

Анализ рисков и меры по загрузке и разгрузке стерильных лиофилизированных АФИ

Контроль рисков при производстве стерильных лиофилизированных активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) всегда был предметом внимания специалистов по асептическому производству лекарственных препаратов. Важной темой является использование опыта производства стерильных лиофилизированных препаратов для обеспечения автоматизации и изоляции при выпуске стерильных лиофилизированных АФИ, а также снижения риска загрязнения стерильных АФИ от процесса и оборудования.

I. Анализ риска загрузки

1. Стерилизованный и отфильтрованный жидкий продукт подается в поддон из нержавеющей стали, имеющий большую открытую площадь и длительное время экспозиции, вследствие чего существует очень высокий риск его загрязнения микроорганизмами и нерастворимыми частицами.
2. Процесс асептической передачи после стерилизации лотков из нержавеющей стали.
3. Передача лотков из нержавеющей стали и загрузка в лиофилизатор.
4. Как показано на рис. 1, процессы асептической передачи лотка после стерилизации, загрузки продукта в лоток и загрузки в лиофилизатор.



Рис. 1. Процесс асептической загрузки стерильного лиофилируемого продукта

лиофилизатор требуют вмешательства оператора и выполнения ручных операций. Хотя передовые фармацевтические компании-производители в нашей стране и за рубежом разработали различные формы автоматической и изолированной загрузки и выгрузки лотков в / из лиофилизатора, ручные операции и вмешательства невозможно полностью исключить, поэтому риски сохраняются.

5. Вследствие использования большого количества лотков из нержавеющей стали во время процесса лиофилизации между лотком и полкой лиофилизатора происходит трение, что приводит к риску загрязнения нерастворимыми частицами. В процессе лиофилизации такие этапы, как вакуумирование и выгрузка продукта после лиофилизации, могут привести к попаданию частиц в продукт, что сопряжено с опасностью для жизни и здоровья пациента.

II. Анализ риска выгрузки продукта

1. Процесс выгрузки лотков из нержавеющей стали из лиофилизатора.
2. Процесс выгрузки материалов из лотков из нержавеющей стали.
3. Процесс передачи лотков из нержавеющей стали из зоны класса В в зону класса С или D.



Рис. 2. Выгрузка стерильного лиофилизированного продукта

4. Как показано на рис. 2, выгрузка лотков из лиофилизатора, передача материала на лотках и передача пустых лотков требуют вмешательства оператора и выполнения ручных операций.
5. Выгрузка большого количества лотков из лиофилизатора, выгрузка продукта из лотков после их выгрузки из лиофилизатора, передача пустых лотков на очистку и асептическая передача после очистки и стерилизации, в процессе которых существует высокий риск распыления лиофилизированного порошка, требуют впоследствии выполнения большого объема работ по очистке и устранению риска перекрестного загрязнения. Такой процесс производства не может быть применен к некоторым высокоактивным препаратам.

III. Контрмеры для контроля риска стерильных лиофилизированных АФИ

1. Ограничения метода лиофильной сушки в лотках из нержавеющей стали:
 - Большое количество и масса лотков из нержавеющей стали, трудность процесса перемещения лотков и большая рабочая нагрузка.
 - Лотки из нержавеющей стали используют в качестве вспомогательных контейнеров, и их следует заменять после определенного периода, что приводит к увеличению затрат.
 - Лотки из нержавеющей стали легко деформируются в результате теплового расширения и сжатия во время лиофилизации и стерилизации и т.д. Деформация препятствует передаче тепла, что приводит к увеличению времени лиофилизации и даже к неудовлетворительному качеству сушки части материалов.

Трение между лотками из нержавеющей стали и полками во время загрузки и выгрузки обуславливает образование металлических частиц и в результате – загрязнение продукта нерастворимыми частицами.

- Использование лотков из нержавеющей стали является основной причиной повышенного риска. Если во время производства стерильных лиофилизированных АФИ не использовать лотки из нержавеющей стали, напрямую лиофилировать жидкий продукт без лотков и выгружать лиофилизат после сушки, то риски в течение всего процесса асептического производства могут быть значительно снижены.
 - Дальнейшее исследование показывает, что применение автоматизации и изоляции при загрузке продукта и выгрузке лиофилизата будет большим достижением для концепции контроля рисков при производстве асептического лиофильного продукта.
- 2.** Возможность замены лотков из нержавеющей стали
- Как загружать жидкий продукт на полки после стерилизации и фильтрации для лиофилизации?
 - Как добиться асептической выгрузки лиофилизата из лотков после лиофильной сушки?
 - Как реализовать CIP / SIP для системы передачи материалов?
 - Загрузка: чтобы обеспечить сушку «без лотков», необходимо выполнить две функции одновременно: загрузку жидкого продукта и теплообмен. Следует спроектировать новую структуру полок с помощью новой концепции конструкции (рис.3).

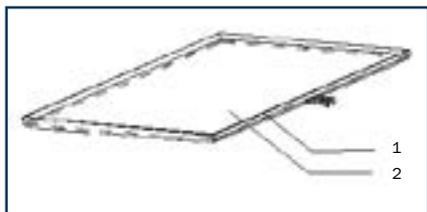


Рис. 3. Принципиальная схема полок-лотков для лиофилизации: 1. Ребро, 2. Полка

- Выгрузка: проблема выгрузки лиофилизата после завершения процесса сушки является относительно простой. Можно подсоединить всасывающий пистолет для непосредственного всасывания лиофилизата на полках, чтобы обеспечить закрытую передачу материалов под вакуумом (рис. 4).

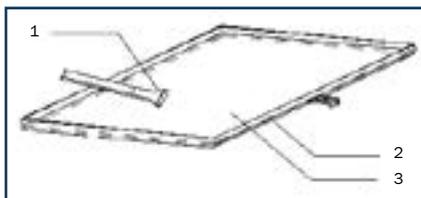


Рис. 4. Принципиальная схема метода лиофильной сушки без лотков: 1. Всасывающий пистолет для готового продукта, 2. Ребро, 3. Полка

- CIP / SIP: полка-лоток обеспечивает полный контакт жидкого продукта с полкой благодаря чему реализуется высокий эффект теплопередачи. Это позволяет эффективно сократить цикл лиофилизации продукта и способствует вакуумному всасыванию всасывающим пистолетом (рис. 5).

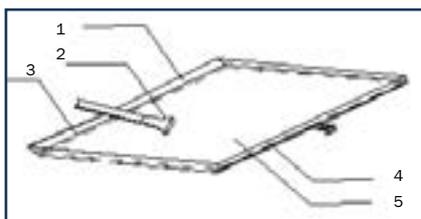


Рис. 5. Принципиальная схема полки в методе лиофилизации без лотков: 1. Наклонное ребро, 2. Всасывающий пистолет для продукта, 3. Передний порт полки, 4. Прямоугольное ребро, 5. Полка

- Метод лиофильной сушки с использованием лотков из нержавеющей стали может быть полностью заменен специальными полками-лотками. Мы разрабатываем специальное оборудование для лиофилизации стерильных АФИ и автоматической системы загрузки и выгрузки.

IV. Автоматическая загрузка и выгрузка продукта при лиофильной сушке без лотков

1. Полка представляет собой большой лоток, поэтому не требуется площадь для временного хранения, очистки, стерилизации и передачи лотков.
2. Закрытая автоматическая загрузка.

После стерилизации и фильтрации жидкий продукт передается в стерильную емкость для хранения, которая соединена с портом загрузки лиофилизатора через трубопровод, после чего жидкость непосредственно наливается на полки с помощью сжатого воздуха или сжатого азота. Каждая полка соответствует одному отверстию подачи и одному клапану управления подачей, а подачу контролирует массовый расходомер. Каждый лиофилизатор оснащен массовым расходомером для подачи на полки. Объем жидкости, наливаемой на полки, задается заранее, массовый расходомер измеряет объем, накапливает объем жидкости, проходящей через него, и преобразует значение в сигнал на ПЛК. Подающим клапаном управляет ПЛК, вследствие чего осуществляется автоматическая загрузка. В течение всего процесса нет необходимости открывать дверь лиофилизатора, благодаря чему обеспечивается закрытая загрузка (рис. 6).

Система загрузки может быть интегрирована с лиофилизатором для обеспечения процессов встроенной мойки / стерилизации (CIP / SIP), или также может быть обеспечена отдельная мойка / стерилизация узлов для снижения риска остатков при очистке и стерилизации загружающего трубопровода. Загружающий трубопровод и массовый расходомер можно очищать и стерилизовать на месте, а места соединения с трубопроводом загрузки продукта требуют повторной очистки и стерилизации.

3. Вакуумная автоматическая выгрузка продукта.

Для выгрузки используются вакуумное всасывание, один конус и распылитель. Манипулятор соединен с санитарным шлангом. После завершения процесса лиофилизации автоматически открывается дверь, после чего лиофилизатор готов к автоматическому всасыванию. Манипулятор предназначен для автоматического всасывания материалов с помощью всасывающего пистолета, который может обеспечить точное трехмерное позиционирование всасывающего пистолета с контролем движения по полкам для всасывания материалов. После завершения всасывания автоматический манипулятор перемещает пистолет в стерилизационный рукав и готовится к выгрузке следующего лиофилизатора (рис. 7). Вакуумное всасывание приводится в действие группой вакуумных насосов, а управление группой вакуумных насосов, манипулятором и лиофилизатором осуществляет ПЛК.

Онлайн-очистка, стерилизация и сушка выполняются для всей системы выгрузки и компонентов, контактирующих с материалом, которые могут быть использованы непосредственно в следующем производстве.

4. Непрерывное производство.

Автоматическая система выгрузки может одновременно обслуживать несколько лиофилизаторов в одном цехе, что не только экономит затраты на закупку оборудования и пространство, но также облегчает непрерывную работу, тем самым обеспечивая одновременную авто-



Рис. 7. Онлайн-очистка и стерилизация всасывающего пистолета

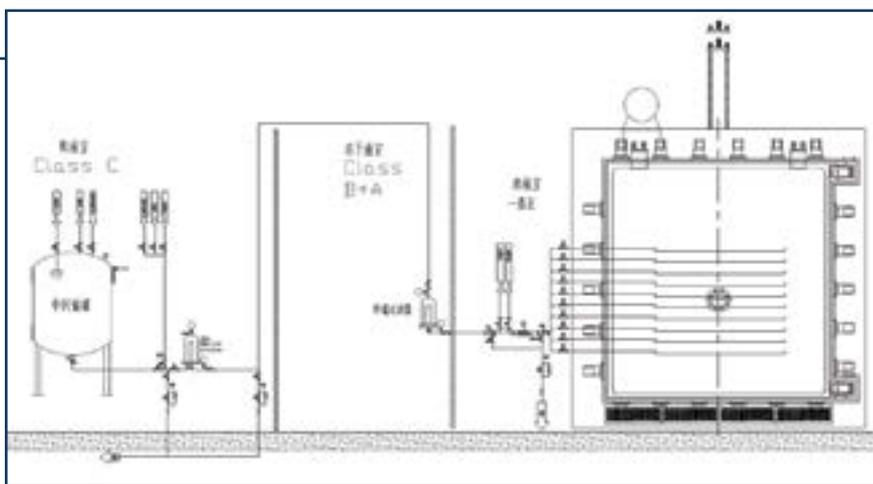


Рис. 6. Загрузка в лиофилизатор без лотков

матическую разгрузку нескольких лиофилизаторов для удовлетворения требованиям крупносерийного производства. Концепция автоматической загрузки и выгрузки без лотков показана на рис. 8.

Выводы

Проанализированы риски и дефекты при использовании лотков из нержавеющей стали для загрузки и выгрузки в стерильном производстве лиофилизированных АФИ. Рекомендовано заменить процесс с использованием оригинальных лотков из нержавеющей стали, загружаемых в лиофилизатор, на процесс лиофилизации без лотков.

По сравнению с оригинальным методом сублимационной сушки с лотками исключение лотков из нержавеющей стали позволило уменьшить количество функциональных зон в «чистом помещении», сократить затраты и время лиофильной сушки на 30 %, снизить потребление энергии, обеспечить изолирован-

ную подачу стерильного жидкого продукта и полностью автоматический процесс вакуумной разгрузки. Качество производства асептических лекарств гарантировано при реализации процессов автоматизации и изоляции, которые эффективно контролируют риск перекрестного загрязнения и обеспечивают новую концепцию решения для системы подачи и выгрузки стерильных лиофилизированных АФИ. ■

Tofflon

Контактная информация:

Leo Li,
Директор по продажам Shanghai Tofflon Science and Technology Co., Ltd.
 No.1509, Duhui Road, Shanghai, China 201108
 Fax: +86 21 64908890
 Tel: +86 21 64906201-222
 Mob: +86 15821215291
 Email: leo.li@tofflon.com;
 info@tofflon.com

Сергей Диденко,
Менеджер по продажам LLC «TOFFLON RUS»
 129329, Россия, Москва, Игарский проезд, 4, стр. 2.
 Тел: +7 499 750 2479
 Моб.: +7 910 478 1599
 Email: sergey.didenko@tofflon.com

Олег Демин,
Менеджер по продажам LLC «TOFFLON RUS»
 129329, Россия, Москва, Игарский проезд, 4, стр. 2.
 Тел: +7 499 750 2479
 Моб.: +7 985 992 0296
 oleg.demin@tofflon.com



Рис. 8. Участок цеха лиофилизации без лотков