

Дозирование и транспортирование биофармацевтических препаратов. Перистальтические или поршневые насосы?

Анализ проведен компанией Watson-Marlow

Традиционные технологии дозирования основываются на использовании поршневых насосов и систем наполнения давлением. Однако, по мере развития технологий и ужесточения требований к валидации, предпочтение все чаще отдается перистальтическим насосам. В настоящее время такие насосы все чаще используются для транспортировки текучих сред в самых разных условиях.

Фармацевтической промышленности приходится приспосабливаться к серьезным изменениям, произошедшим за последнее десятилетие. Это связано, в первую очередь, с тем, что сроки действия патентов на многие популярные лекарственные препараты подошли к концу, и фармацевтической промышленности пришлось вплотную заняться исследованиями и разработками для их замены. Данная тенденция стимулировала необходимость появления эффективного асептического технологического процесса для работы с дозированием небольших партий жидкости. Кроме того, требования FDA (Управление по санитарному надзору за пищевыми продуктами и медикаментами) становятся все более жесткими, особенно в отношении валидации очистки оборудования, поэтому производителям приходится искать более эффективные и безопасные технологии производства.

Традиционные технологии дозирования основываются на использовании поршневых насосов и системах наполнения под давлением. Однако, по мере



развития технологий и ужесточения требований к валидации, предпочтение все чаще отдается перистальтическим технологиям. Перистальтические насосы чрезвычайно удобны в эксплуатации, чаще всего они являются предпочтительным выбором для транспортировки ценных технологических сред в самых разных условиях, начиная от лабораторий и заканчивая крупными предприятиями химической промышленности.

С другой стороны, поршневые насосы, которые с успехом использовались на протяжении многих лет, благодаря стереотипному мышлению, остаются достаточно популярными, однако, для некоторых применений недостатки поршневых насосов более чем очевидны. Поршневой насос состоит из большого количества механических деталей, например, клапанов и уплотнений, которые находятся в непосредственном контакте с перекачиваемым продуктом. Данные компоненты изнашиваются и после каждого применения насос необходимо разбирать с целью их извлечения для чистки, затем насос еще нужно правильно собрать. Даже высокотехнологичные бесклапанные керамические поршневые насосы не решают проблему контакта среды с деталями насоса. Кроме того, данные насосы весьма хрупки и их обслуживание нужно осуществлять с большой осторожностью, чтобы не повредить поршень.

В то же время при использовании перистальтических насосов жидкость соприкасается только с цельной трубкой, которую после разового применения легко можно заменить. Этот принцип одноразового использования выгодно отличает перистальтические насосы от поршневых, позволяя применять их для транспортировки биофармацевтических инъекционных лекарственных препаратов.

В последние годы фармацевтическая промышленность искала способы снизить расходы на разработку и производство новых лекарственных препаратов. Теперь концепция одноразового оборудования и безотходного производства стала реальностью. При этом нужно отметить, что, хотя сейчас большинство существующих лекарств имеет синтетическую химическую основу, большая часть новых перспективных препаратов являются биофармацевтическими и производятся в жидкой форме.

Прорыв, позволивший резко повысить точность перистальтических насосов, произошел 21 год на-

зад, когда датская компания Flexicon A/S (входит в состав Watson-Marlow pumps group) создала перистальтический насос с минимальной пульсацией. Благодаря устранению пульсаций у перистальтических насосов появился высокий потенциал для дозирования. С тех пор сменилось пять поколений насосов - дозаторов и сегодня точность перистальтических дозирующих насосов конкурирует с точностью поршневых насосов даже при дозировании крайне малых объемов.

Точность дозировки перистальтических насосов обеспечивается двумя основными способами:

- Использованием большего количества роликов
- Устранением типичной для перистальтических насосов пульсации, благодаря применению раздвоенного канала и ассиметричных роликов или треков.

Было установлено, что оптимальная конфигурация насоса достигается, когда его головка содержит две группы по шесть роликов, и каждая группа роликов повернута относительно другой на половину расстояния между двумя роликами. Поскольку среда проходит через головку по двум трубкам, а на выходе трубки объединяются в один канал при помощи Y-образного разъема, пульсации этих двух потоков гасят друг друга. Полученный ровный поток затем контролируется точно позиционным двигателем и специальным программным обеспечением. Все это позволяет осуществлять высокоточное дозирование.

Существует огромное количество трубок самых разных размеров из различных материалов и многие из них предназначены специально для перистальтических насосов. Тем не менее, для того, чтобы насос мог в течение долгого времени поддерживать высокую точность дозирования, особенно малых объемов, необходимо, чтобы трубка и насосная головка были рассчитаны на совместное использование, и чтобы имели соответствующие допуски по геометрическим размерам. К основным механическим характеристикам, на которые следует обращать внимание при выборе трубки для перистальтического насоса, относятся одинаковая толщина стенок, постоянная жесткость материала и высокая «память» восстановления формы после сжатия. Наконец, при перекачивании инъекционных лекарственных средств, силиконовая трубка должна быть самого высокого качества и удовлетворять действующим правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств (сGMP) стандарта FDA.

При сравнении с поршневыми насосами и другими технологиями дозирования, перистальтические насосы обладают следующими преимуществами:

- Один насос может выполнять дозирование в широком диапазоне объемов. Один перистальтический насос можно использовать для дозирования от 0,1 мл до 250 мл, просто меняя размер трубки. Для работы с подобным диапазоном, потребуется несколько поршневых насосов.
- Быстрая настройка и калибровка. На то, чтобы установить трубку и откалибровать насос, потребуется 1-2 минуты.
- Отсутствие взаимного загрязнения. При использовании одноразовых трубок перистальтические насосы не требуют очистки, так как перед каждой партией устанавливается новая трубка, и контактные поверхности не загрязняются посторонними веществами. Для сравнения: при перекачивании инъекционных средств традиционными поршневыми насо-

сами нередко приходится покупать отдельный насос для каждого продукта, чтобы не допустить контаминации между партиями продукта. Такие насосы требуют очистки, стерилизации и сервисного обслуживания.

- Значительное упрощение процесса валидации очистки. Валидация процесса очистки – это требование cGMP, согласно которому необходимо продемонстрировать и документально подтвердить, что оборудование, используемое для перекачки инъекционных лекарств, достаточно чисто, и не содержит загрязнений. Для валидации очистки системы многократного использования на основе поршневого насоса при каждой смене партии продукта нужно выполнять очистку в соответствии с установленной процедурой и вести соответствующую документацию. Для очистки каждой единицы оборудования после перекачки любого продукта должен быть использован один процесс, но на практике часто требуется проведение нескольких процессов очистки. Помимо больших трудовых затрат возникают и другие затраты, связанные с использованием воды для промывки, стерилизации чистым паром, а также затраты на моющие вещества и утилизацию использованной воды.

- Контроль производительности. Интерфейс перистальтического насоса позволяет легко регулировать расход, а также предотвращать пенообразование или разбрызгивание перекачиваемой среды.

- Деликатная работа с веществами, чувствительными к сдвигу. Клапанная система поршневого насоса создает высокоскоростной поток сквозь малое отверстие, а это может привести к порче биологического вещества. Даже в бесклапанных поршневых насосах возникает высокое давление, высокие факторы сдвига, также конструктивная особенность данных насосов - это наличие мест застоя при каждом ходе поршня. Перистальтические насосы не имеют клапанов, а давление, благодаря которому движется среда, невелико.

Типичная для промышленности точность дозирования составляет $\pm 0.5\%$. Перистальтические дозирующие насосы удовлетворяют этому требованию вплоть до объема дозирования 0,5 мл. При меньших объемах дозирования точность также может быть высокой и составляет $\pm 1\%$. В случаях, когда перистальтические насосы встраиваются в высокоскоростные машины-дозаторы, автоматическая замкнутая система контроля веса гарантирует, что объем дозирования будет оставаться в установленных пределах.

В поршневых насосах между каждыми нагнетательными движениями поршня имеется фаза всасывания. В перистальтических насосах этого нет, следовательно, они начинают подачу вещества моментально.

Высокотехнологичные перистальтические дозирующие насосы рассчитаны на высокую скорость вращения ротора, что сводит время наполнения к минимуму. Они оборудуются системой контроля, которая обеспечивает мгновенный отклик на сигналы, поступающие от машины по розливу. Поэтому использование перистальтического дозирующего насоса вместо поршневого обычно не замедляет процесс наполнения. Но даже при увеличении времени наполнения одного флакона, суммарное время дозирования партии будет одинаковым или даже меньшим по причине разницы во времени, необходимом для чистки насосов и их обслуживания. В на-

стоящее время существует много высокоскоростных систем для розлива, оборудованных перистальтическими насосами, наполняющими более 400 флаконов в минуту. При небольших объемах производства, когда в процессе дозирования участвует один насос, к нему можно подключать дозирочный пистолет или педаль, также доступен бесконтактный датчик положения тары.

Однако, возможности перистальтических насосов для перекачки вязких продуктов ограничены. Обычно, перистальтическими насосами можно перекачивать вещества, обладающие вязкостью, не превышающей вязкость оливкового масла. Можно работать и с немного более вязкими веществами, но при этом возможны потери в точности дозирования и производительности. В отличие от перистальтических, поршневые насосы могут создавать намного более высокое давление, позволяющее перекачивать гораздо более вязкие среды. Фактически, один из основных принципов, позволяющих достигать высокой точности дозирования перистальтическими насосами при очень малых объемах, заключается в том, что давление, создаваемое в трубке, крайне мало. Перистальтические насосы, используемые для дозирования крайне малых объемов, настраиваются так, чтобы давление не превышало 1,3 бара.

В последние годы биотехнологические компании перешли на одноразовые технологии по причине их эффективности при разработке и выводе на рынок новых лекарственных средств. Не так давно стали доступны для использования одноразовые технологические компоненты, такие как небольшие биореакторы, фильтры, миксеры, пакеты для жидкостей. Использование перистальтических насосов и одно-

разовых трубок становится все более популярным, что объясняется перекачкой сред без необходимости процедур очистки и отсутствием риска взаимной контаминации. Новые лекарственные препараты, в особенности, биофармацевтические лекарства часто предназначаются для определенных групп людей. Поэтому такие препараты чаще производятся более мелкими партиями, нежели «химические» лекарства общего назначения. Новые медикаменты становятся все более специфическими, размеры партий уменьшаются, следовательно, возрастает необходимость в частой смене продуктов в линии по розливу. К преимуществам одноразовых технологий относятся также снижение трудозатрат, уменьшение стоимости оборудования и энергии, повышение универсальности оборудования и увеличение оборота при отсутствии опасности загрязнения. Помимо прочего появились требования по увеличению надежности и эффективности оборудования для дозирования биологических лекарств. Можно ожидать, что одноразовые технологии будут активнее использоваться на предприятиях, где точные перистальтические насосы для дозирования, в конце концов, заменят поршневые и другие механические системы дозирования, и при производстве лекарств, в итоге, будут использоваться только одноразовые технологии.

До недавнего времени в фармацевтической промышленности при перистальтическом дозировании применялись только одноразовые силиконовые трубки и фитинги, однако, одноразовые форсунки были не доступны. Сегодня компания Flexicon готова предложить специальную форсунку для комплексного одноразового применения. Теперь можно приобрести готовый к использованию полный набор одноразовых силиконовых трубок фармацевтического стандарта, соединительные элементы и одноразовые форсунки. Комплект помещен в двойную упаковку, обработан гамма-лучами и имеет полный валидационный комплект. В большинстве случаев из комплекта трубок и соединительных фитингов удастся создать полный путь, по которому продукт проходит от источника к приемнику, и, таким образом, вся технология оказывается одноразовой.

Одноразовые технологии в фармацевтической промышленности применяются как в научно-исследовательской деятельности, так и на крупных предприятиях по производству инъекционных лекарственных средств. При изготовлении перистальтических насосов используются самые современные технологии, благодаря чему насосы отличаются высокой точностью, скоростью и надежностью. Сегодня применение перистальтических насосов для одноразового процесса перекачивания представляет собой серьезную альтернативу поршневым насосам при производстве биофармацевтических препаратов.

**WATSON
MARLOW**

Watson-Marlow Pumps Group

ООО Спиракс-Сарко Инжиниринг
подразделение Watson-Marlow Pumps
Тел.: +7 (495) 755 90 62 доб.119
Моб.: +7 (495) 729 91 44
www.watson-marlow.ru

