

**ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ СИСТЕМ СТИСНЕНОГО ПОВІТРЯ,
ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЯКІСТЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ
ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ЇХ КВАЛІФІКАЦІЇ ТА МОНІТОРИНГУ**

*Щоличева Ю.О., Підружников Ю.В.**

ПП «Алатир М», м. Харків, Україна

***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна**

Модернізація обладнання, розвиток технологій в фармацевтичній промисловості обумовлює широке використання стиснених газів при виробництві лікарських засобів (ЛЗ). Для гарантії належного функціонування систем отримання і розподілу стиснених газів, які впливають на якість вироблених ЛЗ, важливим завданням є кваліфікація цих систем. Складнощі, що виникають при вирішенні цього завдання: відсутність чіткого нормування та методологій оцінки показників стиснених газів, недостатність доступних технічних засобів їх контролю. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 "Належна виробнича практика" безпосередньо не нормує значення параметрів стиснених газів, що використовуються у фармвиробництві. Нормовані показники і методи їх контролю для стисненого повітря, що використовується в різних галузях промисловості, описані у серії стандартів ISO 8573. Однак, для застосування цих вимог у фармацевтичному виробництві необхідне врахування його специфіки та ступені можливого впливу на якість готового продукту при визначенні критеріїв оцінки стиснених газів.

До основних параметрів стиснених газів, які в тій чи іншій мірі можуть впливати на якість готового ЛЗ, можна віднести:

- фізичні показники - тиск, витрата, температура;
- вміст домішок - твердих часток, зважених крапель, парів, інших газів;
- вміст життєздатних мікроорганізмів.

Можливість досягнення необхідних значень цих параметрів та їх стабільності залежить від дизайну системи отримання, зберігання та розподілу стиснених газів. На стадії проектування необхідно провести аналіз системи та визначитися з заходами по зниженню ризиків контамінації:

- система фільтрації повинна забезпечити рівень домішок та вміст життєздатних мікроорганізмів нижче встановлених меж прийнятності;
- матеріал, з якого виконані компоненти системи на кожній стадії, повинні гарантовано виключити їхній вплив на якість середовища, увагу необхідно приділити якості виконання з'єднання компонентів (як роз'ємних, так і нероз'ємних);
- необхідно передбачити використання ресивера, або системи ресиверів достатнього об'єму для компенсації коливань обсягу споживання та приділити увагу запобіганню забрудненню системи зберігання стисненого газу.
- виконання запірно-регулюючої арматури повинно мінімізувати ризик контамінації стисненого газу від отримання до кінцевого споживання.

Критичність кожного з параметрів стиснених газів та його прийнятне значення (або межі прийнятності) буде змінюватись в залежності від типу виробництва (виробництво стерильних лікарських засобів, що піддаються фінішній стерилізації, виробництво в асептичних умовах або виробництво нестерильних лікарських засобів) та цілей використання. При виборі критеріїв для параметрів стиснених газів необхідно, у першу чергу, забезпечити виключення негативного впливу газів на якість продукту / напівпродукту, мінімізацію ризиків мікробіологічної та іншої контамінації, а також забезпечити не перевищення меж прийнятності по вмісту домішок.

Можна виділити цілі застосування стисненого газу у фармацевтичному виробництві:

- забезпечення необхідних параметрів технологічного процесу (тиск, температура);

- забезпечення виконання технологічних операцій (сушка, транспортування продукту, нанесення покриттів, продування системтощо);
- захистити продукт / напівпродукт від впливу навколишнього середовища;
- використати газ як компонент лікарського засобу;
- забезпечити роботу виконавчих пристроїв і механізмів (пневмонасоси, пневмоциліндри, інше пневматичне обладнання).

Для нормування характеристик та визначення об'єму контролю стиснених газів необхідне застосування аналізу ризиків для кожного з можливих поєднань вищезазначених типів виробництва та цілей застосування. При визначенні критичності ризику (ступінь значимості наслідків) можливо застосувати певні початкові положення. Так, для визначення меж прийнятності при проведенні аналізу такі характеристики ризику, як ймовірність виникнення проблеми і ймовірність її невиявлення, будуть залежати від застосованих інженерних рішень, тому на визначення критерію прийнятності ці характеристики ризику не впливатимуть. Управління ними необхідно проводити на стадії проектування системи. Ступінь значимості буде напряму залежати від типу виробництва, стадії технологічного процесу та цілі застосування і буде визначатися тяжкістю наслідків для якості продукту при відхиленні критерію за встановлені межі. При визначенні об'єму контролю таке спрощення не прийнятне, необхідно враховувати сукупність всіх характеристик ризику.

Можна навести декілька прикладів, де аналіз ризику дає можливість визначити характеристики параметрів стиснених газів. Розглянемо фасувальну лінію у виробництві сиропів. Перевищення концентрації механічних включень в системі обдування флаконів стисненим повітрям матиме високий ступінь значимості (в наявності безпосередній контакт із продукцією, що вміщуватиметься в оброблене первинне пакування), а в управлінні системою дозування – середній (безпосереднього контакту з продукцією немає). Така градація має застосовуватися внаслідок того, що виникнення відхилень у першому випадку призведе до отримання неякісного продукту, а в другому - до виходу з ладу обладнання. Нормування і контроль концентрації механічних включень буде здійснюватися в обох випадках, але критерії вмісту аерозольних часток та їх межі визначатимуться по-різному. У першому випадку - виходячи з вимог, що висуваються до продукту, у другому - виходячи з вимог, що висуваються до компонентів пневмосистеми.

Інший приклад: система реакторів для приготування розчинів у стерильному виробництві. При продувці азотом технологічних трубопроводів та обладнання після процедури очищення ступінь значимості вмісту кисню в азоті - низька, в той же час, при використанні азоту для перекачування легко окиснюваного продукту ступінь значимості вмісту кисню в азоті - високий. В цьому прикладі нормування і контроль показника «вміст кисню в азоті» здійснюватиметься тільки в другому випадку.

Інший показник, нормування якого залежить від типу виробництва – це вміст часток у стиснутому газі. Прийнятне значення концентрації аерозольних часток необхідно визначити з урахуванням класу чистоти навколишнього середовища, в якому виконуються критичні операції, але при проектуванні системи забезпечення виробництва стисненим повітрям необхідно спиратися на вимоги стандарту ISO 8573-1. Виникає питання взаємної узгодженості норм стандарту з вимогами GMP.

Таким чином, систематизація факторів, які треба враховувати при визначенні критичності параметрів технологічних середовищ, стає базою для формування значень нормованих показників та періодичності їх контролю. Аналіз ризиків є основним інструментом дослідження при визначенні параметрів, що нормуються, їх меж прийнятності, методів та об'єму їх контролю.