

Инородные частицы в одноразовых мешках. Риск нарушения целостности мешка и загрязнения препарата или всего лишь косметический дефект?

Клаус Вормут, Люси Делоне, Вероника Гиссингер, Нелли Монтене и Магали Барбару



Системы одноразового использования (СОИ) обладают значительными преимуществами по сравнению с системами, изготовленными из нержавеющей стали, и все чаще находят применение в биофармацевтической отрасли. Тем не менее при переходе от использования систем из нержавеющей стали к СОИ из полимерных материалов возникает проблема потенциального загрязнения препаратов выщелачиваемыми

веществами и твердыми примесями.

Данная статья посвящена оценке потенциальных рисков при наличии твердых включений в полимерных пленках, которые применяются в производстве мешков одноразового использования для биотехнологической отрасли.

Большая часть поверхности мешков одноразового использования изготовлена из полимерной пленки, к которой предъяв-

ляются более строгие требования, чем к обычным упаковочным материалам: она должна обладать высокой механической прочностью и содержать как можно меньше выщелачиваемых соединений. Поэтому пленки для СОИ, как правило, отличаются относительно большой толщиной и сниженным содержанием химических добавок (технологических добавок и стабилизаторов). Однако уменьшение количества добавок может повышать веро-

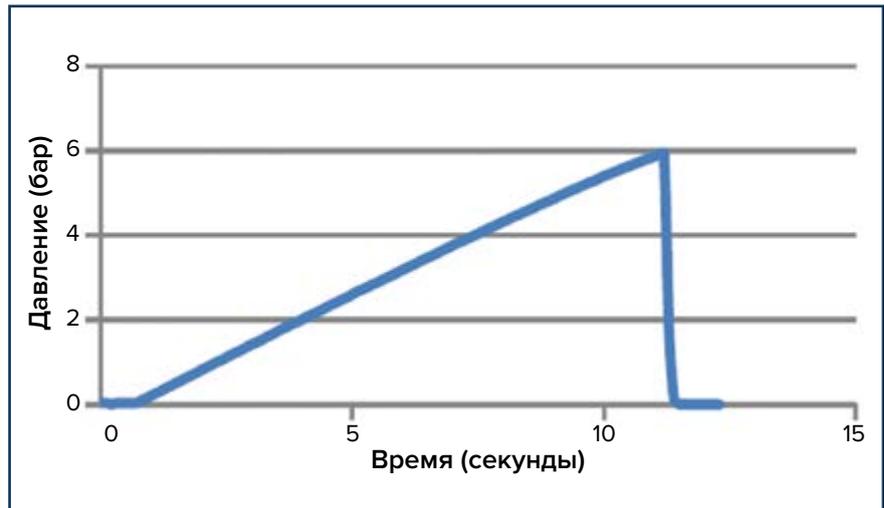


Рис. 2. Испытание на разрыв под давлением: слева – устройство для испытаний и пленочный диск, справа – пленка после разрыва; внизу – пример зависимости времени разрыва от давления при максимальном давлении разрыва 6 бар

Рис. 1. Микрофотографии частиц геля в пленке для СОИ (площадь 1,5 мм²): сверху – вид поверхности пленки, внизу – частица геля в разрезе 500 мкм

ятность попадания частиц геля в материал пленки. Частицы геля представляют собой гранулы полимерного материала – несмешанного или «нерасплавленного» первичного полимера (возможно, с увеличенной молекулярной массой или повышенной степенью сшивки), который образует дефекты в форме «рыбьих глаз» в материале пленки [1]. На рис. 1 показана частица геля, внедренная в полимерную пленку для СОИ (вид внешней поверхности пленки и частица геля в поперечном сечении). При сильном нагревании в процессе экструзии возможно химическое разрушение частиц геля, которые в результате приобретают

желтый, коричневый или черный цвет. Кроме того, промышленные масштабы и сложность процессов экструзии пленки могут обусловить повышение риска включения других инородных частиц в материал пленок для СОИ.

Являются ли инородные частицы в пленках для СОИ всего лишь косметическими дефектами или же они повышают риск снижения надежности биотехнологического процесса (например, нарушения стерильности), а также риск загрязнения продукта? Для количественной оценки рисков нарушения целостности пленки и загрязнения продуктов мы провели уникальные испытания на разрыв пленок для СОИ, содержащих частицы геля различного размера. Далее описан наихудший сценарий содержания вы-

щелачиваемых веществ в инородных частицах.

ИСПЫТАНИЯ ПЛЕНОК НА РАЗРЫВ ПОД ДАВЛЕНИЕМ

Для испытаний на разрыв под давлением использовали пленки Flexboy (на основе поливинилацетата) и Flexsafe (на основе полиэтилена), которые компания Sartorius Stedim Biotech применяет в производстве СОИ. Диск из пленочного материала для СОИ закрепляли на устройстве для испытаний, после чего давление воздуха на внутреннюю поверхность пленки (контактный слой) постепенно повышали и отмечали величину давления при разрыве пленки (рис. 2).

Частицы геля различного размера находились в центре дисков из пленки для СОИ. Давление при

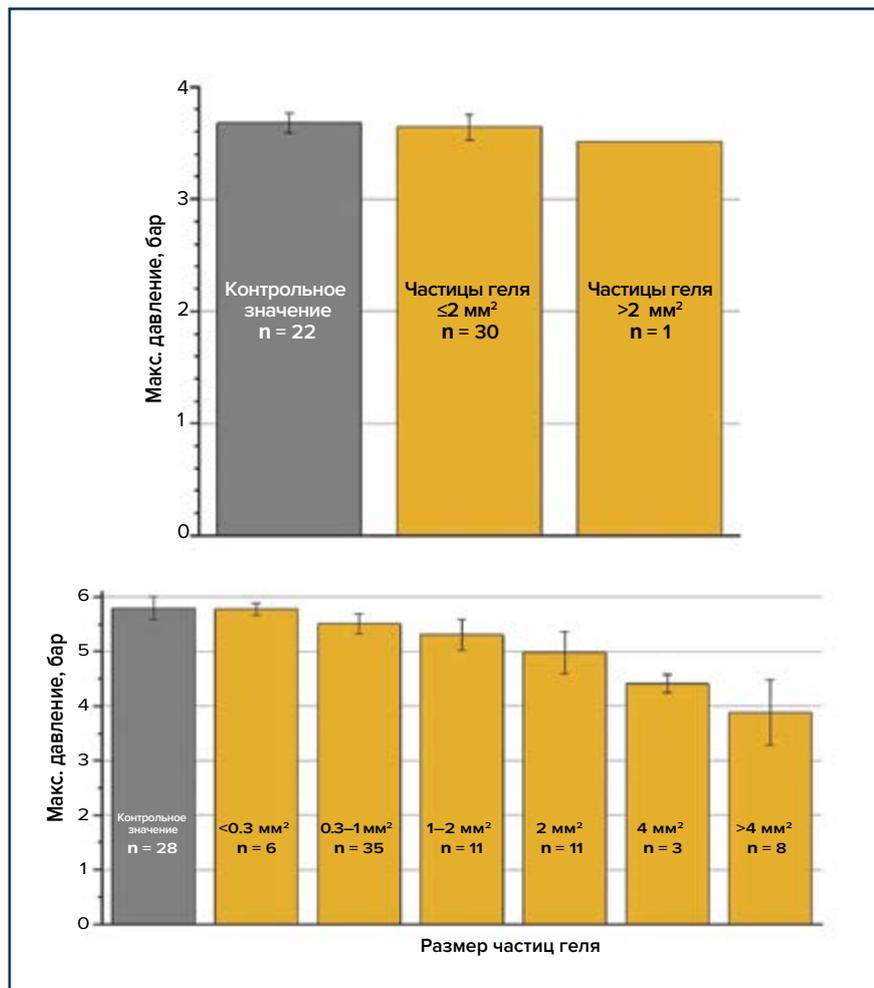


Рис. 3. Влияние размера частиц геля на давление разрыва: вверху – зависимость давления разрыва пленки Flexboi от размера частиц геля (эквивалентная площадь круга), контрольное значение – при отсутствии геля; зависимость давления разрыва пленки Flexsafe от размера частиц геля (эквивалентная площадь круга), контрольное значение – при отсутствии геля

разрыве дефектных пленок сравнивали с аналогичными показателями для образцов, не содержащих частиц геля. Размер частиц геля (эквивалентная площадь круга в квадратных миллиметрах) измеряли с помощью размерной сетки TAPPI (Техническая ассоциация предприятий целлюлозно-бумажной промышленности США). Результаты испытаний пленок Flexboi показали, что частицы геля площадью до 2 мм² и более не влияют на величину давления при разрыве, а при использовании пленок Flexsafe незначительное снижение этого показателя наблюдали лишь при наличии частиц площа-

дью более 4 мм² (рис. 3). Отметим, что в обоих случаях обнаружить крупные включения было достаточно сложно; в пленках Flexboi выявлена всего одна частица геля площадью более 2 мм². Поэтому провести статистический анализ в данном случае было невозможно (см. рис. 3). В отличие от испытаний на растяжение, в ходе которых нагрузка прикладывается только в одном направлении вдоль пленки, при испытаниях на разрыв создается «мембранное напряжение» – тангенциальные нагрузки, которые прикладываются к пленке во всех радиальных направлениях [2]. Во время изме-

рения, по мере того как нагрузка в пленке начинает превышать предельное напряжение сдвига, пленка становится все тоньше и, наконец, разрывается (см. рис. 2). Следует отметить, что при испытаниях на разрыв применяются очень высокие нагрузки и напряжение с давлением разрыва от 3 до 6 бар (см. рис. 3), которое значительно превышает давление при реальных условиях эксплуатации пленки.

Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что только наличие крупных частиц геля (площадью 2 – 4 мм² или диаметром 1 – 2 мм) влияет на результаты испытаний на разрыв. Такие размеры частиц значительно превосходят стандартный порог обнаружения дефектов с помощью технологической видеокамеры, установленной на экструзионной линии. Таким образом, риск отрицательного влияния включений геля на целостность пленок для СОИ представляется незначительным.

ОЦЕНКА РИСКОВ ВЫЩЕЛАЧИВАНИЯ

При оценке содержания экстрагируемых веществ в пленках для СОИ можно получить список всех известных потенциально выщелачиваемых веществ для данной пленки, но инородные включения могут содержать неизвестные потенциально выщелачиваемые вещества. Однако при оценке рисков загрязнения технологических жидкостей, лекарственных веществ и препаратов необходимо учитывать объем инородных частиц (и, соответственно, количество неизвестных потенциально выщелачиваемых веществ) в сравнении с объемом пленки и объемом лекарственного вещества или препарата в мешке одноразового использования.

Так, для мешка объемом 20 л суммарный объем пленки составляет приблизительно 300 см³. Объем самой крупной

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

ПОДПИСКА
НА 2021 г.

ОБЪЕКТИВНЫЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ КАНАЛ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ОТРАСЛИ

- ОБОРУДОВАНИЕ • ТЕХНОЛОГИИ • УПАКОВКА • ИНГРЕДИЕНТЫ • АНАЛИТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ •



ТИРАЖ: 6000
ЭКЗЕМПЛЯРОВ



6 НОМЕРОВ ГОД



<http://promoboz.com>



ЭЛЕКТРОННАЯ ВЕРСИЯ
ЖУРНАЛА: 20 000
ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ *

<http://promoboz.com>
<http://promoboz.moscow>



С НАМИ:



700 ФАРМЗАВОДОВ НА
ТЕРРИТОРИИ БЫВШЕГО СНГ



ОКОЛО 60 000
ПОСЕТИТЕЛЕЙ*



ОСНОВНЫЕ ОТРАСЛЕВЫЕ
МЕРОПРИЯТИЯ



*Данные за 2019 год без спецвыпусков. Источник: Google Analytics

Украина, г. Киев,
+380-44-390-44-17
+380-63-628-34-10
www.promoboz.com
advert@promoboz.com

Россия, г. Москва,
+ 7985-766-83-55
<http://promoboz.moscow>
office@promoboz.moscow
promoboz@facecreative.ru

Интернет-каталог
фармацевтического оборудования
+38-063-350-58-05
<http://www.cphem.com>
catalogue@cphem.com

pharmtech
& ingredients



a Hyve event

Международная выставка оборудования, сырья и технологий для фармацевтического производства

10-13
НОЯБРЯ
2020

Россия, Москва
МВЦ «Крокус Экспо»

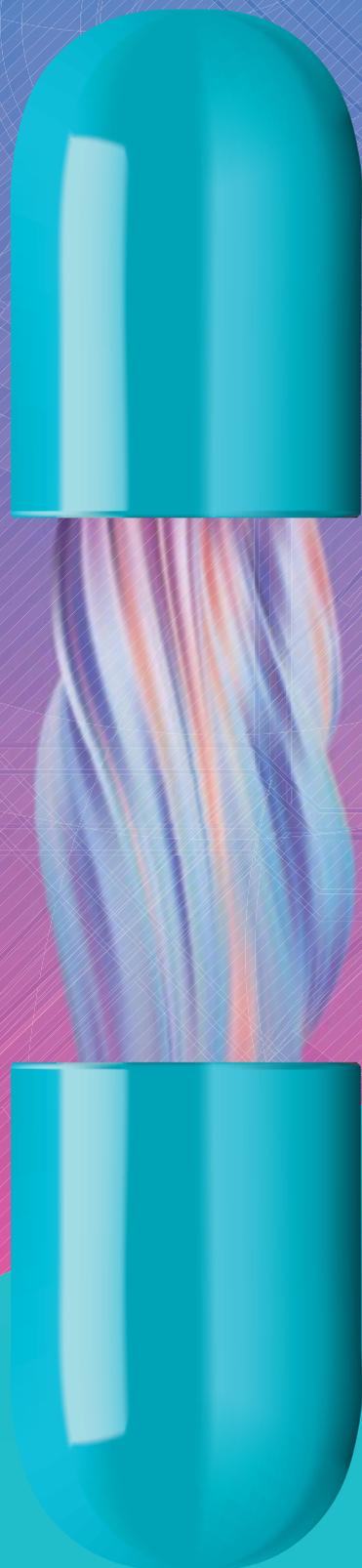
Получите
бесплатный билет
на сайте
по промо-коду:

pha20F



pharmtech-expo.ru

+7 (495) 799-55-85
pharmtech@hyve.group



частицы геля, исследованной в ходе испытаний на разрыв (диаметр 2 мм), составляет всего 0,004 см³. Даже при повышенном содержании таких частиц в пленочном материале мешка их доля в суммарном объеме пленки будет оставаться незначительной. Например, если доля частиц составляет 0,1% от объема пленки (0,3 см³), это эквивалентно наличию в мешке 75 частиц диаметром 2 мм. Столь большое число частиц было бы очень хорошо заметно при визуальном осмотре 20-литрового мешка.

Можно ужесточить данный пессимистический сценарий, предположив, что 10% объема этих 75 частиц (0,03 см³) составляют выщелачиваемые вещества, которые окончательно растворяются в 20 л (20 000 см³) технологической жидкости/лекарственного вещества/препарата, содержащихся в мешке. Но даже при этом крайне маловероятном сценарии концентрирование потенциально выщелачиваемых соединений, поступающих в лекарственный препарат из инородных частиц, составит лишь около 1 ppm (1 мг/л).

Разумеется, при таком анализе рисков необходимо учитывать объем реального лекарственного вещества/продукта и положение (значимость) одноразового мешка в цепочке биофармацевтического процесса. Тем не менее приведенный пример анали-

за рисков свидетельствует о крайне низкой вероятности того, что концентрирование потенциально выщелачиваемых веществ, содержащихся в инородных частицах пленочного материала для СОИ, может достичь значений, вызывающих обеспокоенность и требующих проведения химического анализа.

НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ РИСК ДЛЯ ЦЕЛОСТНОСТИ ПЛЕНКИ

Даже при чрезвычайно высоком напряжении и больших нагрузках в ходе испытаний на разрыв под давлением наблюдали лишь незначительное негативное влияние очень крупных инородных частиц на целостность пленок для СОИ. Кроме того, даже при самых пессимистических сценариях расчеты показывают, что концентрации потенциально выщелачиваемых веществ, которые могут попасть в лекарственный препарат из инородных частиц, чрезвычайно низки. Также следует отметить, что с помощью технологических видеокамер экструдеров пленок для СОИ можно надежно выявить инородные частицы, а исследователи в целом стараются контролировать чистоту экструдированных пленок. Таким образом, риск нарушения целостности мешков для СОИ и загрязнения препаратов в результате наличия инородных частиц в пленке представляется крайне низким. ▣

Ответственный автор – **Клаус Вормут** (klaus.wormuth@sartorius-stedim.com) – старший научный сотрудник компании Sartorius Stedim Biotech GmbH (Геттинген, Германия). **Люси Делоне** – менеджер по проектам, **Вероника Гиссингер** – технолог-лаборант, **Нелли Монтене** – менеджер по пленочным материалам и платформам, **Магали Барбару** – научный сотрудник компании Sartorius Stedim Biotech (Обань, Франция).

РАССМАТРИВАЕМЫЕ ВИДЫ ПРОДУКЦИИ: все биотехнологические продукты

РАССМАТРИВАЕМЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ: разработка процесса и производство

ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ: специалисты в области контроля/обеспечения качества, производства и анализа

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: одноразовые материалы, давление, выщелачиваемые вещества, экстрагируемые вещества, анализ рисков

УРОВЕНЬ: средний

Результаты испытаний свидетельствуют о том, что **ТОЛЬКО КРУПНЫЕ** частицы геля влияют на параметры разрыва пленки.

МАЛОВЕРОЯТНО, что концентрирование потенциально выщелачиваемых веществ, которые содержатся в пленках для СОИ, достигнет значений, требующих химического анализа.

SARTORIUS

Контактная информация:

ООО «Сарториус Стедим РУС» |
ООО «Сарториус РУС»
Тел.: +7 (812) 327-53-27.
russia@sartorius.com,
www.sartorius.com



Список использованных источников:

1. ASTM D883-00. Термины и определения, относящиеся к пластмассам. ASTM International; <https://www.astm.org/Standards/D883.htm>.
2. Цен Х.Х., Лай Ф.С., Ли Ч.К. Параметры пневматического разрыва полимерных пленок [Tseng H.H., Lai F.S., Lee C.K. Pneumatic Bursting Characteristics of Plastics Films]. Polym. Eng. Sci. 33 (8) 1993: 504.