



**6 PUNKTÓW, KTÓRE NALEŻY MIEĆ NA
UWADZE, KUPUJĄC KOMORĘ KLIMATYCZNĄ
DO TESTÓW STABILNOŚCI W PRZEMYŚLE
FARMACEUTYCZNYM**

PRZEWODNIK DLA KUPUJĄCYCH

6 punktów, które należy mieć na uwadze, kupując komorę klimatyczną do testów stabilności w przemyśle farmaceutycznym

Warunkiem efektywności długoterminowych testów stabilności, zgodnych z wymogami ICH, lub testów trwałości w czasie rzeczywistym (real-time shelf-life tests) w perspektywie miesięcy i lat jest **bezawaryjny tryb pracy ciągłej komory klimatycznej do testów stabilności**.

Jakie rozwiązania technologiczne, gwarantujące niezawodny tryb pracy ciągłej, są obecnie dostępne? Na jakie aspekty należy zwrócić szczególną uwagę i jakie są ich wady oraz zalety?

Niniejszy przewodnik dla kupujących rozwija te 6 zagadnień:

1. Klimat

Oprócz zakresu klimatycznego istotną rolę odgrywają odchylenia przestrzenne oraz czasowe. Szczególne znaczenie ma przy tym obieg powietrza w komorze klimatycznej do testów stabilności. Warto porównać zakresy klimatyczne, głównie w przypadku testów wytrzymałościowych.

2. Obieg powietrza

Obieg powietrza w komorze klimatycznej do testów stabilności jest odpowiedzialny za właściwą dystrybucję temperatury i wilgotności w stanie załadowanym. Zaprezentowane zostaną dwa jego rodzaje.

3. Woda nawilżająca

Porównane zostaną ze sobą dwa rodzaje doprowadzania i odprowadzania wody, a także dwa rodzaje nawilżania. Ważny jest również system uzdatniania wody, który poprawia jakość wody sieciowej, o ile jest ona niewystarczająca. Stosowne rozwiązanie zostanie zaprezentowane.

4. Oświetlenie

W przypadku testów fotostabilności zgodnych z ICH Q1B decydujące znaczenie mają źródła światła, parametry natężenia oświetlenia oraz rodzaje czujników (izotropowe lub anizotropowe).

5. Tryb pracy ciągłej

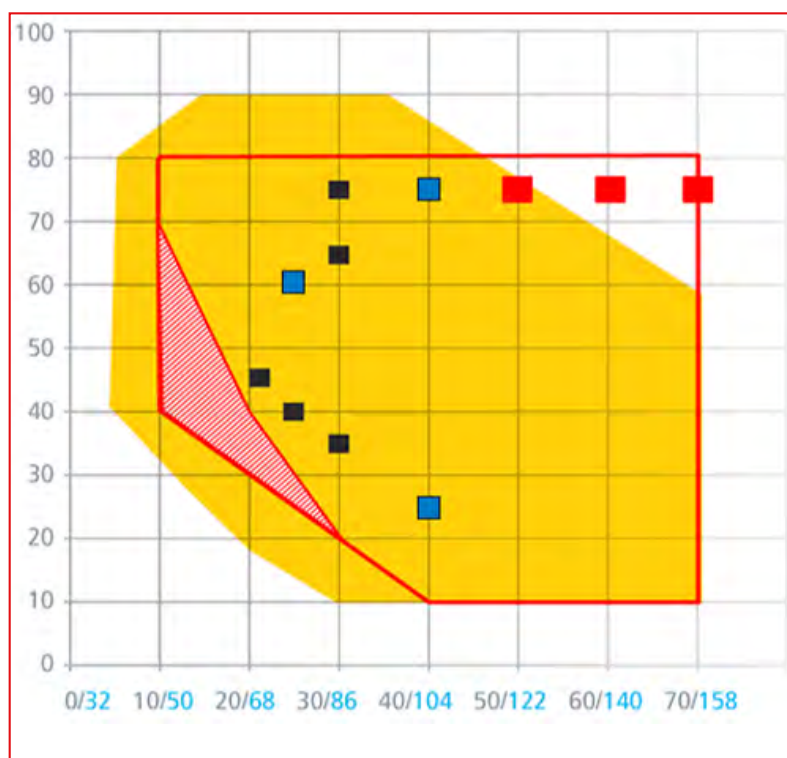
Solidna konstrukcja, użycie niezawodnych komponentów, żywotność materiałów oraz pierwszorzędna aparatura kontrolno-pomiarowa to aspekty decydujące o precyzji oraz stabilności parametrów klimatycznych.

6. Programowanie i dokumentacja

Programowanie w czasie rzeczywistym to prawdziwe ułatwienie. Rejestrowanie parametrów, sterowanie komorą klimatyczną do testów stabilności i jej monitorowanie mają fundamentalne znaczenie przy składaniu wniosku o aprobatę we właściwych instytucjach ochrony zdrowia.

1. Klimat

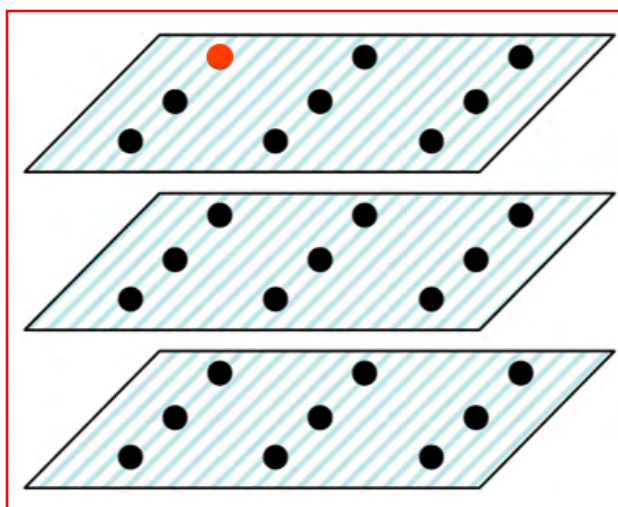
Klimat to obszar z kontrolowaną względną wilgotnością powietrza i temperaturą, np. temperaturą wynoszącą 40°C i wilgotnością względną na poziomie 75%. Wykres klimatyczny pozwala uzyskać bezpośrednią informację o całym zakresie efektywności komory klimatycznej do testów stabilności.



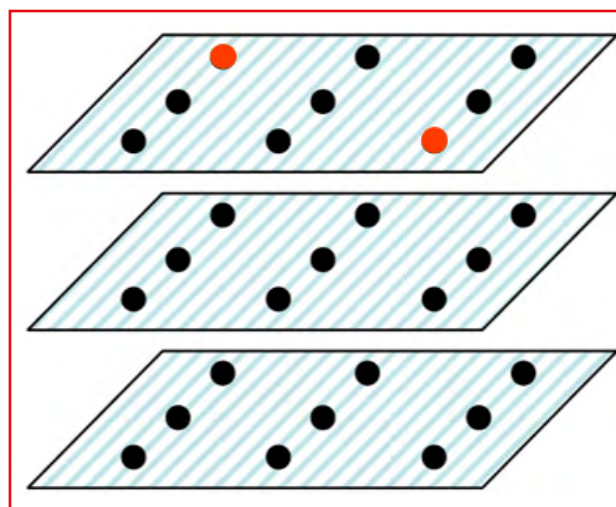
Porównanie z drugim producentem.
Żółty zakres klimatyczny nie pokrywa testów wytrzymałościowych zgodnych z ICH Q1A.

Decydującym aspektem jest jednak nie tylko wielkość zakresu klimatycznego. Istotne są także określone odchylenia przestrzenne oraz czasowe.

Są one definiowane według normy DIN 12 880:2007 w oparciu o pomiar 27-punktowy zgodnie z poniższym opisem.



Czasowe odchylenie temperatury i wilgotności to różnica wartości zmierzonych w jednym punkcie o różnych czasach, np. $\pm 0,1$ K przy temperaturze wynoszącej 40°C oraz wilgotności względnej na poziomie 75%.



Przestrzenne odchylenie temperatury i wilgotności to różnica wartości zmierzonych w dwóch punktach w tym samym czasie, np. $\pm 0,2$ K przy temperaturze wynoszącej 40°C i wilgotności względnej na poziomie 75%.

Udostępnione przez producenta certyfikaty kalibracji w zakresie wartości temperatury i wilgotności stanowią udokumentowanie odchylenia przestrzennego.

W przypadku komór klimatycznych do testów stabilności z podanymi parametrami efektywności, które odnoszą się do warunków panujących w pomieszczeniu (np. temperatury pomieszczenia wynoszącej od $+10^{\circ}\text{C}$ do 70°C) lub warunków panujących w otoczeniu z maksymalną wilgotnością względną na poziomie 95%, technologia nie jest przeznaczona do niezawodnego symulowania klimatu, przykładowo w odniesieniu do stref klimatycznych od I do IVb. Rzeczywiste parametry klimatu są silnie uzależnione od warunków panujących w miejscu ustawienia, w związku z czym tego typu modele nie są zalecane szczególnie w przypadku długookresowych testów stabilności.

Należy mieć na uwadze, że informacje producenta dotyczące temperatury i wilgotności odnoszą się do niezaladowanej, względnie pustej komory wewnętrznej. Z tego względu w stanie załadowanym szczególne znaczenie ma rodzaj obiegu powietrza.

2. Obieg powietrza

Ruch powietrza w komorze klimatycznej do testów stabilności jest decydujący dla uzyskania precyzyjnej temperatury i wilgotności w obrębie wszystkich regałów w stanie załadowanym. Rozróżnia się między poziomym a pionowym obiegiem powietrza.



Poziomy ruch powietrza: Powietrze o odpowiedniej temperaturze i wilgotności jest po bokach doprowadzane do regałów na całej szerokości (od strony prawej do lewej lub odwrotnie). W stanie załadowanym gotowe produkty farmaceutyczne mają na każdym regale jednolite warunki. Optymalnym rozwiązaniem jest bilateralny poziomy obieg powietrza z obu stron (rys. 5). Ponadto w przypadku tego rozwiązania prędkość powietrza obiegającego regały jest niższa. Jest to zaleta w przypadku substancji czynnych lub gotowych produktów farmaceutycznych o nieznacznej masie.



Pionowy ruch powietrza: Powietrze o odpowiedniej temperaturze i wilgotności jest doprowadzane do poszczególnych regałów od dołu do góry. W stanie załadowanym górne regały są w porównaniu z dolnymi niedowentylowane. Uniemożliwia to uzyskanie równomiernego ruchu powietrza przez wszystkie regały. Konsekwencją są ograniczenia dotyczące rozmieszczenia gotowych produktów farmaceutycznych (FPP).



Wyjątkowo jednorodne warunki pozwala uzyskać obustronny poziomy obieg powietrza. Przy tym powietrze jest odprowadzane do ponownego kondycjonowania poprzez wentylator zlokalizowany w tylnej ścianie.

3. Woda nawilżająca

W przypadku komór klimatycznych do testów stabilności należy mieć na uwadze rodzaj doprowadzania i odprowadzania wody, rodzaj nawilżania, a także jakość wody.

Podłączenie do instalacji wodno-kanalizacyjnej w budynku (przewodów rurowych) wymaga ciśnienia zasilania w zakresie od 1 do 10 bar oraz temperatury nie niższej niż +5°C i nie wyższej niż +40°C. Zasilanie w wodę następuje automatycznie. W przypadku niektórych komór klimatycznych do testów stabilności dołączany jest zestaw przyłączeniowy.

Alternatywnym rozwiązaniem są znajdujące się bezpośrednio przy komorze klimatycznej do testów stabilności pojemne zbiorniki, zapewniające dopływ świeżej wody i zbierające skropliny. Wówczas miejsce ustawienia komory jest niezależne od stacjonarnej instalacji wodno-kanalizacyjnej. Gdy zbiornik świeżej wody jest pusty, na wyświetlaczu musi pokazać się odpowiedni komunikat ostrzegawczy. W takiej sytuacji zbiorniki trzeba napełnić, względnie opróżnić ręcznie. Zużycie wody jest przy tym silnie uzależnione od wysokości zadanych parametrów wilgotności oraz liczby otwarć drzwi. Stanowczo odradza się ponownego wykorzystywania skroplin do nawilżania, ponieważ może to doprowadzić do nagromadzenia się niepożądanych substancji.

Systemy nawilżania parowego i ultradźwiękowego to najczęściej występujące rodzaje nawilżania. Właściwy nawilżacz parowy utrzymuje wodę dokładnie w temperaturze wrzenia, co gwarantuje natychmiastowe nawilżenie w razie potrzeby. Woda nawilżająca jest w temperaturze 100°C stale sterylizowana, co minimalizuje ryzyko kontaminacji biologicznych. Skropliny zostają odprowadzone, zanim dostaną się do komory badawczej, dzięki czemu komora badawcza pozostaje wolna od skroplin.

Nawilzacze ultradźwiękowe wytwarzają mikroskopijne kropelki (nie tworzy się aerozol), które są kierowane do komory badawczej, gdzie ulegają parowaniu. Aby uniknąć obniżenia temperatury (chłodzenie adiabatyczne) w komorze badawczej, należy zapewnić dogrzewanie. Tace ociekowe zbierają nadmiarową wodę nawilżającą.

Usuwanie wilgoci następuje poprzez utrzymywanie temperatury na wymienniku ciepła poniżej punktu rosy. Precyzyjna aparatura kontrolno-pomiarowa dba przy tym o stabilne parametry klimatyczne.

Należy podkreślić istotne znaczenie jakości wody. Powinna być dostępna woda w pełni zdemineralizowana o przewodności wynoszącej od $1 \mu\text{S} / \text{cm}$ do maks. $20 \mu\text{S} / \text{cm}$. W przypadku niedostatecznej jakości wody sieciowej należy ją uzdatnić. Służą do tego systemy wymienników jonitowych z wymiennym wkładem filtracyjnym. Żywotność jest zależna od jakości i zużycia wody.



W przypadku tego rodzaju nawilżania wielu producentów oferuje dodatkowo system uzdatniania wody promieniami UV-C do nawilzacza ultradźwiękowego, co zasadniczo pozwala wyeliminować powszechne ryzyko kontaminacji biologicznej.



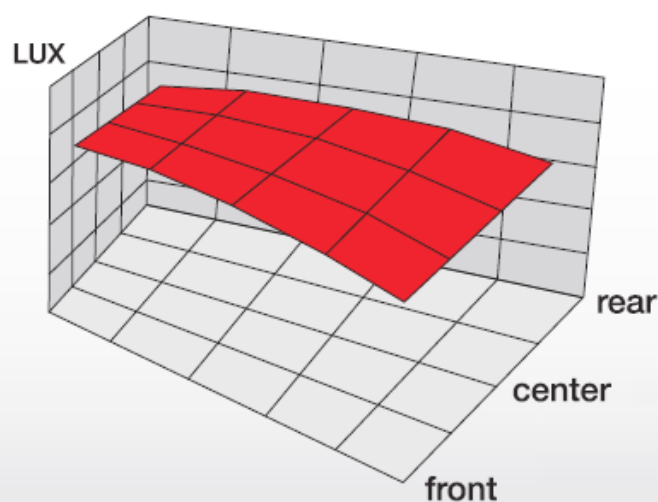
Wszystkie dostępne online
szczegóły dotyczące
PURE AQUA SERVICE marki BINDER

4. Oświetlenie

W przypadku testów fotostabilności zgodnych z ICH Q1B źródła światła oraz wartości natężenia oświetlenia w przeliczeniu na jednostkę czasu są dokładnie określone. Światło widzialne (w standardzie zbliżonym do ISO 10977 (1993)) musi osiągnąć okres ekspozycji nie mniejszy, niż 1,2 mln luksów na godzinę, zaś bliski ultrafiolet (od 320 nm do 400 nm), nie mniejszy niż 200 Wh/m².



Źródła światła zlokalizowane powyżej każdego regału równomiernie naświetlają całą powierzchnię regału. Szczególnie jednolitą dystrybucję promieni świetlnych uzyskuje się dzięki odpowiedniej geometrii reflektorów.



Intensywność naświetlania regałów jest zależna od geometrii reflektorów.

Ważne jest podanie odstępów, w jakim osiągnęte są określone przez producenta wartości natężenia, np. światła widzialnego (VIS), wynoszące 8750 lx lub promieni UV-A rzędu 1,1 W/m². Obowiązuje zasada: Im większy jest odstęp od źródła światła, tym mniejsze jest natężenie oświetlenia i tym dłuższy jest okres ekspozycji.

W dyrektywie ICH Q1B opisane są systemy aktywności. Przy tym poprzez ciecz w szklanej ampułce określany jest izotropowo efekt fotochemiczny.

Czujniki sferyczne są najbardziej zbliżone do systemów aktywności, tzn. promienie padające pod kątem są analizowane na równi z ilością światła, która dociera przy promieniowaniu prostokątnym. Z tego względu sprawdzają się szczególnie w przypadku obiektów rozdzielonych przestrzennie, np. opakowań. Czujniki sferyczne mierzą rzeczywiście występującą ilość światła, podczas gdy czujniki planarne obliczają występującą ilość światła na podstawie płaskiej powierzchni sensorycznej.



Czujnik planarny oblicza ilość światła docierającą do próbki pod kątem w zakresie mniejszym, niż w przypadku promieniowania prostokątnego. To prowadzi do niedoszacowania energii promieniowania, przez co wybierane są zbyt długie czasy naświetlania i ewentualnie uzyskiwane są błędne dodatnie efekty fotochemiczne.

5. Tryb pracy ciągłej

W przypadku testów fotostabilności zgodnych z ICH Q1B źródła światła oraz wartości natężenia oświetlenia w przeliczeniu na jednostkę czasu są dokładnie określone. Światło widzialne (w standardzie zbliżonym do ISO 10977 (1993)) musi osiągnąć okres ekspozycji nie mniejszy, niż 1,2 mln luksów na godzinę, zaś bliski ultrafiolet (od 320 nm do 400 nm), nie mniejszy niż 200 Wh/m².

4 przykłady sposobów na zwiększenie żywotności komór klimatycznych do testów stabilności:

1. W przypadku długookresowych testów klimatycznych powinno stosować się jak najwięcej komponentów z odpornej na korozję stali nierdzewnej, np. o numerze materiałowym 1.4201 lub 1.4501. Dotyczy to nie tylko komory badawczej oraz regałów, lecz także wymiennika ciepła. W idealnym przypadku punkty przyłączenia do obiegu czynnika chłodniczego są również wykonane ze stali nierdzewnej, co pozwala uniknąć korozji elektrochemicznej.
2. Oznaką maksymalnej niezawodności jest koncepcja potrójnego uszczelnienia drzwi. Pozwala to zredukować do minimum niepożądane wpływy na klimat panujący w komorze badawczej i zagwarantować skuteczną realizację testu długookresowego.
3. Nawilżacze parowe Long-Life wykazały w pierwszych pięciu latach trybu pracy ciągłej ekstremalnie niską awaryjność, plasującą się poniżej 1%.
4. Maksymalne obciążenie komory klimatycznej do testów stabilności przy czterech regałach można zwiększyć łącznie do 280 kg, tj. 70 kg na regał.

6. Programowanie i dokumentacja

Programowanie w czasie rzeczywistym to w porównaniu ze skomplikowanym programowaniem ręcznym prawdziwe ułatwienie.

Przykład

Od środy, 1 marca, od północy, do czwartku, 31 sierpnia, do północy, chcesz przeprowadzić testy stabilności przy temperaturze 40°C oraz wilgotności względnej 75%. W przypadku programowania w czasie rzeczywistym podajesz jedynie datę i godzinę rozpoczęcia oraz zakończenia. I gotowe.

W przypadku programowania ręcznego wprowadzenia dokonywane są na zasadzie obliczeniowej, bez odniesienia do daty i godziny. Zatem w pierwszej kolejności trzeba obliczyć liczbę godzin planowanego testu i dodać ją do czasu rozpoczęcia (1 marca o północy). W naszym przykładzie byłoby to 184 dni, względnie 4416 godzin. W ten sposób uzyskuje się czas zakończenia (31 sierpnia). Ten rodzaj programowania jest bardziej czasochłonny i jest obciążony ryzykiem błędów obliczeniowych.

Producent powinien w każdym wypadku oferować większą liczbę opcji rejestrowania parametrów komory klimatycznej do testów stabilności, sterowania nią oraz jej monitorowania.

Warto podczas oceny komory klimatycznej do testów stabilności kierować się tymi kryteriami – pozwoli to znaleźć model właściwy dla danego obszaru zastosowań!

ZAPRASZAMY DO NAS

WWW.BINDER-WORLD.COM/PL/PRODUKTY/KOMORY-KLIMATYCZNE-DO-TESTÓW-STABILNOŚCI/SERIA-KBF