

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

ОСНОВНЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

Выдержки из книги «Технология лекарств по GMP: инфузионные растворы»

5.3. Валидация «чистых зон» на фармацевтическом предприятии

Процесс валидации «чистых зон» в принципе аналогичен проведению валидации технологического оборудования. Также создаются протоколы DQ - квалификации дизайна и изготовления всех элементов «чистых зон» и систем кондиционирования, протоколы IQ - квалификации монтажа.

Протоколы квалификации функционирования и эксплуатации OQ/PQ оформляются после выполнения всех работ по монтажу чистых помещений, технологического оборудования, его обвязки и пусконаладочных работ. Основными измеряемыми параметрами при валидации «чистых зон» являются гарантированные перепады давлений между помещениями различного класса и чистоты и определенное, конкретное количество микроорганизмов в помещении, соответствующем заданному классу чистоты.

Для этих целей используют приборы - счетчики частиц и измерители скорости потока воздуха и избыточного давления. Одним из наиболее популярных и качественных приборов для такого типа измерений являются приборы фирмы «Lighthouse» производства США. На рисунке представлен внешний вид прибора Solair 3100 [79].

Принцип действия такого прибора заключается в следующем: тонкая струя воздуха прокачивается через луч лазера, причем диаметр струи подбирается таким образом, чтобы в луче находилось, как правило, не более одной частицы. Свет, рассеянный частицей, собирается оптической схемой и направляется на фотоприемное устройство. Световые импульсы преобразуются фотоприемником в электрические импульсы, число которых будет соответствовать концентрации частиц (объем воздуха, прошедшего через измерительный объем, известен), а их амплитуда будет пропорциональна размеру частиц.

Чувствительность счетчика аэрозолей определяется наименьшим размером частиц, которые он может детектировать (сосчитать). Современные счетчики частиц, используемые для измерений в чистых помещениях, обычно имеют чувствительность 0,1 мкм; 0,3 мкм или 0,5 мкм (всюду под



Счетчик частиц Solair 3100 фирмы «Lighthouse»

термином «размер» подразумевается диаметр частиц). Чем выше чувствительность счетчика частиц, тем более мелкие частицы он может обнаружить и, таким образом, сосчитать гораздо больше частиц. Это происходит потому, что в воздухе гораздо больше мелких частиц, чем крупных. Например, исходя из таблицы классов чистоты по стандарту ИСО, можно определить, что счетчик частиц с чувствительностью 0,1 мкм может обнаружить в 28 раз больше частиц размером более или равным 0,1 мкм, чем счетчик с чувствительностью 0,5 мкм может обнаружить частиц более или равных 0,5 мкм. Однако чем выше чувствительность прибора, тем выше и его цена. Кроме того, при выборе счетчика частиц следует в первую очередь принять во внимание специфические требования производства, размещенного в чистом помещении. Так, правила GMP для фармацевтических производств прямо указывают на то, что контролю подлежат концентрация частиц с размерами более 0,5 мкм и более 5 мкм. Скорость пробоотбора счетчика частиц - это скорость, с которой насос прибора прокачивает воздух через измерительный объем прибора.

Наиболее важными техническими характеристиками счетчиков аэрозолей являются чувствительность и объемная скорость потока воздуха через прибор (л/мин, фут/мин), так как обе эти характеристики влияют на эффективность и время проведения измерения. Чем выше скорость пробоотбора, тем больший объем пробы воздуха бу-

дет прокачан через прибор и, соответственно, большее количество частиц пройдет через его измерительный объем. Как следствие, за определенный период времени будет накоплено больше данных о запыленности воздуха. Но если частиц в воздухе слишком много, то будет велика вероятность того, что в луч лазера попадет не одна, а сразу две или даже более частиц. Это приведет к искажению результатов измерений, так как такое событие будет сосчитано счетчиком как одна частица.

Исторически сложилось, что скорость пробоотбора счетчиков частиц, используемых для проведения измерений в чистых помещениях, имеет значение 0,1 CFM (кубических футов в минуту) и 1,0 CFM, что составляет 2,8 и 28,3 литра в минуту соответственно. Это связано с тем, что в широко применявшейся ранее классификации чистых помещений по американскому федеральному стандарту 209D в основу было положено число частиц в одном кубическом футе.

С появлением в 2003 г. новой редакции GMP, значительно усилившей требования к контролю за содержанием частиц в воздухе чистых производственных помещений, стали выпускаться счетчики частиц со скоростью пробоотбора 2 CFM (56,6 л/мин) и 50 л/мин, а также значительно вырос уровень применения счетчиков со скоростью 1,0 CFM. Тем не менее, эти приборы, как и счетчики частиц с расходом в 1 CFM, относятся к классу портативных, так как имеют сравнительно небольшой вес и могут работать от аккумулятора.

Счетчики частиц со скоростью пробоотбора 0,1 CFM (2,8 л/мин) относятся к классу ручных приборов. Они отличаются компактностью (обычно их масса 1 кг и менее) и удобством использования, зачастую имеют датчик температуры/ относительной влажности, возможность передачи данных в компьютер и встроенную обработку результатов измерений по действующим стандартам. Ручные счетчики аэрозолей широко используются во всем мире для оперативного контроля запыленности воздуха в чистых помещениях, для измерений в зонах класса ИСО 4 и выше, проверки правильности

установки фильтров, поиска утечек. Ручные счетчики аэрозолей стали неотъемлемым рабочим инструментом инженеров по вентиляции и кондиционированию воздуха.

Но с помощью ручного счетчика нельзя провести аттестацию в помещениях классов ИСО 1-3, где требуется отбирать большие объемы воздуха. К примеру, прибор со скоростью пробоотбора 2,0 CFM или 50 л/мин может прокачать пробу воздуха 1 м³ (1000 л) за 18-20 мин, со скоростью 1,0 CFM - за 35,3 мин, а ручному счетчику частиц со скоростью пробоотбора 2,8 л/мин для этого потребуется 353 минуты. Именно поэтому в тех производствах, где руководствуются правилами GMP, новая редакция которых требует анализировать не менее 1 м³ воздуха, следует использовать счетчики частиц с расходом не менее 1 CFM.

КВАЛИФИКАЦИЯ ДИЗАЙНА DQ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

Все элементы конструкции чистых помещений должны соответствовать требованиям GMP, которые были изложены выше.

Сборка всех элементов должна проводиться в соответствии со стандартными операционными процедурами (SOPs).

Перечень основных документов, включаемых в протокол DQ, следующий:

- Документальное подтверждение соответствия фармацевтическому исполнению на все внутренние элементы «чистых» зон, паспорта, сертификаты на все металлические, резиновые, пластиковые, стеклянные элементы;
- Принципиальные схемы всех конструкций, схемы расположения измерительных датчиков, систем слежения, контроля доступа и т.д.

КВАЛИФИКАЦИЯ МОНТАЖА IQ

Квалификация монтажа должна включать в себя следующие операции:

- Проверка правильности монтажа всех элементов конструкции чистых зон, воздухопроводов, светильников, фильтровентиляционных модулей и т.д.;
- Проверка правильности соответствия «чистых помещений» классу чистоты;
- Проверка работы всех измерительных датчиков перепада давления, систем слежения, контроля доступа;
- Проверка комплектности документации.

КВАЛИФИКАЦИЯ ВВОДА В ЭКСПЛУАТАЦИЮ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ OQ/PQ

Контроль перепадов давления во всех помещениях чистых зон;

- Контроль герметичности всех помещений;

- Инструментальный контроль чистоты помещений с помощью аттестованных приборов;
- Контроль чистоты и перепадов давлений для всех чистых зон перед включением технологического оборудования и в отсутствие персонала;
- Контроль чистоты и перепадов давлений для всех чистых зон в рабочем состоянии, т.е. с работающим технологическим оборудованием и в присутствии персонала.

По результатам квалификаций (DQ, IQ, OQ/PQ) издается документ Final Report (FR) - общий рапорт по результатам валидации.

В таблице приведен пример результатов контроля чистоты основных помещений в цехе по производству ИР перед запуском технологического оборудования с помощью счетчика частиц «Solar 3100» (см. на с. 199). Полученные результаты свидетельствуют о высоком качестве монтажа оборудования и элементов чистых зон.

Настоящая работа посвящена вопросам, связанным с производством инфузионных растворов (ИР) в России и странах СНГ. Описаны технология аптечного изготовления ИР и технология их промышленного производства. Рассмотрены вопросы квалификации оборудования и валидации технологических процессов производства в соответствии с требованиями GMP. В работе представлены технологические решения по проектированию и строительству «чистых зон» для производства ИР. Работа предназначена студентам и аспирантам, обучающимся по специальности «Технология лекарств» и «Организация фармацевтического дела», а также руководителям фармацевтических предприятий, госпитальных аптек, инженерам и технологам.



Издательский Дом предлагает «Медицинский бизнес»

КНИГА
«ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ ПО GMP: ИНФУЗИОННЫЕ РАСТВОРЫ»
 Вы можете заказать эту книгу по безналичному расчету. Стоимость 800,00 руб. НДС не облагается.
 Получатель: ООО «Медицинский бизнес», ИНН 7722100656, КПП 772201001, Р/Сч. № 40702810500010000927.
 Банк получателя: Банк «Кредит-Москва» (ОАО) г. Москва БИК 044583501, Кор./Сч. № 30101810700000000501
 Контактные телефоны: (495) 673-37-03, 790-36-99. Тел/факс: 673-56-25
 E-mail: medbus@mail.ru www.medbusiness.ru