



## Лиофилизаторы MARTIN CHRIST: надежная и быстрая сублимационная сушка

Усовершенствованный контроль процесса и воспроизводимость результатов при производстве высококачественных фармацевтических и биотехнологических препаратов

Немецкая фирма MARTIN CHRIST Gefriertrocknungsanlagen GmbH («Мартин Крист сублимационные установки ГмбХ», далее CHRIST) более 40 лет выпускает промышленные лиофилизаторы.

Продукция компании ориентирована в основном на европейский фармацевтический рынок. Гибкая ценовая политика компании CHRIST на сегодняшний день сделала аппараты серии EPSILON доступными для большинства российских фармпроизводителей. В данной статье рассказывается об инновационных разработках компании, позволяющих успешно продвигать продукцию на рынке, а также об опыте использования аппаратов EPSILON на российских предприятиях

**В** последнее время стремительно развивается производство новых высокоэффективных медикаментов на белковой основе. С появлением инновационных лекарственных средств предъявляются и новые требования к технологическому процессу. Основными тенденциями являются

повышение концентрации активных веществ в лекарственных препаратах и повышение требований к точности дозировок. Кроме того, очень важным параметром является усвояемость препарата. Белки представляют собой комплексные структуры, которые могут изменяться при физическом или хи-

мическом воздействии, например при денатурации, агрегации, окислении и гидролизе. Чтобы этого избежать, в асептическом производстве успешно используется лиофилизация (сублимационная сушка). Сублимационная сушка представляет собой щадящий метод сушки чувствительных материалов. В ее основе лежит процесс сублимации (прямой переход из твердого состояния в газообразное).

Разработанная фирмой CHRIST конструкция установки открывает новые возможности: конденсатор расположен прямо под сушильной камерой, а в увеличенном отверстии, через которое происходит сообщение между камерой и конденсатором, установлена прямоугольная запорная пластина с электрогидравлическим приводом. Таким образом создаются идеальные условия для потока водяного пара. Только в том случае, если во время сушки имеются до-

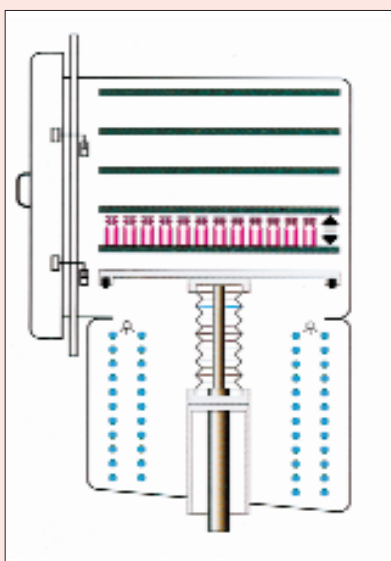


Рис. 1. Принципиальная схема двухкамерной системы



Рис. 2. Пример типичной двухкамерной установки с встроенным конденсатором

статочные сечения отверстий, чтобы справляться с огромным количеством пара, не будет возникать слишком высокой разности давления между сушильной камерой и камерой конденсатора (особенно в начале процесса). Благодаря этому производительность и экономичность установки заметно увеличиваются. С помощью такой конструкции установки можно высушивать также особо чувствительные материалы при температуре, близкой к точке плавления (эвтектическая точка); время сушки при этом сокращается.

Возможно также альтернативное размещение конденсатора сбоку или сзади камеры с продуктом. В этом случае между камерой и конденсатором помещается такая же прямоугольная запорная пластина с электрогидравлическим приводом для увеличения площади сечения потока.

Благодаря компактной конструкции, образованной за счет интеграции камеры и конденсатора, такие установки занимают немного места. Установки, стерилизуемые паром, поставляются в основном во встраиваемом в стену исполнении. Установки без стерилизации паром могут по выбору поставляться в виде шкафа с обшивкой или в исполнении, встраиваемом в стену.

Данная конструкция, запатентованная фирмой CHRIST, имеет следующие основные преимущества:

- простота контроля и легкий доступ к конденсатору через дверь камеры;
- большое поперечное сечение между сушильной камерой и камерой ледового конденсатора, беспрепятственная подача водяного пара к конденсатору;
- короткий путь для водяного пара, благодаря чему достигается высокий коэффициент полезной работы и экономичная работа установки;
- практически нет перепада давления между камерой конденсатора и сушильной камерой, что позволяет также сушить чувствительные и трудные для обработки вещества с низкой точкой затвердевания;
- отсутствие препятствий для чистки камеры сушки и камеры ледового конденсатора;
- минимальное количество уплотнений, что важно в плане технического обслуживания;
- отсутствие проблем при валидации.

### Система управления

Блок управления установкой LSC (Lyo Screen Control) разработан фирмой CHRIST специально для пи-

лотных и промышленных установок. Благодаря многолетнему опыту изготовления установок разных размеров, эту систему удалось создать максимально удобной для оператора, при неукоснительном соблюдении всех нормативных требований.

Для сушилок, стерилизуемых паром, и для установок особого исполнения используются промышленные системы управления Siemens, соответствующие последнему уровню развития техники, в сочетании с предварительно провалидированным программным обеспечением LPC (SCADA). Комплексные требования к управлению и регулированию процесса сублимационной сушки, а также многочисленные функции безопасности реализованы здесь в соответствии со стандартными решениями компании CHRIST, но их можно адаптировать к особым требованиям, предъявляемым заказчиком. Такая концепция управления позволяет реализовывать многие функции, например:

- программное обеспечение SCADA LPC (Lyophilization Process Control) с сенсорным экраном;
- режим работы по выбору: ручной, автоматический или с программируемым управлением;
- универсальный интерфейс (например, RS-232/RS-485) для обмена данными с компьютерны-

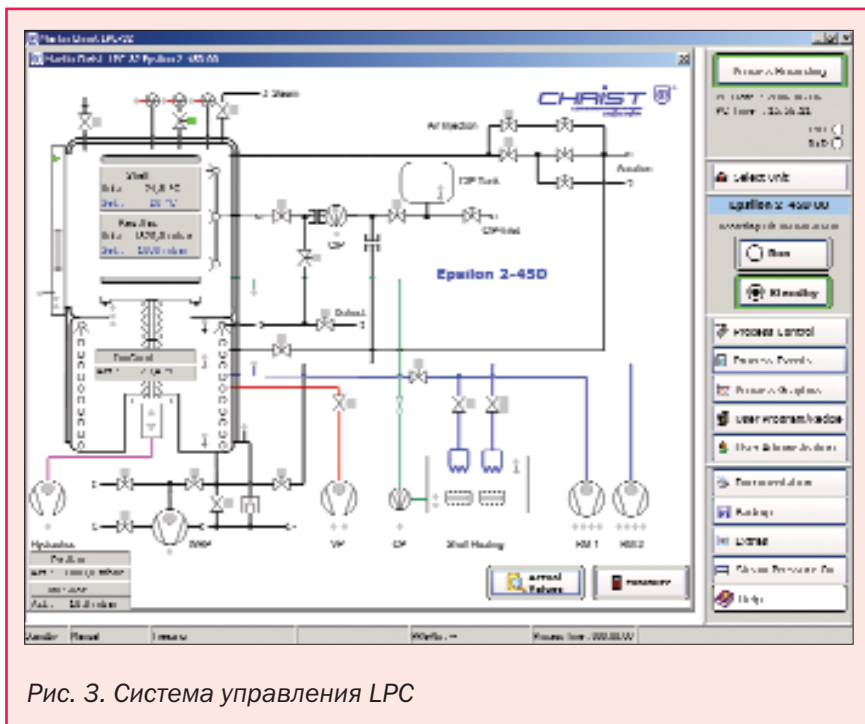


Рис. 3. Система управления LPC

ми системами, например с разработанной CHRIST системой управления процессом LPC для контроля работы до 16 сублимационных установок;

- индикация и предварительная установка максимально допустимой разницы температур при замораживании и сушке (сравнение заданного/фактического значения поверхности полок и продукта) для максимальной воспроизводимости результатов сушки;
- регулирование вакуума с помощью редукционного клапана, опционально с впрыскиванием воздуха или азота для увеличения производительности сушки;
- регулирование температуры поверхности полок в зависимости от процесса и продукта, с управлением подогрева полок в зависимости от давления, для исключения частичного оттаивания материала;
- функция экспорта данных в несколько общепотребительных форматов, а также функция поддержки дистанционного обслуживания/диагностики;
- возможность подключения датчика LYOCONTROL LC-1 для определения точки замораживания сублимируемого продукта, а так-

же онлайн-контроля состояния фазы продукта (в форме льда или в процессе таяния);

- модуль для создания и сохранения рецептуры, а также для управления всеми этапами процесса сублимационной сушки;
- автоматическая продувка, укупорка и хранение флаконов;
- автоматическое определение и сообщение об окончании сушки путем измерения повышения давления;
- прямой пересчет и индикация заданного и фактического значения температуры (°K) при давлении (мбар) и, наоборот, в соответствии с кривой давления пара над льдом;
- система сообщения о нарушениях с возможностью подключения к центральному пульту контроля и системам управления;
- полностью автоматизированный процесс стерилизации паром, а также проверки целостности фильтра с индикацией фаз процесса;
- различные возможности конфигурации в зависимости от технологического процесса и подбор оборудования, обеспечивающего экономию электроэнергии, встроенная индикация интервалов между обслуживанием.

### Опыт эксплуатации лиофильных сушек CHRIST

Е.В. Плохих,  
ФГУП «Курская биофабрика – фирма БИОК»

В июне 2008 г. на Курской биофабрике был введен в эксплуатацию лиофилизатор EPSILON 2-65 DS фирмы CHRIST. Общая площадь полок составляет 4 м<sup>2</sup>, емкость конденсатора – 65 кг. Лيوфилизатор предназначен для стерильного производства и оснащен системой паровой стерилизации. Продолжительность работы на сегодняшний день составляет 400 часов. К достоинствам данной установки можно отнести качественную европейскую сборку, соответствие стандарту GMP, наличие необходимого оснащения и multifunctionality (размораживание паром, мойка, стерилизация, управление дренажом, укупорка и длительное хранение продукции). Двухъярусная компоновка агрегатов удобна для визуального контроля. Обширные возможности и функции меню, секционное программирование параметров режимов высушивания делают лиофилизатор EPSILON универсальным и удобным аппаратом для решения требуемых задач по лиофильному высушиванию. Возможность изменять количество полок в камере и расстояние между ними позволяет использовать разные форматы стеклопосуды при высушивании. Вертикальная двухкамерная конструкция с гофрированной защитой из нержавеющей стали гидроцилиндра подъема и опускания полок делает лиофилизатор надежным в эксплуатации (отсутствие утечек вакуума и защита продукта от движущихся механических частей цилиндра, удобство мойки и стерилизации).

### Качественные продукты требуют обработки в квалифицированных установках и хорошего мониторинга технологического процесса

Ввиду высокой стоимости продукта, даже при небольших партиях загрузок к лиофилизаторам все чаще предъявляются такие требования, как предоставление валидационной документации (документация



Рис. 4. Пример промышленной лиофильной сушки

полагается рядом с другими флаконами на полках, что обеспечивает репрезентативные результаты. Благодаря практически непрерывному взвешиванию имеется возможность определять скорость сушки во время любой фазы процесса в разных температурных условиях. Окончание сушки можно легко и быстро определить по уменьшению веса продукта.

по установочной/операционной квалификации) и предоставление инструментов для мониторинга, обеспечивающего безупречное качество находящегося в лиофилизаторе продукта. Для этого используется не только широко распространенное измерение температуры продукта и динамики давления (тест на повышение давления), но и измерение электрического сопротивления (Lyо-Control/Лио-контроль) и уменьшения веса пробы («ячейка взвешивания») во время технологического процесса.

Измерительное устройство Lyо-control позволяет определить диапазон замораживания высушиваемого продукта. Измеренные значения температуры продукта и электрического сопротивления служат для определения параметров процесса, обеспечивающих надежный режим работы, и дают информацию о поведении продукта во время процесса замораживания и сушки. Возможно использование результатов измерений в автоматическом управлении процессом для поддержания нужной температуры на полках.

В ходе процесса ячейка взвешивания работает в экстремальных температурных условиях и в вакууме и остается в установке в течение всего процесса сушки. Проба рас-

Еще одна инновация – использование беспроводного измерения температуры продукта: классические проводные измерительные датчики часто являются причиной возникновения проблем при обслуживании (так называемый «пучок из кабелей»). Нередко при размещении датчиков флаконы с пробками падают, и продукт загрязняет сушилку. В промышленных установках с автоматическими системами загрузки и выгрузки размещение обычных температурных датчиков практически не представляется возможным, особенно при наличии двери с прорезями (Pizza door) и изоляторов. В этом случае циклы сушки зачастую проходят без измерения температуры продукта, и процесс управляется только на основе данных, полученных при валидации. Беспроводные, независимые от энергии датчики размещаются вручную или автоматически при розливе продукта во флаконы или чаши и передают в онлайн-режиме (!) сообщения о соответствующей температуре продукта в течение всего процесса лиофилизации.

Таким образом, в этих установках гарантируется оптимальная защита продукта. Благодаря использованию предохранительных функ-

### Опыт эксплуатации лиофильных сушек CHRIST

**Ю. В. Зудилин,**  
директор центрального филиала,  
ООО НПП «Авивак»

Научно-производственное предприятие «Авивак» является ведущим в России производителем ветеринарных препаратов для промышленного птицеводства. Наши производственные мощности отвечают требованиям GMP и обеспечивают производство биопрепаратов в соответствии с современными требованиями. В настоящее время НПП «Авивак» выпускает более 50 наименований продукции, в том числе 11 лиофилизированных живых вакцин.

При осуществлении программы модернизации производства и после анализа представленных на рынке образцов сублиматоров, в 2006 году нами было принято решение о приобретении бывшего в употреблении лиофилизатора марки EPSILON 45 производителя фирмы CHRIST, Германия. После 2-летней безотказной эксплуатации сушки, предприятие заключило контракт на поставку более мощной модели EPSILON 2-65D, адаптированной к требованиям заказчика, которая успешно эксплуатируется с июня 2008 года. В настоящее время на заводе в Германии уже принят и готовится к отправке еще один сублиматор указанной модели.

Решающими факторами при выборе фирмы CHRIST в качестве поставщика указанного оборудования были: состоявшаяся деловая репутация компании как надежного партнера; наличие сервисной службы в России (компания «ОБИТАЛ»); компактность и приемлемый вес (важные факторы при установке в существующие помещения); низкое энергопотребление; адаптация к требованиям заказчика; соответствие технических возможностей применяемым режимам лиофилизации; привлекательность соотношения цены и качества.

ций управления установкой, предотвращаются недопустимые структурные изменения (например, изменение структуры вещества или таяние с последующей возможной перекрестной контаминацией).

### Загрузка и выгрузка

В сфере асептического производства зачастую требуется автоматическая загрузка и выгрузка флаконов в сушилку, чтобы исключить риск контаминации персоналом.

Наряду с классическими технологиями – применением транспортеров и транспортных тележек – используются роботы. Эта технология пришла из автомобильной промышленности, надежно зарекомендовала себя в изготовлении полупроводников и имеет целый ряд преимуществ:

- возможность использования в чистом помещении;
- сравнительно меньшие затраты;
- возможность гибкого использования роботов, которых можно легко приспособить к изменившимся условиям процесса;
- даже старые установки, не имеющие щелевой двери (Pizza door), можно дооснастить грузочным роботом.

Фирма CHRIST совместно с заказчиком разрабатывает технологию, соответствующую каждому от-

дельному случаю применения, и затем надежно и в установленные сроки ее внедряет. Фирма работает в кооперации с компаниями, поставляющими разные виды грузочных устройств, что обеспечивает предоставление заказчику комплексного решения «из одних рук».

### Нормативная документация

При создании фармацевтического оборудования приходится принимать во внимание множество нормативных требований. Особенно важны рекомендации ISPE, GMP и GAMP, нормы EN/ISO 13408 и EN/ISO 14644, ведомственные предписания, например FDA Aseptic Guide («Руководство по асептическому производству FDA»), соответствующий документ EMEA, руководящий документ EG-GMP для производства стерильных лекарственных препаратов. Чтобы иметь возможность предоставить компетентную консультацию потенциальному заказчику, а также конструктивно использовать полученные знания о применяемых технологи-

ях, сотрудники фирмы CHRIST участвуют в работе различных национальных и международных комиссий – например, национального комитета по ISO/TC 198/WG9 и немецкой рабочей группы ISPE PAT (анализ и контроль процесса). Мы держим руку на пульсе и участвуем в формировании новейших разработок в области лиофилизации. Для разработки процесса обработки новых или оптимизируемых лиофилизаторов у нас есть специальная лаборатория. ■

**CHRIST** 

### Контактная информация:

Представительство  
Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen  
GmbH («Мартин Крист  
сублимационные установки ГмБХ»  
в России)

Россия, 129301,  
г. Москва,  
ул. Касаткина, д. 3А  
Тел./факс: +7 (495) 223-34-80

*50 лет на Европейском рынке  
промышленных лиофилизаторов!*

**CHRIST** 

## ПРОМЫШЛЕННЫЕ, ПИЛОТНЫЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ ЛИОФИЛИЗАТОРЫ

- Вместимость конденсатора 500 кг и более
- Качественная немецкая сборка
- Надежная система управления
- Сервисное обслуживание

Поставка оборудования из Германии,  
пусконаладка и сервисное обслуживание.



Россия, 129301, г. Москва, ул. Касаткина, д.3А, тел./факс: [495] 223-34-80