

## Установленные в гнезда флаконы повышают эффективность процесса лиофилизации

Флаконы для лиофилизации обычно предварительно моют и стерилизуют перед обработкой и наполнением, что – в зависимости от требуемого уровня защиты – требует наличия «чистых помещений», оборудования для мойки и стерилизационных туннелей в целях решения данных задач. Однако использование предварительно вымытых и простерилизованных упаковочных материалов для повышения эффективности и сокращения расхода как времени, так и ресурсов поможет улучшить общие операционные показатели

**Йоханнес Селч,**  
продакт-менеджер, ALUSTM, GEA

**Грегор Дойчле,** продакт-менеджер,  
SCHOTT Pharmaceutical Systems

**В** связи с появлением новых препаратов, со все большей распространенностью мелкосерийного производства, использованием высокоактивных фармацевтических ингредиентов и повышением спроса на гибкие и эффективные системы розлива во флаконы и шприцы производители фармацевтической и биотехнологической продукции постоянно предъявляют все более высокие требования к скорости, безопасности и стоимости процесса лиофилизации, в частности к смене форматов.

Одним из таких продуктов, недавно разработанных компанией SCHOTT, является adaptiQ® – система готовых к наполнению, вставленных в гнезда флаконов. Ее можно использовать на уже установленных линиях, которые производят заполнение емкостей по принципу «гнезд», что позволяет фармацевтическим компаниям проводить лиофилизацию и обрабатывать наполненные флаконы без вынимания их из гнезда. Совместно с компанией GEA система была протестирована на пригодность при проведении процесса лиофилизации как в пилотных, так и в промышленных установках, особенно с целью оценки возможности использования стандартных устройств для загрузки и выгрузки.

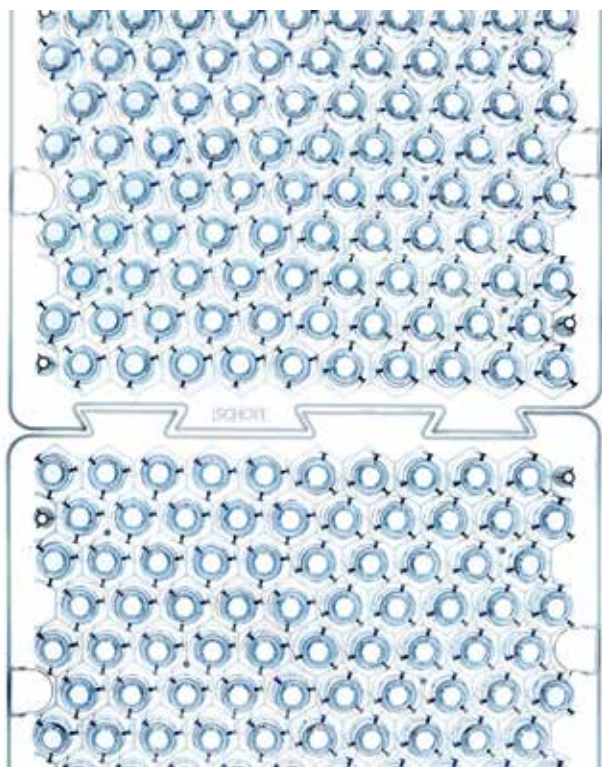
Йоханнес Селч, продакт-менеджер, ALUSTM, GEA, так прокомментировал эти результаты: «Совместно с компанией SCHOTT мы сосредоточили внимание на выяснении вопроса, как установка флакона с продукцией в гнездо влияет на процесс лиофилизации, в частности с точки зрения их обработки (загрузки и выгрузки) в производственной среде. Очевидным преимуществом является отсутствие необходимости использовать оборудование для мойки или стерилизационные туннели до подачи в машину для розлива. Флаконы поставляются чистыми, простерилизованными, готовыми к использованию в запечатанном виде и установленными в гнезда на поддоне. Затем система с установленными в гнезда флаконами подается в изолятор или систему ограниченного доступа (открытого или закрытого типа), где ее открывают вручную или с использованием автоматических машин». По сути, все стадии процесса можно проводить без вынимания флакона из гнезда, поскольку обработка флаконов проходит гладко и надежно, без контакта стекла со стеклом. Производство емкостей, депирогенизация и мойка проводятся до помещения их в гнезда, после чего пакет стерилизуется с помощью газообразного этиленоксида (ЕТО). Все стадии процесса – транспортировка вставленных в гнезда флаконов, наполнение, установка упорочных элементов, лиофилизация и упорка пробками путем нажатия – могут проводиться с установленными в гнезда флаконами. Для проведения контроля в процессе производства и обжима горлышка флакона его необходимо вынуть из гнезда и затем вставить обратно для дальнейшей обработки.

Он также добавил: «Обычно в процессе лиофильной сушки пользователь должен помыть и простерилизовать рамку или поддон, на который установлены флаконы, и после завершения процесса сушки повторить стадию мойки / стерилизации. Для флаконов, установленных в гнездо, в выполнении такой операции нет необходимости, это одноразовая технология и постлиофильная мойка не требуется».

### Другие ключевые моменты:

**Гибкость:** можно использовать уже работающие линии наполнения в емкости, установленные в гнезда; имеется оборудование для оптимизации наполнения при производстве партий малого объема.

**Качество продукции:** флаконы подаются чистыми, стерильными и готовыми к наполнению, помещенными в гнезда на поддоне; во время транспортировки, наполне-



ния и финишных операций отсутствует контакт стекла со стеклом; система обеспечивает повышенную безопасность при работе с высокотоксичными продуктами.

**Совокупная стоимость для потребителя:** уменьшение капитальных затрат и операционных расходов, сведение к минимуму повреждений в процессе наполнения и сокращение площади «чистых помещений», необходимых в процессе производства.

### Конфигурация и структура гнезда

Само по себе гнездо является прочной структурой в форме пчелиных сот. Каждый флакон удерживается на месте за горлышко, хотя их можно легко передвигать. Таким образом обеспечивается свободный доступ к дну флакона, флаконы можно вытолкнуть снизу вверх и вынуть из гнезда. Благодаря такому дизайну флаконы не контактируют друг с другом, что предотвращает появление трещин и царапин и способствует снижению процента брака. Стенки контейнеров с гнездами имеют выемки для пальцев для ручного перемещения и удаления из лиофильной сушки, а также метки для точного позиционирования. Отдельные гнезда соединяются вместе, в наличии имеется большой размерный ряд – от 2 / 4R (100 флаконов) и 6 / 8 / 10 / 15R (48 флаконов) до 20 / 25 / 30R (25 флаконов) в стандартном промышленном формате кассеты (рис. 1). Поскольку лотки с гнездами разрабатывались для уже существующих линий наполнения и для новых машин с гибкими настройками, систему можно масштабировать как для исследований и разработок, так и для производства коммерческих партий.

### Условия проведения испытаний

«Установленные в гнезда флаконы при проведении испытаний с использованием стандартной системы загрузки лотков продемонстрировали отличные показатели, – отметил Йоханнес Селч, – независимо от того, были ли соединены гнезда в кассеты, или они остались нескрепленными (рис. 2). Выгрузка с использованием стандартной системы также прошла без проблем». Он также отметил, что установка гнезд на поддон может иметь большее значение при ручной загрузке и выгрузке, тогда как при автоматической загрузке и выгрузке гнезда можно обрабатывать как отдельные единицы. «При проведении разработки или работе с очень дорогими продуктами, производимыми малыми партиями, соединение гнезд вместе может быть преимуществом, поскольку это облегчает процесс ручной загрузки и разгрузки, – отметил Йоханнес Селч и добавил, – ключевыми преимуществами в этом случае являются упрощение и стабильность загрузки / выгрузки, а также сокращение времени на подготовку в результате уменьшения времени на выполнение этих операций».

Установку в гнездо / удаление из гнезда также можно довольно просто автоматизировать при условии обеспечения:

- надежности выемки флакона (по отдельности или партиями),



Рис. 1. Система adaptiQ®, состоящая из помещенных в гнезда флаконов на поддоне (nest & tub)



Рис. 2. Помещенные в гнезда флаконы во время автоматической загрузки / выгрузки

- стабильности помещения флакона обратно в гнездо после взвешивания / укупорки.

Проводятся дальнейшие совместные исследования с производителями оборудования для усовершенствования обработки контейнеров, установленных в гнезда. Вопросы защиты продукта и оператора также можно решить с помощью использования помещенных в гнезда флаконов, которые пригодны для применения в системах ограниченного доступа (RABS) открытого и закрытого типа, изоляторах и автоматической системе загрузки и выгрузки производства компании GEA (ALUSTM).

### Ограничения в отношении производительности

Йоханнес Селч также прокомментировал вопросы, касающиеся производственной мощности: «Мы подсчитали, какое количество помещенных в гнезда и отдельно стоящих флаконов можно обработать с помощью стандартных операций загрузки и выгрузки без использования рамки или поддона. В лиофильной сушке

со стандартными размерами полок было отмечено снижение производительности на 40 % для установленных в гнезда флаконов по сравнению с незакрепленными в гнезда (гексагональный формат)».

Комментируя результаты, Йоханнес Селч добавил: «Мы можем обработать 200 – 300 установленных в гнезда флаконов в 1 мин для повышения общей эффективности (100 флаконов на поддоне, 2 – 3 поддона в 1 мин), но снижение производительности на 40 % является существенным. Чтобы полностью использовать преимущества установленных в гнезда флаконов и компенсировать эти потери в будущем, необходимо пересмотреть дизайн и спроектировать специальные лиофильные сушилки для этих целей».

Изначально предполагалось, что установленные в гнезда флаконы будут использоваться для производства дорогостоящих препаратов. Повышение стабильности, являющееся неотъемлемой частью данной системы, рассматривается как явное преимущество для производства дорогостоящих или высокотоксичных компонентов. И здесь ключевым фактором является гарантия того, что флакон не упадет с конвейера и не будет поврежден. Даже средний процент (0,02 %) падения флаконов с линии во время работы в условиях изолятора или с токсичными продуктами уже будет представлять проблему и потребует времени для ликвидации последствий.

Йоханнес Селч добавил: «Существующие на рынке тенденции дают основания предположить, что установленные в гнезда флаконы не будут использоваться при производстве дешевых препаратов большими партиями, а только для изготовления дорогостоящих

препаратов малыми партиями. Однако это не исключает использования автоматических систем загрузки-выгрузки, поскольку их все чаще применяют для предотвращения ошибки оператора, снижения риска контаминации, защиты самого продукта и оператора, особенно при обработке токсичных веществ (рис. 3)».

### Производственные испытания

Был проведен сравнительный тест на высушивание в масштабах пилотного производства на стандартной лиофильной сушилке с использованием 3 % раствора маннитола. Использовались установленные в гнезда и отдельно стоящие (гексагональный формат) флаконы. Результаты теста показали, что цикл сушки завершился на 10 % быстрее во флаконах, установленных в гнезда. Можно сделать вывод, что окружающий флаконы пластик не оказывает отрицательного изолирующего влияния, и что менее плотное размещение флаконов в гнездах положительно влияет на сокращение общего времени сушки.

При проведении теста в условиях промышленного производства с 3 % раствором маннитола были получены аналогичные результаты.

Помимо этого были проведены испытания с установкой упорочных элементов, и для обеих серий флаконов получены идентичные результаты. Примечательно, что фиксация флакона в гнезде предотвращала прилипание упорочного элемента к полке лиофильной сушилки, и что ни один установленный в гнезде флакон не перевернулся во время укупорки.

При проведении теста на определение остаточной влажности результаты для установленных в гнезда фла-



Рис. 3. Система загрузки для установленных в гнезда флаконов или поддонов



Рис. 4. Установленные в гнезда флаконы в лиофильной сушке для пилотного производства

конов были несколько лучше: содержание влаги по краям контейнеров было меньше. Наличие дополнительного пространства между флаконами привело к усилению потока воздуха в процессе сублимационной сушки и сокращению количества остаточной влаги.

«В целом, – отметил Йоханнес Селч, – помимо незначительных различий, при определении остаточной влажности мы не обнаружили абсолютно никаких отличий в результатах, полученных при проведении процесса лиофилизации в установленных в гнезда и отдельно стоящих флаконах. Данные являются в высшей степени сравнимыми».

«Для фармацевтического рынка, однако, важно продемонстрировать, что установленные в гнезда флаконы можно эффективно и без каких-либо рисков использовать в лиофильных сушках на пилотных установках и в промышленном производстве с применением стандартных систем загрузки и выгрузки с тем же результатом, что и при использовании обычных флаконов в гексагональном формате (рис. 4). При этом, насколько нам известно, отсутствуют недостатки, связанные с использованием установленных в гнезда флаконов, при производстве лиофильных препаратов», – добавил г-н Селч.

Подводя итоги, можно утверждать, что флаконы SCHOTT adaptiQ® позволяют проводить процесс лиофилизации в установленных в гнезда флаконах, более того – использовать для их загрузки и выгрузки существующее оборудование. Они также соответствуют нормативным требованиям для фармацевтической промышленности в части материалов (гнезда сделаны из проверенных материалов) и обеспечения свободного доступа к дну флакона (обеспечивается свободный доступ к дну флакона для обеспечения лиофилизации чувствительных рецептур без вынимания флакона из гнезда). Конфигурация в виде поддонов с установленными в гнезда контейнерами, которую уже используют для предварительно наполненных шприцев, предполагает меньшую плотность упаковки, что позволяет проводить лиофилизационный цикл быстрее или в том же темпе.

Более высокая стоимость готовых к наполнению флаконов в сравнении с обычными полностью компенсируется сокращением общих операционных издержек. Инвестиции в оборудование, потребление электроэнергии и воды можно сократить, если из производственного цикла убрать машины для мойки, системы для производства воды для инъекций (WFI) и стерилизационные туннели. И, несмотря на то, что «большая фарма» очень консервативна, данная технология применяется при проведении исследований и разработок R & D и в полномасштабном производстве. Данная система внедрена на одном предприятии на стадии стартапа в Азии. В полномасштабном производстве будет использована лиофильная сушка GEA со специальной системой выгрузки.

### Выводы

Маловероятно, что установленные в гнезда флаконы заменят обычные при проведении стандартного процесса лиофилизации и транспортировке флаконов во время производственного цикла. Однако эта инновационная разработка открывает новые возможности для производства в будущем. Обработку установленных в гнезда флаконов можно легко проводить на существующем проверенном лиофилизационном оборудовании, и при этом гнезда и технология – как таковые – уже «готовы к использованию». ■

### Список литературы:

- Merlie F. Higher Efficiency for Pharmaceutical Companies. – SCHOTT Solutions 1, 43–45 (2014).
- Deutsche G. Schott fills a Need to Improve Efficiency. – Man. Chem. ([www.manufacturingchemist.com/technical/article\\_page/Schott\\_fills\\_a\\_need\\_to\\_improve\\_efficiency/97826](http://www.manufacturingchemist.com/technical/article_page/Schott_fills_a_need_to_improve_efficiency/97826)).



### Контактная информация:

#### Рудигер Вагнер,

директор по продажам компании SCHOTT в Восточной Европе, Турции и Израиле  
[ruediger.wagner@schott.com](mailto:ruediger.wagner@schott.com)

#### ООО «ШОТТ Фармасьютикал Пэккэджинг»

Россия, 606524, Нижегородская обл., г. Заволжье, ул. Железнодорожная, 1, строение 45, литер П.  
 Тел.: +7 (831) 612-13-13  
[pharmaceutical\\_packaging@schott.com](mailto:pharmaceutical_packaging@schott.com)  
[www.schott.com/pharmaceutical\\_packaging](http://www.schott.com/pharmaceutical_packaging)

#### Подразделение «ШОТТ Фармасьютикал Пэккэджинг Россия»

Россия, 105005, г. Москва, Денисовский переулок, 26.  
 Тел.: +7 (499) 925-73-33  
[www.schott.com/pharmaceutical\\_packaging](http://www.schott.com/pharmaceutical_packaging)

