

# 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**

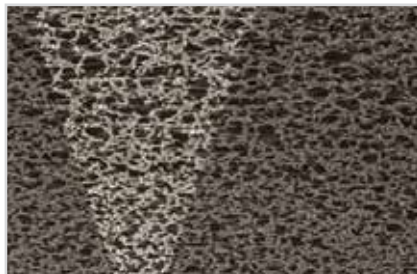
**Том Уотсон,**  
Pall Life Sciences

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/см<sup>2</sup> 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»

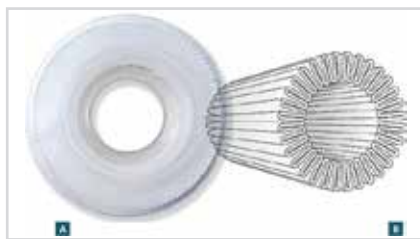
«Узким местом» для пропускной способности во время проведения стерильной фильтрации были сами фильтры, а также использование технологии 30-летней давности, в кото-

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  $3 \times 10$  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  $1 \text{ м}^2$ .

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