

Контроль качества: Как одному человеку сделать работу десяти?

■ Д. Н. Королев, к.х.н., по материалам ООО «Текан»

Лаборатория контроля качества в фарме, особенно после повсеместного введения стандартов GMP, точностью и упорядоченностью должна напоминать Алмазный фонд, – каждая операция выполняется согласно протоколу, и каждая операция документируется. Ключевое слово здесь – «должна».

В реальности, рост производства сам по себе физически определяет увеличение количества проб и выполняемых анализов, а расширение продуктовой линейки еще и увеличивает набор самих типов используемых процедур и методов. Новые методы требуют соответствующей подготовки сотрудников, и переход от титрования к, скажем, ВЭЖХ-МС не всегда очевиден, даже с точки зрения оборудования. Кроме того, все новое требует затрат, и начальство редко идет на них без очень очевидных (и иногда неоднократных) свидетельств необходимости этого. **Так что там с нашими алмазами?**

Руководство компаний нанимает новых людей, а если свидетельства необходимости были уж совсем красочными, то еще и закупает новый прибор по определению чего-то специального в чем-то специальном, а что в это время делают остальные? Общий вид лаборатории начинает напоминать организацию транспортного движения в Москве: половина дорог всегда мертво перегружена, а другая – полностью пустая. Увеличение количества сотрудников ведет к увеличению площадей, новые площади требуют но-

вого штата обслуживающего персонала и управленцев, и все мероприятие приобретает черты новой вселенной, или черной дыры, непрерывной головной боли руководства компании.



Роботизированные манипуляторы для планшетов (слева) и единичных объектов (справа)

Вопрос серьезный – есть ли возможность развивать фармацевтическое производство и при этом сосредоточиться собственно на нем, сделав контроль качества точным, компактным и мобильным в отношении новых задач?

Текан® не предлагает методов ужимания пространства или автоматического заказа расходных материалов самими приборами, просто предлагает выполнять процедуры автоматически, **т.е. без ручного труда.**

Общая идея проста. Согласно последовательности операций конкретной методики по принципу детского конструктора на единой платформе собирается комплекс модулей, каждый из которых выполняет свою функцию, а манипулирующие руки транспортируют объекты – пробы, реактивы, расходные материалы, и даже сменные наконечники для автодозаторов. Управляющая программа спрашивает оператора про все этапы последовательности и где находятся все необходимые материалы. После этого нажимается кнопка «ОК», и станция выполняет заданную последовательность пробоподготовки. Затем доставляет аналитическую форму в детектор, а управляющий компьютер обрабатывает результаты и формирует отчет, а затем отправляет его по электронной почте... Мы не знаем, чем занимается оператор, да это и не важно. И, – отчасти верно, станция на самом деле тестирует свои запасы и сигнализирует, если ей чего-либо не хватает для нормального выполнения всех назначенных заданий.



Дозирующее устройство для жидких проб и реагентов

А если серьезно, **станция не спит, не болеет и не бывает «не в духе».** При задании нескольких различных рабочих последовательностей оператор отмечает, сколько времени должна выполняться та или иная процедура, и возможны ли паузы в последовательности, – на основании этих параметров станция распределяет свое рабочее время с тем, чтобы вы-

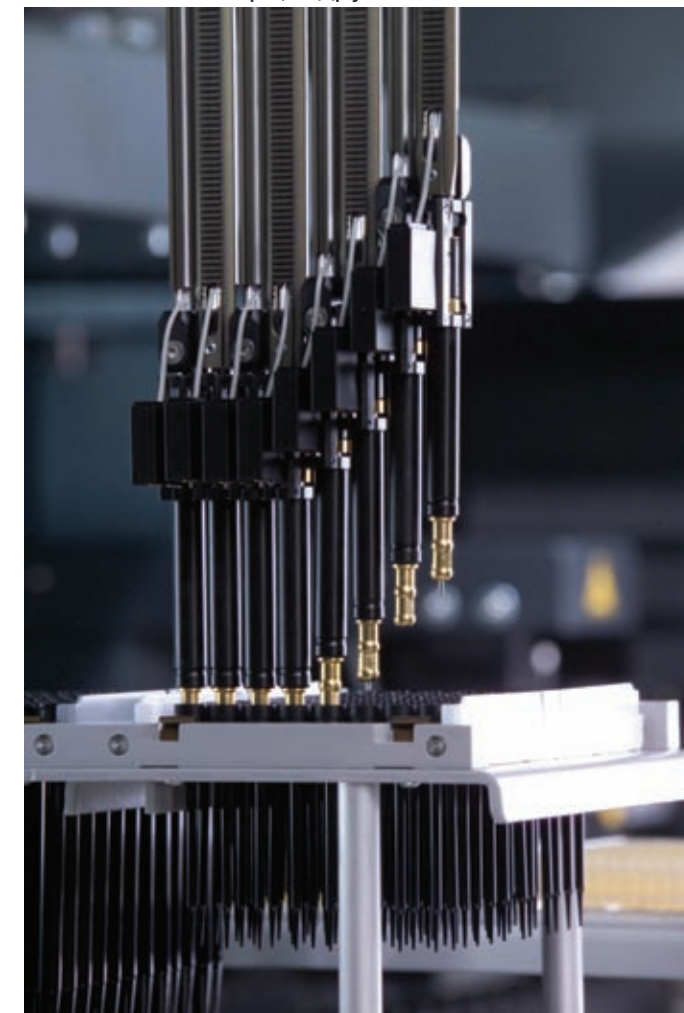


Манипулятор выполняет взвешивание

полнить все назначенные задачи, и таким образом минимизирует паузы между операциями. Если текущая конфигурация не удовлетворяет новому запросу, – скажем, хотелось бы, чтобы станция сама запечатывала образцы, маркировала их штрих-кодом и упаковывала для последующего хранения в холодильнике, – нужно просто добавить соответствующие модули.

Текан® предлагает широкий спектр систем на базе платформы Freedom EVO® для автоматизации процессов пробоподготовки и аналитического контроля, используемых в лабораториях контроля качества. Практически все рутинно выполняемые операции могут быть роботизированы:

- Распознавание проб по штрих-коду и распределение для последующих анализов
- Открывание и закрывание флаконов
- Взвешивание
- Точное дозирование жидких проб и реагентов в диапазоне от 1 µл до 5 мл
- Растворение при помощи ультразвука и вортекса
- Выдерживание, нагрев и перемешивание
- Фильтрование и центрифугирование
- Твердофазная и жидкостная экстракция
- Титрование с фотометрическим контролем
- Детектирование во встроенных спектрофотометрах/флуориметрах
- Интегрирование с инжекторами хроматографов Agilent® и Waters®, либо функция заполнения лотка автосемплера, и другое...



Замена наконечников дозатора

КАК ЭТО РАБОТАЕТ?

Чтобы почувствовать, как это работает, нужно задействовать воображение. Автоматическая станция для решения самой обычной задачи фармацевтического контроля качества – анализа таблетированных форм, - работает так:

Оператор: Назначает задачу и количество проб

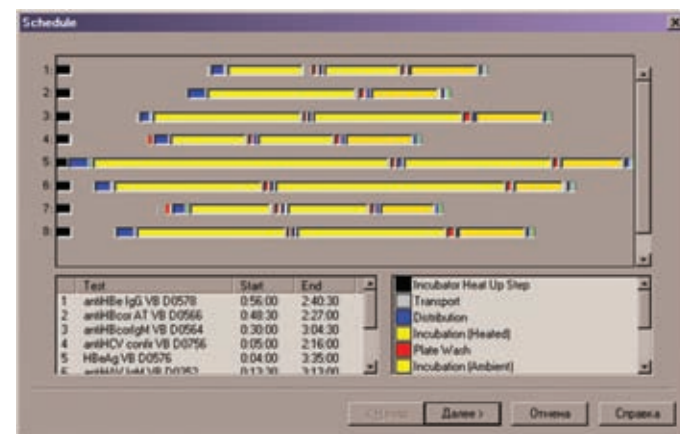
Станция: Извлекает из хранилища требуемое количество емкостей для растворения, взвешивает их и расставляет в штативе

Оператор: Помещает в емкости таблетки согласно схеме в управляющей программе

Станция: Взвешивает таблетки и дозирует в них растворитель. Затем емкость для растворения может доставляться в инкубатор, шейкер, на вортекс или в ультразвуковую баню. При альтернативной неаналитической задаче может готовиться раствор точной концентрации – для этого к веществу добавляется рассчитанное количество жидкости

Станция: Для отделения нерастворенного остатка станция помещает емкости в носитель для центрифуги, либо отбирает аликвоту раствора и переносит ее в модуль для фильтрования. В последнем случае может ополаскивать или менять наконечники дозатора

Станция: Распределяет чистый раствор по флаконам для последующего использования или хранения, или заполняет петлю инжектора ВЭЖХ. Также может расставлять флаконы в лоток для проб хроматографа или другой штатив.



Диалоговое окно назначения задач станции. Черным цветом обозначается подготовка инкубатора (нагрев), синим - дозирование жидкости, желтым - инкубация, красным - промывка, и т.д. Видно, что станция начинает работу с самой длительной задачи, и далее распределяет процедуры так, чтобы процедуры не пересекались, но при этом вся последовательность выполнялась как можно быстрее. Внизу слева указывается точное время окончания каждой задачи

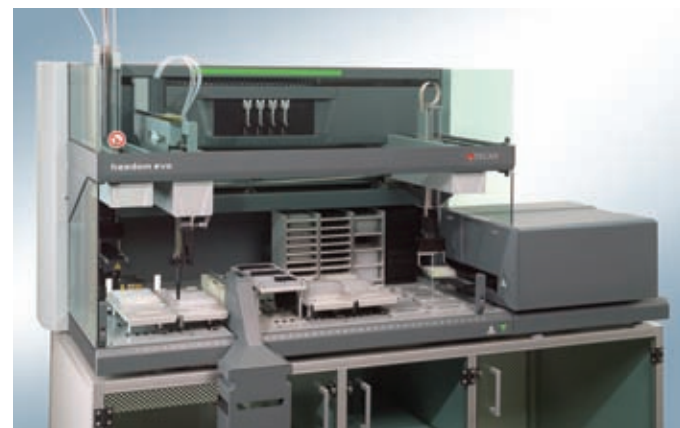
Вторым примером я хотел бы рассказать про станцию пробоподготовки для аминокислотного анализа. Вся затея в целом является пробой мастерства экстра класса для любого аналитика: аминокислоты всегда находятся в связанном виде, поэтому всегда требуется сложная пробоподготовка. Что не упрощает проблему, сами по себе аминокислоты плохо детектируются, поэтому для перевода их в аналитические формы требуется еще и стадия дериватизации. Все этапы сложны и подвержены влиянию многих факторов – в результате, при высокой точности регистрации самого сигнала, погрешность измерения может достигать 30-50 %...

Текан® предложил решение для автоматизации приготовления аналитической формы для аминокислотного анализа по методу компании Waters Acquity UPLC AAA™. Я не буду описывать всю последовательность, скажу лишь, что станция выполняет все операции, вплоть до закрывания флаконов и расстановки их в лоток проб хроматографа. А эффект автоматизации выражается в практически двукратном уменьшении дисперсии результата:

Аминокислота	Относительное стандартное отклонение, %		Аминокислота	Относительное стандартное отклонение, %	
	Ручная работа	Автоматическая станция		Ручная работа	Автоматическая станция
His	3.31	1.70	Ser	3.39	1.67
Arg	3.12	1.64	Ala	3.43	1.69
Gly	3.21	1.67	Pro	3.43	1.70
Asp	3.30	1.76	Cys	2.96	2.00
Glu	3.39	1.74	Lys	3.27	1.63
Thr	3.50	1.63	Tyr	3.31	1.64
Met	3.37	1.57	Leu	3.47	1.59
Val	3.42	1.60	Phe	3.30	1.56



Сканирование штрих-кодов



Фрагмент станции (слева направо: сканнер штрих-кода (в глубине), штативы для планшетов, рука для работы с жидкостями дозирует реагент в планшет, емкости с реагентами и блок замены наконечников, блок шейкеров, блоки хранения расходных материалов и проб (в глубине), рука манипулятора доставляет планшет в спектрофотометр)

Автоматизация методик позволяет добиться нового качественного уровня организации лабораторной работы:

- Повысить надежность результатов (Количество ошибок сокращается более чем на 20%).
- Усовершенствовать контроль качества (Точное следование протоколу).
- Устранить «человеческий фактор».
- Повысить производительность, сократить время выполнения процедур.
- Высвободить персонал для других задач.
- Повысить безопасность труда из-за уменьшения физического контакта с химическими и биологическими активными материалами.

Автоматизация меняет идеологию и общий подход к экспериментальным задачам и в исследовательской фармакологии. Поскольку станция легко программируется, она может не только обрабатывать большое количество проб по единственной методике, но также выполнять сложные последовательности операций при индивидуальном задании даже для индивидуальных пробирок и флаконов. При этом реализуются все ранее перечисленные преимущества автоматизации работы. Задание индивидуальных условий каждой последовательности предоставляет удобный инструмент для поиска оптимальных условий, определения границ применимости, обзор мешающего влияния компонентов пробы и т.д.

Станция предлагает совершенно уникальный инструмент для автоматизации скрининговых задач по поиску и оптимизации веществ-лидеров при разработке новых лекарств, а также АДМЕ/Токс испытаний. К настоящему времени существуют надежные отработанные решения для тестирования различных типов клеточного ответа, таких как токсичность, апоптоз, миграция клеток и т.п., влияние на сигнальную функцию различных рецепторов, моделирование метаболизма в печени и идентификация цитохромов, пассивный мембранный транспорт и многое, многое другое. Автоматическая станция Cellerity® является законченным инструментом для работы с клеточными линиями для продуцирования белков и в качестве тест-систем, позволяющая высевать культуры, контролировать их рост, подсчитывать, собирать, менять среды, т.е. выполнять все операции рутинной работы с ними.



Cellerity® - автоматическая станция для работы с клетками

В заключение статьи мне хотелось бы адресовать несколько слов уже не техническим специалистам, но управляющему звену фармацевтического бизнеса, людям, которые не ставят своей целью ориентирование в деталях аналитических процедур, но занимаются оптимизацией издержек и производительностью труда.

Как я сказал в преамбуле, экстенсивный подход к решению новых задач контроля качества приводит к разрастанию приборного парка и штата, сначала технических специалистов, а затем и управляющего и обслуживающего персонала. Как любая большая система из людей, контроль качества приобретает внутренний такт и устойчивую способность сопротивляться попыткам регулирования извне. Вы всегда обнаруживаете кипучую деятельность, при этом никто не может сказать, когда тот или иной результат будет доступен.

Автоматизация позволяет существенно упростить общий алгоритм работы, поскольку вся работа и все ответы сфокусированы в одном месте. Это тот самый случай, когда одно универсальное относительно дорогое решение оказывается кратно дешевле, чем много частных и дешевых.



ООО «Текан»
Тел/факс: (495) 380-3664, (499) 144-7694
www.tecan.ru, tecan@tecan.ru
121108, Москва, ул. И.Франко, 4-15