



Руководство по асептическому производству

Исследователи и инноваторы в области лекарственных средств используют такие процессы, как асептическое производство, чтобы достичь безопасности и высокого качества своих парентеральных продуктов и биопрепаратов для пациентов с разными заболеваниями. Асептическое производство – сложный процесс, требующий для его успешной реализации опыта и тщательного планирования.

Цель данного материала – представить прикладные сведения и рекомендации по асептическому производству, процессу наполнения и укупорки в стерильных условиях, а также сопутствующим операциям.

Процесс наполнения и укупорки в асептических условиях

Лекарственные средства можно вводить в организм перорально, топически, ингаляционно или парентерально. Парентеральный способ – это введение препаратов в

организм путем внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции. При парентеральной доставке лекарство обходит естественные барьеры, с помощью которых организм защищается от бактерий и вирусов, что повышает риск инфицирования пациентов. Поэтому для уничтожения потенциальных контаминантов и обеспечения безопасности пациента лекарственные средства для парентерального введения и биопрепараты подвергают стерилизации.

Существуют два способа стерилизации лекарственных средств.

Финишная стерилизация

Ее проводят после получения препарата с применением методов нагревания, облучения и/или фильтрации. Однако этот процесс не всегда осуществим и может негативно сказаться на качестве продукта и целостности контейнера, в который он помещен. По мере усложнения рецептур увеличивается количество препаратов,

эффективность которых в результате воздействия на них тепла или облучения снижается, следовательно, в этом случае метод терминальной стерилизации не подходит.

Процесс наполнения и укупорки в асептических условиях

Это процесс, при котором лекарственное средство, контейнер и крышку контейнера сначала стерилизуют по отдельности, а затем приступают к наполнению и укупорке. Данный этап проводят в «чистом помещении» зачастую с использованием специального оборудования, функционирующего автономно в стерильной среде. Процесс асептического наполнения и укупорки труден и сложен. К нему, как правило, прибегают, когда метод финишной стерилизации неприменим. Термины «процесс наполнения и укупорки в асептических условиях» и «процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях» часто взаимозаменяемы.

Процесс стерильного производства

Процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях предполагает согласованное и сложное взаимодействие между специализированным персоналом, стерилизуемым лекарственным средством, оборудованием для наполнения и укупорки, контейнерами, «чистым помещением», а также вспомогательными и стерилизуемыми компонентами, которые используются непосредственно в процессе наполнения.

1 Стерилизация нерасфасованных лекарственных средств

Традиционные лекарственные средства или биопрепараты необходимо стерилизовать до начала процесса наполнения. Обычно для этого используют метод фильтрации.

2 Стерилизация компонентов

Все оборудование, компоненты и контейнеры стерилизуют в паровых автоклавах, сухожаровых печах, с помощью облучения и в изолированных условиях «чистых помещений».

3 Наполнение в асептических условиях

Стерильные контейнеры передаются на машины для наполнения, наполняются стерильными лекарственными средствами и затем герметично закрываются с помощью системы укупорки.

3.1 Финишная стерилизация

Финишная стерилизация – процесс стерилизации лекарственных средств влажным теплом по завершении разработки рецептуры и процесса наполнения. При проведении терминальной стерилизации финальный первичный контейнер помещают в автоклав.

3.2 Лиофилизация

Нестабильные лекарственные средства перед финальной укупоркой лиофилизируют для придания им стабильности. С этой целью наполненные и частично закрытые флаконы и стеклянные контейнеры передаются с машин для наполнения в лиофилизатор.

Системы контейнеров для парентеральных препаратов

Выбор правильного контейнера имеет решающее значение для обеспечения стабильности лекарственного средства и безопасности пациентов. К типам систем контейнеров относятся контейнеры, готовые к стерилизации (англ. ready to sterilize – RTS), и контейнеры, готовые для использования (англ. ready to use – RTU, которые также называют престерилизованными). Ниже представлены некоторые из типов флаконов, предварительно заполненных шприцев и картриджей, ис-

пользуемых в процессе асептического производства.

Стеклянные контейнеры

Контейнеры произведены из боросиликатного стекла, которое используют благодаря его превосходным барьерным свойствам, химической устойчивости и многообразию областей применения. Стеклянные контейнеры соответствуют требованиям регуляторных органов.

Полимерные контейнеры

Контейнеры из полимерного материала, например, циклоолефиново-

го сополимера (англ. cyclic olefin copolymer – СОС). Для улучшения свойств формования, прочности, легкости, прозрачности, для повышения барьерных свойств и химической совместимости СОС используются в комбинации со стеклом. Такие системы идеальны для розлива дорогостоящих сложных молекул.

Гибридные контейнеры

Контейнеры из гибридного материала, состоящего из сформованного полимера с определенной структурой и инертной системы стеклообразного барьерного покрытия.

Инертное стеклообразное барьерное покрытие химически устойчиво, не содержит контаминантов и имеет ровную поверхность независимо от геометрии контейнера и материалов конструкции.

Сложности, которые могут возникнуть в процессе наполнения и укупорки в асептических условиях

Процесс асептического производства препаратов для парентерального введения сопряжен со множеством проблем, часть из которых становится еще более трудной по мере увеличения многообразия ре-

цептур лекарственных средств. Процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях от его начала до конца требует продуманного планирования, участия квалифицированного технического персонала и менеджеров проектов, использования современного специализированного оборудования и подходящих помещений. Ниже представлены некоторые из проблем, с которыми обычно сталкиваются специалисты при разработке процессов стерильного наполнения и укупорки.

Поддержание стабильности продукта

Многие биопрепараты нестабильны или чувствительны к внешним

воздействиям. Их структура, активность и стабильность в ходе технологического процесса и операций наполнения могут изменяться. Особое внимание следует уделять поддержанию стабильности препарата, особенно на стадиях со значительными перепадами температур.

Поддержание стерильности персонала

Ключевую роль в осуществлении процесса наполнения и укупорки в стерильных условиях играет специализированный персонал, но в то же время его участие в данном процессе является источником наиболее серьезного риска контаминации лекарственного средства. Использование роботов для автоматизации асептического процесса может помочь со-



Платформа iQ™ от компании SCHOTT – единый формат поддона с готовыми к использованию шприцами, флаконами или картриджами для обеспечения возможности розлива на одной линии. Стандартизация этого этапа позволяет сократить количество форматных деталей, которые необходимо заменять при переходе от одного типа первичной упаковки к другому, так как флаконы, шприцы и картриджи поступают на одном типе поддона. Следовательно, производители лекарственных средств могут наполнять контейнеры различной конфигурации на одной и той же линии розлива с минимальными затратами времени на смену форматных частей.

Разработка платформы iQ™ основана на доказавшем свою эффективность поддоне с установленными в гнездах шприцами (nest-and-tub), который уже десятилетиями используется в фармацевтической отрасли. Таким образом, преимущества концепции наполнения RTU увеличиваются.



Благодаря своим превосходным качествам стекло часто выбирается как основной вариант упаковки в фармацевтической промышленности. Стекло флаконы не только химически инертны, они также хорошо поддаются нагреванию и стерилизации, защищают содержимое препарата от загрязнения. Наиболее распространенными типами стекла, используемыми в фармацевтической промышленности, являются стекла 1-го, 2-го и 3-го типов в соответствии со степенью их гидrolитической устойчивости. С появлением технологии EcoSecur компания Stoelzle Pharma расширила ассортимент своей продукции за счет флаконов 2-го типа.

Узнать больше о компании Stoelzle и ее инновационных стеклянных флаконах 2-го типа можно по ссылке:



Компания Röchling Medical предлагает различные системы упаковки из разных материалов. Возможностью замены стекла на пластик являются многослойные флаконы, которые благодаря предусмотренному защитному слою обладают аналогичными свойствами. Кроме того, в нашем ассортименте – однослойные флаконы из прозрачного ПЭТ или многослойных высокобарьерных материалов (со-экструзия, 20 – 500 мл). Новейшая серия стандартной продукции, представленная в настоящий момент объемами 5, 10 и 100 мл, изготавливается из материала Zeonex, который отличается кристальной прозрачностью и имеет отличные барьерные свойства.





Машина наполнения и укупорки Z-810 производства компании Zellwag Pharmtech AG

Многоформатная машина производства компании Zellwag Pharmtech AG позволяет перерабатывать на одной линии разного вида контейнеры, такие как флаконы, шприцы и карпулы, размещенные в штативы. Компактное,

модульное исполнение линии с хорошим доступом к защитным ограждениям и боковые двери на машине обеспечивают короткие и безопасные пути для вмешательства оператора при переходе с одного формата на другой, а также во время чистки оборудования. Смена форматов происходит за минимальное время, что дает возможность переходить с одного формата на другой несколько раз в день. Немаловажно и то, что для смены форматов не нужен какой-либо инструмент.

Решения Marchesini Group для упаковки вакцин во флаконы

Marchesini Group предлагает множество решений для розлива, первичной и вторичной упаковки вакцин во флаконы. Ротационные машины непрерывного действия серии WR осуществляют внутреннюю промывку и сушку флаконов, которые после проходят через туннель депирогенизации. Машины розлива и укупорки серии STERY-LA / LC для жидких или лиофилизированных продуктов обеспечивают асептический розлив с полным или частичным закрытием резиновыми пробками. Завершающими этапами являются укупорка (CAPSY-LC), внешняя мойка, сушка ампул и флаконов (WRE), а также нанесение кода на флаконы или крышку с последующей его проверкой с помощью камеры на машине (CODY).

Помимо этого, инспекционные машины CMP Phar.ma можно комбинировать с устройством проверки на герметичность. Линии также могут включать в себя линейные (SL-F425 и BL-F425) или ротационные (серия RL-F) этикетировочные машины. В качестве решения для вторичной упаковки компания предлагает термоформовочную машину серии FB для ампул, флаконов и шприцев, а также линии, оснащенные широким ассортиментом средне- и высокоскоростных картонажных машин, которые идеально подходят для упаковки флаконов, ампул, блистеров.

кратить численность персонала, который должен находиться в «чистом помещении» (и, таким образом, снизить риск контаминации). Однако это не может полностью устранить необходимость участия в производственном процессе персонала.

Проведение эффективного контроля

Традиционные лекарственные средства и биопрепараты отличаются по внешнему виду и вязкости, а упаковкой для них служат контейнеры, которые также различаются по прозрачности, цвету и толщине стенок. Все это может затруднять визуальное инспектирование. Более того, отсутствие единообразия при ручном контроле, который часто является выбранным методом, влияет на эффективность и скорость выполнения операций инспектирования.

работка и последующее производство таких лекарственных средств зависят от нескольких интегрированных в процесс элементов, функционирующих в систематических и скоординированных условиях.

Аналитическая поддержка, несомненно, является одним из ключевых элементов технологического процесса, поскольку она необходима на всех стадиях жизненного цикла продукта – от начальных этапов разработки до коммерциализации.

Любая успешная программа наполнения и укупорки в стерильных условиях начинается с работы аналитиков, в частности с аналитических исследований и разработок (R&D). Аналитические R&D-группы отвечают за разработку и валидацию точных, прецизионных, надежных и отвечающих целевому назначению аналитических методик.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ R&D-ПОДДЕРЖКА

Процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях

Процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях считается одной из критических стадий процесса производства лекарственных средств для парентерального введения, поскольку на этой стадии обеспечиваются безопасность пациента, фармакологическая эффективность и качество продукта. Раз-

Цели аналитических исследований и разработок (R&D)

Аналитические методики разрабатывают с целью контроля идентичности, чистоты, физических характеристик и активности препаратов. Таким образом, эти методики в основном служат подспорьем для ученых, разрабатывающих рецептуры, в целях получения точных знаний о технологическом процессе. Это позволяет оптимизировать процесс и перейти от малых масштабов производства к



выпуску крупных коммерческих партий. Работа в области разработки рецептур невозможна без свободного доступа к точной аналитической информации. Для того чтобы аналитические методики позволяли решать конкретные задачи каждого проекта в области разработок, необходимо взаимодействие ученых-аналитиков и разработчиков рецептур в разных областях.

Еще одна цель работы аналитических R&D-групп – разработка методов, обладающих достаточными устойчивостью и воспроизводимостью, чтобы их можно было передать лабораториям контроля качества. Аналитические R&D-команды, возглавив эту деятельность, должны направить работу отделов контроля качества в этом процессе.

Принимая во внимание многообразие и сложность современных методов медикаментозной терапии и систем для доставки лекарств, научно-аналитические R&D-команды должны разрабатывать методики для широкого ряда проектов в области стерильных наполнения и укупорки, например, для производства суспензий, растворов и лиофилизированных продуктов во флаконах, картриджах и предварительно заполненных шприцах.

Роботизированные машины для наполнения и укупорки в стерильных условиях

Производство лекарственного средства с применением асептического процесса должно соответствовать стандартам cGMP. По мере

развития фармацевтической отрасли снижается риск перекрестной контаминации и достигается улучшение стерильности. Современные автоматизированные системы для наполнения и укупорки позволяют снизить риски, с которыми сопряжено участие в процессе оператора. Кроме того, автоматизированные линии позволяют добиться таких преимуществ:

- эффективность;
- точность;
- гибкость;
- более простое соблюдение требований cGMP.

В частности, при работе с чувствительными к кислороду продуктами использование роботизированной машины для наполнения и укупорки при производстве лекар-

Сьюзан Дж. Шнипп (Susan J. Schniepp), почетный член компании Regulatory Compliance Associates, отвечает на некоторые часто задаваемые вопросы об асептическом процессе.

• Что такое асептический процесс?

Асептический процесс – это метод производства, позволяющий получать продукт, не содержащий бактерий, не подвергая продукт финишной стерилизации. Многие препараты, если их подвергают воздействию жестких условий, в которых протекает финишная стерилизация, разлагаются и становятся неэффективными. Асептический процесс производства позволяет изготавливать эти препараты в стерильной среде, благодаря чему они сохраняют свою эффективность без ущерба для безопасности их введения пациентам путем инъекции.

• В чем различие между асептическим процессом и финишной стерилизацией?

Главное различие между асептическим процессом и финишной стерилизацией заключается в месте стадии стерилизации в процессе. Финишная стерилизация проводится после соединения АФИ, вспомогательных веществ,

контейнеров и крышек. Затем продукт, полученный в результате их соединения, подвергается воздействию сильного тепла и/или облучения, вследствие чего готовый продукт становится стерильным. Процессы финишной стерилизации протекают в жестких условиях и могут отрицательно повлиять на эффективность продукта. При производстве препаратов, не выдерживающих финишной стерилизации, производители применяют метод асептического производства. Для проведения процесса асептического производства необходимо, чтобы лекарственное средство и любые вспомогательные вещества, контейнеры и крышки, прежде чем передавать их в «чистое помещение» или в зону стерильного производства, где в точно контролируемой среде с постоянным мониторингом качества воздуха и потенциального проникновения микроорганизмов получают готовый продукт, были по отдельности простерилизованы.

• Почему производители должны осуществлять контроль среды при проведении асептических процессов?

Давайте уточним. При производстве всех лекарственных форм, включая твердые пероральные лекарственные фор-

мы, а также при производстве с проведением финишной стерилизации необходимо осуществлять контроль среды. Это требование представлено в действующих международных рекомендациях по Надлежащей производственной практике (cGMP). Цель такого контроля – предотвратить контаминацию продукта вследствие создания неадекватных санитарных условий. Контроль среды включает мониторинг качества воздуха, в том числе частиц, вентиляции, температуры, влажности, давления воздуха и микробной контаминации, но необязательно ограничивается этим. Ожидается, что контролируемые допустимые значения параметров среды для производителей, применяющих асептический процесс, в силу характера их бизнеса будут находиться в более узком диапазоне.

• Как расшифровывается сокращение PUPSIT?

PUPSIT – термин, используемый при описании операций асептического процесса. Он расшифровывается как «испытание целостности фильтра перед использованием после стерилизации» (англ. pre-use post-sterilization integrity testing). Это испытание проводится на стерилизующем фильтре после его установки перед началом и по завершении процесса производства

ственных средств для парентерального введения может значительно снизить и даже исключить риск воздействия кислорода.

Следует отметить, что машины для наполнения и укупорки должны быть размещены в стерильных помещениях, позволяющих передавать продукт с лиофилизатора непосредственно в зоны наполнения флаконов и использовать барьерную систему ограничения доступа (RABS).

Интеграция лиофилизации

Лиофилизация, также известная как сублимационная сушка или сушка замораживанием, представляет собой процесс дегидратации, который используется с целью стабилизации чувствительных

или летучих лекарственных средств для парентерального введения. Не все препараты нуждаются в лиофилизации. Поддержание асептических условий в процессе лиофилизации может оказаться трудной задачей. Поэтому оборудование лиофилизационной сушки должно находиться достаточно близко к оборудованию для наполнения, чтобы минимизировать риск контаминации при передаче продукта.

При идеальных условиях лиофилизация должна быть интегрирована в процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях с использованием оборудования лиофилизационной сушки, установленного непосредственно после линии для стерильного наполнения флаконов. В этом случае флаконы автоматически наполняются и загружаются в лиофилизатор.

Масштабирование производства, включающего процесс наполнения и укупорки в стерильных условиях

«Гибкие» организации более стабильны и надежны независимо от их размера и продолжительности существования на рынке. Внедрение результатов фармацевтической разработки требует стабильности и надежности, поскольку любое нарушение процесса приведет к большим затратам и может подвергнуть риску лекарственный препарат и пациентов. Если прибавить к этому сложность асептических процессов и риски, с которыми они сопряжены, то станет очевидным, что неудача или успех зависит от применения операционных практик, обеспечивающих гибкость, стабильность и надежность.

Масштабирование асептических операций требует производства партий качественных лекарственных средств все большего и

большего размера. Однако на этапе доклинических исследований и разработки фазы I возникает очень много вопросов: будет ли для стабилизации лекарственного средства использоваться лиофилизация? Каков механизм доставки лекарства? Будет ли процесс разработки лекарственного средства непрерывным при умелом и гибком управлении?

Ниже описаны условия, необходимые для масштабирования операций асептического производства.

- Ученые должны иметь опыт разработки циклов лиофилизации.

Необходимо наличие лиофилизаторов, поскольку асептическое производство часто требует стабилизации посредством лиофилизационной сушки.

- Системы для наполнения и укупорки, способные наполнять разные системы доставки лекарства: флаконы, предварительно наполненные шприцы, автоинжекторы.

- Системы для наполнения и укупорки, позволяющие с достаточной скоростью и в условиях высокой стерильности изготавливать партии разных размеров. В идеале эти системы должны быть автоматизированными, что ограничит участие оператора в процессе наполнения. Операции асептического производства, наполнения и укупорки сложны, при их выполнении возможно возникновение проблем, которые, однако, не должны мешать достижению результата доставки необходимых лекарственных средств пациентам. Для быстрого и легкого реагирования на изменения необходима гибкость. ■

<https://www.pharmtech.com/>

продукта. Цель испытания фильтра перед использованием – исключить риск его повреждения в процессе стерилизации и установки перед фильтрацией продукта. Цель испытания фильтра после стерилизации – убедиться в том, что он остался целым и не поврежденным после фильтрации продукта.

Специалисты активно обсуждают концепцию PUPSIT. Лучший способ решить, проводить это испытание в вашей организации или нет, – убедиться в наличии у вас соответствующей системы для оценки риска. Если она у вас есть, то в таком испытании нет необходимости.

- **В чем заключается трудность асептического производства лекарственных средств?**

Для осуществления операций асептического производства необходимы хорошо подготовленный, опытный персонал, специальное оборудование, использование процедур очистки, а также постоянный мониторинг среды, который не должен прерываться, даже когда производственная зона не используется. Неадекватный асептический процесс – источник значительных рисков для продукта и пациентов. ■

В статье использованы фото из публикаций и открытых источников компаний: Marchesini Group, Röchling, Stoelzle, Schott, Zellwag AG (PEC Project Engineering + Consulting AG).