

Инновации в области асептической технологии выдува-наполнения-запайки жидких лекарственных средств повышают сохранность препаратов и безопасность пациентов



■ Чак Рид, д.б.н., директор по продажам и маркетингу, Weiler Engineering Inc.

Последние усовершенствования в области асептической технологии выдува-наполнения-запайки (BFS) обеспечивают более рациональную автоматизацию критических узлов BFS, одновременно ограничивая вмешательство человека в процесс, эффективно снижая переносимую по воздуху микробную бионагрузку, уровень запыленности, повышая надежность обеспечения стерильности и безопасность пациентов.



Современные BFS-установки легко перенастраиваются для изготовления емкостей различных форм и конфигураций

Более 20 лет асептические системы выдува-наполнения-запайки (BFS-системы) для жидких лекарственных средств (ЖЛС) успешно отвечают быстро меняющимся и растущим требованиям фармацевтической промышленности. Этот процесс стимулировался усовершенствованиями, которые вносились в асептические BFS-технологии на основе потребностей фармацевтической промышленности, и требований регулирующих органов. Постоянная модернизация повысила сохранность препаратов и обеспечила гарантию

безопасности пациентов. Как результат, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), а также Фармакопея США, в настоящее время характеризуют BFS-технологии как «передовой асептический процесс» и отдает ей предпочтение для осуществления упаковки ЖЛС. Асептические BFS-системы предлагают уникальное разнообразие формы упаковки, низкие эксплуатационные расходы и высокую степень стерильности и надежности. За счет своей конструкции и функциональных возможностей сам по себе процесс BFS является практически не генерирующим пыль, а вероятность обсеменения на критических участках уменьшается за счет их автоматизации.

Микробное обсеменение является серьезной проблемой для компа-

ний, занимающихся производством жидких фармацевтических средств. Жидкие лекарственные средства являются идеальной средой роста таких бактерий, как *Salmonella*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus*. Наличие загрязнений в будто бы стерильном продукте может привести к ухудшению качества лекарственного средства, потере его эффективности, а в парентеральных препаратах может вызвать пирогенные реакции после введения пациенту. В последнее время было установлено, что источником большей части загрязнений в жидких лекарственных препаратах является стандартное (не BFS) асептическое технологическое оборудование. При стандартном асептическом розливе продукт, контейнер и пробка подлежат стерилизации независимо друг от друга. Особенно, если после наполнения контейнера стерилизация не проводится, чрезвычайно важно, чтобы процесс наполнения и укупорки протекал в максимально стерильной среде.

Автоматический режим работы повышает гарантию стерильности на «критическом участке» BFS. Асептическая BFS-технология объединяет выдув контейнера, его стерильное наполнение и герметичное запаивание в одну непрерывную операцию с целью производства ЖЛС в асептических условиях. По сравнению с традиционным процессом асептического розлива, возможность быстрой

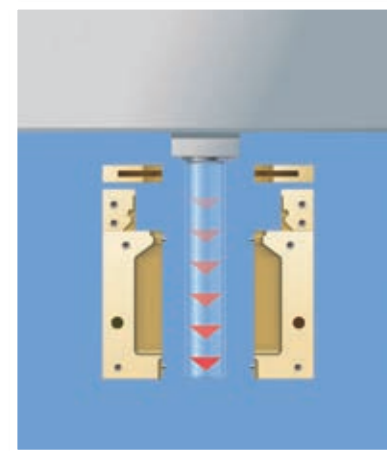


Рис.1

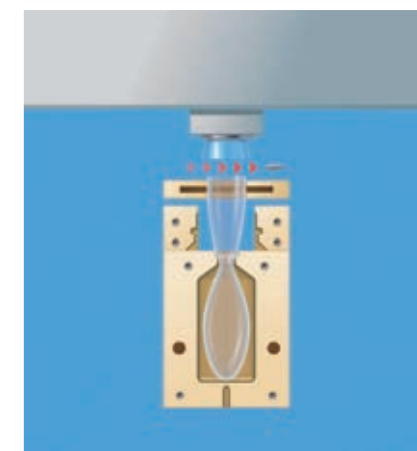


Рис.2

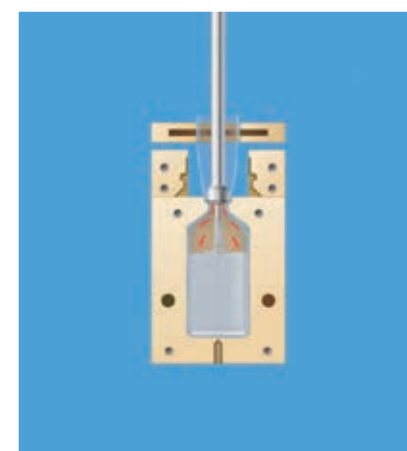


Рис.3

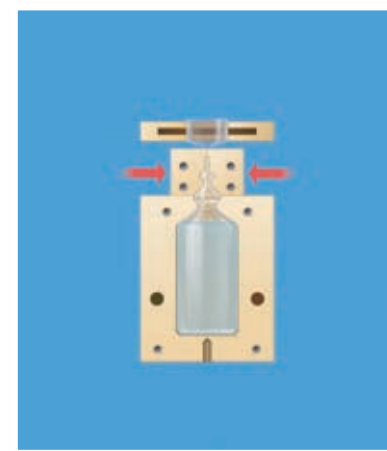


Рис.4



Рис.5

закупорки контейнера и минимизация вмешательств в асептическую систему извне являются уникальными свойствами систем BFS.

Различные технологические контрольные параметры, такие как масса контейнера, объем наполнения, толщина стенок и визуальные дефекты тщательно отслеживаются и управляются в реальном времени посредством процессора. Контейнеры изготавливаются из термопластичного гранулированного материала, наполняются препаратом и запаиваются в ходе непрерывной, объединенной и полностью автоматизированной последовательности действий. При этом критический участок наполнения защищен непрерывным потоком приточно-вытяжного стерильного фильтрованного воздуха. Полный BFS-цикл занимает секунды, что снижает количество компонентов, контактирующих с препаратом, и ограничивает вмешательство оператора, в частности, для перенастройки и чистки системы.

Последние конструкции BFS-оборудования характеризуются применением особых мер для снижения уровня взвешенных частиц и минимизации возможного микробного загрязнения обрабатываемого продукта на участке прессования пластика и в зоне резки. Количество частиц, образующихся в процессе экструдирования пластика, резки и запаивания, тщательно контролируется.

Тщательно контролируемый воздушный поток обеспечивает защиту продукта, вытесняя образующиеся частицы наружу и предотвращая любые контакты с внешней средой. Этот участок защиты BFS представляет собой воздушный душ (завесу), на который через высокоэффективный фильтр непрерывно подается очищенный воздух. Этот воздух соответствует Классу 100 (ISO 5) микробиологических стандартов, его контроль осуществляется посредством мониторинга среды на присутствие взвешенных механических частиц.

Рис.1. Первый этап процесса BFS – экструзия. Стерильный гомогенный расплав полимера (160 – 250°C) подается в головку паризона, которая создает полую трубку из расплава (паризон). Смыкание паризона предотвращается благодаря подерживающему потоку стерильного воздуха. Высокоскоростные BFS-установки позволяют изготавливать до 16 паризонов одновременно

Рис.2. Второй этап процесса BFS – смыкание паризона. Пресс-форма соединяется вокруг паризона, причем нижняя часть его запаивается, а верхняя остается открытой в расплавленном состоянии.

Рис.3. Второй этап процесса BFS – выдув и наполнение. Контейнер формируется в пресс-форме посредством продува стерильного воздуха или создания вакуума. Наполнительная игла выдает определенное количество препарата в контейнер.

Рис.4. Четвертый этап процесса BFS – запайка. Иглы наполнения отведены, верхняя часть пресс-формы закрывается, чтобы сформировать и запаять верхнюю часть контейнера

Рис.5. Пятый этап процесса BFS – извлечение. Пресс-форма открыта, наполненные контейнеры переносятся с BFS-установки на удаленную станцию для удаления лишнего пластика, после чего готовый продукт помещается в конечную упаковку



Современные BFS-установки позволяют изготавливать контейнеры емкостью от 0,2 мл до 1000 мл

Изначально механические частицы могут появиться после контакта электронагреваемого режущего ножа с расплавленным паризоном (экструдированной трубкой горячего пластика, через которую проходит поток поддерживающего стерильного воздуха в процессе экструзии). Предыдущие попытки контролировать накопления механических частиц на участке защиты были направлены на удаление частиц после их возникновения. К числу последних усовершенствований относится защита зоны паризона, которая обеспечивает контролируемую воздушную среду посредством системы вытяжки с регулировкой дифференциального давления совместно с воздухоподогревом для критического участка резки паризона, чтобы откатить дым, образующийся на горячем ноже – нагретый проводник высокого сопротивления.

Для полного устранения образования дыма при резке паризона была представлена новая технология – механизм резки паризона **KleenKut®**. Устройство представляет собой автоматизированный холодный нож, осуществляющий резку паризона без использования нагретого проводника высокого сопротивления. Такая технология исключает накопление дыма по сравнению с применением ультразвуковой техники, эффективно снижая образование частиц, более чем на 99 процентов. Механизм **KleenKut** гарантирует, что количество механических частиц размером 0,3 мкм – 10 мкм значительно снижается по сравнению с количеством частиц, образующихся в процессе резки горячим ножом.

Согласно Руководству 2004 года по производству стерильных лекарственных препаратов путем асептического

производства (Guidance for Industry Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing) FDA, конструкция оборудования для асептического процесса должна ограничивать объем и степень сложности вмешательства персонала. Поток материалов также должен быть оптимизирован с целью сокращения числа операций, что снижает вероятность проникновения загрязнений в обрабатываемый продукт. В соответствии с Руководством количество переносимых по воздуху загрязнений прямо пропорционально количеству людей, работающих в чистом помещении, особенно на участках, где выполняются ключевые асептические операции.

В недавнем научном исследовании передовой BFS системы, и исследований, проведенных за последние 20 лет по технологии BFS, сопоставлялись микробные бионагрузки окружающего воздуха в помещениях BFS-наполнения и возможная степень загрязнения препарата, розлив которого проводился на установках, расположенных в этих комнатах. Данные исследования привели к более глубокому пониманию возможностей асептической BFS-технологии в производстве стерильных препаратов.

Одно из последних исследований по проблемам BFS-технологии проводилось в 2004 году компаниями Cardinal Health и Air Dispersions. Исследование называлось «Evaluation of Blow-Fill-Seal Extrusion through processing of Polymer Contaminated with Bacterial Spores and Endotoxin» («Оценка экструзионного процесса на полимере, загрязненном спорами бактерий и эндотоксинами, в технологии выдув-наполнение-запайка») и проводилось с целью всестороннего понимания процесса экструдирования и его влияния на качество продукта, изготавливаемого по технологии выдув-наполнение-запайка. Испытания системы экструдирования включали тестирование гранулированного полиэтилена высокого давления, загрязненного эндоспорами *Bacillus atrophaeus* и бактериальным эндотоксином *Escherichia coli*. Испытания проводились с использованием усовершенствованной асептической BFS-системы, предоставленной компанией Weiler Engineering Inc.

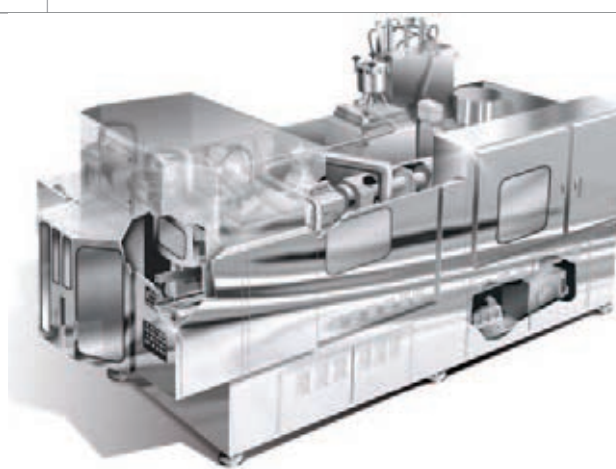
Стерильность контейнеров, материалов и самого процесса BFS валидируется посредством контроля параметров температуры и времени, эффективных против эндотоксинов и спор, на стадиях экструзии, наполнения и запайки. В докладе сказано: «Исследования работы экструдера на полимерах, загрязненных спорами и эндотоксинами, наглядно доказали, что процесс экструдирования полимера позволяет сформировать емкость, не обсемененную жизнеспособными микроорганизмами и характеризующуюся наличием приемлемого уровня эндотоксинов».

Исследование проблемы демонстрирует всестороннюю возможность достижения надежной гарантии стерильности (10-6 SAL) на протяжении всего процесса. При использовании высоких концентраций переносимых по воздуху микробиологических частиц достигается еще большая степень надежности стерильности, которая приближается к 10-8 SAL.

Важным аспектом BFS-технологии является апиогенное формирование контейнеров и ампул. Целый ряд исследований подтверждает эффективность процесса экструдирования BFS, проводившегося с использованием полимера, обсемененного большими количествами спор и эндотоксинов. Результаты продемонстрировали незначительный уровень обсеменения спорами, составивший менее 1x10-6, и трехкратное логарифмическое уменьшение концентрации эндотоксинов с вероятностью нестерильности (PNSU), приближающейся к одной миллионной.

Технология BFS предусматривает широкий ассортимент упаковки и, соответственно, решений по доставке жидких фармацевтических препаратов, используя пластики, полиэтилен и полипропилен для производства контейнеров для инъекционных, офтальмологических лекарственных средств, биопрепаратов и вакцин. Эти материалы рассматриваются FDA, как инертные. Множество пластиков для выдувного формования, применяемых в процессе BFS, получили международное признание, как подходящее решение для упаковки жидких лекарственных средств. Эти инертные материалы не содержат добавок, характеризуются низкой паропроницаемостью, а также простотой и безопасностью в обращении, особенно для условий помощи тяжелобольным, например, в больницах.

Особый интерес в фармацевтической промышленности представляет использование пластиков для BFS-производства парентеральных препаратов малых объемов. Пластиковые ампулы предлагают значительные преимущества по сравнению со стеклянным аналогом с резиновой пробкой. Это касается вопроса безопасности: стеклянные ампулы подвержены бою, как при транспортировке, так и в процессе использования. Обращение со стеклянными контейнерами всегда подразумевает некоторую долю риска повреждений и сколов. Стеклянная ампула образует множество мелких частиц стекла при вскрытии. Стекло, как правило, транспортируется в картонных коробках, которые могут содержать споры плесени, таких, как *Penicillin sp.* и *Aspergillus sp.*, а также такую бактерию, как *Bacillus sp.*



УСТАНОВКА BFS ASEP-TECH®

Резиновая пробка для стеклянного контейнера также может быть обсеменена спорами плесени.

Производящиеся по асептической BFS-технологии парентеральные препараты малых объемов, такие как местные анестетики, витамины, вакцины и другие обычные инъекционные лекарственные средства могут упаковываться в контейнеры с отламывающейся головкой. Контейнеры также могут иметь в верхней части приспособление с регулируемым диаметром, позволяющее осуществлять забор препарата без иглы. Доступны также наконечники с винтовым или безрезьбовым люэр-соединением, обеспечивающие отсутствие утечки. Для небольших объемов парентеральных препаратов (от 2 до 5 мл) шприцы могут присоединяться непосредственно к ампулам без иглы, создавая, по сути, более безопасное упаковочное решение.

Изготавливаемые по BFS-технологии однокомпонентные беспоршневые стерильные шприцы (конструкция подразумевает предварительное наполнение) для использования в промывочных больничных инструментах, например, в катетерах, способны заменить традиционные двухкомпонентные шприцы поршневого типа. В BFS-шприцах создается отводящая камера для захвата воздуха и предотвращается его распределение в процессе поступления лекарства.

Повышенное внимание, уделяемое биопрепаратам, протеиновым и другим комплексным растворам вывело BFS-технологии на передний план. Указанные фармацевтические препараты зачастую не выдерживают действие высоких температур в течение длительных промежутков времени ввиду разрушения активного вещества, что делает традиционную терминальную стерилизацию неприемлемым способом получения стерильного препарата. Чувствительные к температуре биопрепараты и средства на основе протеинов могут обрабатываться в усовершенствованных BFS-установках, что обеспечит высокую гарантию стерильности.

Балк-стерилизация, стерилизация гамма или электронными лучами или стерилизация фильтрацией, за которой следует непосредственно процесс упаковки по BFS-технологии, с успехом применяется для препаратов указанных типов. BFS демонстрирует повышение температуры продукта, упакованного в полиэтиленовую емкость объемом 5 мл, менее, чем на 1°C.

Усовершенствованная BFS-технология также позволяет применять технологию внедрения для инкорпорации стерильного наконечника и колпачка в упаковку, изготовленную по технологии выдув-наполнение-запайка, с целью формирования калиброванной капли. Этот процесс гарантирует высокую эффективность и контроль стерильности при обработке дорогостоящих лекарственных препаратов для лечения глаукомы и других глазных болезней. Другие типы стерильных вставок также могут быть инкорпорированы в контейнер, изготовленный по BFS-технологии. Верхняя часть флакона или ампулы может быть снабжена многоходовой резиновой пробкой или полученной литьем под давлением вставкой регулируемого диаметра для многократного введения лекарства.

BFS-установки с особой системой наполнения могут применяться как для препаратов с эффективной вязкостью менее 15 000 сПз, так и для суспензий. В этом случае используется инновационная система обращения с жидкостями, что позволяет многокомпонентному раствору оставаться гомогенным в процессе наполнения. Как правило, если раствор является текучим и выдерживает минимальный нагрев, его можно упаковывать в усовершенствованной асептической BFS-установке.

Последние усовершенствованные модели BFS-систем обеспечивают изготовление контейнеров емкостью от 0,2 мл до 1000 мл при производительности до 15 000 ед./час. Фармацевтические компании, использующие эти технологические преимущества конструкции асептического BFS-оборудования, имеют высочайший уровень производства своих стерильных жидких препаратов. Задача производства BFS-системы, которая должна удовлетворять корпоративным, научным и нормативным требованиям, а также учитывать требования конечного потребителя, может быть достаточно трудоемкой. Тем не менее, эти вопросы разрешимы путем постоянной модернизации как самих BFS-систем, так и конструкции контейнеров, ввиду необходимости повышения сохранности препарата и безопасности пациентов.

О КОМПАНИИ WEILER ENGINEERING INC.:

Weiler Engineering Inc. – это международный поставщик оборудования для асептической упаковки фармацевтических и медицинских препаратов по технологии выдув+наполнение+запайка. Запатентованная система выдув+наполнения+запайки компании Weiler, базирующейся в городе Элгин (Иллинойс), и основанной в 1959 году, являет собой наиважнейшее достижение 50 летнего процесса инноваций в конструкции установки и разработке процесса стерилизации. Компания производит высокотехнологичную асептическую систему упаковки жидких препаратов. Технология выдув+наполнение+запайка ASEP-TECH® объединяет выдувное формование, стерильное наполнение и герметичную запайку в одну непрерывную операцию, чтобы обеспечить производство препаратов в асептических условиях.

Компания применяет последние технологические достижения в разработке оборудования и систем, чтобы гарантировать максимально высокий уровень качества в производстве стерильных жидких лекарственных средств. Оборудование компании соответствует жестким корпоративным, научным, нормативным требованиям, а также требованиям конечного потребителя. Модельный ряд компании позволяет производить контейнеры объемом от 0,1 мл до 1500 мл при производительности до 15 000 ед./час в зависимости от конфигурации.

Посмотрите на систему ASEP-TECH® в действии, посетив www.asep-tech.com/ptru

Представительство в России:
Rieckermann Services Ltd.
Москва, Новокузнецкая ул., 31
Тел.: +7 495 9372297
e-mail: office@rieckermann.ru

