

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ в фармацевтическом производстве – ПОТОЧНЫЙ ГРАНУЛОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

- **О.В. Лигай**, технический специалист, ООО «КД Системы и Оборудование»
- **А.О. Смирнов**, менеджер по маркетингу, ООО «КД Системы и Оборудование»
- **Е.О. Дуплякин**, process specialist – Eastern Europe, Malvern Instruments Ltd

Специфика фармацевтических производств состоит в высокой стоимости ингредиентов и конечной продукции при сравнительно малых объемах производства. Многие технологические процессы фармацевтических производств включают обработку частиц (измельчение, грануляция и т.п.), что говорит о необходимости оперативного анализа гранулометрического состава. Исторически внедрение аналитического оборудования в производство (так называемый «Process» – анализ в потоке) замедлялось в связи с высокими требованиями при ратификации (валидации) новых технологий.

Инициатива FDA по внедрению процессных аналитических технологий (Process Analytical Technologies – PAT) была направлена на максимально эффективное использование производителями технологий контроля (в потоке – «онлайн»/online и «у линии» – at-line) для повышения эффективности производств, качества и стабильности характеристик продукции, а также снижения рисков.

Обширные знания и опыт специалистов компании **Malvern** привели к разработке аналитических решений специально адаптированных для фармацевтической области, соответствующих требованиям жестких отраслевых нормативов и внутренним регламентам различных производителей. На сегодняшний день технология **Insitac** – основного прибора серии «Process» компании Malvern, нашла широкое применение на десятках предприятий и положительно зарекомендовала себя на рынке. Это свидетельствует о её промышленной оправданности, надежности и эффективности.

Почему размер частиц является одним из ключевых показателей:

- Более 70% фармацевтических препаратов употребляются в виде твердой лекарственной формы. В зависимости от размера частиц изменяются как свойства активных компонентов, так и свойства наполнителя.
- Технологически проще получить недостаточно измельченный продукт с большей полидисперсностью, однако, при этом ухудшаются такие показатели, как растворимость, адсорбция и биодоступность.
- Аналитический контроль, в большинстве случаев, проводится в лабораторных условиях, т.е. в автономном режиме (вне линии, офлайн), что сопровождается значительной дискретностью в получении результатов и, как следствие, порой несвоевременностью и ненадежностью принимаемых корректирующих решений.
- Высокие требования чистоты и токсичность конечного продукта привели к строгим мерам предосторожности во время пробоотбора.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА

При стабильном непрерывном производстве, процессы должны протекать в максимальной близости к заданным технологическим требованиям. Если эта цель будет достигнута, то качество продукта будет оптимально, а издержки сокращены. Отбор пробы для автономного лабораторного контроля может проводиться каждый час, сама процедура анализа пробы занимает около 30 минут. Это означает, что производственные параметры корректируются согласно данным, полученным от ежечасного анализа, а сами данные характеризуют процессы, происходившие 30 минут назад. Поэтому любое отклонение от заданных требований устраняется с задержкой. Таким образом, результат и последствия корректирующих действий проявляются через значительное время.

Онлайн анализ (в режиме реального времени), напротив, отличается высокой скоростью измерения, которая может достигать четырех измерений в секунду. Благодаря этому, оператор или система управления производством мгновенно детектирует отклонения

от заданных требований и немедленно вносит коррективы в технологический процесс. Регулирование производственного процесса проводится с минимальными задержками и усилиями, особенно в случае использования автоматического контроля, при котором пропускная способность линии и эффективность технологического процесса максимальны.

ОБНАРУЖЕНИЕ СБОЯ В ПРОИЗВОДСТВЕННОМ ПРОЦЕССЕ

Приостановка подачи (линии питания), появление механической неисправности, перебои в электроснабжении – как быстро это можно обнаружить? С помощью систем гранулометрического анализа в реальном времени, сбой в производственном процессе определяется практически мгновенно. На рис. 1 представлен скриншот экрана оператора в период сбоя на линии подачи материала. Измерения проводили на приборе **Insitac** – лазерном дифракционном анализаторе размера частиц.

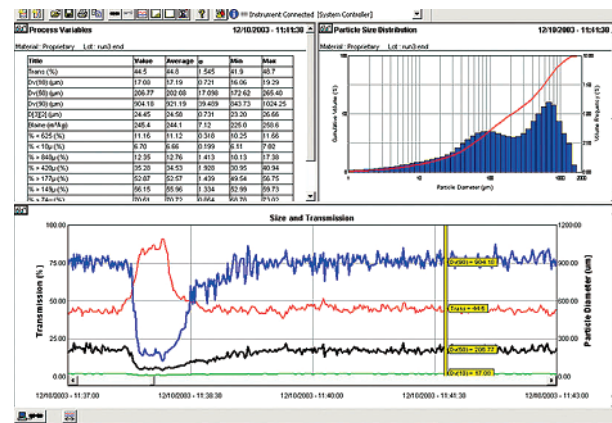
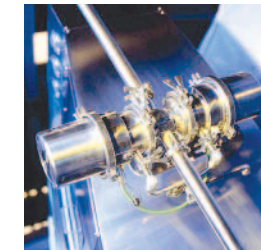


Рис. 1. Сбой на линии подачи материала в компактор

Сигнал ослабления интенсивности света при прохождении через образец – основа для анализа, и отслеживается по изменению показателя светопропускания (transmission). Чем выше значение светопропускания, тем больше света проходит через образец. Пик на графике зависимости светопропускания от времени говорит об изменении концентрации материала – уменьшении интенсивности подачи. Это наблюдение подтверждается результатами, указывающими на уменьшение размера частиц. Так как поток материала через компактор уменьшился, уменьшилась и эффективность компактирования, т.е. больше частиц не прошло обработку. Способность оперативно обнаружить подобные проблемы позволяет быстро реагировать, корректируя технологические режимы и тем самым не допускать выбраковки целой партии или другого значимого объема продукции.

ПЕРЕХОДНОЙ РЕЖИМ

Даже в случаях непрерывной работы оборудования, бывает необходим оперативный переход с производства одного продукта на другой. При этом во время запуска, остановки и перехода на производство нового продукта, возникают сложности в отладке производственного процесса. В таких случаях выход на требуемый режим технологического процесса за минимальное время является главной целью. Получение данных в режиме реального времени повышает эффективность управления и сокращает временные затраты. Например, запуск линии помола на фармацевтическом заводе: с системой офлайн анализа составит более 50 минут, с онлайн – всего около 7 минут.



Интеграция в линию, in-line установка

ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО ЗНАЧЕНИЯ

В случаях, когда производственный процесс уже вышел на стационарный режим, получение данных о гранулометрии потока или объема технологического процесса необходимо для сохранения эффективности процесса при достижении целевого значения. В качестве примера можно рассмотреть процесс грануляции: как только в ходе укрупнения частиц достигается требуемый размер, грануляция останавливается. На рис. 2 изображен мониторинг процесса грануляции. С этими данными легко оценить темп роста и время, необходимое для получения партии препарата. В случае использования системы автономного офлайн контроля гранулометрического состава, процессы пробоотбора и измерения достаточно трудоёмки, что приводит к менее точному определению времени достижения целевого параметра – конечной точки грануляции.

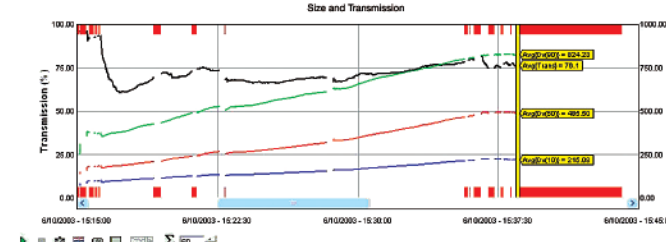


Рис. 2. Мониторинг грануляции, определение конечного момента грануляции



Комплекс для гранулометрического анализа суспензий/эмульсий, Insitac LPS Pharma

Информация о гранулометрическом составе, получаемая в режиме реального времени после установки системы **Insitac**, используется для мониторинга и контроля эффективности процессов обработки частиц, таких как распылительная сушка, атомизация, грануляция, помол и большинство процессов измельчения. Процессный анализ, так называемая технология лазерной онлайн гранулометрии, позволяет отслеживать эффекты различных изменений, таким образом, качественно изменяя способ контроля и уровень понимания технологического процесса. Кроме того, анализ в режиме ре-

ального времени является базой для полной автоматизации контроля технологических процессов, тем самым, упрощает их оптимизацию и избавляет от ручного вмешательства в производство. Среди основных преимуществ установок **поточных лазерных гранулометров Insitac можно отметить:**

- Сокращение длительности производственного цикла и времени вывода новых продуктов на рынок
- Обеспечение базы для мониторинга и контроля технологических процессов в реальном времени
- Повышение качества и стабильности характеристик продукции за счёт поточного контроля всей партии
- Упрощение и повышение эффективности работы в переходном режиме, процедур остановки и запуска оборудования
- снижение рисков, связанных с вмешательством оператора за счёт поточного автоматизированного анализа и пробоотбора



Встречно-струйная мельница с псевдоожженным слоем (AFG), on-line установка

Выпускаемая компанией **Malvern Instruments** линейка интегрируемых промышленных анализаторов размеров частиц, адаптированных для использования в жестко регламентированной среде фармацевтических производств, позволяет проводить гранулометрический анализ сухих, суспендированных и эмульсионных технологических потоков и объемов в режиме реального времени с использованием различных интерфейсов (Таблица).

| Тип технологического потока | Диапазон размера частиц | Анализатор (датчик) | Интерфейс |
|-----------------------------|-------------------------|---------------------|---|
| Сухие порошки | 0.1 – 2500 мкм | Insitac | Пробоотборник эдуктор – байпасное подключение; непосредственный контроль всей партии – монтаж анализатора в линию |
| Суспензии/эмульсии | 0.1 – 2500 мкм | Insitac | Система многостадийного автоматического разбавления |
| Сухие порошки/грануляция | 50 – 6000 мкм | Parsum | Интегрируемый в линию зонд |

На сегодняшний день установленные более чем на пятидесяти фармацевтических предприятиях **поточные лазерные гранулометры компании Malvern** способствуют оптимизации контроля работы технологических линий, гарантируют высокое качество продукции и конкурентные преимущества современных производств.



ООО «КД Системы и Оборудование»
Официальный торгово – технический представитель **Malvern Instruments Ltd** в России

Центральный офис и демонстрационно-методический центр:
Россия · Санкт-Петербург · ул. Вербная, д. 27 А
Телефон/факс: +7 (812) 319-55-71/72
Телефон в Москве: +7 (495) 640-55-71
E-mail: sales@kdsi.ru
Web-сайт: www.malvern.ru