

## Технология выдува-наполнения-запайки для первичной упаковки в асептических условиях

**В** настоящее время в число важнейших задач входит производство жидких препаратов с максимально возможной стерильностью. Фасовка в первичную упаковку является последним этапом в процессе выпуска асептической продукции, необходимыми условиями которого являются герметичная запайка, обеспечение стойкости во время хранения и защита от воздействия факторов окружающей среды.

### Технология выдува-наполнения-запайки (BFS)

Технология выдува-наполнения-запайки (Blow Fill Seal – BFS) была изобретена компанией Rommelag более 50 лет назад. С тех пор оборудование на основе технологии BFS распространяется под маркой bottelpack® по всему миру.

Современная технология BFS обеспечивает первичную упаковку в асептических условиях для широкого спектра продукции, включая аэрозольные ингаляторы, препараты для применения в офтальмологии, лекарственные средства для введения в низких или высоких дозах и т. д.

В автоматизированном процессе BFS сначала с помощью метода экструзии формируется контейнер из термопластичного гранулята, затем этот контейнер заполняется содержимым и герметично закры-

вается. Технологический процесс происходит в контролируемой среде в течение 3 – 16 с (в зависимости от размера контейнера и типа установки).

Существует два основных типа установок BFS – челночные и ротационные. В челночной установке формуемый контейнер отсоединяется от экструдированного пластмассового шланга и подается в систему наполнения, которая расположена рядом с системой выдува. В ротационной установке формование, наполнение и запайка контейнеров осуществляются в рамках непрерывного процесса, при этом экструдированный пластмассовый шланг окружает систему наполнения.

Автоматизированная технология BFS снижает риск проникновения посторонних частиц путем изоляции главного источника загрязнений – обслуживающего персонала. Она входит в число передовых методов асептической упаковки продукции. Технологический процесс осуществляется в контролируемой среде, где сводится к минимуму время, в течение которого контейнер находится в открытом состоянии, благодаря чему снижается риск загрязнения. Здесь критический участок незначительно мал по сравнению с таковым при использовании других современных технологий стериль-

ной упаковки (например, наполнение в изоляторах или закрытых барьерных системах с ограничением доступа).

Точка наполнения играет важную роль в процессе асептической упаковки. В установках BFS производства компании Rommelag стерильный канал подачи продукта, воздушный занавес и точка наполнения проходят герметизацию, очистку и паровую стерилизацию перед каждым использованием. Полностью автоматизированные системы очистки на месте (Clean in place – CIP) и паровой стерилизации на месте (Steam in place – SIP) работают автономно, без участия внешних систем и вмешательства персонала. После стерилизации система непрерывно контролирует воздушный занавес с асептическим фильтром, который защищает точку наполнения за счет повышенного давления.

### Совместимость с продуктом

Пластмассовые контейнеры совместимы с различными типами продукции. Как правило, в установках BFS используются полиэтилен (ПЭ) и полипропилен (ПП). Оба материала обладают хорошими пароизоляционными свойствами, однако имеют недостаточную газонепроницаемость. В фармацевтической промышленности применяются пластмассы с минимальным

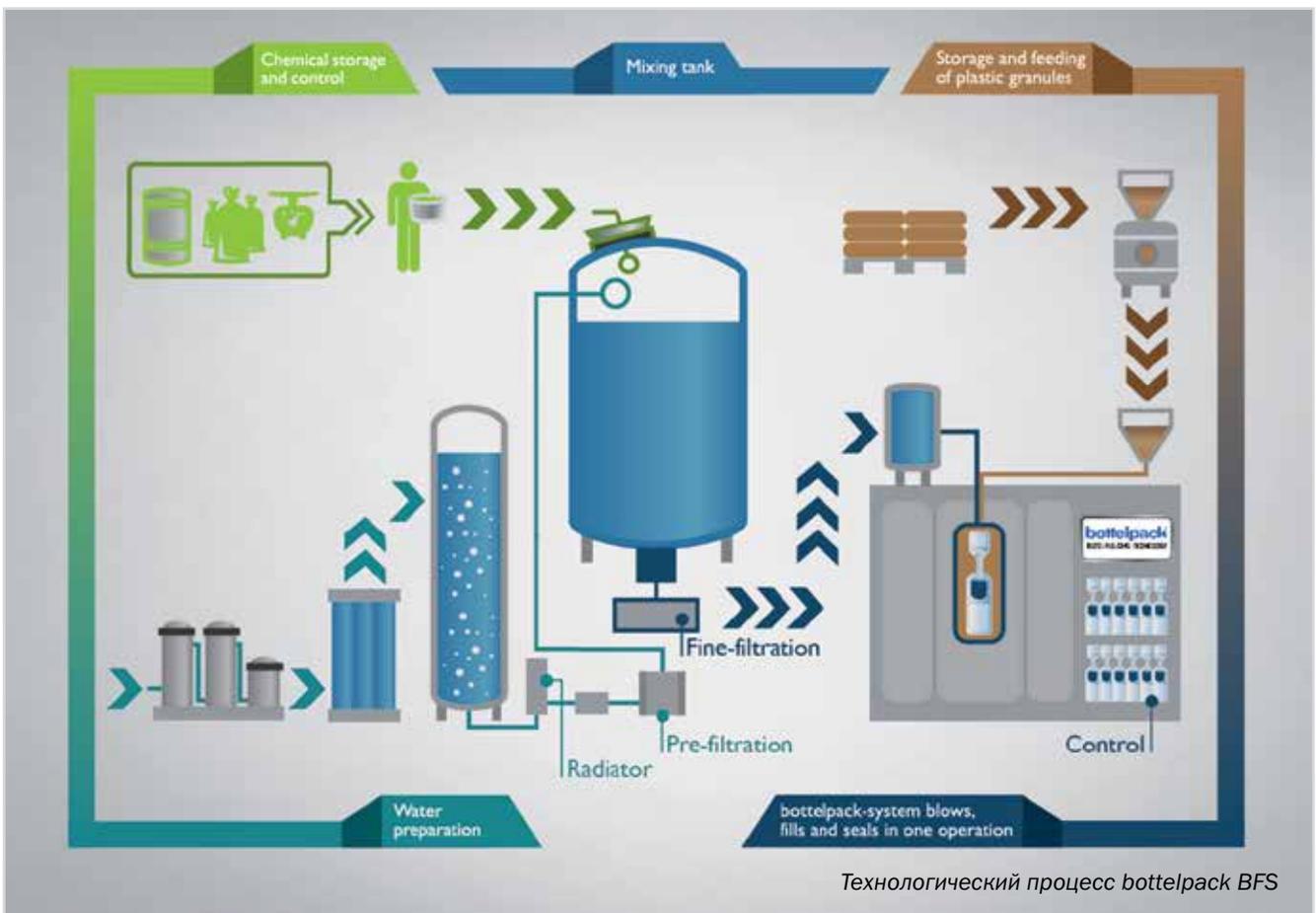


количеством добавок, что гарантирует высокую чистоту экструзии. Совместимость можно предварительно испытать в лаборатории путем заливки продукта в пустые стерильные контейнеры BFS. В испытательные комплекты входят готовые к заполнению контейнеры, изготовленные из различных типов ПЭ и ПП. Этот экономичный метод позволяет проверить совместимость продукта с основными типами пластмасс, применяемых в процессе BFS.

После проверки совместимости необходимо осуществить испытание продукта с помощью технологии BFS. Данную услугу предоставляет производитель-субподрядчик (Contract Manufacturer – СМО). На предприятиях субподрядчиков компании Rommelag в Германии и Швейцарии имеются ресурсы для тестирования широкого спектра фармацевтической и биотехнологической продукции, включая инъекционные ингаляционные препараты и лекар-



Ротационная установка bottelpack bp460 для асептической упаковки



Технологический процесс bottelpack BFS



ственные средства для применения в офтальмологии, вакцины, инфузионные растворы малого и большого объема, гели, кремы, суспензии и эмульсии. Кроме того, субподрядчик компании Rommelag в Швейцарии имеет разрешение на проведение испытаний и клинических исследований до уровня биологической безопасности BSL 2.

Контейнеры BFS можно использовать вместо стеклянных контейнеров в случаях несовместимости продукта со стеклом, например, если в состав продукта входят активные или вспомогательные компоненты, реагирующие с ионами металлов ( $Al^{3+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Ba^{2+}$ ). Технология BFS также обладает преимуществами при расфасовке продуктов с высоким показателем pH ( $> 8,0$ ) и / или высоким риском повреждения в процессе транспортировки.

Контейнер BFS полностью запаивается монослойным полимером, который имеет постоянные

характеристики расширения и сжатия, что позволяет охлаждать или замораживать продукт без риска повреждения контейнера. При условии правильно подобранной конструкции контейнера также возможно его погружение в жидкий азот.

### Клинические исследования

Первичную упаковку можно использовать в фазе II клинических исследований. Для этого применяют типовую конструкцию контейнера. В фазе III продукт находится в упаковке конечного типа и конструкции. В обоих случаях производство продукта осуществляется, как правило, на заводе субподрядчика. Субподрядчики компании Rommelag могут проводить исследования небольших партий и имеют в своем распоряжении различные конструкции контейнеров для решения разнообразных задач.

### Контейнеры *bottelpack* для многоразового использования

Пользователи технологии BFS, выпускающие продукцию в собственных системах наполнения, могут воспользоваться услугами субподрядчиков, чтобы не прерывать работу своего оборудования на пилотное производство или выполнение каких-либо других продолжительных операций.

### Конструкция контейнера

Контейнер BFS формируется внутри установки. Благодаря этому нет необходимости в проведении каких-либо предварительных операций с контейнерами: транспортировка пустых контейнеров, хранение контейнеров перед их наполнением, разгрузка с поддонов, накопление, промывка и депирогенизация. Возможно изготовление уникальных контейнеров с нанесением на них логотипа компании и / или информации о продукте (срок годности, номер партии и т. д.).

Объем стандартных контейнеров bottelpack может составлять от 50 мкл до более чем 1000 мл.

В сегменте упаковки для фармацевтической промышленности все большее значение приобретают асептические жидкости, дополняющие изделия медицинского назначения. Контейнер BFS, содержащий асептическую жидкость, должен соответствовать конструкции такого изделия. Он может выполнять функцию асептического картриджа, который подлежит замене или встраивается в одноразовое изделие. Путем интеграции изолятора в систему bottelpack также можно вставить изделие в контейнер до его запайки. Это технология выдува-наполнения-вставки-запайки (Blow Fill Insert Seal – BFIS).

Для проверки функциональных возможностей, испытания на прочность и проведения клинических исследований создают прототип конструкции контейнера. После испытаний готового прототипа начинается этап функционального тестирования, валидации и подтверждения соответствия требованиям стандарта Good Manufacturing Practice (GMP), который длится 9 – 12 мес.

### Проверка целостности и контроль частиц

Согласно предписаниям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (FDA) для всех контейнеров BFS, наполняемых в асептических условиях, необходимо проводить механические испытания в целях определения их целостности. Государственная фармакопея США предписывает визуальный осмотр контейнеров с инъекционными препаратами для выявления наличия посторонних частиц.

Существует несколько методов определения целостности контейнеров BFS. Чаще всего применяют высоковольтный метод обнаружения утечек (High-Voltage Leak Detection – HVLD) и вакуумный метод обнаружения утечек. С помощью метода HVLD проверяют только

участки контейнеров, выбранные на основе анализа риска. Системы HVLD пригодны исключительно для продукции с определенной электропроводностью, тогда как вакуумные системы не зависят от электропроводности и позволяют полностью проверять контейнеры.

Проверку на наличие посторонних частиц, как правило, выполняет персонал путем визуального осмотра. Для проверки круглых стеклянных контейнеров с возможностью поворота разработаны автоматические системы контроля частиц. С учетом особенностей контейнеров BFS применение этих систем невозможно для контейнеров, выпускаемых в блоках или с несимметричной по оси вращения конструкцией. Недавние разработки позволяют осуществлять автоматизированный контроль контейнеров BFS. Установка для контроля частиц (Particle Inspection Machine – PIM) была разработана компанией Rommelag с целью осмотра контейнеров BFS, имеющих особые характеристики. Технология PIM основана на вибрации: путем сравнения контейнеров до и после приложения вибрации система обнаруживает имеющиеся частицы в контейнерах. Система охватывает весь спектр контейнеров BFS – от индивидуальных конструкций и блоков до контейнеров для инфузионных растворов малого и большого объема.

### Вторичная упаковка

Стандартная вторичная упаковка включает в себя маркировку (струйная и тампонная печать), нанесение этикеток, обертывание в пленку и помещение в картонную тару. Обертывание в пленку увеличивает срок годности продукции благодаря защите от проникновения газа и света.

### Размеры установок

Компания Rommelag предлагает широкий спектр установок BFS для удовлетворения любых потребностей заказчиков. Размеры установок зависят от требуемой годовой

производительности, конструкции контейнеров и объема наполнения. На основе анализа годовой выработки мы предлагаем экономичные решения с возможностью наращивания объемов либо специальные решения, гарантирующие очень высокую общую эффективность оборудования.

50-летний юбилей технологии BFS был ознаменован выпуском новых прикладных решений и дальнейшим усовершенствованием системы. Благодаря наивысшей стерильности, превосходной надежности и непревзойденной экономической эффективности установки BFS занимают передовые позиции в сегменте упаковки продукции. ■

Rommelag на выставке «Фармтех» в Москве:



павильон 2, зал 8, стенд B231  
www.rommelag.com

**bottelpack®**

**ROMMELAG ENGINEERING**

### Контактная информация:

**Rommelag ag**  
P.O.Box  
CH-5033 Buchs, Switzerland  
Тел.: +41 62 834 55 55  
Факс: +41 62 834 55 00  
mail.rch@rommelag.com

**Представительство в России:**  
Textima Export Import GmbH  
РФ, 119526, г. Москва,  
проспект Вернадского, 100  
Тел.: +7 (495) 937-53-50  
sales@textima.ru

**Представительство в Украине:**  
Textima Export Import GmbH  
Украина, 03150, г. Киев,  
ул. Предславинская 31/11А  
Тел.: +380 (44) 569-20-04  
Факс: +380 (44) 569-20-06  
kiev@textima.de

