

Контейнери та системи первинного пакування для асептичного наповнення стерильних продуктів



Петро Шотурма,
аудитор, експерт з питань GMP та технологій виробництва лікарських засобів.
Консультант інжинірингово-консалтингової компанії «Метод»

Упаковка для стерильних фармацевтичних препаратів (ЛЗ)

Контейнери для ЛЗ мають відповідати вимогам статей Державної Фармакопеї України (ДФУ) «Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів» (3.1 та підрозділи) і «Контейнери» (3.2 та підрозділи). Повинні бути використані матеріали і методи, які забезпечують стерильність і запобігають забрудненню первинного пакування, відповідно до вимог статті «Методи приготування стерильних продуктів» (ДФУ 5.1.1). Вимоги GMP і стандарти ISO щодо фармацевтичної упаковки та систем доставки ліків детально розглянуто в презентації автора на конференції, присвяченій питанням первинного пакування, яку було проведено журналом «Фармацевтична галузь» 24 вересня 2020 р. в Києві.

За готовністю до використання усі первинні пакувальні систе-

На ринку існують різноманітні пропозиції щодо пакувальних систем для стерильних лікарських засобів (ЛЗ). Вибір пакувальної системи впливає на пряму на технічні рішення проєктів фармацевтичних виробництв і на майбутню відповідність вимогам Правил належного виробництва ЄС (Good Manufacture Practice European Union — GMP), досягнення якості продукту та безпеки використання споживачами. Можливість стерилізації продукту в кінцевому пакуванні чи відсутність консервантів є важливими факторами вибору первинного пакування.

ми можна класифікувати таким чином:

- Готові до використання (RTU). Готові до наповнення (RTF)
- Готові до стерилізації (RTS або RFS)
- Такі, що підлягають збірці під час виробництва
- Такі, що підлягають обробці під час виробництва (очищенню, стерилізації тощо)
- Сформовані під час виробництва (наприклад, полімерні контейнери BFS) [2].

Назви та пакування для стерильних ЛЗ регулюються в Україні Наказом МОЗ України від 20.07.2006 р. № 500 «Про затвердження Переліків назв лікарських форм та упаковок для лікарських засобів».

Ризики та виклики асептичного виробництва

Лінії для розливу мають бути передбачені проєктом у середовищі «чистих приміщень» із локальними зонами класу А у навколишньому приміщенні класу В. Альтернативою є тільки використання ізоляторів. Проєкт виробництва повинен бути розроблений командою висококваліфікованих інженерів, що мають досвід проєктування асептичних виробництв, на основі аналізу ризиків, а також після консультації з галузевими та регуляторними експертами. Проєкт обов'язково має

пройти експертизу на відповідність вимогам GMP (Кваліфікація проєкту; Design Qualification — DQ проєкту). Спеціальні концепції дизайну та системи контролю для асептичного наповнення мають забезпечувати повний захист продукту, особливо такого, що не містить консервантів, від мікробіологічного забруднення.

Під час виробництва продуктів без консервантів необхідно суворо контролювати асептичні умови.

У статті розглянуто два цікаві кейси проєктів щодо асептичного виробництва та використання стерильних контейнерів RTU.

Огляд кейса виробництва стерильних контейнерів RTU для використання в асептичному процесі наповнення

Компанія «Метод. Фармацевтичний інжиніринг» 2020 р. розробила концептуальний проєкт дільниці з підготовки стерильних та апірогенних контейнерів RTU для використання на різних лініях замовника для його майбутнього асептичного виробництва. Наразі в Україні подібних виробництв не існує.

Задачею проєкту було забезпечити машини для наповнення флаконів і ампул стерильними та апірогенними контейнерами RTU. Дільниця з підготовки стерильних контейнерів RTU буде призначена для власних потреб замовника. Стерильна фармацевтична упа-



Рис. 1. Зразок пакування стерильних флаконів RTU у лотки для оптимізованої лінії асептичного наповнення у флакони

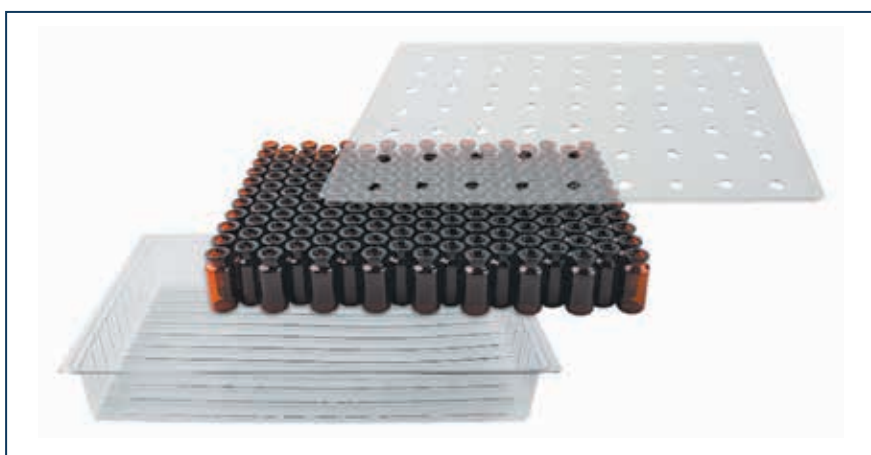


Рис. 2. Зразок схеми укладання стерильних флаконів RTU у лотки, виробник — Gerresheimer® (Німеччина)

ковка, така як ампули та флакони, також може бути закуплена у відомих кваліфікованих постачальників уже в підготовленому вигляді для асептичного наповнення.

DQ на відповідність вимогам оновленого Додатка 1 до Правил GMP здійснено автором статті.

Технолог проєкту розробив блок-схеми виробництва з такими опціями:

- Асептичне фасування стерильних контейнерів після мийки, стерилізації та депірогенізації контейнерів у тунелі.
- Фасування в умовах подачі повітря класу чистоти А після мийки та депірогенізації певного ступеня (методом фізичного видалення) з подальшими сушінням (у тунелі стерилізації та де-

пірогенізації), стерилізацією та депірогенізацією певного ступеня етиленоксидом (ЕТО). В такому випадку сумарний ефект депірогенізації скляних контейнерів складається із депірогенізації в процесі ополіскування водою для ін'єкцій та депірогенізації в стерилізаторі ЕТО.

- Фасування стерильних контейнерів після мийки, стерилізації та депірогенізації контейнерів у тунелі з подальшою стерилізацією ЕТО.

Примітка

ЕТО функціонує шляхом нуклеофільного заміщення у глюкосомі ліпиду-А. Це не найефективніший процес депірогенізації, і там, де відбувається інактивація ендотоксину, це зазвичай є побічним ефектом стерилізації.



Рис. 3. Зразок готового пакування стерильних флаконів RTU у лотках для оптимізованої лінії асептичного наповнення у флакони, фірма Gerresheimer® (Німеччина)

Упаковка стерильних флаконів передбачена в тришарове пакування. Проводиться запайка кожного шару плівки (опція — під вакуумом). Усі ці операції автоматизовані.

Під час розробки концептуального проєкту проведено аналіз доступних на ринку стерильних RTU-контейнерів різних виробників.

Огляд кейса використання в асептичному виробництві стерильних пакувальних матеріалів

Компоненти стерильної фармацевтичної упаковки, такі як ампули, флакони, картриджі, переднаповнені шприци, можуть бути закуплені вже в підготовленому вигляді для асептичного наповнення.

Пакування в нести може бути використано для оптимізованої лінії асептичного наповнення у флакони (машина для наповнення,



Рис. 4. Приклад пакування стерильних флаконів у нести Gx® RTF на основі технології упаковки Ompi EZ-fill®

блок укупорювання пробками та блок закатки ковпачками). Альтернативою є пакування в лотки.

У чому полягають переваги для виробника і чому тенденція використання підготовлених первинних пакувальних матеріалів набирає обертів?

У світі все більше фармацевтичних препаратів є нестабільними сполуками (біологічного походження тощо), що не дозволяє їхню стерилізацію в кінцевому пакуванні, зумовлюючи вибір асептичного способу наповнення препарату. Невеликі серії продукції та потреба в наявності ЛЗ у різному первинному пакуванні (характерно для контрактних виробників, різних ринків збуту тощо) спонукають до необхідності оптимізувати виробничі лінії.

Стала тенденція у світі — використання стерильних контейнерів (флакони, ампули, переднаповнені шприци тощо).

Вид пакування стерильних RTU-контейнерів визначає тип машини для наповнення та спосіб розкриття тари зі стерильними RTU-контейнерами.

Для нестів використовують спосіб відкриття, який може бути повністю автоматизованим, як і наповнення розчином у флакони з подальшим укупорюванням пробками та закатки ковпачками.

«Метод. Фармацевтичний інжиніринг» у 2023 р. розробила концептуальний проєкт з асептичного наповнення із використанням стерильних RTU-контейнерів. Розглянемо, як впливають стерильні RTU-контейнери на технічні рішення проєкту.

DQ на відповідність вимогам оновленого Додатка 1 до Правил GMP здійснено автором статті.

В оптимізованому варіанті лінії відсутні мийна машина та стерилізаційний тунель. Таке рішення має на меті знизити капітальні інвестиції та зменшити площу асептичного виробництва.

Для роботи на оптимізованій лінії використовують уже підготовлені флакони.

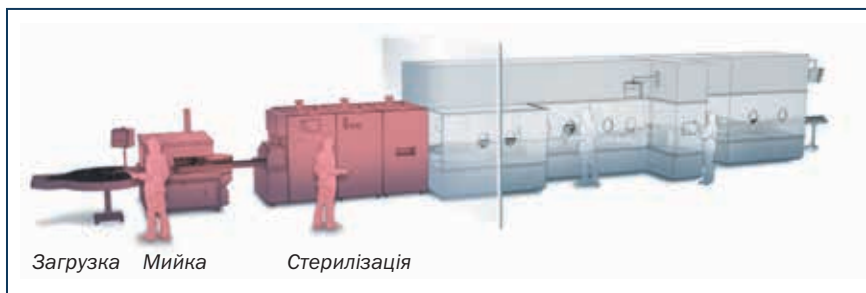


Рис. 5. Типова лінія для асептичного наповнення у флакони (мийна машина, стерилізаційний тунель, машина для наповнення, блок укупорювання пробками та блок закатки ковпачками). Джерело — компанія SGD



Рис. 6. Оптимізована лінія для асептичного наповнення у флакони (машина для наповнення, блок укупорювання пробками та блок закатки ковпачками)



Рис. 7. Комбінована лінія для асептичного наповнення (комбіноване наповнення флаконів, картриджів та шприців), виробник — Syntegon Німеччина

Для лотків є два варіанти позиціонування флаконів: догори горловиною та донизу горловиною. Відповідно механізм розтарювання в асептичних умовах є складнішим у разі розміщення донизу горлови-

ною, що вимагає перевертання перед наповненням. Таку саму операцію може виконати оператор, але потрібно використати захисний бар'єрний RABS для запобігання мікробному забрудненню флаконів.

Про автора**Петро Шотурма** —

інженер-технолог фармацевтичного виробництва, випускник Національного фармацевтичного університету (м. Харків, Україна). Загальний досвід роботи у фармацевтичній галузі — 23 роки. Провів понад 50 експертиз проєктів фармацевтичних підприємств, брав участь у більш ніж 100 аудитах фармацевтичних підприємств. Одна зі спеціалізацій — виробництво стерильних лікарських засобів.

www.linkedin.com/in/petr-shoturma-20630723



На ринку обладнання доступні комбіновані блоки наповнення, що передбачають можливість роботи зі стерильними RTU-контейнерами: флакони/переднаповнені шприци (PFS); флакони/переднаповнені шприци (PFS)/картриджі; флакони/картриджі тощо.

Висновок

Використання стерильної упаковки дозволяє знизити капітальні інвестиції та зменшити площу «чистих приміщень» асептичного виробництва. ■

**«Метод»**

Україна, 07400,
Київська область, м. Бровари,
вул. Грушевського, 21
Тел.: +38 (067) 561-28-89
smalta.engineer@gmail.com
<https://gmpmethod.online/>

**Терміни та визначення**

Скорочення	Визначення
DQ	Design Qualification/Кваліфікація проєкту
GMP EU	Good Manufacture Practice European Union/Правила належного виробництва ЄС
RTU	Ready to use/Готові до використання
RTF	Ready to fill/Готові до наповнення
ДФУ	Державна Фармакопея України
ЛЗ	Лікарський засіб

Список літератури

1. T1. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. — Volume 4. — EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use.*
2. *Вимоги GMP і стандартів ISO до фармацевтичної упаковки та систем доставки ліків: матеріали презентації. — П. Шотурма, матеріали конференції. — 24.09.2020.*
3. *Tim Sandle. A Practical Approach to Depyrogenation Studies Using Bacterial Endotoxin, 2011.*

«Метод. Фармацевтичний інжиніринг та консалтинг»

У вас є ідеї — у нас є методи для їхнього досягнення (реалізації, втілення)! Експерти, які мають більш як 20 років практичного досвіду роботи у фармацевтичній галузі та у сфері забезпечення якості. Проєктування виробництва стерильних лікарських засобів, комбінованих виробів медичних із лікарськими засобами та косметичних стерильних продуктів. Аудитори із практичним досвідом роботи у фармацевтичній галузі, досвідом проведення GMP-інспекцій, Кваліфікації проєктів (DQ) на відповідність вимогам EU GMP. Проведення аудитів виробників за запитом (API, допоміжні речовини, bulk тощо). Аналіз ризиків сумісного виробництва. Корпоративне навчання щодо стерильного виробництва.

Послуги

<p>Фармацевтичний Інжиніринг</p> <ul style="list-style-type: none"> Концептуальне проєктування Технологічний супровід комбінованих виробів Консультації з питань інжинірингу 	<p>Фармацевтичний Консалтинг</p> <ul style="list-style-type: none"> Консультації з питань GMP та технологій Аналіз ризиків для сумісного виробництва біофармацевтичних засобів Експертиза ліцензійності Аудити виробництва API та ГЛЗ DQ проєктування концепт П. В. РП на відповідність вимогам GMP
---	--

