

## Как обеспечивать стерилизацию в лиофилизаторе

### Введение

Лиофильная сушка – это процесс, при котором жидкие продукты сначала замораживают до твердых форм, а затем подвергают воздействию низкого вакуума, что превращает твердые вещества непосредственно в газы путем сублимации без жидкой фазы. Этот процесс, называемый лиофилизацией, наряду с минимально необходимым тепловыделением является наиболее оптимальным для достижения длительной сохранности и одновременно обеспечивает целостность биологической и химической структуры образца. Лиофилизацию широко используют на предприятиях биофармацевтической промышленности. Лиофилизация АФИ является предпочтительным методом для сохранения широкого спектра фармацевтических составов в тех случаях, когда недостаточно стабильности в жидком состоянии, предъявляются слишком жесткие требования к хранению или необходима твердая форма продукта.

Большинство лиофилизированных продуктов не подвергают окон-

чательной стерилизации, весь процесс лиофилизации необходимо проводить в стерильных условиях, поэтому очень важно создавать и поддерживать эффективную стерильную производственную среду.

В Приложении 1 GMP ЕС отмечено: «Лиофилизация является критическим этапом процесса, и все действия, которые могут повлиять на стерильность продукта или материала, необходимо рассматривать как продолжение асептической обработки стерилизованного продукта. Оборудование для лиофилизации и его процессы должны быть спроектированы таким образом, чтобы гарантировать сохранение стерильности продукта или материала во время лиофилизации путем предотвращения загрязнения микробами и частицами между этапами заполнения продуктов для лиофилизации и завершения процесса лиофилизации. Все меры контроля на месте должны определяться CCS объекта. Это требует, чтобы мы не только обеспечивали стерильность жидкости, контейнеров, аэрационного воздуха и других материалов,

находящихся выше по потоку, но также учитывали эффективность очистки и стерилизации/дезинфекции».

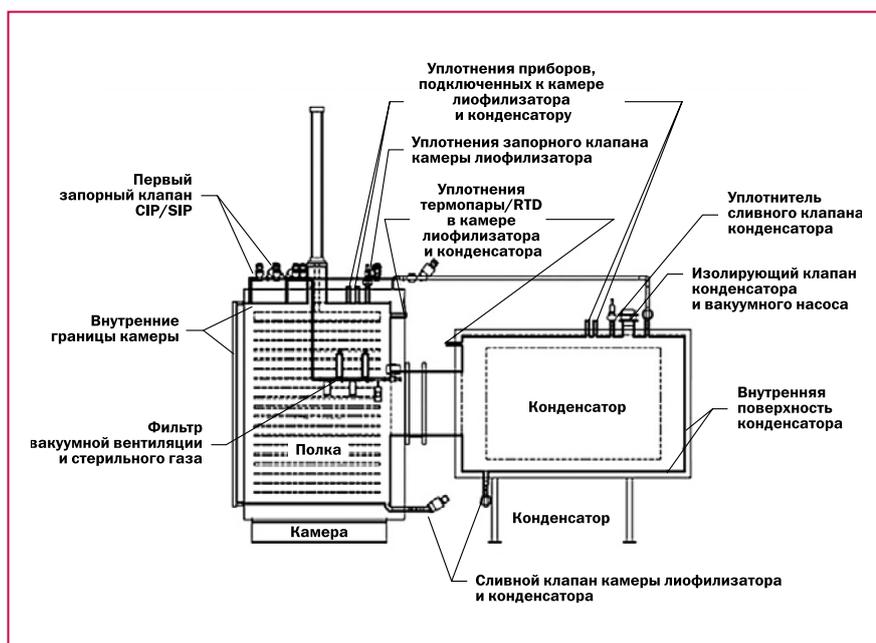
При разработке стерилизационного дизайна лиофилизатора следует определить границу стерильности до этапа проектирования, чтобы обеспечить необходимый диапазон дизайна.

### Граница стерильности

Основные компоненты лиофилизатора включают: камеру, конденсатор, систему охлаждения, вакуумную систему, систему циркуляции, гидравлическую систему, пневматическую систему, системы SIP/CIP, систему аэрации, систему управления и другие соответствующие клапаны и приборы. Части, которые находятся в пределах границы стерильности, указаны в SD-5.6.3 ASMEBPE (издание 2019 г.).

Граница стерильности включает:

- изоляцию и герметизацию с внутренней поверхности двери лиофилизатора;
- изоляцию и герметизацию с внутренней поверхности двери конденсатора;
- слив из камеры и конденсатора осуществляется в первый изолирующий сливной клапан;
- вход вакуумного насоса в конденсатор соединен с первым вакуумным запорным клапаном, который находится ближе всего к конденсатору;
- входные трубопроводы для вакуумного разрыва/подачи газа подсоединены к стерильному воздушному фильтру. При использовании последовательного резервного фильтра граница стерильности заканчивается на том фильтре, который находится дальше всего от камеры;
- впускные трубопроводы CIP/SIP подсоединены к первому запорному клапану CIP/SIP, который закрывается во время лиофилизации;



- поверхность уплотнений всех приборов, подключенных к камере лиофилизатора и конденсатору;
- уплотнения термопары/RTD (датчик температуры сопротивления) непосредственно подключаются к камере лиофилизатора и конденсатору;
- открытая поверхность предохранительного клапана или разрывного диска;
- в пределах границы стерильности необходимо обеспечить возможность очистки, стерилизации или дезинфекции во избежание попадания микроорганизмов и частиц. За пределами границы стерильности такие требования отсутствуют. Меры стерилизации также разрабатываются только в пределах границы стерильности.

Таблица 1.

Часть	Металлический материал
Камера лиофилизатора	SS316LRa $\leq 0,4 \mu\text{m}$
Внутренняя стенка камеры	SS316LRa $\leq 0,4 \mu\text{m}$
Компоненты полки	SS316LRa $\leq 0,4 \mu\text{m}$
Запорный клапан	SS316LRa $\leq 0,4 \mu\text{m}$
Внутренняя стенка конденсатора	SS316LRa $\leq 0,4 \mu\text{m}$
Компоненты змеевика	SS316LRa $\leq 0,75 \mu\text{m}$
Очистные линии и клапаны, приборы	SS316L

Таблица 2.

Часть	Неметаллический материал
Уплотнение главной или маленькой двери	Силикон
Внутренняя часть камеры, включая компоненты полки	PTFE или PEEK
Прокладка для соединения стерильной линии	EPDM
Диафрагма мембранного клапана	EPDM

## Меры по стерилизации

### Требования к выбору материала

Лиофилизатор является ключевым технологическим оборудованием для производства стерильных лекарственных средств, поэтому требования, предъявляемые к стерилизации лиофилизаторах являются особенно строгими. В Статье 74 GMP (издание 2010 г.) указано: «Производственное оборудование не должно представлять никакой опасности для качества лекарств. Поверхность производственного оборудования, непосредственно контактирующего с препаратом, должна быть гладкой, безупречной, легко моющейся, дезинфицируемой, стерилизуемой и антикоррозионной. Она не должна быть реактивной, аддитивной или абсорбирующей, чтобы повлиять на качество продукции». В Разделе SD-2.4 ASMEBPE (2019 г.) также говорится: «Материалы, контактирующие с процессом, должны соответствовать требованиям SD-2.4.1.1-SD-2.4.1.4 и разделов MM и PM. Как доказано, приемлемыми являются нержавеющая сталь (например, марок 316 и 316L), дуплексная нержавеющая сталь и сплавы более высокого

качества». При использовании неметаллических материалов, таких как полимерные материалы или клеи, необходимо указать свойства этих материалов и предоставить сертификат соответствия.

Лиофилизаторы производства компании Tofflon соответствуют следующим нормативным требованиям, предъявляемым к металлическим материалам, которые используются в пределах границы стерильности.

Неметаллические материалы отвечают таким требованиям, как совместимость с технологическими процессами, стабильность материала, термостойкость, коррозионная стойкость, нетоксичность и отсутствие реакции с продуктом, а также нормативным требованиям.

### Очистка

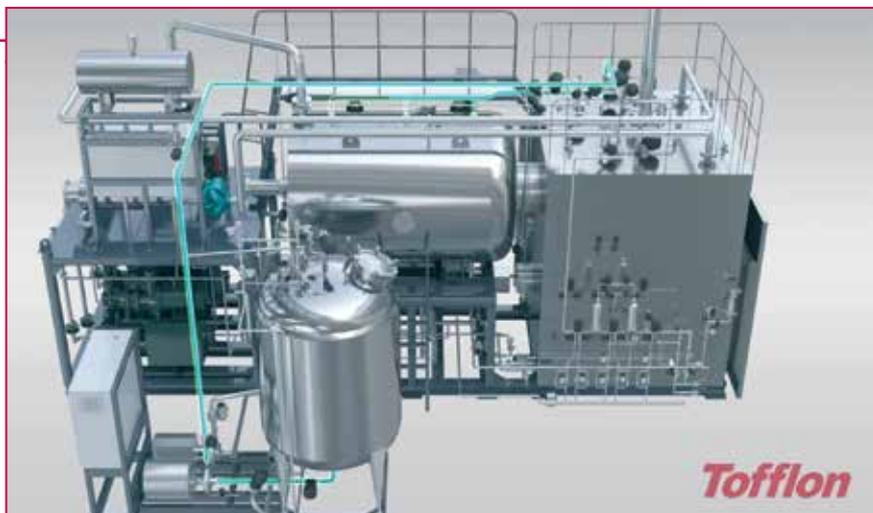
Очистка предназначена для удаления видимых и невидимых загрязнений с очищаемой поверхности путем физического или химического воздействия. В процессе фармацевтического производства очистка является одной из наиболее важных технологических операций, поэтому любое оборудование после

окончания производственного процесса должно быть своевременно очищено. В правилах также предусмотрены строгие требования, предъявляемые к уборке. С одной стороны, очистка, которая эффективно удаляет загрязнения и твердые частицы с очищаемой поверхности, является эффективным способом предотвращения загрязнения и перекрестного загрязнения. С другой стороны, очистка не может заменить операции по дезинфекции или стерилизации. Очищенная поверхность эффективно препятствует размножению микроорганизмов после очистки и облегчает тщательную стерилизацию.

Лиофилизатор производства компании Tofflon автоматически выполняет онлайн-очистку после запуска соответствующей команды.

Для различных продуктов Tofflon также предлагает индивидуальные процессы очистки с дополнительным внешним модулем CIP для разных процессов очистки. Внешний модуль CIP делится на такие типы:

- один резервуар и один насос;
- один резервуар и двойной насос;
- двойной резервуар и двойной насос;



- функция очистки мощным средством;
- функция переменной частоты бустерного насоса;
- функция контроля температуры инъекционной воды, которая может удовлетворить все потребности заказчиков.

Для проверки качества очистки Tofflon обеспечивает тестирование покрытия для тщательной очистки камеры лиофилизатора, компонентов полки и конденсатора, что гарантирует 100%-ное покрытие полок и тщательную очистку. Заказчики могут устанавливать собственные параметры очистки для эффективной онлайн-очистки.

### Дезинфекция и стерилизация

В Статье 71 GMP (издание 2010 г.) указано: «Проектирование, выбор, установка, адаптация и техническое обслуживание оборудования должны соответствовать его назначению, сводить к минимуму риск загрязнения, перекрестного загрязнения, путаницы или ошибок и облегчать эксплуатацию, очистку, техническое обслуживание, а также дезинфекцию или стерилизацию, если это необходимо».

В настоящее время основным методом стерилизации лиофилизатора является стерилизация на месте (SIP), а стерилизация влажным теплом – наиболее распространенный метод стерилизации при производстве лиофилизатора. Вещества

уничтожают бактерии в стерилизаторе с помощью пара высокого давления и других термодинамических методов стерилизации. Большая удельная теплоемкость пара высокого давления и глубокое проникновение могут привести к денатурации белка при мощной стерилизации, поэтому он подходит для веществ без риска изменений или повреждений в случае использования высокой температуры и влажного тепла.

Характеристики стерилизации паром:

- Это способ стерилизации, рекомендованный Китайской Фармакопеей, спецификациями GMP и стерилизации и одобренный FDA.

- Операция может быть воспроизводимой и выполняться без загрязнения. Ее качество определяют биологические показатели.
- Строгие требования, предъявляемые к контейнерам, большие затраты и длительные циклы стерилизации.

В последние годы лиофилизатор со стерилизацией с использованием водорода пероксида (VHP) привлекает внимание специалистов благодаря высочайшему качеству уничтожения спор бактерий. Компания Tofflon также разработала собственную мобильную систему стерилизации парами водорода пероксида (HPVS) для эффективной стерилизации изоляторов/«чистых помещений»/лиофилизатора/передаточного окна.

Характеристики стерилизации VHP:

- Конечным остатком стерилизации HPVS являются вода и кислород, которые не наносят вреда ни окружающей среде, ни оператору.
- Не требуется сосуд под давлением.
- Низкие инвестиционные и эксплуатационные расходы.
- Значительное сокращение времени стерилизации.



Таблица 3.

Тип	Особенность	Способ стерилизации	Способ проверки целостности
Система с одним фильтром	Одиночный фильтр	Стерилизация SIP (для машины с функцией SIP). Автономная стерилизация (для машины с функцией CIP)	Резервный интерфейс проверки целостности. Для онлайн-ручного тестирования целостности
Система двойного фильтра	Двойной фильтр	Стерилизация SIP (для машины с функцией SIP). Автономная стерилизация (для машины с функцией CIP)	Резервный интерфейс проверки целостности. Для онлайн-ручного тестирования целостности
Система WIT	Двойной фильтр для онлайн-автоматизированного тестирования целостности	Стерилизация SIP (для машины с функцией SIP)	Для онлайн-автоматизированного тестирования целостности

**Контроль стерильности газа, непосредственно контактирующего с лекарственными средствами.**

После проведения лиофилизации в условиях вакуума требуется операция аэрации. Перед открытием дверцы для выгрузки должно быть восстановлено нормальное давление, а поскольку газы непосредственно контактируют с лекарственными препаратами, то для стерилизации необходимо эффективно их контролировать. В Статье 42 «Стерильные лекарства» в Приложении I к GMP (издание 2010 г.) предусмотрено: «Газы для производства (например, сжатый воздух, азот, но исключая легковоспламеняющиеся газы), поступающие в стерильные производственные помещения, должны стерилизоваться через фильтры, а целостность стерилизационных и дыхательных фильтров должна регулярно проверяться». В ASMEBPE (издание 2019 г.) также указано: «По-

следний фильтр (терминальный фильтр), расположенный на входе в лиофилизатор, должен быть частью стерилизации и методом снижения биологической нагрузки (например, SIP или VHP). Фильтр должен быть стерильным. Если используются резервные стерильные фильтры, то оба фильтра следует считать стерильными».

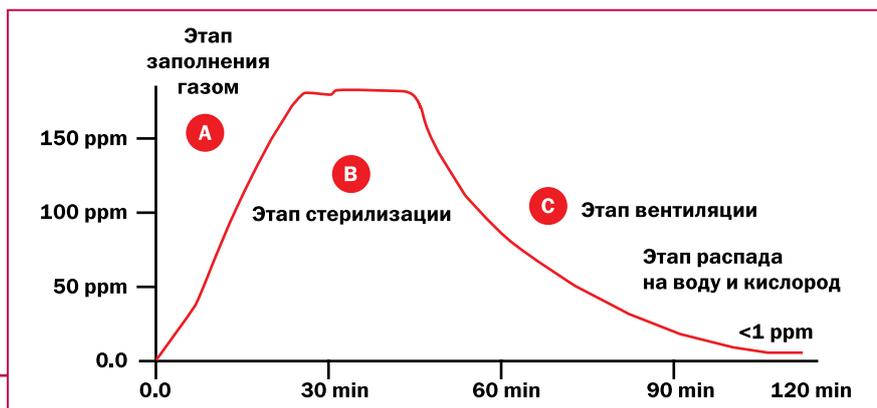
Компания Tofflon предлагает лиофилизаторы с фильтрами размером 0,22 мкм для стерилизационных газов, а также различные решения для систем аэрации, включая системы с одним фильтром, системы с двумя фильтрами и системы WIT.

**Заключение**

Процесс лиофилизации широко используется в фармацевтической и биофармацевтической отраслях промышленности. Стерильность является самым важным параметром, который необходимо учитывать при производстве лекар-

ственных средств. Выбор металлических и неметаллических материалов, методов очистки и стерилизации, а также применение стерилизационных фильтров напрямую влияют на стерильные свойства продуктов. В то же время проектирование стерилизации лиофилизатора не должно быть ограничено, следует учитывать все аспекты. Оптимизация лиофилизации и оборудования со стерильной защитой – важный процесс, влияющий на качество лекарственных препаратов.

Компания Tofflon будет и дальше исследовать и практиковать процесс лиофилизации для предприятий фармацевтической и биофармацевтической отраслей промышленности. ■



Процесс стерилизации парами водорода пероксида



**Tofflon**

**Tofflon Science and Technology Group Co., Ltd.**  
201108, Китай, г. Шанхай,  
No.1509, ул. Духуэй, р-н Миньхан,  
Тел.: 021 64906201  
[info@tofflon.com](mailto:info@tofflon.com)

**ООО «Тоффлон РУС»**  
125196, Россия, г. Москва,  
4-й Лесной переулок, 13,  
Тел.: +7 499 7502479  
[info.rus@tofflon.com](mailto:info.rus@tofflon.com)





# Лиофилизатор

Мир лиофильной сушки

4500+ лиофилизаторов установлено с 1993 г.

**A**



## **Двухуровневые лиофилизаторы и лиофилизаторы проходного типа**

Для крупномасштабного производства химических веществ и высокоэффективной лиофилизации

**B**



## **Системы автоматической загрузки АФИ**

Для стерильной лиофилизации АФИ на регламентированные рынки

**C**



## **Лиофилизаторы на жидком азоте**

Для лиофилизации препаратов с органическими растворителями

**D**



## **Системы производства лиофилизированных таблеток**

Для производства лиофилизированных таблеток

**E**



## **Технологические лиофилизаторы**

Для передачи и масштабирования технологических процессов лиофилизации

**F**



## **Распылительная лиофильная сушка**

Для будущего непрерывного производства лиофилизированных препаратов

**G**



## **Система KUFill лиофилизаторы, интегрированные с изолятором**

Для производства онкологических препаратов, новых препаратов для инъекций (микросферы, липосомы), антител и т.д.