

Расширенная фильтрация оптимизирует технологию BFS при работе с веществами с высокой вязкостью

В целях устранения «узких мест» испанская контрактная производственная организация Unolab переходит на использование высокоэффективных полиэфирсульфоновых мембранных фильтров производства компании Pall

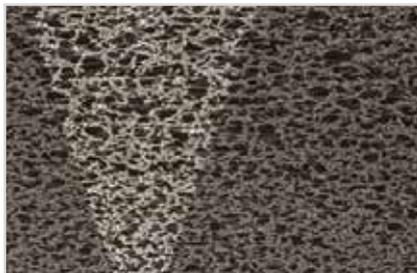
Том Уотсон,
Pall Life Sciences

Unolab Manufacturing S.L., испанская контрактная производственная организация, специализирующаяся на выпуске стерильных однодозовых продуктов для парентерального применения, предлагает своим клиентам доступ к передовой технологии «выдувание-наполнение-запаивание» (BFS). Использование данной технологии направлено на достижение стерильности при расфасовке продукции в конечные дозировочные емкости. Кроме выпуска жидких лекарственных средств для применения в офтальмологии, Unolab производит множество препаратов, в том числе имеющих повышенную вязкость и плотность, а также содержащих макромолекулярные соединения, уровень вязкости растворов которых достигает 80 сантипуазов.

Теперь обработка жидкостей в системах с использованием технологии BFS развита достаточно хорошо, чтобы можно было наполнять емкости самыми разными препаратами, в том числе теми, обработка и подготовка к розливу которых может представлять повышенную сложность. Одним из особенно сложных этапов процесса для вязких препаратов является стерильная фильтрация.

Термолабильные препараты для парентерального применения подвергают стерильной фильтрации в целях поддержания их эффективности и сохранения безопасности при введении в организм человека.

Фильтры, предназначенные для достижения стерильности, обычно задерживают частицы размером от 0,2 мкм. Они были провалидированы поставщиком для производства стерильного фильтрата в условиях эксплуатации на предприятии конечного пользователя на задержку *Brevundimonas diminuta* на тестовом уровне 10^7 КОЕ/см² площади мембраны в ходе провокационных испытаний, коррелированных со стандартным методом испытания ASTM F838-05 (Американское общество по испытанию материалов).



Разрез высокоасимметричной мембраны фильтра, используемой для увеличения пропускной способности и повышения производительности фильтра

Жидкостные препараты с низкой вязкостью на водной основе на этапе розлива используются часто и считаются простыми для фильтрации. Применение этих жидкостей не приводит к ухудшению пропускной способности или снижению производительности фильтра при определенном перепаде давления. В результате они уменьшают вероятность блокирования фильтра и, как

следствие, не приводят к нежелательной его замене и связанным с этим затратам.

Существует множество жидкостных препаратов, для которых повышенная вязкость или содержание взвешенных частиц обязательны в целях обеспечения среды, необходимой для поддержания стабильности и надлежащей доставки активного фармацевтического ингредиента. В таких жидкостях может содержаться большое количество частиц или их вязкость может быть такой, при которой они не могут быть легко обработаны с помощью мембранного фильтра для пропуска частиц размером менее 1 мк. Примерами труднофильтруемых конечных препаратов, содержащих активные ингредиенты в виде частиц, являются препараты, в состав которых входят липосомы или наночастицы. Более вязкие препараты могут содержать активные ингредиенты, например, гиалуроновую кислоту или карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ).

В целях постоянного совершенствования процесса и повышения производственной эффективности, а также для уменьшения простоев и снижения затрат, связанных с заменами фильтров при фильтрации препаратов с высокой вязкостью, инженеры-технологи Unolab обнаружили возможность обновления и совершенствования фильтрационных процессов и устранения сложности, которая, среди прочих, сокращала выход готовой продукции. Директор по производству Unolab, Хосе Игнасио Вилларино Отеро, охарактеризовал этот вопрос следующим образом: «Мы обнаружили, что препараты с крупными молекулами и высокой плотностью – особенно вязкие продукты – могут быть сложными для стерильной фильтрации. Такие препараты обычно представляют для нас проблему».

«Узкое место»

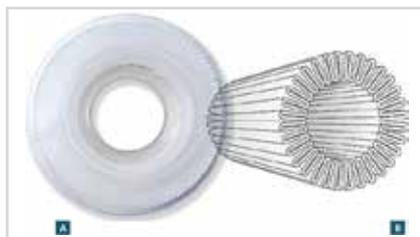
«Узким местом» для пропускной способности во время проведения стерильной фильтрации были сами фильтры, а также использование технологии 30-летней давности, в кото-

рой применяется мембрана из поливинилидендифторида (ПВДФ). Несмотря на традиционную технологию фильтрации, которую применяли в рамках валидированного, соответствующего требованиям технологического процесса, при ее использовании в ходе фильтрации препаратов с повышенной вязкостью и крупными молекулами в Unolab поняли, что эти фильтры приводят к значительному снижению производительности и рентабельности. Причинами этого считали симметричную структуру пор ПВДФ-фильтра и более низкую пропускную способность для чистой воды, чем у других, более новых фильтров стерилизационного класса.

Поскольку в Unolab фильтрационные операции основаны на принципах тупиковой фильтрации, они могут стать трудо- и материалоемкими при розливе вязких препаратов: было обнаружено, что там, где для подготовки одной партии препарата с низкой вязкостью обычно требуется один 30-дюймовый ПВДФ-фильтр, для розлива 210 л вязкого препарата необходимо поменять этот фильтр семь раз. Каждый цикл смены фильтра перед возобновлением фильтрации требовал проведения стерилизации паром на месте, что в итоге составляло 16 ч простоя на цикл и 96 ч потери времени при производстве одной партии! Кроме того, в результате потери препарата в промежутке между партиями Unolab должна была отфильтровать почти 350 л препарата, чтобы достичь выхода продукта объемом 210 л на партию.

С учетом достигнутых недавно успехов в технологии фильтрации инженеры-технологи Unolab поняли, что пришло время подобрать более производительный фильтр, который мог бы обеспечить более высокую пропускную способность и создать такую вместимость для частиц, которые бы лучше подошли для вязких, насыщенных частицами препаратов. Конечной целью этого стало создание практичной и экономичной системы фильтрации для труднофильтруемых жидкостей.

Испытание на фильтрующую способность (оценка фильтрационной способности по расходу и пропускной способности) с помощью настольного устройства для испытания фильтров показало, что 30-дюймовый ECV-фильтр класса Supor EX производства компании Pall, в котором использована конструкция



(А) Геометрия расположения складок с перекрытием и узким внутренним стержнем, используемая в 10-дюймовых ECV-фильтрах класса Supor EX ($1,04 \text{ м}^2$), и (В) традиционная геометрия складок по типу вентилятора, обычно используемая в 10-дюймовых фильтрующих элементах с площадью эффективной фильтрации $0,5 - 0,7 \text{ м}^2$

ПРИШЛО ВРЕМЯ ВЫБРАТЬ БОЛЕЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЙ ФИЛЬТР, РАЗРАБОТАННЫЙ ДЛЯ ВЯЗКИХ, НАСЫЩЕННЫХ ЧАСТИЦАМИ ПРЕПАРАТОВ

фильтрующего элемента промышленного стандарта размером 3×10 дюймов, обеспечивает значительные преимущества в сравнении с применяемым ранее (ПВДФ) фильтром того же размера.

Преимущества технологии фильтрации компании Pall в отношении производительности заключаются в большой степени асимметрии мембраны фильтра, которая обеспечивает лучшую проницаемость для жидкости и более эффективный захват частиц. Производительность фильтра еще больше повышается при установке 10-дюймовых субблоков фильтра, благодаря чему эффективная площадь фильтра поддерживается на уровне чуть более 1 м^2 .

В итоге сотрудники Unolab поняли, что можно использовать фильтр

производства компании Pall для обработки всей жидкости, необходимой для розлива 210-литровой партии вязкого продукта без замены. Это обеспечивает преимущества в плане простоты применения и экономичности по сравнению с технологией, при использовании которой возникали значительные трудности.

По словам г-на Отеро из Unolab: «ECV-фильтры класса Supor EX позволили нам оптимизировать производство для целого набора различных типов продукции. С этими фильтрами можно обрабатывать до пяти раз больше жидкости. Это означает, что мы можем разливать больше конечных доз на фильтр и оптимизировать производства нашего нерасфасованного материала. В результате достигается не только снижение текущих расходов на фильтрацию, но и сводятся к минимуму потери продукции и уменьшаются затраты, связанные с потерей времени: ECV-фильтры класса Supor EX дают возможность разливать наши препараты для применения в офтальмологии при помощи систем BFS с меньшими ограничениями».

Таким образом, тщательная оценка фильтра и его успешное внедрение обеспечили значительные усовершенствования очень важного технологического процесса Unolab. Помимо преимуществ в отношении уменьшения затрат на расходные материалы, сведения к минимуму потерь продукции и увеличения выхода готовой продукции, Unolab теперь имеет возможность экономить и за счет уменьшения затрат времени на простой, в том числе благодаря меньшему количеству запусков, меньшему количеству циклов стерилизации, более низкой частоте проверок функциональности и фиксации меньшего объема информации на партию. ■

Отпечатано и отправлено с разрешения компании PALL Corporation, отдела фармацевтического производства, сентябрь 2015 г. © PUTMAN
www.pall.com