

**И Д П****Измеритель Динамических Параметров****■ Микель Галан (Miquel Galan),**

руководитель научно-исследовательскими, опытно-внедренческими работами и инновациями компании **Telstar**

**ВВЕДЕНИЕ**

Лиофилизация (сушка сублимацией) – широко известная технология сушки, она хорошо подходит для лекарственных средств в основном по причине использования в процессе очень низких температур, что делает ее почти единственно доступной альтернативой долгосрочной стабилизации чувствительной к нагреву продукции.

Во время процесса сушки сублимацией изначальный жидкий раствор сначала замораживается, а затем вода (как самый распространенный растворитель) отделяется при помощи низкого парциального давления в сушильной камере, при котором лед превращается в пар, оставляя пористую сухую массу определенного объема, равную количеству вещества в изначальном растворе. После правильно осуществленного цикла продукция остается стабильной в течение длительного времени и перед употреблением может быть восстановлена при помощи очень быстрой регидратации.

Недостатками этого чрезвычайно чувствительно-го процесса являются значительное потребление энергии и значительная длительность цикла обработки, т.к. процесс происходит при очень низкой температуре и очень низком давлении. Возможность осуществления данного процесса в стерильных условиях делает его особенно привлекательным для фармацевтической промышленности.

**СЛОЖНОСТИ ПРОЦЕССА**

Фаза сублимации (первичная сушка) является самой опасной стадией процесса. Чтобы избежать потери веществом своей структуры, что в свою очередь привело бы к потере активности и трудности восстановления, первичная сушка должна осуществляться при температуре сублимации ниже определенного для данного вещества предела – температуры коллапса. Однако с другой стороны, для того чтобы минимизировать продолжительность процесса, температура должна поддерживаться на максимально высоком уровне.

Существующая технология не позволяет получить прямое измерение интересующих параметров (температуры поверхности контактного взаимодействия и массового расхода при сублимации) без динами-



ческого влияния на процесс или без нарушения стерильных условий, необходимых для некоторой продукции. Пример обычно используемого, но инвазивного контрольного прибора - введение тонкой термомпары или намного более громоздкого РТД внутрь пробирки. Этот метод изменяет элементарные феномены нуклеации и роста кристаллов льда, а также передачи тепла продукции. Как следствие, динамика высушивания быстрее в контролируемой пробирке, и результаты не являются репрезентативными для всей системы в целом; однако этот метод широко применим для мониторинга первичной сушки и обнаружения точки завершения стадии первичной сушки.

Также невозможно разместить термощуп таким образом, чтобы он измерял температуру льда до его полного исчезновения, то есть, всем известно, что "термощупы говорят правду только во время замораживания, в ранней фазе первичной сушки, а значит им можно доверять только во время вторичной сушки", но выходит, что именно тогда, когда продукция подвергается максимальному риску, информация о ней может быть совершенно лишена смысла. Наконец, что не менее важно, введение самого зонда ставит под угрозу стерильность продукции, а также невозможно применять их интегрировано с автоматической загрузкой и разгрузкой.

Существует несколько датчиков, считающихся полезными для мониторинга первичной сушки.



Фактически же действие большинства из них основано только на измерении парциального давления растворителя (воды), и их реальная полезность ограничена обнаружением окончания первичной сушки, что не может дать информации относительно динамики процесса.

### КЧД (КАЧЕСТВО ЧЕРЕЗ ДИЗАЙН): ИЗМЕНЕНИЕ МЕНТАЛЬНОСТИ

В сентябре 2004 года FDA (Федеральное Управление по Лекарственным Средствам США) выпустило свое Руководство для отрасли «ПАТ – система инновационной разработки, производства и обеспечения качества лекарственных средств». Данное руководство было необходимо для описания таких основ регулирования (Процессно-Аналитическая Технология, ПАТ), которые поощряли бы добровольное развитие и применение инновационной разработки, производства и обеспечения качества лекарственных средств.

Цитирую Федеральное Управление по Лекарственным Средствам: «Агентство считает ПАТ системой проектирования, анализа и контроля производственного процесса при помощи регулярных измерений (т.е., измерений во время осуществления процесса) критических для качества и работы показателей значений для сырья, перерабатываемых материалов, процессов – все это с целью гарантированного обеспечения качества конечного продукта.

Важно отметить, что термин «аналитический» в ПАТ рассматривается широко и включает химический, физический, микробиологический, математический анализы, а также проводимый интегрировано анализ рисков. Целью ПАТ является более глубокое понимание и эффективный контроль над производственным процессом, совместимом с текущей системой обеспечения качества лекарственных средств: качество не может быть проверено в продукции; оно должно быть встроено или должно обеспечиваться на этапе проектирования».

Это руководство можно воспринимать как спусковой механизм, запускающий в регламентированных отраслях фармацевтической промышленности новые технологии, которые могут контролировать реальные параметры интересующего процесса, что, в свою очередь, позволит производить лучшую продукцию, увеличивать ее качество, максимизировать производительность и снижать отклонения.

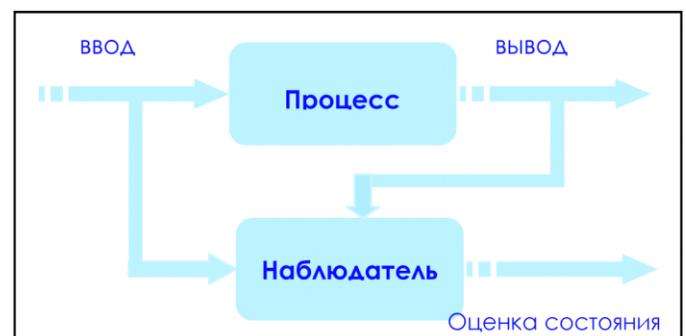
### ФАКТИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИКЛА

Целый ряд последовательных действий, определяющих температуру полки, давление в камере и время, является набором независимых параметров, которые в наше время определяют цикл лиофилизации, и весьма часто приходится читать о том, что «когда эти параметры неизменны, температура продукции также становится неизменной». Основной проблемой является невозможность предугадать температуру продукции, т.к. существуют два главных «сопротивления» в кинетике процесса высушивания: устойчивость теплопередачи и устойчивость массоотдачи в уже сухой фазе. Теплопередача значительно зависит от различных барьеров между продукцией и жидким хладагентом, циркулирующим внутри полки. Важную роль в теплоотдаче играет давление. Массоотдача зависит в основном от структуры сухого кека, таким образом, нуклеация, кристалличность продукции и т.д. являются ключевыми управляющими факторами.

В дополнение эти сопротивления не являются постоянными в течение первичной сушки, что является ограничивающим процесс фактором, когда необходимо установить оптимальные параметры процесса.

### ИДП (ИЗМЕРИТЕЛЬ ДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ): АЛЬТЕРНАТИВА

Неинвазивная методика текущего контроля предложена в качестве заслуживающей внимания альтернативы ранее упомянутым датчикам. При решении многих технических задач существует потребность в оценке количеств, которые либо очень сложно, либо невозможно измерить. Наблюдатель объединяет априорные знания физической системы (математической модели) с экспериментальными данными (измерениями в режиме реального времени) для получения текущей оценки желаемых количеств.



#2 Achieved Tolerance 1.00715773707798E-07	#1 Interface temperature at t=0s (K) 230.215259572363
#4 Number of Iteration 3	#2 Effective diffusivity (m <sup>2</sup> /s) 0.00279210067336
#6 Elapsed Time (s) 1.26953125	#3 Heat transfer coefficient (W/m <sup>2</sup> K) 19.3246478538202
#7 Warning/Error Code 0	#4 Ice thickness (m) 0.07060079937723
#8 Warning/Error Type 0	#5 Equivalent Vial Number 609
#11 Number of iterations of optimization loop 8	#6 Remaining 1 Drying Time (min) 1442.76887772604
#12 Number of function evaluations of optimization loop 21	#7 Mass flow (kg/s) 6.62372019849687E-06
#13 Number of Jacobian evaluations of optimization loop 8	No warnings
#14 Determination coefficient .993625531444453	

В данном случае наблюдатель является механистической моделью, описывающей теплоотдачу и массоотдачу как во время фазы замораживания, так и в уже сухой стадии продукции, подвергающейся лиофилизации.

Данные уравнения – промежуточное состояние, таким образом, они действительны, даже если процесс не находится в динамическом равновесии.

Однако параметры этих уравнений неизвестны, т.к. они зависят от свойств продукции и специфических условий, при которых осуществляется процесс.

Для преодоления этого применяется малое возмущение в процессе и замеряется реакция на это возмущение. Для «воспроизводства» реакции системы решается система уравнений.

**Найденные параметры являются искомыми количествами:** температура поверхности контактного взаимодействия при сублимации, коэффициент массоотдачи, коэффициент теплообмена и массовый расход при сублимации.

Эти параметры можно считать довольно надежными показателями процесса в данный момент времени, однако нет никакой гарантии их точности после определенного периода времени. По этой причине данный процесс повторяется с постоянной периодичностью в течение всей фазы первичной сушки.

### ИДП: ПРЕИМУЩЕСТВА

**Такая система позволяет контролировать** любой производственный цикл. **Ее основные преимущества:**

- Детальное отслеживание всего процесса первичной сушки позволяет осуществлять дальнейшие усовершенствования и максимизировать производительность без ущерба качеству продукции.
- ИДП также предоставляет информацию о завершении первичной сушки.
- Модель работоспособна для лиофилизации продукции как россыпью, так и во флаконах.
- Очень простое определение пространства проектных параметров цикла, связь с продукцией, ее тарой и производительностью лиофилизатора.

● ИДП позволяет получить характеристики установки, таким образом, перенос опытной разработки на промышленную линию или переход на другой лиофилизатор осуществляются довольно просто, облегчая создание документации для полной поддержки процесса перехода.

● Намного более четкое понимание процесса имеет обратную зависимость с риском производства продукции низкого качества. Можно ожидать значительного уменьшения проверок и снижения ограничений со стороны регулятивных органов.

### ТРЕБОВАНИЯ К УСТАНОВКЕ

Все лиофилизаторы производства компании Telstar уже готовы к установке ИДП в качестве опции. Программное обеспечение LyoSuite предлагает прекрасный интерфейс для редактирования параметров и регистрации переменных:

- Температура поверхности контактного взаимодействия при сублимации
- Расход массы при сублимации
- Коэффициент массоотдачи
- Коэффициент теплообмена
- Сообщение о завершении первичной сушки

Вы можете получить консультацию по вопросу установки данного инструмента на существующий лиофилизатор.

Контактная информация для получения более подробной информации:



**Компания Telstar**  
**Телефон: +34 93 736 16 00**  
**Интернет: [www.telstar.eu](http://www.telstar.eu)**  
**Электронная почта: [marketing@telstar.eu](mailto:marketing@telstar.eu)**



**Московское представительство:**  
**Москва 103001, Мамоновский пер. 4, оф. 2**  
**Тел. (495) 694-12-22, 694-12-59, 935-85-44**  
**Факс: (495) 694-42-51**  
**E-mail: [info@iesi.ru](mailto:info@iesi.ru), [gurski@iesi.ru](mailto:gurski@iesi.ru)**