



SYFPAC® SECUREJECT®

Технология «выдув – наполнение – запайка» (BFS): единство качества и сервисного обслуживания

Ужесточение требований, предъявляемых к качеству выпускаемой продукции, и обострение конкурентной борьбы на фармацевтическом рынке стимулируют разработку, создание и постоянное совершенствование упаковочного оборудования, которое удовлетворяет следующим требованиям:

- микробиологическая стерильность продукта;
- отсутствие в нем механических загрязнений и пирогенов;
- экономичное/эффективное производство с низкими эксплуатационными издержками;
- возможность использования при производстве продуктов массового потребления.

Компания Brevetti Angela была основана в 1977 г. Франческо Консоларо, который еще с 60-х годов прошлого столетия активно работал в сфере упаковочных материалов для фармацевтических продуктов. Г-н Консоларо является автором успешных исследований в области методов упаковки и разработчиком оборудования для первичной упаковки растворов для парентерального введения. С тех

пор Brevetti Angela активно сотрудничает с фармацевтическими компаниями, предлагая решения, ориентированные на удовлетворение их пожеланий и потребностей в области первичной упаковки. Результатом этого плодотворного сотрудничества стала разработка последнего поколения машин SYFPAC®, работающих на основе передовой технологии «выдув – наполнение – запайка» (Blow – Fill – Seal, BFS). Одновременно компания производит и другое упаковочное оборудование: машины FLUIPAC®, CYNOPAC®, MECAS®, BAGPAC® и SACKPAC®.

У каждого производителя фармацевтической продукции есть собственные требования к упаковке в зависимости от характеристик продукта, его взаимодействия с различными видами упаковочного материала, правил государственного регулирования, экономичности того или иного вида упаковки и предпочтений конечного потребителя.

Таким образом, задачами компании, работающей в сфере фармацевтической упаковки, становятся тщательное изучение рыночных трендов и производство оборудова-

ния, максимально удовлетворяющего требования рынка.

Brevetti Angela является 100% клиентоориентированной компанией и начинает свою работу с анализа потребностей заказчика, чтобы предложить ему максимально эффективное решение в области фармацевтической упаковки.

Принцип технологии BFS

Производство асептической упаковки требует особой осторожности и условий во избежание попадания в раствор микробиологических и других загрязняющих частиц.

Основную угрозу загрязнения раствора для парентерального введения представляют люди, работающие на производстве, поскольку именно они являются источником микрочастиц органического происхождения.

Для снижения уровня загрязнения при розливе вблизи открытых контейнеров необходимо соблюдать особую осторожность.

Технология BFS позволяет производить емкость для раствора, заполнять ее и запечатывать, используя всего одну машину. Процесс происходит без участия человека, что дает

возможность сохранить необходимые асептические условия, представляя следующие преимущества:

1. BFS–машина занимает меньше места.
2. Обслуживание оборудования требует меньшего числа техников и операторов.
3. Вполне достаточно, чтобы BFS-установка была размещена в «чистом помещении» класса D.
4. Обеспечивает максимум защиты продукта от возможных загрязнений.
5. Благодаря использованию данной технологии у производителя нет необходимости в затратах, связанных с приобретением и хранением пустых емкостей для розлива продукта.

На рис. 1 – 5 представлены основные этапы процесса расфасовки инфузионных растворов для парентерального применения в установке SYFPAC®.

SYFPAC® (System for Filling Parenterals Aseptically into Containers of Plastic Materials – система для заполнения парентеральных растворов в асептической среде в пластмассовые емкости) специально разработана в целях решения проблем, связанных с упаковкой жидкостей для парентерального введения и препаратов для инъекций. Система SYFPAC® основана на технологии BFS, при ее разработке использованы инновационные идеи, методы инженерного проектирования, а также передовые материалы. SYFPAC® создана для надежной и точной работы на протяжении всего срока службы.

Простая и надежная конструкция не требует частого технического обслуживания.

BFS: технология «выдуть – наполнение – запайка»

Технология BFS используется в фармацевтической промышленности преимущественно для упаковки растворов, таких как растворы для инъекций, болеутоляющие средства, антибиотики, глазные капли, растворы, вводимые капельно, растворы для диализа, спринцеваний и гемодиализа.

Рассмотрим ее этапы. Первый этап начинается с экструзии заготовки – расплавленного «рукава», изготовленного из полимерного материала. Под воздействием вдуваемого воздуха или вакуума (либо комбинации этих двух способов) заготовка, принимая форму гнезда пресс-формы, превращается в емкость. Верхняя часть изготовленной емкости открыта и находится в полурасплавленном состоянии до тех пор, пока емкость не будет заполнена и запаяна.

Следующий этап – наполнение емкости, которое выполняется сверху (верхняя часть пластмассовой емкости все еще находится в полурасплавленном состоянии). Заливочные форсунки входят в верхнюю часть емкости и заполняют ее. Конструкция форсунок позволяет их автоматическую чистку и стерилизацию. Кроме того, форсунки используются для выдувания флаконов, и в них предусмотрена отдушина, через которую выходит воздух во время

заполнения емкостей. Процесс наполнения может сопровождаться подачей стерильного фильтрованного воздуха, чтобы избежать загрязнения. Воздушный компрессор автоматически регулирует давление подаваемого стерильного воздуха, обеспечивая одинаковую скорость его подачи в разных условиях. Автоматическое устройство управления поддерживает давление потока стерильного воздуха на установленном значении.

На следующем этапе происходит запаивание верхней части сосуда, которая оставалась открытой, пока полимерная масса в этой части находилась в полурасплавленном состоянии. Горлышко сосуда прессуется головками пресс-форм и одновременно охлаждается, в результате чего происходит формирование верхней части сосуда и получается герметично закрытый сосуд.

Конечным этапом является удаление облоя с емкости и его вывод из машины. Вся процедура BFS и удаления облоя занимает от 10 до 18 с в зависимости от типа и размера емкости. Преимуществом технологии BFS является то, что емкость формируется, быстро заполняется и автоматически закупоривается в защищенной среде без участия человека.

Для удаления следов предыдущего продукта перед заполнением нового продукта в системе SYFPAC® используется автоматическая процедура безразборной мойки (Cleaning In Place – CIP). Основными параметрами CIP являются давление, температура и количество

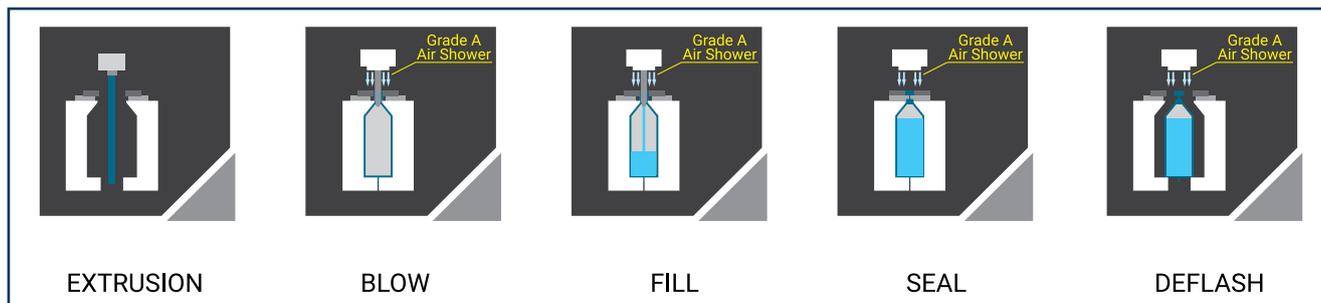


Рис. 1 – 5. Основные этапы процесса расфасовки инфузионных растворов для парентерального применения в установке SYFPAC®. 1 – Экструзия; 2 – Охлаждение выдуть; 3 – Охлаждение заполнение; 4 – Охлаждение запайка; 5 – Удаление облоя

циклов мойки, которые можно отрегулировать после проведения соответствующих практических испытаний. Вдобавок к этому система SYFPAC® может в автоматическом режиме осуществлять процедуру безразборной стерилизации (Sterilisation In Place – SIP) для стерилизации всего контура наполнения, контура сжатого стерильного воздуха, бака с раствором и фильтров. Кроме того, имеется возможность автоматической сушки фильтров и обеспечения стерильности машины посредством нагнетания в контур стерильного сжатого воздуха. Целостность фильтров можно проверить на месте при помощи дополнительного оборудования (рис. 6, 7).

Процедура упаковки в асептических условиях

Поскольку процесс выдува – наполнения – запайки контейнера происходит на одной машине, защищается нагнетенным стерильным воздухом, а технологические вещества (воздух, раствор) в свою очередь также проходят через стерильную фильтрацию, вероятность попадания в раствор загрязняющих частиц практически сведена к нулю. Учитывая, что во время всего цикла открытая емкость взаимодействует с атмосферой «чистого помещения» в течение менее 1,5 с, технология BFS является наилучшим выбором, если главная цель – избежать загрязнений инородными частицами.

BFS–машины обеспечивают гибкость при выборе упаковочных материалов

Первичная упаковка (емкость) защищает содержимое от попадания загрязнений из окружающей среды – от микроорганизмов и посторонних частиц. Кроме того, емкость защищает активное вещество и/или эксципиент от диффузии, обеспечивая стабильность продукта, а также предохраняет содержимое от света и газов, присутствующих в окружающей атмосфере.

Помимо этого необходимо иметь в виду, что раствор соприкасается с имеющимися в пластмассе добавками. В Фармакопее указаны ограничения в отношении содержания добавок в пластмассе, применяемой в медицинских целях, а также приведен перечень добавок, которые запрещено использовать в пластмассе, из которой изготавливаются емкости для фармацевтических продуктов. Ежедневно многие известные компании производят медицинский полипропилен и полиэтилен, которые разрешено применять при производстве емкостей для внутривенных и инъекционных растворов.

Несмотря на то что емкость, изготовленная при помощи технологии BFS, является стерильной, правила организации производства, существующие в некоторых странах, а также Фармакопеи США и стран Европы предписывают проведение обязательной окончательной стерилизации продуктов, которые можно подвергнуть стерилизации паром. Европейское медицинское агентство (EMA) рекомендует производителям использовать упаковочные материалы, которые можно подвергать окончательной стерилизации, соблюдая указания в отношении температуры и длительности стерилизации.

Ввиду указанных выше причин машины BFS являются лучшим решением для фармацевтической отрасли, поскольку их можно использовать для изготовления емкостей из широкого набора материалов (полиэтилена высокой плотности,



Рис. 6 – 7. Целостность фильтров можно проверить на месте при помощи дополнительного оборудования



Пресс-форма с несколькими ячейками



Встроенный генератор вакуума

полиэтилена низкой плотности, полипропилена).

Специальная защитная атмосфера и продувка инертными газами

Во избежание окисления продукта пространство над жидкостью можно заполнить инертным газом (азотом, углекислым газом).

**Устройство BFS-машины
Материалы**

Тщательный подбор материалов, входящих в контакт с фармацевтическими жидкостями, и самосмазывающиеся детали позволяют эффективно использовать машину в «чистых помещениях» для асептической упаковки и в коррозионной среде. Благодаря эргономичной конструкции компонентов упрощается доступ во время проведения техобслуживания и чистки.

Встроенный генератор вакуума и устройство для снятия облоя

Машины оснащены генератором вакуума и автоматическим устройством для снятия облоя, а гидравлическая система – пропорциональными клапанами управления с электронной регулировкой, которые обеспечивают более равномерную работу.

Панель и интерфейс управления машиной

Система управления осуществляет указанные ниже функции в автоматическом режиме:

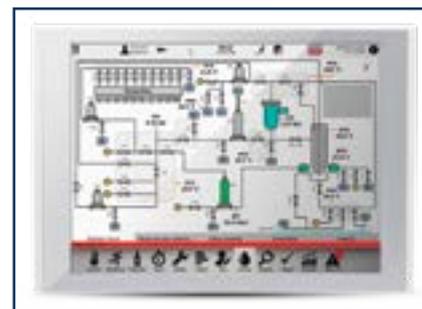
1. SIP, CIP, сушка фильтра и обеспечение стерильности.
2. Выполнение предварительных операций, необходимых для проверки целостности фильтра.
3. Управление, проведение и мониторинг всего цикла BFS в автоматическом режиме, снятие облоя и выпуск емкостей.

4. Контроль, мониторинг и управление в ручном режиме.
5. Мониторинг и регистрация критических параметров функционирования машины. В случае, если один из параметров выходит за пределы допустимого диапазона, оператору подается звуковой и визуальный сигнал. Кроме того, осуществляется регистрация событий во время работы (архив сигналов тревоги).

Интерфейс для ручного управления состоит из клавиатуры, панели управления и цветного экрана. Имеется несколько уровней доступа пользователей.

Интерфейс ручного управления позволяет:

1. Программировать параметры SIP, CIP, контролировать целостность фильтра и такие показатели, как температура экструдера и время выполнения различных фаз цикла машины. В случае необходимости сотрудники эксплуатационной службы с помощью интерфейса могут задать минимальные/максимальные пороги параметров.
2. Отображать параметры, необходимые для работы машины.
3. Контролировать производственные данные, например, часы работы, расход раствора, расход пластмассы и т.д.
4. Показывать критические параметры, например, температуру, дав-



Панель и интерфейс ручного управления машиной



Универсальная конструкция машины SYFPAC® позволяет применять широкий спектр полимеров без необходимости заменять пресс-формы. В машине SYFPAC® можно использовать такие полимеры:

- медицинский полиэтилен низкой плотности для экструзии и выдува LOW DENSITY POLYETHYLENE (LDPE);
- медицинский полиэтилен высокой плотности для экструзии и выдува HIGH DENSITY POLYETHYLENE (HDPE);

- медицинский полипропилен для экструзии и выдува POLYPROPYLENE (PP).

Возможность использования пластмасс различных типов упрощает поиск на местном рынке материалов, совместимых с фармацевтическим продуктом, улучшая при этом его стабильность. В экструдер можно установить специальное приспособление, позволяющее добавлять к гранулам определенное количество красителей или специальных добавок перед экструзией, благодаря чему возможно изготовление цветных емкостей или емкостей, обладающих особыми характеристиками, например, блокирующими проникновение ультрафиолетовых лучей и т.д.



ление и т.д. во время SIP, CIP и других важных операций по подготовке машины.

5. Отображать, архивировать и регистрировать аварийные сигналы, как активные, так и возникшие ранее.
6. Рекомендовать выполнение определенных работ по техобслуживанию.
7. Отображать и устанавливать значения механических параметров, таких как движение пресс-формы (закрытие и перемещение) и ее торможение.

Типы емкостей, которые можно производить на BFS-машине

Благодаря универсальному производственному процессу с помощью машины можно изготовить и наполнить разнообразные типы емкостей различных размеров, используя одно из многочисленных решений. Объем емкости составляет от 0,2 мл до 13 л. Возможно изготовление емкостей различных форм, как жестких, так и гибких, поддающихся сжатию, а также сосудов. Как правило, жидкость выпускается через верхнюю часть емкости, и для упрощения ее подачи можно изготовить горлышко подходящей формы, в том числе с резьбой для установки соединителей или крышек.

Есть возможность изготавливать пресс-формы с несколькими полостями из нержавеющей стали и специальных сплавов бронзы с передовыми охлаждаемыми и вакуумными контурами, встроенными в пресс-форму, которые обеспечивают равномерное производство емкостей (бутылок, ампул, сосудов). На пресс-формы можно наносить градуированную шкалу, указывающую количество оставшейся жидкости. Кроме того, имеется возможность заказать вставки для рельефной печати номера партии и логотипа компании на поверхности емкостей.



SYFPAC® SVP®



SYFPAC® TWIN DM®

Благодаря технологии BFS конечный продукт обладает следующими свойствами:

- экономичность и эффективность производства;
- отсутствие посторонних частиц;
- микробиологическая стерильность;
- отсутствие загрязнений;
- нахождение в требуемой атмосфере.

Преднаполненные шприцы с BFS–машиной SYFPAC® SECUREJECT®

Сегодня наблюдается тенденция к повышению спроса на преднаполненные шприцы. Работники здравоохранения признают их наиболее выгодными в силу очевидных преимуществ:

- снижение уровня переполнения, что позволяет уменьшить расход препарата;
- положительное отношение больных к использованию данного продукта;
- простота в применении как для медработников, так и для пациентов;
- снижение риска контаминации и ошибки дозирования;
- утилизация преднаполненных шприцев уменьшает возможность их повторного использования, а, следовательно, перекрестного инфицирования.

Почему преднаполненные шприцы редко используют для восстанавливаемых продуктов?

Основными растворителями, применяемыми для восстановления лиофилизированных (сублимирован-

ных) продуктов, являются NaCl и WFI. В настоящее время большинство этих растворителей пакуют и поставляют в ампулах. Чтобы извлечь растворитель из ампулы и смешать его с лиофилизированным препаратом, находящимся во флаконе, необходим стерильный шприц.

Эти действия можно сделать более простыми и безопасными, если растворитель будет упакован в преднаполненные шприцы. Большинство стерильных, преднаполненных шприцев поставляются в поддонах или матрицах в количестве от нескольких десятков до нескольких сотен. Несмотря на более высокую стоимость, пустые преднаполненные шприцы и соответствующая машина розлива по-прежнему являются наиболее востребованными.

BFS–машина для преднаполненных шприцев

Глобальная эпидемиологическая ситуация, связанная с пандемией COVID–19, а также старение населения и растущее число производителей генериков стимулируют к увеличению производства вакцин, с одной стороны, и снижению производственных расходов – с другой.

Добиться снижения затрат в несколько раз можно при условии производства преднаполненных шприцев с помощью технологии BFS, поскольку это позволяет:

- уменьшить количество этапов производства;
- производить преднаполненные шприцы на площади 50 м² в течение нескольких секунд из полимерных гранул стоимостью всего несколько центов;

- исключить затраты на вторичную упаковку;
- при условии правильного обращения и транспортировки эти контейнеры не бьются (полимерные шприцы – первичная упаковка);
- наличие более высокого допуска и сниженная овальность внутреннего диаметра по сравнению со стеклянными шприцами, что позволяет уменьшить силу нажатия на поршень;
- исключение вероятности наличия следовых количеств вольфрама (вольфрам способен вызвать каталитическое расслоение или агломерацию белковых соединений);
- отсутствие необходимости использовать силиконизацию для пластиковых цилиндров, что исключает проблемы, связанные с силиконом. □



Контактная информация:

Представитель компании Brevetti Angela в Украине
 ООО «Бютлер & Партнер»
 Тел.: +38 067 230 8976
<https://butlerpartner.com>
office@butlerpartner.com

Brevetti Angela
 Тел.: +39 0444 474200
www.brevettiangela.com
sales@brevettiangela.com

