

## Лучшее из двух миров

**Высокие риски контаминации, связанные с асептическим розливом, являются причиной все более ужесточаемых требований со стороны регуляторных органов, что делает данный тип производства одним из наиболее сложных в фармацевтической индустрии. Любое незначительное отклонение от норм GMP может стать причиной контаминации, приводящей к развитию септического шока и даже летальному исходу пациента**

Следует отметить, что в течение последних 50 лет уровень контаминации был значительно снижен благодаря основным инновациям в отношении непосредственно первичной упаковки и технологии розлива. К вышеупомянутым ключевым изменениям следует отнести:

- Переход от ампульной формы к флаконной как стандарту первичной упаковки препаратов для парентерального введения, что значительно снизило уровень боя, риск контаминации из-за микротрещин, а также положило конец генерированию частиц во время открытия ампулы.
- Разработка преднаполненных шприцев и картриджей для упрощения администрирования лекарственного средства.
- Адаптация новых материалов, таких как СОС (циклоолефиновый сополимер) и СОР (циклоолефиновый полимер), что повысило степень устойчивости к повреждениям и исключило наличие осколков стекла.
- Создание физического барьера между оператором и зоной розлива.
- Использование процессной аналитической технологии (PAT) для осуществления контроля асептического розлива в режиме реального времени.

Заострим внимание на двух критически важных изменениях в области улучшения качества и повышения безопасности асептического розлива, появившихся в последние несколько десятилетий: развитию изолирующих систем, а также эволюции первичной упаковки.

Начиная с 70-х годов прошлого столетия фармацевтические производители стали использовать чистые помещения для контроля

уровня контаминации, что предусматривало обеспечение движения частиц к полу с помощью фильтрованного воздуха под высоким давлением в целях предотвращения их попадания во флакон. Теоретически, рециркуляция фильтрованного воздуха должна была в конечном счете элиминировать все частицы, однако присутствие оператора являлось источником их генерирования. В этом отношении изоляторные технологии, появившиеся на рубеже 80 – 90-х годов прошлого столетия, создают условия для достижения максимального уровня безопасности в целях проведения асептических операций в критической зоне, поскольку обеспечивается четкое отделение рабочей зоны от оператора, а деконтаминация производится автоматически с использованием водорода пероксида ( $H_2O_2$ ). В отличие от барьерной системы ограниченного доступа (RABS), требования изоляторов к условиям в рабочей зоне соответствуют чистым зонам типа С / D (класс ISO 8), а в процессе работы невозможно (запрещено) открывать дверь. Таким образом, изоляторные технологии являются на сегодня одним из наиболее прогрессивных и безопасных решений для асептического розлива.

Доминирующей тенденцией в аспекте первичной упаковки инъекционных препаратов является эволюция от простых упаковочных материалов со стороны «готовых к стерилизации» («ready-to-sterilize» – RTS) или даже «готовых к использованию» («ready-to-use», «ready-to-fill» – RTU, RTF) компонентов и систем первичной упаковки. Такие этапы фармацевтического производства, как мойка, силиконизация и стерилизация

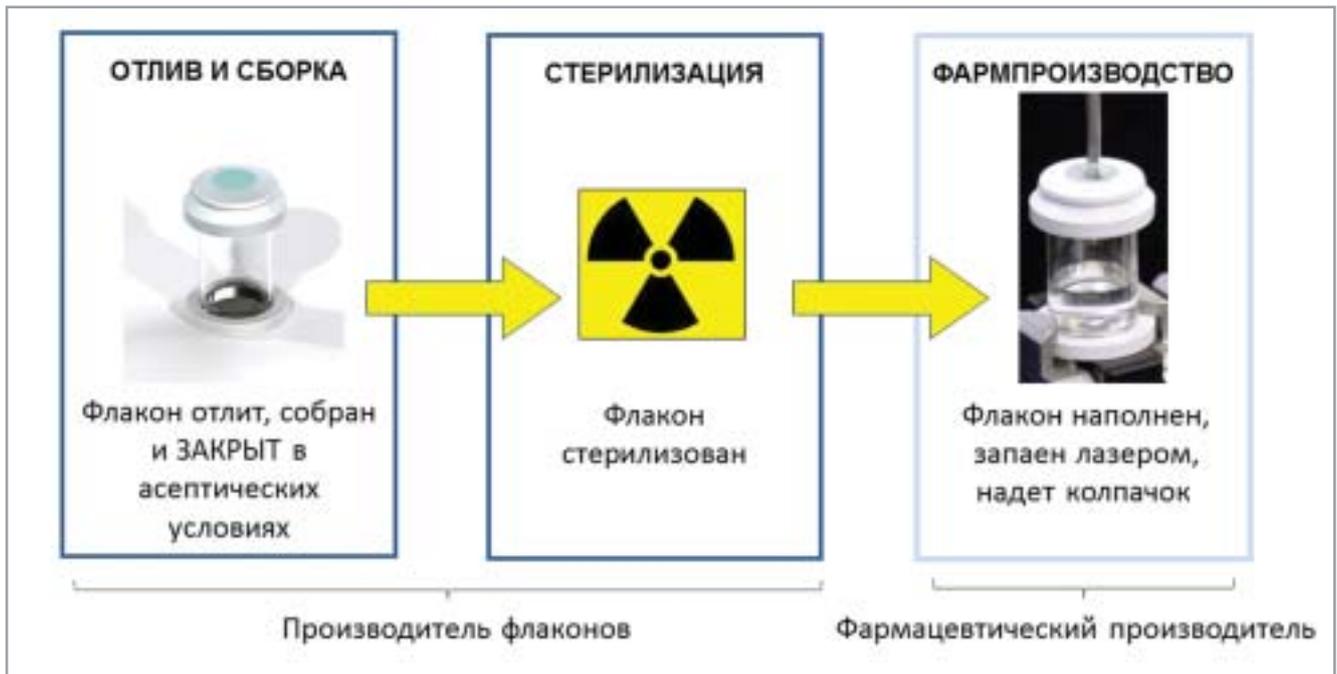
компонентов контейнера, выносятся на аутсорсинг компаниям, которые должны обеспечить квалифицированный и валидированный процесс в соответствии с существующими глобальными нормативными требованиями. Фармацевтические производители, использующие готовые к использованию компоненты, устраняют тем самым необходимость инвестировать средства в стерилизационное оборудование и регулярную повторную валидацию этого процесса. Стерильность, срок годности и качество таких продуктов сертифицированы поставщиком первичной упаковки.

Своеобразной синергией двух вышеперечисленных факторов развития области асептического наполнения (концепции изолирования среды и инноваций в области контейнера, его компонентов и элементов прямого контакта с продуктом) является технология закрытого флакона Crystal®, разработанная компанией Aseptic Technologies SA, основная цель которой – существенно обезопасить и упростить процесс асептического розлива.

### Путь закрытого флакона Crystal® – от асептики к асептике

Производственный цикл закрытого флакона – от его выплавки до помещения колпачка после розлива – состоит из трех стадий и выполняется соответственно в трех разных производственных локациях.

1. Флакон и пробка отлиты и мгновенно объединены в классе А (ISO 5). По окончании этого этапа флакон является чистым и закрытым.
2. Флакон стерилизован гамма-излучением. По завершении данного этапа чистый, стерильный и «готовый к наполнению» («ready-to-fill» – RTF) флакон отправляется фармацевтическому производителю.
3. Процесс розлива на фармацевтическом предприятии реализуется посредством прокола укупорочного элемента специальной иглой, которая наполняет флакон,



после чего зона прокола мгновенно, в течение 1 с, запаивается с помощью лазерного выстрела и затем на пробку надевается колпачок. Эти три операции выполняются в классе А (ISO 5).

**Основные преимущества**

Следует выделить три основных преимущества технологии закрытого флакона:

**Значительное повышение уровня безопасности для пациента**

Флакон остается закрытым на протяжении всего процесса розлива, что значительно снижает риск попадания в него контаминирующих агентов. Согласно технологии розлива в стеклянные флаконы, сам флакон остается открытым в течение более 30 мин от его выхода из депирогенизационного туннеля до укупорки. Пробки могут находиться в цилиндре на протяжении нескольких часов, причем прямой контакт с поверхностями повышает риск контаминации.

**Упрощение процесса розлива**

Флакон поступает фармацевтическому производителю в чистом и стерильном виде, что исключает все подготовительные этапы компонентов контейнера (например, мытье с использованием воды для инъекций, силиконизация и депирогенизация классических сте-

клянных флаконов). Высокоскоростная укупорка и обкатка также не требуются. Следует отметить, что удароустойчивый полимер, из которого состоит тело флакона, предотвращает бой флаконов во время их транспортировки.

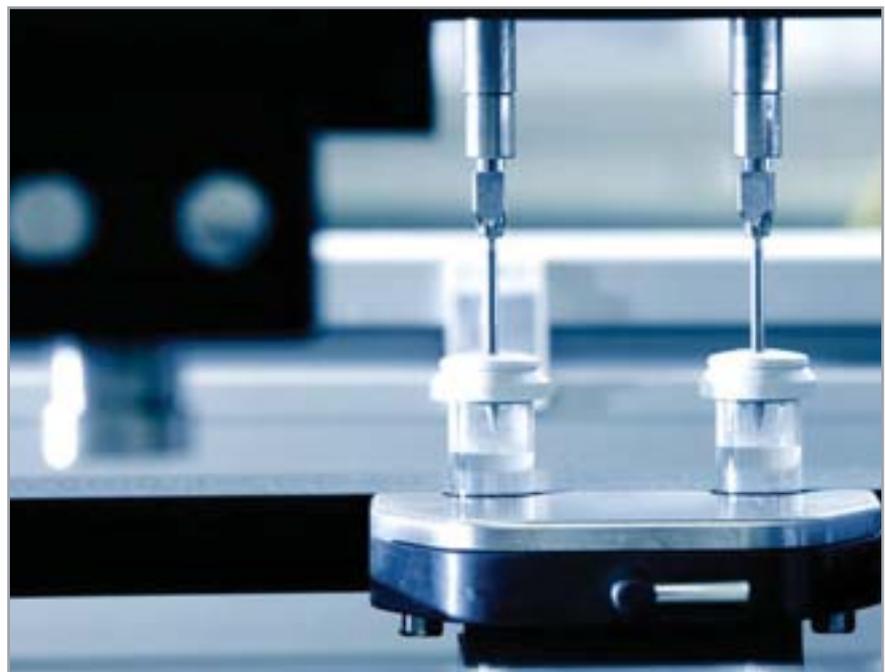
**Упрощение использования профессионалами в сфере здравоохранения**

Колпачок закрытого флакона легко открывается посредством раз-

лома полиэтиленовых мостиков. Забор продукта упрощается благодаря обширной зоне для прокола, а также отсутствию выемок в дизайне пробки. И, наконец, флакон не бьется, если кто-либо из персонала его уронил, что особенно важно, когда речь идет о дорогостоящих и токсичных препаратах.

**Тело флакона**

Для тела флакона был выбран циклоолефиновый сополимер –





Автоматическая линия L1

прозрачный гидрофобный ударостойкий материал, позволяющий осуществить минимальное генерирование частиц при выплавке и стерилизацию гамма-излучением.

### Пробка

Термопластический эластомер (TPE), из которого изготовлена пробка, позволяет производить лазерную запайку для устранения следа прокола иглой при наполнении флакона (поглощает энергию лазерного выстрела с адекватным распределением тепла), обладает высокой эластичностью для обеспечения легкого прокола без создания частиц значительного размера и количества, не является источником вредных выщелачиваемых продуктов.

### Головка флакона

Тело флакона и его пробка надежно и герметично объединены верхним кольцом. На наполненный флакон помещается защелкивающийся полиэтиленовый колпачок, имеющий выступы по контуру зоны прокола для ее изолирования от воздействия окружающей среды. Такой дизайн позволяет избежать сложного и приводящего к генерированию частиц процесса обжима алюминиевых колпачков.

### Технические аспекты наполнения закрытых флаконов

Независимо от производственной мощности (от 200 фл/ч до 180 фл/мин), все линии по розливу в закрытых флаконах Crystal® имеют три станции для реализации трех процессных стадий:

1. Станция наполнения  
Оборудована специальной иглой, аккуратно разрезающей толщу пробки во время прохождения внутрь флакона без генерирования частиц. Игла имеет два отверстия на боковой части для наполнения флакона под углом, что позволяет минимизировать стресс и вспенивание продукта. Избыточное давление эвакуируется с помощью бороздок на поверхности иглы.
2. Станция лазерной запайки  
Оборудована безопасным лазером, лазерный выстрел полностью восстанавливает герметичность флакона и не влияет на температуру продукта (в ходе специфического теста было зафиксировано изменение температуры воздуха внутри флакона на 0,2 °С без изменения температуры жидкости).
3. Станция помещения колпачка.  
Таким образом, закрытый флакон Crystal® представляет собой в некотором роде «самый малень-

кий в мире изолятор» и, соответственно, является более безопасным для пациента. Технология асептического розлива с использованием контейнера данного типа является более простым и экономным решением для фармацевтического производителя, поскольку делает выполнение рискованных и затратных подготовительных этапов нецелесообразным. Данная технология представляет собой умное сочетание изолятора и концепта «ready-to-fill» и подлежит использованию при асептическом розливе всех препаратов для парентерального введения, в том числе биотехнологических (вакцины, антитела, клетки, протеины, вирусы и т. д.), цитотоксических и лиофилизированных лекарственных средств. ■

### Ссылки:

1. Jack Lysfjord. *Practical Aseptic Processing: Fill and Finish*. – 2009. – Vol. 2. – P. 247 – 278; p. 345 – 360.
2. Benoît Verjans. *Using Closed-Vial Technology in Aseptic Filling*. *Pharmaceutical Technology*. – 2012.
3. Philippe Jerome, Елена Гусева. «Асептический розлив: изоляторы или открытые системы RABS. Сравнение инвестиционных и текущих затрат». *Фармацевтические технологии и упаковка*. – 2013.



### Контактная информация:

**ASEPTIC TECHNOLOGIES S.A.**  
Телефон: +32 81-409-422  
Ольга Букатова  
менеджер по продажам  
info@aseptictech.com  
www.aseptictech.com

