

## Ни капель больше, ни капель меньше

**Асептическое наполнение – один из наиболее критически важных этапов в процессе фармацевтического производства. В дополнение к необходимости соблюдения оптимальных асептических условий крайне важно обеспечить максимальную точность наполнения контейнеров за очень короткое время, что гарантирует высокую скорость линии. Чтобы полностью отвечать этим требованиям, компания IMA Life оснастила машину для наполнения и укупорки Xtrema LV массовым расходомером Micro Motion, поставляемым фирмой Emerson Process Management**

**Иван Рагаццини,**  
управляющий отделом HW-SW техни-  
ческого департамента, **IMA LIFE**

**Роберто Каццанига,**  
специалист по текучим продуктам,  
**Emerson Process Management Italia**

**К**ак часто мы покупаем в аптеке выписанные по рецепту антибиотики? Настолько часто, что даже не помним этого, ведь когда мы делаем что-то настолько очевидное, то не обращаем на него внимания.

Когда мы открываем упаковку препарата, то думаем о нашем скорейшем выздоровлении, а не о том, соответствует ли купленный продукт строгим международным стандартам здравоохранения и насколько точна его дозировка, указанная на этикетке.

Спокойствие, с которым мы и миллиарды других людей во всем мире используем лекарственные препараты, – во многом заслуга итальянских технологий. Зачастую мы можем не задумываясь покупать безрецептурные лекарственные препараты или косметические средства, поскольку в процессе их производства были использованы передовые технологии Made in Italy.

Такие технологии применяет IMA, имеющая годовой оборот EUR 1310,8 млн, 86 % продукции которой идет на экспорт. Штат компании насчитывает более 5100 сотрудников, 2600 из которых работают в 80 странах мира. Все это делает компанию IMA лидером в производстве автоматических машин для производства и

упаковки фармацевтических препаратов, косметических средств, пищевых продуктов, чая и кофе.

### Пятилетнее сотрудничество

Штаб-квартира IMA находится в городке Оззано Эмилья, пригороде Болоньи (Италия). Основой философии группы компаний IMA являются исследования и инновации. Благодаря значительным инвестициям в R&D компания заняла лидирующие позиции на рынке. Каждый год около EUR 40 млн вкладываются в исследования и разработки.

IMA Life (одно из подразделений фирмы) занимает лидирующие позиции в вопросах асептического производства и наполнения. Команда из 50 технических специалистов и инженеров подразделения занимается инновациями и разработкой новых продуктов. Широкая сеть специализированных подрядчиков обеспечивает поддержку производства значительной части оборудования. Но ключевые технологии, придающие машинам их особую неповторимость, являются внутренней прерогативой компании. Именно так была разработана инновационная наполнительная система, используемая в Xtrema LV (большие объемы) – встраиваемой в линию машины розлива и укупорки, предназначенной для дозирования жидкостей в асептической среде. Производительность системы составляет до 600 флаконов в 1 мин.

Одним из главных инновационных решений IMA Life, позволивших добиться удивительных результатов в достижении надежности, точности и диапазона напол-

нения жидких фармацевтических препаратов, является применение массового расходомера Micro Motion, поставляемого фирмой Emerson Process Management, сотрудники которой совместно со специалистами подразделения R&D компании IMA участвовали в 5-летнем проекте разработки новой машины.

### Стандартный продукт для уникальных машин

Стандартный продукт из каталога компании – расходомер Micro Motion – находится в центре инновационного решения, используемого в машине Xtrema LV. «Инновации и адаптируемость под требования заказчика являются нашими основными конкурентными преимуществами; именно они позволяют нам выпускать особенные машины», – объясняет Иван Рагаццини (Ivan Ragazzini), управляющий отделом HW-SW в IMA Life.

«IMA не предлагает стандартные решения. Как правило, в самом начале работы мы изучаем запрос клиента (например, «Как можно достичь скорости 600 флаконов в 1 мин, сохраняя высокую точность и надежность наполнения?») С этого момента и начинается наш путь к успеху – к уникальному проекту, адаптированному под требования заказчика. Одна линия отличается от другой, поэтому каждый раз нам необходимо наилучшим образом выполнить поставленную задачу».

Таким образом, несмотря на то что речь идет о серии Xtrema LV (аббревиатура указывает на конкретную модель машины из верх-

него сегмента), на практике мы всегда модифицируем машину с учетом потребностей клиента. Основными характеристиками данной машины, предназначенной для асептического наполнения, являются широкий диапазон наполняемых объемов – от 50 мл до 1 л (препараты большого объема для парентерального введения), высокая точность и надежность, гибкость при смене партий и оснащение для чистки и стерилизации на месте (CIP, SIP). Все это гарантируется независимо от типа продукта, объемов наполнения, температуры и плотности.

Машина тщательно контролирует массу продукции, дважды независимо проверяя ее на входе и на выходе. В машине не использованы насосы привычного типа: по времени, давлению или перистальтические. Вместо этого перед дозирующими соплами установлено восемь массовых расходомеров Micro Motion.

### От 50 мл до 1 л – и все с использованием одного устройства

«Одной из причин, побудивших нас применять массовый расходомер, является необходимость соблюдения эргономичности. Использование шприцевых дозаторов объемом 1 л или 500 мл в линейной машине для асептической среды нежелательно, так как это требует разбивки дозы, что в свою очередь приводит к потере точности, ошибкам при наполнении и т. д., не говоря уже о повышении стоимости и усложнении процедур при каждой смене партии.

Решение? Вместо того, чтобы оснащать каждую из восьми дозирующих головок тремя дозаторами шприцевого типа по 50 – 150 мл, 150 – 400 мл и 400 – 600 мл (что привело бы к необходимости иметь 24 устройства), в новой машине Xtrema LV использовано восемь универсальных измерительных инструментов, которые не нуждаются в разборке при перехо-

де на выпуск другой партии, чистке или дезинфекции, независимо от объема наполнения в диапазоне 50 – 1000 мл. Речь идет о массовых расходомерах Micro Motion, поставляемых компанией Emerson Process Management».

«Это решение, являющееся альтернативой для объемных или перистальтических насосов, дает очень хорошие показатели точности: 0,5 % при производстве в диапазоне 3-Sigma в течение 8 ч», – говорит г-н Рагаццини. Например, согласно данным статистических исследований установлено, что при производстве партии со скоростью 200 доз в 1 мин в течение всей рабочей смены по статистике из почти 100 тыс. произведенных флаконов несоответствующих будет только 10.

Подобная высокая точность дает два значительных преимущества. Во-первых, вы можете быть абсолютно уверены в дозировке, то есть в точном количестве про-



Xtrema LV: общий вид

дукта, розлитого в каждый флакон, а во-вторых, система может гарантировать, что было произведено максимальное количество флаконов в пределах установленных норм».

### **Расходомер измеряет, Xtrema управляет**

При быстром наполнении продуктов в асептической среде чрезвычайно важными факторами являются не только точность, но и строгий контроль параметров качества, запрашиваемых клиентом.

«Чтобы понять, какие стандарты качества требуются, необходимо учесть, что во время розлива даже небольшая капля продукта, попавшая на внешнюю часть флакона, уже является несоответствием. Учитывая это, контроль клапанов осуществляется не напрямую с помощью расходомера, а в соответствии со специальным алгоритмом, разработанным компанией IMA».

«Профили движения, которыми управляются открытие и закрытие дозирующих клапанов, были разработаны IMA и сохраняются в системе PLC, – рассказывает г-н Рагаццини. – Система измерения массы используется в качестве только измерительного прибора, характеристики которой в отношении частоты и точности дали возможность создавать особые дозирующие профили, что позволило избавиться от капель, мазков и брызг продукта на внешней части флакона. И все это, естественно, при сохранении высокой скорости».

### **Вымышленная сила... но на самом деле...**

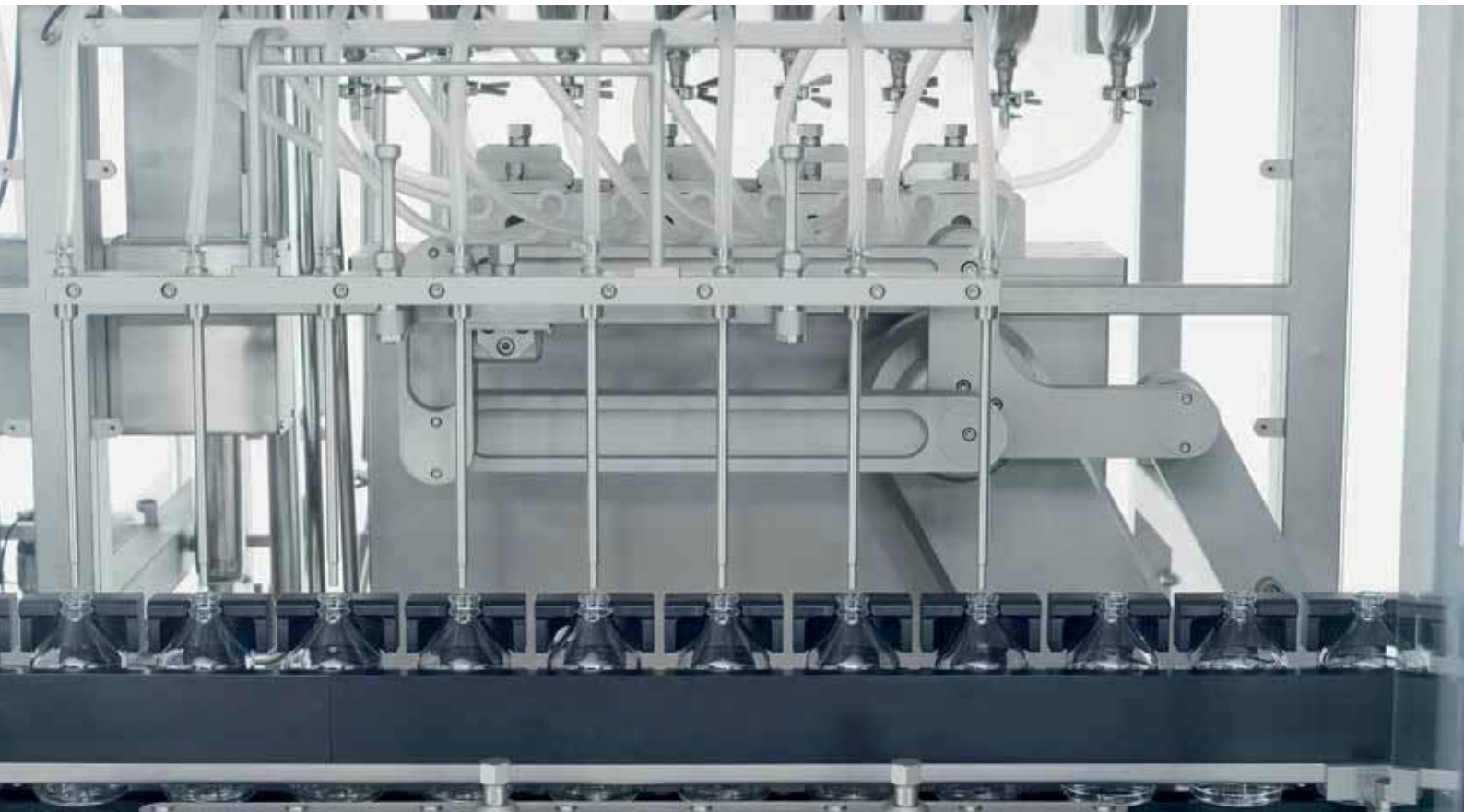
Устройство массовых расходомеров Micro Motion основано на физическом принципе силы Кориолиса (названной в честь французского физика, изучавшего данное явление в первой половине XIX в.), которая пропорциональна массе

движущегося тела при равномерном круговом движении.

Использование этого принципа в расходомерах Micro Motion позволяет проводить точные измерения в режиме реального времени одновременно с процессом наполнения. В дополнение к измерению массы с помощью инструментов Micro Motion можно определять объем, плотность, температуру и концентрацию продукта.

Массовые расходомеры Micro Motion являются наиболее надежными и гибкими устройствами для решения любых задач заказчика независимо от агрегатного состояния наполняемого продукта (жидкость, газ, жидкость со взвешенным осадком и т. д.) и / или типа проверяемого процесса. Эти расходомеры могут быть установлены практически везде, поскольку они являются фланцевыми устройствами.

Кроме того, учитывая, что измеряемые параметры не изменяют



*Xtrema LV: система с массовыми расходомерами*

ся, после установки оборудование не нуждается в периодической калибровке (в отличие, например, от тензодатчиков). Совершенно очевидно, что возможность произвести измерения прямо на линии значительно увеличивает полезное время работы: расходомеры позволяют выполнить в едином цикле все процессы, которые раньше необходимо было делить на этапы. Все это повышает продуктивность и увеличивает срок работы оборудования.

### Чистка и стерилизация проще с массовым расходомером

В дополнение к очевидным преимуществам продукта в целом гибкость в случае применения массового расходомера позволяет компании IMA Life получать дополнительные преимущества (например, чистка и дезинфекция контуров). «Обеспечить идеальную чистоту всего продукта – от бака до форсунок – является не самой простой технической задачей», – отмечает г-н Рагаццини.

Существуют международные стандарты, на основании которых можно определить, была ли чистка (до стерилизации) эффективной. Другими словами, необходимо убедиться, что нужное количество моющего средства достигло внутренних поверхностей оборудования, обеспечив отсутствие перекрестного загрязнения между производимыми последовательно партиями.

Согласно современным регуляторным требованиям для этого необходимо использовать рибофлавин (витамин B2), разбавленный в воде. Раствор следует ввести внутрь контура, а затем начать процедуру чистки на месте (Cleaning in Place – CIP). При наличии следовых количеств вещества после цикла очистки раствор «помечает их», выполняя таким образом роль индикатора эффективности чистки.

«Процесс валидации чистки и стерилизации на месте – один из ключевых аспектов всего проек-

та, так как риск перекрестного загрязнения должен быть сведен к минимуму, – заявляет г-н Рагаццини. – Проведенные испытания дали положительный результат и подтвердили, что массовый расходомер является отличным решением, так как он произведен из гладкой нержавеющей стали и в нем отсутствуют движущиеся механические части». Но это еще не все.

Дополнительные преимущества касаются способности устройства работать с разноплановыми характеристиками. Например, изменение температуры – важный фактор, позволяющий убедиться в том, что во время стерилизации были достигнуты и сохранены необходимые для клиента параметры, определенные на стадии PQ.

«Аналогичные измерения могут быть проведены при оценке количества использованного моющего средства. Температура, плотность и наличие пены никак не влияют на точность измерений: расходомер выдаст точное количество моющего средства, прошедшего через контур».

Переход с производства партии одного продукта на партию другого проходит проще и быстрее, чем обычно. Помимо отсутствия необходимости заменять насосы или другие механические детали, чистка и стерилизация выполняются без разбора измерительных датчиков. Все это соответствует требованиям GAMP4 и спецификации CFR 21 часть 11.

### Технологии на много лет вперед

Положительный опыт работы позволил руководству компании IMA Life оценить дальнейшее развитие технологии измерения массы на машинах для асептического наполнения.

«Сотрудничество с Emerson Process Management, начавшееся пять лет назад, превратилось в реальное партнерство. Это дало нам уверенность в технической надежности решений», – убежден г-н Рагаццини.

Конечно, Xtrema LV является представителем верхнего сегмента продукции IMA Life; признание успешности такого нововведения, как Micro Motion, безусловно, означает, что клиент может в полной мере оценить ее преимущества. Тем не менее технологии, основанные на принципе силы Кориолиса, уже через несколько лет обеспечат идеальную базу для создания и более дешевых моделей оборудования, как мы можем наблюдать во многих других секторах отрасли.

Доказательством этого является тот факт, что технология «время – давление», которая координирует дозированный объем с временными вариациями давления, несмотря на ее развитие в последнее время, все же не может гарантировать такую же точность, как основанная на силе Кориолиса. Соотношение между дозированным объемом, временем и давлением остается неизменным только при наличии ламинарного потока: но общеизвестно, что, например, открытие и закрытие форсунок вызывает развитие турбулентности.

«Кроме того, при использовании технологии «время – давление» результат не зависит от плотности и температуры; метод, основанный на силе Кориолиса, не подвержен также влиянию ни турбулентного, ни ламинарного потока жидкости. Фактически показания зависят от эффективной массы, проходящей через инструмент», – подытоживает г-н Рагаццини. ■



### Контактная информация:

**Зоран Бубало**  
Тел.: +38 (063) 442-56-48  
zoran@bubalo.rs



## Stery-LC – наилучшее решение для розлива в SPV-флаконы в асептических условиях

Линия Stery-LC, продемонстрированная на выставке interpack, представляет собой линейную машину для розлива и укупорки непрерывного действия для SPV-флаконов в асептических условиях (аббревиатура SPV – от Small Parenteral Volume – означает продукт для парентерального применения малого объема, называемый иногда «инъекционным» продуктом)



кратить время сушки и дезинфекции приблизительно на 50 % по сравнению со стандартными настольными машинами.

### ОСОБОЕ ВНИМАНИЕ Разработано Marchesini

Дизайн Stery позволяет легко монтировать машину в фармзастену, что обеспечивает безопасную работу оператора, а также дает возможность доукомплектовывать машину системами загрузки, буферами, системами подачи на лиофилизатор, системами наполнения лотков и устройствами для укупорки. Вертикальная технология балконного типа идеальна для барьерных технологий или систем RABs, в которых WIP, сушка и SIP могут быть более эффективными и

**Л**иния Stery была создана компанией Marchesini Group с целью обеспечить идеальный и безопасный доступ ко всем рабочим зонам посредством перчаток, а также для размещения барьерных систем, таких как cRABS или изоляторы.

Благодаря конструкции балконного типа, которая подразумевает непрерывный розлив во флаконы, и тому, что движения в ключевых зонах осуществляются поворотными приводами, продуктивность ламинарного потока достигает наивысшего возможного уровня эффективности для защиты стерильности продукта. Балконная конструкция была разработана на основе технологии Vertical Platform Technology (Технологии вертикальных платформ), что обеспечивает идеальное разделение между зоной розлива и зоной механических



компонентов, расположенных в задней части машины.

Благодаря этим особенностям Stery удовлетворяет всем требованиям регуляторных органов в отношении инъекционных препаратов, а особенно в случае применения закрытых линий (изоляторов) для защиты препаратов в процессе розлива, а также призвана уменьшить потребление воды в процессе мойки WIP, со-

быстрыми на протяжении всей машины. Данная технология также имеет возможность отвода и восстановления воздуха ламинарного потока через нижнюю зону, обеспечивая при этом равномерный поток воздуха без «мертвых» зон и турбулентности.

### Технические особенности

Для исключения возникновения эффекта турбулентности флаконы