«Фармацевтична галузь», № 3 (108), вересень 2026

Підходи до позбавлення від забруднень, що важко видалити: цільові стратегії очищення

Анотація

Очищення у фармацевтичному виробництві не є рутинною операцією, це критичний процес, що забезпечує якість продукту, відповідність регуляторним вимогам і, зрештою, безпеку пацієнтів. В компанії IMA Active передові стратегії очищення інтегровані безпосередньо в конструкцію обладнання та підтримання валідації. Це дає можливість виробникам долати проблеми залишків таких речовин, як похідні целюлози, полімери метакрилової кислоти, оксиди заліза, титану діоксид та стеарати. У статті викладено найкращі практики очищення матеріалів від забруднень, що важко видалити, на основі результатів досліджень, присвячених розробленню процесів, і визначення реальних застосувань, валідованих на обладнанні IMA у співпраці з партнерами, зокрема компанією Ecolab.

IMA ACTIVE
Solid Dose Solutions



1. Вступ

У фармацевтичному виробництві очищення — це не просто операційний етап, а один із ключових елементів забезпечення якості. Регуляторні документи, такі як **EU GMP Annex 15**, потребують валідації процесів очищення для запобігання перехресній контамінації та забезпечення відповідності нормативним вимогам. Однак досягнення ефективного очищення є складним завданням, особливо коли йдеться про залишки, які міцно адгезують до поверхонь обладнання або характеризуються низькою розчинністю.

Ефективність будь-якого процесу очищення залежить від чотирьох критичних параметрів, які зазвичай представлені у колі Зіннера (Sinner Circle).

Оптимізація цих параметрів потребує системного підходу, підкріпленого результатами дослідження з розроблення процесів очищення. Це дає змогу визначити найефективніші мийні засоби, діапазони температур і тривалість циклів для позбавлення від конкретних видів залишків.



Рис. 1. Коло Зіннера (Sinner Circle)

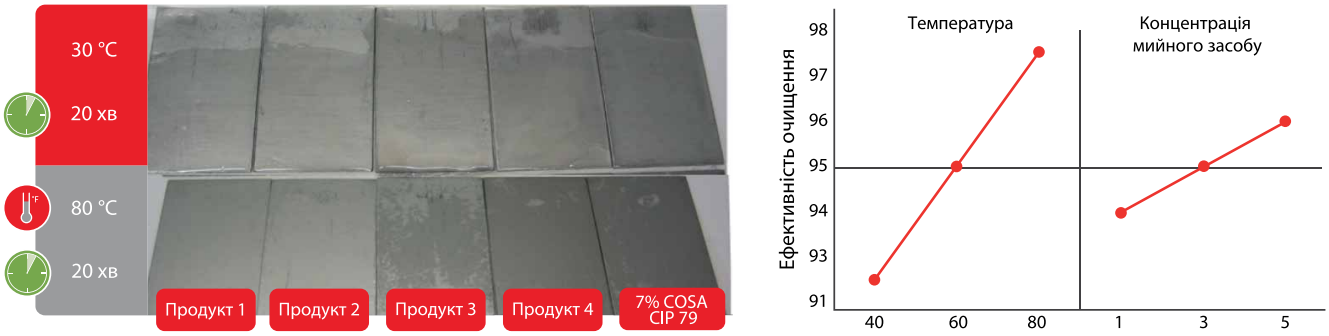


Рис. 2. Вплив температури та концентрації мийного засобу на ефективність очищення

Центр компетенцій компанії IMA Active спільно з провідними партнерами (наприклад, Ecolab) проводить дослідження методів очищення з метою визначення вибору хімічних засобів, температурних діапазонів і тривалості циклів, інтегруючи ці стратегії в гранулятори, системи для нанесення покриття та таблеткові преси з фокусом на ефективності, сталому розвитку і відповідності нормативним вимогам.

2. Розуміння динаміки процесу очищення

Підхід Ecolab до розроблення процесу поєднує оцінювання розчинності, дослідження із застосуванням зразків матеріалу поверхні (coupon studies) та, за необхідності, проведення дослідів у лабораторних стаканах (beaker studies) для вибору відповідного мийного засобу та заданих параметрів процесу.

Як видно на рис. 2, в наведеному прикладі температура значно більше впливає на ефективність очищення, ніж концентрація мийного засобу. Це пояснюється тим, що теплова енергія прискорює солюбілізацію залишків і покращує кінетику хімічних реакцій.

Однак для інших продуктів критичні параметри можуть суттєво відрізнятись. Така варіативність підкреслює важливість розроблення індивідуалізованих стратегій очищення, що ґрунтуються на характеристиках залишків і враховують технологічні обмеження. Для ілюстрації цього в наступних розділах наведено практичні приклади залишків, що часто виникають у фармацевтичному виробництві, та окреслено найкращі практики їхнього видалення.

3. Практичні приклади: стратегії очищення від залишків, що важко видалити

3.1. Целюлоза та її похідні

Целюлоза, включаючи такі похідні, як гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ / HPMC) і гідроксипропілцелюлоза (ГПЦ / HPC), широко використовують у складі таблеткових форм і покриттів. Залишки цих речовин можуть бути виявлені в грануляторах, обладнанні для нанесення покриттів і таблеткових пресах. Підхід до очищення від залишків целюлози може варіювати залежно від конкретного типу целюлози. Проте згідно з результатами досліджень із розроблення процесів визначено, що найефективнішим методом є поєднання гарячої води з кислотним мийним засобом, наприклад CIP 72. Така комбінація сприяє розчиненню залишків і забезпечує ефективне видалення всіх забруднень.

Рекомендована процедура передбачає подачу мийного розчину через автоматизовану систему, що гарантує рівномірне покриття всіх контактних поверхонь. Після цього відбувається ретельний цикл ополіскування для видалення залишків мийного засобу та мінімізації ризику контамінації.

За умови дотримання вимог до валідації очищення ця стратегія забезпечує повне видалення залишків целюлози.

3.2. Полімери метакрилової кислоти (Eudragit®)

Покриття на основі Eudragit®, призначені для захисту від розчинення в шлунку або контрольованого вивільнення, характеризуються високою стійкістю і важко піддаються видаленню. Загалом слід уникати впливу підвищених температур, оскільки покриття може розм'якшуватись і деформуватись у разі надмірного нагрівання. Наприклад, валідований цикл очищення, розроблений для дражувального котла із залишками Eudragit S 100, передбачає застосування основного мийного засобу (наприклад, CIP 96) в концентрації 2%, який ефективно руйнує і видаляє залишки.

Дані таблиці демонструють, що існує декілька типів покриттів Eudragit®. Деякі з них можна ефективно очищати за допомогою

Покриття	Концентрація, %	Продукт	Температура, °C	Час, хв
Eudragit S 100	2%	COSA CIP 96	30	20
Eudragit RS 30	5%	COSA	50-80	30-60
Eudragit L 100	2%	COSA CIP 96	30	20
Eudragit NE 30 D	2% 2%	COSA CIP 92 COSA PUR 81	50-80	30-60
Eudragit L 100-55	2%	COSA CIP 96	30	20
Eudragit L 30 D 55	2%	COSA CIP 96	30	20
Eudragit FS 30 D	2%	COSA CIP 96	30	20
Eudragit E 100	2%	COSA CIP 72 (77)	30	20
Eudragit E PO	2% 1%	COSA CIP 72 COSA PUR 80	30	20
Eudragit RS, RL/RS	5%	COSA PUR 81	50-80	30-60
Eudragit L/S + S + L	2%	COSA CIP 96	60	20
Eudragit E + RL	2%	COSA CIP 72	60	20

Кислотне очищення | Лужне очищення | Мийний засіб із пролонгованим вивільненням для очищення покриттів

Таблиця. Різновиди покриттів Eudragit® та відповідні стратегії очищення

розчинів, що забезпечують певний діапазон pH, тоді як інші, зокрема композиції з пролонгованим вивільненням, потребують застосування спеціалізованих мийних засобів, таких як COSA PUR 81, а також підвищених температур для ефективного очищення. Засіб COSA PUR 81 із пролонгованим вивільненням спеціально розроблений для таких застосувань з метою очищення композицій.

Очищення залишків Eudragit® часто проводять за підвищених температур. Однак результати дослідження з розроблення процесу показали, що ефективного очищення також можна досягти за нижчих температур (близько 30 °C), що є цінною відправною точкою для оптимізації процесу з фокусом на сталому розвитку. Водночас, попри те, що такий підхід зменшує споживання енергії, він може бути непридатним для всіх композицій.

У випадках, коли низькотемпературне очищення неможливе, підвищені температури, визначені в ході досліджень з розроблення процесів, залишаються обов'язковою умовою для досягнення повного видалення залишків. Така варіативність підтверджує необхідність створення індивідуалізованих стратегій очищення з урахуванням типу покриття і технологічних обмежень.

3.3. Оксиди заліза

Завдяки своїй стабільності та інтенсивному пігментуванню оксиди заліза широко використовують як барвники у твердих лікарських формах для перорального застосування. Проте висока здатність до адгезії на поверхнях із нержавійної сталі робить їх одними з найбільш стійких залишків для очищення фармацевтичного обладнання.

Із цією проблемою ми стикнулись під час роботи з гранулятором-змішувачем з інтенсивним перемішуванням у пілотному масштабі, в якому заліза оксид III був основним компонентом у рецептурі. Після виробництва червонуваті плями були візуально помітні на внутрішніх поверхнях гранулятора, особливо в з'єднаннях, ущільненнях та на інших важкодоступних ділянках. Ці залишки виявились резистентними до стандартних циклів очищення, що свідчить про необхідність оптимізації процесу.

Для вирішення цієї проблеми було застосовано кислотний мийний засіб, спеціально розроблений для видалення оксидів заліза, зокрема CIP 77. Цей засіб хімічно руйнує оксидний шар, суттєво підвищуючи ефективність очищення. Такий цілеспрямований підхід дозволив досягти повного видалення всіх залишків і підвищив загальну ефективність процесу очищення.

Як показано на рис. 3, у разі неефективного очищення залізовмісні пігменти здатні утворювати суцільну забарвлену плівку на поверхнях обладнання. В окремих випадках можлива повторна поява пігментів на вже очищених

поверхнях, особливо за використання лужних мийних розчинів і тривалих циклів очищення. Це явище обумовлене відділенням пігментів від продуктової матриці та їхньою сильною адгезією до поверхонь із нержавійної сталі.

Для запобігання цьому явищу результати дослідження з розроблення процесів рекомендують проводити декілька коротких циклів очищення замість одного тривалого під час роботи із залізовмісними пігментами. Найефективнішим підходом є двоетапний процес, що передбачає:

1. Видалення основного обсягу залишків.
2. Проведення кислотного етапу очищення з використанням COSA CIP 77 для повного видалення залишків оксидів заліза.

Ця стратегія забезпечує повне видалення залишків оксидів заліза та мінімізує ризик реосадження пігменту, що відповідає вимогам, які висувають до валідації очищення.

3.4. Титану діоксид

Завдяки своїм унікальним функціональним властивостям як відбілювального агента та опацифікатора титану діоксид широко застосовують у процесах нанесення покриттів. Ці характеристики не лише поліпшують зовнішній вигляд готового продукту, але й захищають світлочутливі активні інгредієнти.

Складність роботи з титану діоксидом полягає в його надзвичайно низькій розчинності у воді та вираженій схильності до адгезії на металевих поверхнях. З часом він здатний утворювати крейдоподібні плівки, що дуже складно видалити, особливо якщо підсихання залишків відбувається до початку очищення.



Рис. 3. Повторне осадження пігменту на поверхнях обладнання за неефективного очищення від оксидів заліза



Рис. 4. Утворення білих плям і плівок у разі надмірно інтенсивних або тривалих циклів очищення від титану діоксиду

Як свідчить наш досвід, найефективнішим підходом є застосування кислотного мийного засобу, який сприяє руйнуванню та відшаровуванню залишків, полегшуючи їхнє видалення з поверхонь обладнання.

Ключовим елементом стратегії очищення є своєчасність: початок циклу очищення безпосередньо після закінчення виробництва дає змогу запобігти підсиханню та адгезії залишків покриття.

Крім того, застосування спеціалізованих спрей-систем забезпечує адекватне оброблення всіх зон, схильних до накопичення забруднень. У цьому випадку, послуговуючись високонапірною системою (до 5 бар), вдається відривати частинки від поверхонь завдяки механічній дії, що гарантує точне потрапляння на цільові ділянки.

Успішне видалення титану діоксиду потребує індивідуалізованого підходу, що поєднує відповідну хімічну дію з контрольованими параметрами процесу для запобігання накопиченню забруднень і забезпечення відповідності стандартам щодо валідації очищення.

Надмірно гарячі цикли очищення можуть призводити до руйнування рецептури, що супроводжується утворенням білих плям або плівок, як показано на рис. 4. Надмірно тривалі цикли очищення можуть спричиняти відділення пігменту від продуктової матриці, що зумовлює його сильну адгезію на поверхнях обладнання, аналогічно до такого щодо оксидів заліза.

Тому пріоритетним підходом є застосування найефективнішого мийного засобу за температури нижче 65 °C у поєднанні з короткими циклами очищення. Ця ком-



Рис. 5. Залишки стеаратів у вигляді білого порошку на поверхнях обладнання та утворення крапель води як індикатор стійкої гідрофобності

бінація забезпечує ефективне видалення залишків титану діоксиду, зменшення енергоспоживання і уникнення проблем з реосадженням.

3.5. Стеарати

Стеарати широко використовують як мастила у виробництві таблеток і капсул. Проте через воскоподібну і гідрофобну природу вони схильні до адгезії на поверхнях обладнання, утворюючи залишки, що важко видалити за допомогою води або загальнодисперсних мийних засобів.

Для вирішення цього завдання нами були застосовані цикли промивання за підвищених температур у поєднанні з лужним мийним засобом. Використання такого продукту, як CIP 92 (або аналогічного високоефективного лужного засобу), є доцільним, оскільки він здатний емульгувати і руйнувати залишки подібного типу. В такому випадку попереднє ополіскування гарячою водою може бути корисним для розм'якшення і відшарування залишків. Далі наносять лужний мийний розчин із витримуванням достатнього часу контакту. В цьому випадку механічна дія, що забезпечується тиском води, є ключовим фактором успіху. На завершення проводять фінальне ополіскування деіонізованою водою для видалення залишків мийного засобу.

На рис. 5 показано, що залишки стеаратів нерідко помітні у вигляді білого порошку на поверхнях обладнання. Іншим індикатором є утворення крапель води на очищених поверхнях, що свідчить про збереження стійкої гідрофобності.

Найефективніша стратегія очищення поєднує застосування підвищених температур і відповідного мийного засобу, що містить поверхнево-активні речовини. Такий підхід гарантує повне видалення залишків стеаратів та відповідність вимогам, що висувають до валідації очищення.

4. Висновки

Аналіз усіх наведених прикладів наочно демонструє, що процеси очищення у фармацевтичному виробництві рідко бувають простими і однозначними. Кожен контамінант є унікальним завданням, і кожна одиниця обладнання потребує індивідуалізованого підходу для забезпечення ефективного очищення і відповідності регуляторним вимогам.

Представлені практичні приклади — це не просто перелік методів очищення: вони відображають реальні виробничі завдання і рішення, розроблені для їхнього подолання, від обладнання лабораторного масштабу до великотоннажного виробничого оснащення. Цей досвід підкреслює фундаментальний принцип: розуміння властивостей кожного матеріалу і кастомізація процесу очищення є запорукою успіху.

Очищення є не лише регуляторною вимогою — воно перетворюється на стратегічну перевагу в поєднанні з технологічною експертизою компанії IMA Active. Інтегруючи передові протоколи очищення безпосередньо в конструкцію обладнання та співпрацюючи з провідними партнерами, такими як Ecolab, компанія IMA Active розробляє рішення, що забезпечують максимальну ефективність і стійкість очищення, гарантуючи досягнення надійних і відтворюваних результатів. ◘

CPHI MILAN | Стенд: 9C2

Детальніше про рішення, які будуть представлені компанією IMA на виставці CPHI: https://imagroup.com/exhibitions/cphi-worldwide/

IMA SPA Sustain Ability

https://imagroup.com/
https://imagroup.com/pharma/

Зоран Бубало
Zoran@bubalo.rs
Тел.: +380 (63) 442-56-48