

Оборудование для упаковки: технология «выдув – наполнение – запайка» (Blow / Fill / Seal – BFS)

Эндрю В. Голл,
Weiler Engineering, Inc.

Введение

Упаковка жидких фармацевтических продуктов по технологии BFS для производства жидких лекарственных форм (Blow / Fill / Seal: выдув – наполнение – запайка) обеспечивает максимально возможный уровень стерильности. Технология BFS – это специализированная технология упаковки жидких продуктов в асептических условиях, одобренная US FDA и EU. Данный способ объединяет три стандартных для асептического производства этапа в один полностью автоматизированный процесс с контролируемыми условиями и с исключением влияния человеческого фактора. Упомянутыми выше этапами являются стерилизация контейнера, розлив в асептических условиях и укупорка контейнера. Технология BFS включает в себя пять описанных ниже процессов:

1. Термопластичный полимер экструдирован в виде трубки или «рукава», называемого заготовкой (заготовка в конечном итоге и станет контейнером).



2. После достижения нужной длины заготовки пресс-форма закрывается и заготовка обрезается. Ее дно запаивается, а верхняя



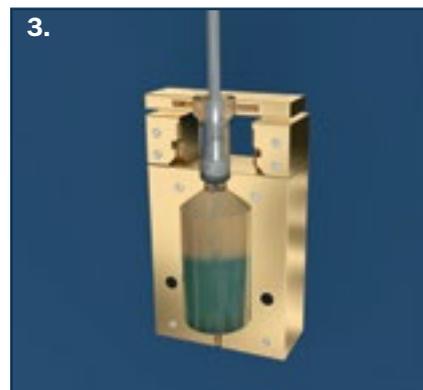
Модель 624 упаковочной системы ASEPT-TECH® BFS

часть остается открытой и поддерживается в подплавленном состоянии. Далее пресс-форма переходит в асептическую зону розлива класса чистоты 100, в которой размещены наполняющие форсунки для выдува и розлива.



3. Наполняющие форсунки для выдува и розлива опускаются в заготовку в целях формирования контейнера по пресс-форме. Контейнер формируется путем выдува заготовки стерильным воздухом, который раздувает ее до размеров пресс-формы и при этом охлажда-

ет. После цикла выдува и завершения формирования флакона / емкости стерильный воздух откачивается из контейнера и через форсунку розлива подается стерильный жидкий продукт. После завершения цикла асептического наполнения форсунка для розлива возвращается в исходное положение.



Примечание: в некоторых случаях при работе с небольшими объемами (0,1 – 10 мл) воздух для выдува может не понадобиться, так как флакон формируется вакуумом, который применяется после

обрезания заготовки. Использование вакуума позволяет расплавленной заготовке легко принять геометрию пресс-формы перед асептическим розливом.

4. Отдельная пресс-форма для запайки формирует головку контейнера, таким образом запаивая флакон / емкость.



5. После завершения этапа запайки пресс-форма открывается и сформированный, наполненный и запаянный флакон / емкость передается на такие последующие этапы, как выявление протечек, этикетирование и упаковка.



Описанные выше этапы выполняются в считанные секунды (12 – 18 с в зависимости от конфигурации флакона / емкости и рабочего объема), что является решающим аргументом в пользу использования технологии BFS при асептическом производстве. Короткий рабочий цикл, розлив и запайка в асептических условиях без участия человека – это те причины, по ко-

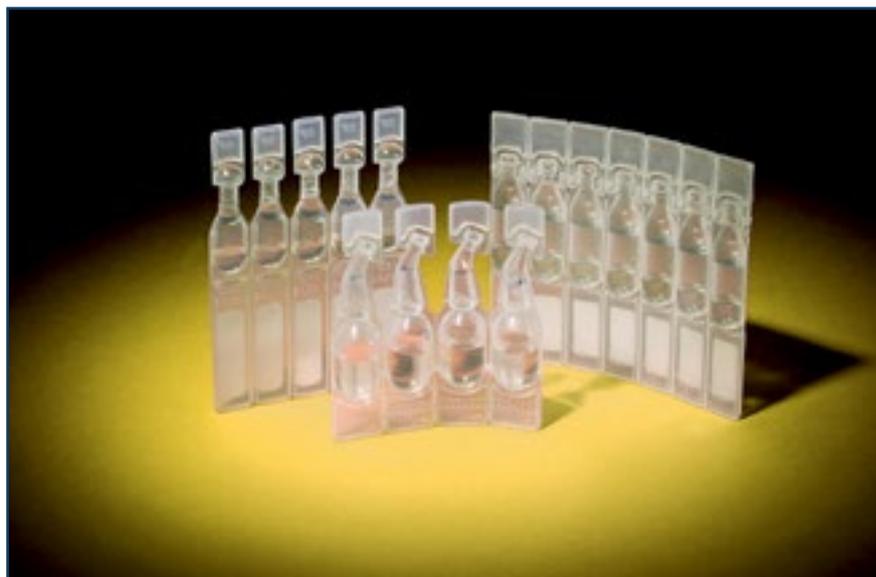
торым BFS признана US FDA и EU «передовой асептической технологией» (см. «Руководство по производству стерильных лекарственных средств в асептических условиях – действующая Надлежащая производственная практика; Приложение. 2. Технология Blow – Fill – Seal).

Гибкость в дизайне контейнера

Из одной заготовки можно изготовить одну емкость или до 10 флаконов. Гибкость в дизайне контейнера зависит от таких факторов, как применение готового продукта, конструкция флакона / емкости, требования заказчика к производительности.

Продукты для наполнения по технологии BFS

Гибкость в дизайне контейнера позволяет использовать технологию BFS для розлива множества продуктов, среди которых розлив офтальмологических продуктов в упаковку моно- и мультидоз. Одним из самых популярных применений асептического розлива является розлив продуктов, не содержащих консервантов, которые разрабатывают заказчики в качестве новой линейки продуктов для увеличения ассортимента своей продукции. Данное применение возможно благодаря быстрой обработке / короткому рабочему циклу, минимальному вмешательству





Основными используемыми полимерами в технологии BFS являются полиэтилены с низкой плотностью (LDPE), полиэтилены с высокой плотностью (HDPE) или полипропилены (PP)

человека в процесс и превосходной совместимости продукта с пластиком. Продукты для респираторной (ингаляционной) терапии упаковываются в контейнеры различных форм, размеров и видов. Препараты для респираторной терапии обычно вводят в сочетании с увлажненным кислородом для поддержания дыхания пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и дыхательной недостаточностью.

Наиболее широко распространенным и быстро развивающимся является рынок инъекционных препаратов. В этом сегменте используются инъекционные парентеральные препараты в емкостях большого (LVP) и малого объема (SVP). Благодаря специально разработанным методам доставки лекарственных средств технология BFS позволяет исключить многие дополнительные процессы и минимизировать расходы в сравнении со стандартными процессами работы с асептическими жидкими продуктами.

Другими возможными областями применения являются продукты по уходу за ранами в травматологии, травяные / пероральные нутрицевтики, изделия медицинского назначения, напитки и изо-

тонические растворы для устранения обезвоживания.

Обеспечение системой BFS гарантированного уровня стерильности 10^6 до автоклавирования или финишной стерилизации

Стерильный контейнер формируется при чрезвычайно высоких температурах путем экструзии сверхчистого пластика, который стерилизуется во время пребывания внутри экструдера в процессе его нагревания и плавления до полурасплавленного состояния.

Асептичность достигается благодаря полной автоматизации процесса, включающего процедуры очистки на месте (CIP) и стерилизации на месте (SIP). Для автоматизации системы (включения последовательности клапанов, которые запускают внутренние CIP-этапы) используются кнопочные панели. Результаты каждой процедуры CIP должны быть подтверждены пользователем путем валидации процесса CIP. Стерилизация участков, контактирующих с продуктом, включая фильтрационные системы и воздушные фильтры, выполняется путем SIP, которую контролирует программируемый контроллер. После завершения процедуры SIP

контроллер запускает процедуру тестирования целостности фильтров в сочетании с любыми предусмотренными поставщиками приборов тестами для определения целостности фильтра.

После успешного завершения циклов CIP / SIP и тестов на целостность продукт поступает на линию BFS из емкости / смесителя или бака-накопителя заказчика. На входе в BFS-линию продукт стерилизуется посредством фильтрации, после чего попадает в систему розлива, расположенную в «чистом помещении», которое соответствует асептическим условиям класса 100-ISO 5 – Тип А для зоны наполнения. Для подачи продукта в систему можно использовать и другой вариант – стерилизацию всей партии продукта.

Поскольку нормативная база в разных странах мира отличается, регуляторные органы работают над созданием согласованного Руководства, чтобы обеспечить безопасность пациента, надлежащее соблюдение норм cGMP и гарантировать эффективность препаратов. При нормальном асептическом производстве в условиях класса 100-ISO 5 – Тип А необходимо проводить мониторинг как жизнеспособных, так и нежизнеспособных частиц. Мониторинг частиц внутри класса 100-ISO 5 – Тип А обычно выполняют в соответствии с заранее регламентированными интервалами для отбора проб в целях установления жизнеспособных частиц, а также в контрольных точках в конкретный момент или же непрерывно для выявления нежизнеспособных частиц, которые определены в действующих региональных Руководствах.

Используемые полимеры

Основными используемыми полимерами в технологии BFS являются полиэтилены с низкой плотностью (LDPE), полиэтилены с высокой плотностью (HDPE) или полипропилены (PP). Основные различия характеристик полимеров обусловлены стабильностью продук-

та, а также требованиями рынка и конечных потребителей. Поскольку технология BFS позволяет работать со множеством типов контейнеров на одной машине, часто можно встретить монодозную упаковку из LDPE-полимера с офтальмологическим продуктом, изготовленную на такой же машине, что и монодоза инъекционного препарата в упаковке из PP. Единственная причина использования PP – возможность проведения стерилизации при максимальной температуре, составляющей 121,1 °C согласно требованиям отрасли для инъекционных препаратов. Полимеры LDPE и HDPE можно стерилизовать на конечном этапе, поскольку благодаря своей молекулярной структуре они выдерживают более низкую температуру стерилизации.

Дизайн «чистых помещений»

Системы в исполнении для «чистых помещений» должны быть небольшими и экономичными, что позволит сократить используемую площадь и дополнительно сэкономить средства. «Чистые помещения» должны быть классифицированы как класс 10 000-ISO 7 – Тип В и класс 100 000-ISO 8 – Тип С (с установленной внутри машиной BFS). Данная специальная классификация для технологии BFS была принята регуляторным сообществом, учитывая способ перемещения держателя формы от головки заготовки до зоны розлива класса 100-ISO 5 – Тип А. Существуют две основные области возникновения нежизнеспособных частиц в условиях нормального производства. Во-первых, это может произойти в процессе передачи, когда держатель переносит обрезанную заготовку в зону розлива класса 100-ISO 5 – Тип А, а во-вторых, в процессе резки заготовки горячим ножом. Во время обрезания заготовки лезвие горячего ножа нагревается током до температуры приблизительно 1200 – 1400 °F (650 – 750 °C). Горячая

поверхность ножа при контакте с заготовкой генерирует нежизнеспособные частицы, так называемый «дым». Хотя они и не считаются опасными, все же необходимо выявлять и контролировать уровень их содержания. Это возможно благодаря надлежащему проектированию «чистых помещений», которое позволяет устранить нежизнеспособные частицы в соответствии с регламентом и допустимыми уровнями.

Требования к энерго-, водо-, воздухообеспечению и коммуникациям

Ниже приведены требования, предъявляемые к энерго-, водо-, воздухообеспечению и коммуникациям, необходимым для полноценного функционирования BFS-машины.

Охлаждающее устройство для подачи на BFS-машину охлажденной / холодной воды должно создавать поток холодной воды, достаточный для пресс-формы, экструдера и гидравлической системы.

Также необходим сухой сжатый воздух, не содержащий масла для работы различных узлов машины BFS. Сжатый воздух используется для приведения в действие клапанов, а также служит источником фильтрованного стерильного воздуха, который подается на контуры выдува для формирования флаконов / емкостей.

Вакуум используется вместе с контуром выдува для формирования флакона / сосуда внутри пресс-формы.

Пар необходим для стерилизации контактирующих с продуктом узлов. Кроме процесса SIP пар не используется для обычного производства.

Выявление протечек

Как в любом фармацевтическом производстве, для обнаружения протечек часто используют встроенные системы, гарантирующие сохранность продукта и целост-

ность флакона / емкости, так как в противном случае это может привести к попаданию бактерий в жидкие растворы. На сегодня широко используют несколько основных методов выявления протечек и все они приняты как достаточные методы, гарантирующие целостность готового флакона / емкости на момент доставки продукта на рынок.

В фармацевтической отрасли для LVP- и SVP-контейнеров, а также препаратов для лечения респираторных и офтальмологических заболеваний, широко используют метод выявления протечек с помощью высоковольтного напряжения.

Обнаружение протечек с помощью вакуума также часто применяют при производстве тех же групп продуктов.

В некоторых случаях для выявления флаконов и бутылок с повреждением достаточно проведения простой проверки вакуумом после конечной стерилизации. При этом методе флакон или бутылку с протечкой легко заметить из-за деформации или сплюсненной формы емкости.

Другим менее сложным способом является проверка допустимого уровня качества (Acceptable Quality Level – AQL) для всей партии продукции и проведение теста с проникающим красящим веществом. После погружения флаконов в предварительно подготовленную камеру применяется вакуум. При нарушении целостности флакона / бутылки краситель попадает внутрь под действием вакуума, что заметно для человеческого глаза.

Выводы

В последние 10 лет технология BFS стремительно развивается с момента своего появления более 50 лет назад. Прежде всего это обусловлено ужесточающимися нормативными требованиями, внедрением нового уровня автоматизации, постоянной оптимизацией процессов и высоким уровнем

Автор:



Эндрю Голл

Технический специалист отдела продаж компании Weiler Engineering, Inc., ответственный за рынок Азии и техническую поддержку всего отдела продаж. Имеет более чем 18-летний опыт в применении технологии BFS, включая сферы R&D, проектирование, производство генериков и контрактное производство, заводские операции, разработку новых продуктов и глобальную техническую поддержку всех клиентов компании Weiler Engineering на всех континентах. Г-н Голл является членом PDA и ISPE, имеет степень бакалавра в области делового администрирования, степень в области маркетинга, а также степень магистра делового администрирования (MBA) Университета Вебстера.



квалификации инженеров фармацевтической отрасли. Несмотря на то что концептуально технология остается прежней, регуляторные органы во всем мире требуют более высокого уровня соблюдения норм для создания безопасных и эффективных лекарственных средств. Поскольку производственный процесс продолжает развиваться, а нормы становятся более жесткими, то всегда будет существовать оборудование, обеспечивающее лучший контроль процесса и имеющее беспрецедентные и надежные показатели качества, что значительно повлияет на будущее асептического фармацевтического производства. ■



Контактная информация:

Weiler Engineering, Inc.
1395 Gateway Drive
Elgin, IL 60124 U.S.A.
Phone: + 1 847-697-4900
Fax: +1 847-697-4915
www.weilerengineering.com

**Представитель в Украине -
Damasz sp. z o.o.**
ul. Atlasowa 33,02-437 Warszawa
Тел.: 0-22 863 35 02; 0-22 863 51 30
Факс: 0-22 863 35 01
damasz@damasz.com.pl

**Материал подготовлен по запросу ISPE (ISPE Knowledge Brief)
Иллюстрации к данному материалу предоставлены компанией
Weiler Engineering, Inc.**

Для получения более подробной информации ознакомьтесь со следующими источниками ISPE:

1. Сообщество практиков – специалистов по упаковке (Packaging Community of Practice – COP). Посетите Сообщество специалистов в области упаковки на сайте ISPE для ознакомления с текущими и актуальными обсуждениями по технологии BFS и другим типам упаковочного оборудования <http://www.ispe.org/communitiesofpractice>
2. Приложение 2, Отраслевое руководство, изданное FDA.
3. Журнал *Pharmaceutical Manufacturing and Packing Sourcer (PMPS)*, май 2011, статья на стр. 96, название *A Dedicated Environment (Специальные условия)*.