения в виде актуальной проверенной версии посредством интерфейса и автоматических устройств;
- должностная инструкция / биография / профессиональный опыт (предоставляется отделом кадров).

Система управления обучением

Только после того как были определены сфера действия системы обучения, структурирующие элементы, применение, ход обучения и распределены обязанности, система управления обучением была адаптирована к структурам пред-

приятия. Это значит, что не программное обеспечение выдавало задания, а сама система была приспособлена к нуждам предприятия.

При этом обращалось внимание на то, чтобы повсюду, где программное обеспечение могло оптимизировать процессы, оно было соответствующим образом разработано. Другим важным аспектом было стремление сделать все операции как можно более удобными для пользователей.

Оптимизация программного обеспечения непрерывно продолжается.

■ Первые шаги по оптимизации и адаптации системы управления обучением

Оптимизация программного обеспечения началась с того, что были внедрены такие структурирующие элементы, как учебные группы, классификация документов и тем, распределение обязанностей (переход от централизованной к децентрализованной системе). Соответственно, было расширено использование программного обеспечения, поскольку появились *дополнительные пользователи* системы.

Кроме того, были разработаны *новые формы отчетности*, например, *матрица обучения*. В ходе проверок она служит для представления учебного плана соответствующей учебной группы.

Также были разработаны отчеты, которые помогают при проведении *контроллинга обучения* в соответствующих подразделениях.

Чтобы внедрить в систему тренинги с документами, потребовалось создать *связь с существующей системой управления документацией*. Эта система каждую ночь по установленным правилам передает в систему управления обучением информацию, касающуюся документов. Предоставляется информация о кодировании, версии, названии документа, авторе, лицах,

проверявших и утверждавших документ, статусе документа (утвержден или разрешен к использованию) и учебных группах. На основе этой информации в системе управления обучением осуществляются заданные *автоматизированные процессы*:

- для документов с более высоким приоритетом в системе управления обучением автоматически закладывается тренинг с основными данными, такие как название, имя инструктора (он же автор), время и место проведения;
- все участники, которые идентифицируются на основе переданных сведений об учебных группах, вносятся в список участников;
- составитель документа, лица, проверяющие и утверждающие документ, также получают статус участников и одновременно помечаются как прошедшие обучение; благодаря такой автоматизации автор документа получает готовый список участников и после проведения обучения вносит информацию об участии работников непосредственно в систему управления обучением (с оценкой: успешно пройдено или только принято участие); лишь после получения отметки об успешном прохождении обучения участники могут поставить электронную подпись в системе; На последнем этапе ответственный автор фиксирует завершение обучения;
- вновь создаваемые документы *автоматически* вносятся в *матрицу обучения* учебных групп, названных в документах; благодаря этому автоматизму происходит обновление матрицы обучения с учетом вновь созданных документов.

Существует и *другая* достойная упоминания *связь* – с *системой управления персоналом*. Точно так же каждую ночь в систему управления обучением передаются данные о сотрудниках: имя и фамилия работника, инициалы, личный номер,

отдел, дата приема на работу и (если имело место) увольнения, а также адрес электронной почты.

Адрес электронной почты позволяет осуществлять тренинг с чтением учебных материалов, посылать иную информацию (презентации, напоминания) через систему управления обучением. При внесении информации о дате увольнения работники автоматически получают в системе статус «неактивный» и более не учитываются при анализе и не назначаются на учебные мероприятия.

- С использованием такого связующего звена осуществляется организация управления большей частью основных данных.

Безбумажная система

Децентрализованная система благодаря дальнейшему значительному развитию становится *безбумажной*: все тренинги документируются в системе управления обучением в электронном виде.

Для этого необходимо внести *каждого работника* фирмы в качестве *пользователя* в систему управления обучением и научить его ставить электронную подпись. Это одновременно означает, что у каждого работника должна быть собственная учетная запись в Windows. Чтобы тем, кто не очень часто работающие с компьютером, не надо было запоминать различные пароли, проводится автоматическая синхронизация пароля.

В системе управления обучением существуют различные *права доступа*:

- есть группы пользователей, которые должны только оставлять свою подпись после участия в учебных мероприятиях;
- другая группа пользователей может планировать, документировать и завершать обучение в системе, а также обрабатывать данные в рамках системы;
- группа ключевых пользовате-

лей может вносить изменения в основные данные;

- группа администраторов обладает самыми широкими правами.

Такое разделение приводит к усилению значения наложенных обязанностей. Каждый *пользователь системы* в процессе документирования обучения осуществляет только те шаги, за которые он *отвечает*:

- инструктор вносит обучение или использует автоматически заложенное обучение, документирует участие в нем работников;
- обучающиеся подтверждают свое участие посредством электронной подписи;
- последний шаг совершает инструктор, который электронной подписью закрывает тренинг.

Таким образом, в системе представлена вся оперативная информация касательно обучения, и оценка степени обученности работников будет актуальной. *Актуальность оценки повышает одобрение со стороны пользователей.*

Для поддержки процесса разработана *функция напоминания*.

У сотрудников, которые должны подписаться на участие в обучении, *при запуске системы управления обучением* открывается персональное окно, в котором перечислены все тренинги, под которыми *должна стоять их подпись*. С помощью одного клика они могут подписаться на учебное мероприятие, содержание которого отображается еще раз. Поскольку обычные пользователи имеют право только на проставление электронной подписи, то для работы с программой им не потребуется проходить дополнительное обучение.

С помощью функции напоминания осуществляется уведомление и *инструкторов* о тренингах, за которые они ответственны. Это напоминание содержит информацию либо о том, что все участники

поставили свои подписи и обучение может быть завершено, либо о том, что не все участники поставили свои подписи и инструктор должен напомнить им об этом (например, посредством электронной почты).

Инструктор посредством нажатия кнопки мыши получает доступ к блоку данных об обучении, который подлежит обработке. Дополнительно по электронной почте инструктор получает напоминание о необходимости дальнейшей обработки данных обучения.

Перспективы

Как описанные выше, так и будущие разработки программного обеспечения для управления обучением служат *поддержке лиц, ответственных за процесс*, и для того, чтобы сам *процесс* сделать максимально *легким* для усвоения работниками.

В заключение критический вопрос: каким образом можно гарантировать *качество учебных мероприятий*?

Используемое программное обеспечение, ориентированное на потребности предприятия, позволяет документировать, планировать и контролировать проведение мероприятий. Каким же образом добиться того, чтобы обучение *при выбранном способе проведения* действительно *помогало персоналу* выполнять работу в соответствии с установленными процедурами? И как можно организовать обучение, чтобы оно было еще лучше, чем раньше?

К вопросу о том, каким образом может быть определена требуемая *эффективность* учебных мероприятий (EG-GMP, рекомендации от 16.02.2014, п. 2.11, Обучение: «... периодически должна определяться его эффективность»), разработано несколько идей.

Их реализация, как всегда, требует согласований в рамках предприятия и готовности коллег в этом участвовать.

Системы получения сверхчистой воды

Производитель лабораторного и фармацевтического оборудования Sartorius* представляет новую компактную систему получения сверхчистой воды *arium® mini*. Новая разработка обеспечивает расход 1 л/мин и предназначен для суточной потребности в сверхчистой воде до 10 л. При ширине 28 см устройство занимает мало места в лаборатории.

Исходная вода подается из встро-

* Sartorius Lab Instruments GmbH & Co. KG
Willi-Eichler-Str. 20
37079 Göttingen / Germany
www.sartorius.com

енного мешка объемом 5 л. Изначально разработанный для фармацевтической промышленности, он идеально подходит для хранения чистой воды. Закрытая система Bagtank защищает воду от вторичного загрязнения и обеспечивает ее постоянное качество в течение длительного времени. Простота замены мешка облегчает уход и сокращает время технического обслуживания по сравнению с традиционными системами с баками. Отсутствие необходимости в использовании опасных для здоровья чистящих реагентов способствует повышению безопасности для пользователя.



Лабораторная система получения сверхчистой воды *arium® mini* со встроенным мешком

Для применения в аналитических и особо критичных процессах, например, ВЭЖХ, система *arium® mini* может оснащаться встроенной ультрафиолетовой лампой (185/254 нм).

Системы фильтрации

Фирма Pall Life Sciences* представляет одноразовую систему фильтрации в тангенциальном потоке (SUTFF) *Allegro™-CM150*. Предназначена для разработки технологического процесса и исследований в соответствии с GMP в небольших масштабах на этапе последующей очистки. Система проста в управлении и оснащена широким набором датчиков давления, расхода,

* Pall Life Sciences
BioPharmaceuticals Central Europe
Philipp-Reis-Str. 6
63303 Dreieich / Germany
www.pall.com

электропроводности, температуры, УФ-излучения) для контроля ультрафильтрации и диафильтрации с объемом партии 2–20 л. Благодаря есоизмерительному датчику система может использоваться для непрерывного диафильтрации. Кроме того, может работать в режиме постоянной подпитки (Fed-Batch Mode). Конструкция с регулируемым лотком для биоконтейнера с ретентатом совместима с одноразовыми модулями TFF *Cadence™* и кассетами *Centramate™* серии T с фильтрующей поверхностью от 0,1 до 0,4 м². Это упрощает установку кассет, коллекторов и дат-



Система *Allegro™-CM150* фирмы Pall Life Sciences

чиков, позволяет достигать очень небольшого целевого объема за счет снижения объема сырья и ретентата (< 100 мл) и гарантирует надежную работу.

Весы

Новые универсальные высокоточные весы серий *PVK9* (настольные весы) и *PFK9* (напольные весы) фирмы Mettler Toledo* предлагаются в 9 различных типоразмерах с 12 диапазонами взвешивания от 600 г до 3 т. Благодаря разрешению с числом поверочных делений до 750 тыс. или 30 тыс. весовые платформы серий *PVK9*/*PFK9* могут использоваться в любых областях,

* Mettler-Toledo GmbH
Ockerweg 3
35396 Gießen / Germany
www.mt.com

где необходима высокая точность взвешивания: при определении объема продукции в штуках, составлении рецептур, наполнении или контроле качества по массе. Варианты исполнения устройств из высококачественных материалов, например, с порошковым покрытием, из оцинкованной или из нержавеющей стали позволяют использовать весы в запыленной, влажной атмосфере или в помещениях с регулярной санобработкой. Весы одобрены для использования во взрывоопасных зонах категории 3, подкатегории 2 (газ и пыль).



Весовые платформы *PVK9* и *PFK9* обеспечивают точность измерений в самых суровых промышленных условиях

Технология датчика *MonoBloc* весовых платформ основана на электромагнитной компенсации силы и гарантирует точность и надежность, даже в условиях вибрации и при колебаниях температуры.

Станции с условиями чистого помещения

Станция с условиями чистого помещения Clean-Boy фирмы Spetec* обеспечивает чистоту на рабочем месте именно там, где это необходимо. В одном литре воздуха лабораторной или производственной атмосферы содержится от 20 до 40 тыс. частиц размером 0,15 мкм. В условиях чистого помещения класса 5 в одном литре воздуха содержится всего четыре частицы размером 0,15 мкм. Воздух из по-

* Spetec GmbH
Berghamer Str. 2
85435 Erding / Germany
www.spetec.de

мещения всасывается через предварительный фильтр, очищается в высокоэффективном фильтре и подается на рабочее место ламинарным потоком. Степень очистки для частиц размером 0,12 мкм составляет 99,995 %, для частиц 0,3 мкм около 99,9995 %. Благодаря использованию фильтра H 14 станция имеет коэффициент изоляции 104. Станция CleanBoy поставляется в следующих вариантах:

- CleanBoy Mini – настольный вариант;
- CleanBoy Maxi – напольный вариант;
- CleanBoy Flexi – вариант с воз-



Станция с условиями чистого помещения CleanBoy Maxi в напольном варианте

можностью гибкого изменения размеров, формы и оснащения.

Титраторы

В семействе титраторов Ti-Touch фирмы Metrohm* прибавление: кулонометр 917-Ti-Touch представляет собой компактный автономный прибор, объединяющий в себе блок управления, магнитную мешалку и насос для смены реагента на минимальной опорной поверхности. Титровальные ячейки наполняются и опорож-

* Deutsche METROHM GmbH & Co. KG
In den Birken 3
70794 Filderstadt / Germany
www.metrohm.com

няются встроенным насосом по нажатию кнопки. Исключен всякий контакт с реагентами. Такие параметры, как число определений, объем реагента и дрейф контролируются постоянно. Масса пробы пересчитывается автоматически, ручной запуск титрования не требуется; после подачи пробы кулонометр автоматически запускает процесс титрования. Интерфейсы USB и Ethernet позволяют перейти на безбумажную технологию, при которой результаты анализа мо-



Одним прикосновением к сенсорному экрану любой пользователь может запускать по выбору до 14 методов титрования

гут генерироваться непосредственно на носителе данных или передаваться в сеть.

Камеры для моделирования условий окружающей среды

Фирма Binder GmbH* расширяет ассортимент камер для моделирования условий окружающей среды. В дополнение к серии климатических камер постоянных условий серии KBF с объемом 115, 240 и 720 л предлагается устройство с объемом 1020 л. Модельный ряд охлаждающих инкубаторов

* Binder GmbH
Im Mittleren Ösch 5
78532 Tuttlingen / Germany
www.binder-world.com

серии КТ с термоэлектрическим охлаждением пополнился новой моделью. В дополнение к существующим КТ 53 и КТ 115 предлагается инкубатор С 170 с увеличенным до 170 л внутренним объемом и повышенной мощностью увлажнения. Он занимает мало места и отвечает требованиям для поддержания оптимальных условий роста клеточных и тканевых культур. Кроме того, были переработаны сушильные шкафы и нагревательные камеры линейки Classic.Line. Благодаря технологии АРТ.Line новые сушильные



Климатическая камера постоянных условий KBF 1020, сушильный шкаф FED 115 и охлаждающий инкубатор КТ 170

шкафы и нагревательные камеры Avantagarde.Line отличаются точностью температуры и коротким временем нагрева и восстановления режима.

Прототип стандартизованной машины

Фирма groninger* представляет FlexPro 50 - прототип модульной машины "под ключ" для асептического производства малых и средних партий биотехнической продукции. После замены всего лишь нескольких форматных деталей машина FlexPro 50 может обрабатывать касетированные шприцы, карпулы и флаконы без изменения конфигурации производственной линии. Передвижные

* groninger & co. gmbh
Hofäckerstraße 9
74564 Crailsheim / Germany
www.groninger.de

взаимозаменяемые тележки позволяют изменить конфигурацию линии и превратить ее, например, в интегрированную производственную линию для обработки касетированной/некасетированной продукции с производительностью до 4,7 тыс. контейнеров в час. FlexPro 50 способна выполнять технологические операции в ручном или автоматическом режиме. При чрезвычайной компактности стандартизованных модулей существует возможность доступа к модулям с двух сторон. Возможна интеграция модулей изолятора и системы мониторинга частиц и микроорганизмов. Благодаря си-



Машина FlexPro 50 занимает на 40 % меньше места.

стеме прямого впрыска затраты времени на цикл деконтаминации уменьшились на 50 % по сравнению с традиционными изоляторами.

Быстроходная роторная мельница

Быстроходная роторная мельница PULVERISETTE 14 premium line фирмы FRITSCH* сочетает измельчение с помощью удара, истирания и резания в одном устройстве, обеспечивая повышенную производительность, лучшее охлаждение и значительно меньший уровень шума. Мощный двигатель идеально подходит для быстрого измельчения мягких, среднетвердых, хрупких, волокнистых и

* FRITSCH GmbH – Mahlen und Messen
Industriestraße 8
55743 Idar-Oberstein / Germany
www.fritsch.de

чувствительных к температуре материалов с расходом до 15 л и более в час в зависимости от материала и установленных параметров. Высокоскоростной двигатель с керамическими подшипниками, развивающий 22 тыс. об/мин, обеспечивает высокую скорость удара и вращения. Кроме того, новая мельница PULVERISETTE 14 premium line охлаждает пробу во время измельчения намного лучше других аналогичных устройств. Камера измельчения AutoLOCK новой конструкции открывается и закрывается автоматически, и обеспечивает защиту от защемления и раздавливания. Система



Поверхности мельницы обеспечивают простоту очистки.

защиты Intelligence-Safety-Control разрешает запуск мельницы только после того, как размалывающая гарнитура будет полностью и правильно установлена на место.

Вакуумная диспергирующая система

Фирма VMA-Getzmann* предлагает адаптируемую систему CHS для одноразовой тары большого объема. Передвижная система быстро и надежно фиксирует одностенные жестяные сосуды, бочкообразные контейнеры и нестандартные емкости, гарантируя защиту от проворачивания и повреждений. При использова-

* VMA-Getzmann GmbH
Euelerhammerstraße 13
51580 Reichshof / Germany
www.vma-getzmann.de

нии поставляемого опционально скребка система CHS способна диспергировать и высоковязкие материалы. Изменение температуры материала контролируется с помощью поставляемого тоже опционально датчика температуры PT100. Система предназначена для емкостей объемом 30–60 л, однако возможна поставка для указанных заказчиком размеров тары. Предлагается взрывозащищенный вариант в соответствии с ATEX.принтера OMEGA DoD-UV-Inkjet, этикетировочной машины или камеры для инспектирования.



Адаптируемая вакуумная диспергирующая система

Возможна двусторонняя печать на картонных коробках.

Анализатор частиц

Автоматизированный анализатор частиц с программным управлением Morphologi G3-ID фирмы Malvern Instruments* обеспечивает надежный и быстрый анализ размеров, формы, распределения и химической идентичности частиц. Всего за несколько минут система способна диспергировать образец, определить размер и форму частиц, и сделать фото многих тысяч частиц с высоким разрешением. Пользователь может указать и вы-

* Malvern Instruments GmbH
Rigipsstr. 19
71083 Herrenberg / Germany
www.malvern.com

брать отдельные спорные частицы, произвести рамановскую спектроскопию по центру частиц, сравнить результаты с базой данных Bio-Rad KnowItAll® и определить химический состав частиц.

Соединение с этим ПО/базой данных открывает новые возможности: автоматическая и надежная идентификация частиц путем сравнения с базой данных, которая содержит более 13 тыс. эталонных спектров для всех видов спектрометрии, позволяет определить свойства, химическое обозначение и структуру отдельных частиц. Кроме того, фирма Malvern выводит на рынок новую ячейку для влажных



Компактный анализатор частиц Morphologi G3-ID с возможностью рамановской спектроскопии

образцов, предназначенную для суспензий и эмульсий, которая позволяет охарактеризовать частицы дисперсий при их естественной концентрации (без предварительной фильтрации).

Просеивающая машина

Лабораторная просеивающая машина TYP KTL фирмы GKM Siebtechnik* применяется для анализа сухих, порошкообразных и зернистых материалов; возможно также просеивание влажных материалов. Машина предлагается в трех разных типоразмерах с диаметром 200, 300 и 400 мм. В зависимости от высоты в машину может устанавливаться

* GKM Siebtechnik GmbH
Felix-Wankel-Str. 11
74915 Waibstadt / Germany
www.gkm-net.de

8–16 стандартных лабораторных сит. Материал перемещается в машине в трех плоскостях. Тщательное просеивание за короткое время возможно и в прерывистом режиме работы. Лабораторная просеивающая машина TYP KLS может применяться для точного анализа тонких, порошкообразных, а также электростатически заряженных материалов. Устройство соединяется с обычным промышленным пылесосом, который собирает подситовый материал. Небольшое количество анализируемой продукции насыпают на сито анализатора, которое затем



С помощью вращающейся лопасти с соплом, которой оснащена лабораторная просеивающая машина KLS, материал перемешивается воздухом; одновременно снизу продувается ситовая ткань

герметично закрывают крышкой из акрилового стекла.

Штабелер для чистых помещений

Фирма EAP Lachnit* представляет штабелер на воздушной подушке для чистых помещений и взрывоопасных зон. Штабелер Multilift перемещается вручную на 5 воздушных подушках диаметром 300 мм каждая, он легко и надежно висит в воздухе над полом. Давление регулируется отдельно в каждой воздушной подушке, что

* EAP Lachnit GmbH
Robert-Bosch-Str. 7
89275 Elchingen / Germany
www.lachnit-foerdertechnik.de

позволяет предотвращать наклон или опрокидывание при подъеме груза. Компактный штабелер способен поворачиваться на месте и может использоваться в условиях ограниченного пространства. Штабелер Multilift изготовлен полностью из нержавеющей стали (исключен риск истирания лака) и имеет класс защиты IP 67. Грузоподъемность при вылете захвата 750 мм достигает 250 кг, а при вылете захвата 1 тыс. мм – 150 кг. Компактная стойка имеет диаметр 850 мм. Собственная масса устройства составляет около 1 650 кг.



Подъем осуществляется телескопической мачтой в закрытой средней мачте с помощью 2 ходовых винтов с сервоприводом; в качестве подъемного элемента используется плоский ремень с семикратным запасом прочности на разрыв

Издательство

ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin
und Naturwissenschaften GmbH
Baendelstockweg 20
88326 Aulendorf (Germany)
Регистр. №: Amtsgericht Ulm HRB 600174

Управляющие директора

Claudius Arndt, Andreas Gerth
Тел. +49 (0) 7525-9400
Факс +49 (0) 7525-940 180
<http://www.ecv.de>

Редакция

Главный редактор:
Claudius Arndt (V. i. S. d. P.)
Тел. +49 (0) 7525-940 159

Секретариат:

Gudrun Below
Тел. +49 (0) 7525-940 159
E-Mail: redaktion@ecv.de

Отдел рекламы

Judith Scheller
Тел. +49 (0) 7525-940 112
Факс +49 (0) 7525-940 155
E-Mail: anzeigen@ecv.de

Авторские и издательские права

Все опубликованные в журнале материалы защищены законом об авторских правах. Никакая часть журнала не может быть в обход законодательства об авторских правах использована в какой-либо форме (размножение, распространение, реализация, машинный перевод) без письменного разрешения издательства. Категорически запрещены дигитализация, сохранение на носителях, использование для электронных баз данных любого вида.

Ответственность

Содержание этого журнала тщательно проверено. Вместе с тем авторы, редсовет, редакция и издательство не несут какой-либо ответственности за приводимые данные, равно как за ошибки перевода, верстки и печати.

**Товарные знаки**

Отсутствие символа ® после названия не означает, что название не защищено в качестве товарного знака.

Распечатки

Распечатки отдельных статей можно приобрести в издательстве ECV · Editio Cantor Verlag GmbH

Производство, продажа и распространение в России

Medien Transfer Verlag GmbH / Humburg Media Group
Am Hilgeskamp 53, 28325 Bremen

Управляющий директор

Wolf-Eberhardt Hain

Перевод, редактирование, верстка

директор издательства, главный редактор
Владимир Соколов
Тел. +49 (0) 421-427 9844
Факс +49 (0) 421-427 9845
E-Mail: mtv@hmg.de

Экспертиза переводов

Научно-исследовательский институт фармакологии
им. В. В. Закусова, г. Москва
проф. д. т. н. Константин Алексеев

Прием подписки, клиентский сервис, заявки на рекламу

Аркадий Альтшуль
Тел. +49 (0) 421-427 9843
Факс +49 (0) 421-427 9845
E-Mail: mtv-marketing@hmg.de

Типография

Druckhaus Humburg GmbH & Co. KG
Humburg Media Group
Am Hilgeskamp 53, 28325 Bremen

Условия подписки

В 2017 году выходит 2 номера журнала.
Цена 1 экземпляра в розничной продаже 49,50 €.
Цена годовой подписки на 1917 г. - 99,00 €.
Стоимость подписки включает доставку и пакет бухгалтерской документации по нормативам РФ (для каждого экземпляра).
Оплата подписки возможна в рублях, перечислением на счет в российском банке.

I love

Мне очень нравится моя лабораторная система очистки воды, потому что благодаря ей у меня появилось больше времени на исследования.



#passionforscience

arium® mini. Единственная система с уникальной технологией хранения воды.

Воспользуйтесь преимуществами самой современной системы хранения воды для суточного потребления до 10 литров. Экономьте время благодаря отсутствию стадии очистки с использованием опасных реагентов. Подавайте в систему очищенную воду или подключите ее к крану, чтобы получить воду 1 типа.



Поделитесь вашей #passionforscience на сайте www.passionforscience.com/ru

EU Guide to Good Manufacturing Practice

for Medicinal Products for Human and Veterinary Use

G. Auterhoff, S. Throm

ISBN 978-3-87193-431-5

- 72,76 €
- 8th revised and enlarged edition 2016
- 148 x 210 mm, Soft Cover, 325 pages

This brochure contains the second official edition of the EU Guide to Good Manufacturing Practice (GMP), the corresponding Commission Directives for GMP for medicinal products and investigational medicinal products for human use and for veterinary medicinal products as well as a glossary.

Having been restructured in 2005 and further revised later on, the current EU GMP Guide comprises three parts: Part I Basic Requirements for Medicinal Products, Part II Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials, and Part III GMP Related Documents. The Annexes 1 to 19 cover additional requirements relevant to specific areas. The latest revisions concern the Chapters 2, 3, 5, 6 and 8 (in Part I), Part II and the Annexes 15 and 16.

This edition has been extended by the Commission Delegated Regulation (EU) No. 1252/2014 of 28 May 2014 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council with regard to principles and guidelines of good manufacturing practice for active substances for medicinal products for human use – applicable from 25 May 2015.

Target groups

- Pharmaceutical industry
- Cosmetic industry
- Suppliers
- Contract Research Organisations (CRO)
- Authorities
- Lawyers

Order

Tel. +49 (0)711-6672-1924 · Fax +49(0)711-6672-1974 · eMail svk@svk.de · Online shop, book extracts and table of contents

www.ecv.de

