

Производство твёрдых лекарственных форм с сильнодействующими активными фармацевтическими ингредиентами



Карло Теноре,
Директор по производству –
Руководитель отдела систем
грануляции, IMA S.p.A.

**Доклад сделан
на конференции GEP-RUSSIA
Москва, 27 сентября 2016 года**

Факты об АФИ (НРАПИ)

Мировой рынок сильнодействующих активных фармацевтических ингредиентов (далее сокращенно СДАФИ) будет расти и достигнет 13 миллиардов ЕВРО к 2018 году. Использование СДАФИ позволяет действовать более избирательно и достигать положительных результатов при борьбе с заболеваниями намного быстрее, они крайне эффективны даже в малых дозах. Многочисленные СДАФИ в течение следующих нескольких лет потеряют патентную защиту, что скорее всего приведёт к тому, что компании, производящие непатентованные лекарственные средства, будут вкладывать инвестиции в собственное производство с использованием АФИ.



Содержание предельно допустимых концентраций АФИ значительно различается, от 5 мг/м³ в случае с аспирином и на проксенон до 35 нг/м³ для этинилэстрадиола.



Применение: онкология, гормональные и наркотические препараты, заболевания опорно-двигательного аппарата, ретиноиды.

Часто небольшие производственные сооружения достаточны для производства коммерческого количества СДАФИ, где глобальный спрос менее чем 100 кг/год. Для работы на производстве с высокоактивными фармацевтическими ингредиентами требуются люди с достаточным практическим опытом и применяющие различные технологии в отношении оборудования.



Повышение требований к производственной безопасности

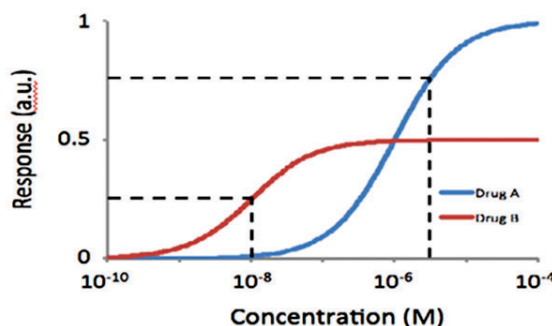
Количество высокоактивных субстанций постоянно увеличивается. СДАФИ в составе новых препаратов:

- 1980 г. – 5%
- 1990 г. – 20%
- 2000 г. – 50%
- 2010 г. – 90%
- 2020 г. – 100%?



Высокая действенность СДАФИ (НРАПИ)

Действенность является мерой активности препарата, выраженная в определённом количестве единиц, которое требуется для достижения эффекта заданной интенсивности.



Определение OEL

OEL (Предел воздействия на рабочем месте): уровень безопасного воздействия в течении 8-ми часового рабочего дня, который не наносит ущерба здоровью в связи с каждодневным пребыванием в подобных условиях.

Категории продукта в соответствии с OEL	
Категория	Концентрация
Категория 1	OEL > 10 мг/м ³
Категория 2	1 мг/м ³ > OEL > 100 мкг/м ³
Категория 3	100 мкг/м ³ > OEL > 10 мкг/м ³
Категория 4	10 мкг/м ³ > OEL > 1 мкг/м ³
Категория 5	OEL < 1 мкг/м ³

Здесь за СДАФИ (НРАПИ) принимается Активный фармацевтический ингредиент или промежуточное соединение с OEL на уровне или ниже 10 мкг/м³ концентрации в воздухе в пределах 8-ми часового рабочего времени.

Другой взгляд на 1 мкг/м³



Крупинка сахара – 3 мг

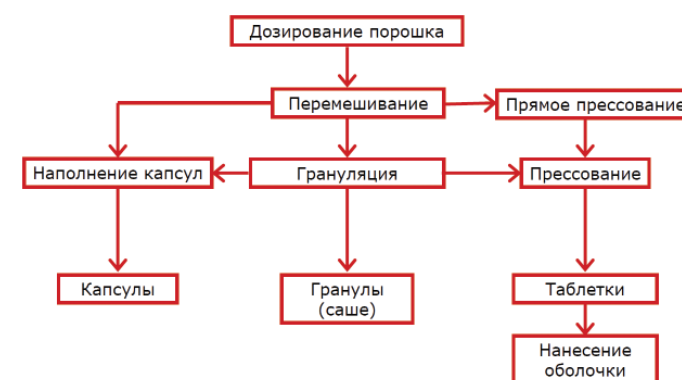


Концентрация 1 мкг/м³

Инвестиционное планирование



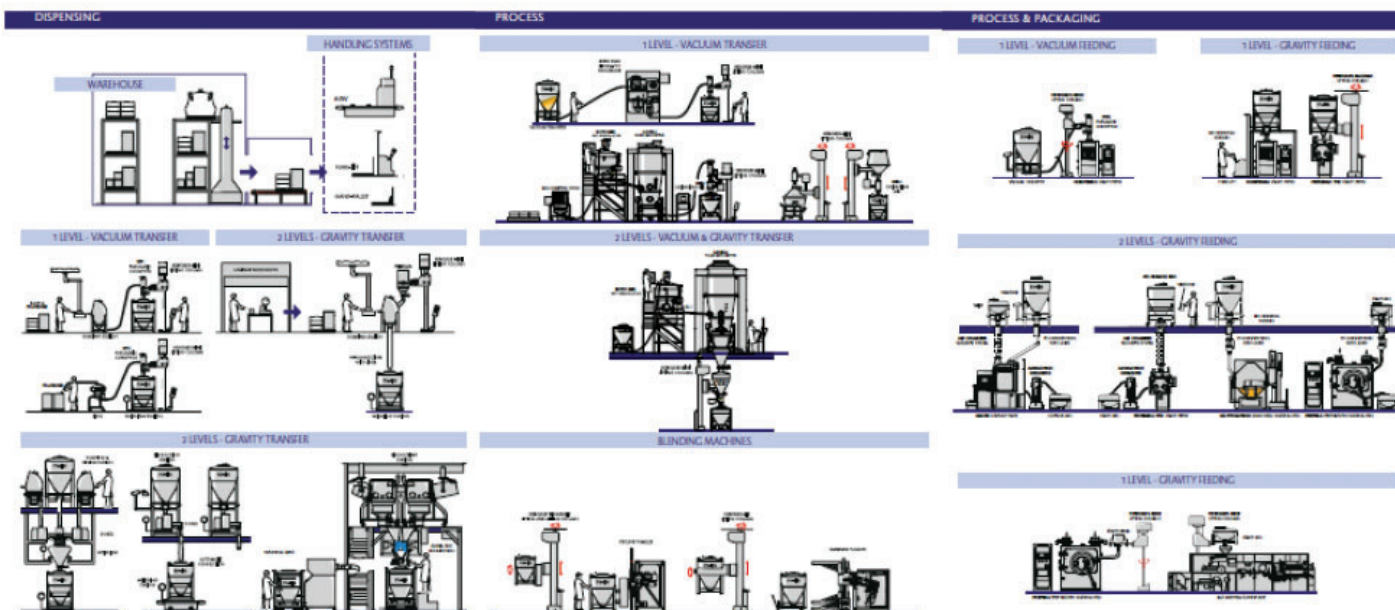
Этапы производства



Проектирование производственных объектов

Тип	Объект	Методология обработки
1.	Предназначенный для работы с одним активным фармацевтическим ингредиентом (Dedicated)	Производство продуктов с содержанием единственного активного фармацевтического ингредиента (АФИ) - Использование одного и того же АФИ всегда - Оборудование и производственный объект только для работы с одним видом АФИ - Операции с одним видом АФИ
2.	Множественного использования (Multi-Use)	Производство продуктов с содержанием различных АФИ, но с использованием специально предназначенного для них оборудования - Присутствует смешение АФИ - Специально предназначенное оборудование - Одновременное проведение операций с разными видами АФИ
3.	Многоцелевого использования (Multi-Purpose)	Производство продуктов с содержанием различных АФИ, но на оборудовании, не предназначенном для производства специфического продукта - Разнообразие /перенастройка продуктов внутри объекта - Многоцелевой объект и многоцелевое оборудование - Параллельность и специализированность операций

Размещение оборудования на производстве



Стратегии производства с использованием АФИ

Защитная среда при работе с активными ингредиентами должна быть создана с учётом всех особенностей протекания производственного процесса (процесс обработки продукта, чистка оборудования и транспортировка продукта), не только для отдельных машин:

- Изолированность зон обработки продукта, минимизация загрязнения частицами.
- Перчаточные порты ипорты для контейнеров для безопасного доступа в зону обработки.
- Пыленепроницаемость для систем стыковки при загрузке/разгрузке.
- Меры безопасности на вспомогательном оборудовании(вход/выход воздуха, выходные желоба, обеспылеватели, металлодетекторы, узлы отбора образцов, системы IPC, приемные контейнеры).
- Решения для очистки.

Дополнительно: При разработке технологий АФИ на оборудовании для R&D должны учитываться условия, в которых машина будет работать, например, такие как вмешательство оператора и частая смена форматов.

Продукты с содержанием высокоактивных ингредиентов и защитная среда

Критической точкой системы защиты является точка взаимосвязи различных сред, оборудования, приборов.

Это точка, где необходимо установить замковый камень.

«Замковый камень имеет клиновидную форму и устанавливается на вершине арки, позволяя удерживать все остальные камни на своих местах».



Составной дисковый затвор (SBV) Split Butterfly Valve (SBV)

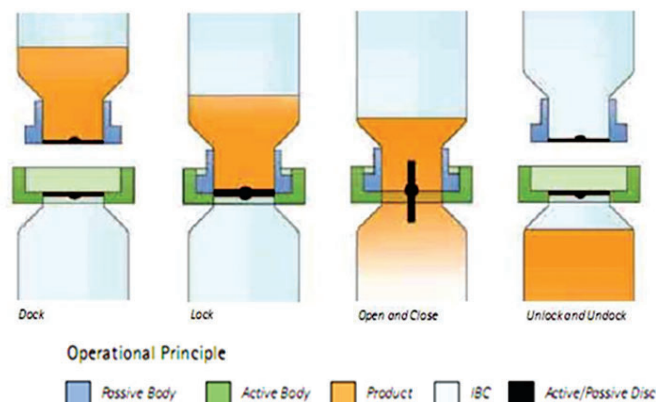
Метод транспортировки продукта на следующий этап обработки в изолированной среде.

Преимущества:

- Защита оператора
- Защита продукта
- Исключение перекрёстного загрязнения
- Контроль образования пыли
- Высокая скорость передачи продукта
- Максимальный выход продукта



Принцип действия



TWINVALVE

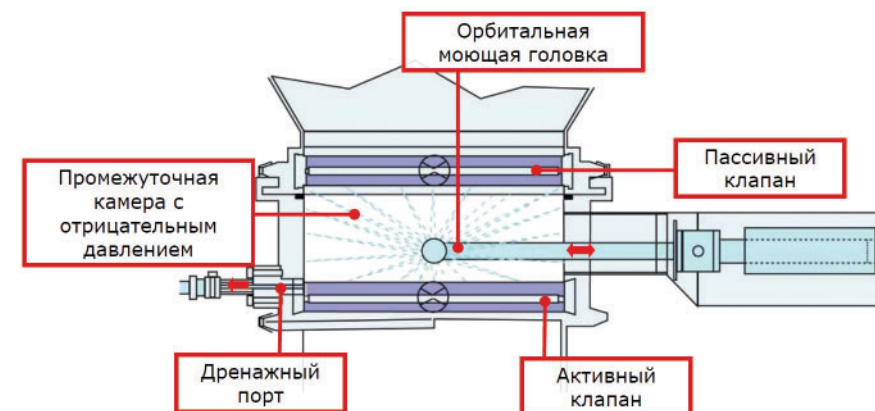
Ни одна другая система не обладает таким уровнем защиты. Венец опыта обращения с порошками и разработки моющих систем IMA – создание TwinValve.

TwinValve – запатентованное решение IMA, основанное на комбинации двух санитарных дисковых затворов с вращающейся распылительной головкой для обеззараживания зоны между клапанами.



Открытое пространство между клапанами в сравнении с традиционными разъёмными клапанами:

- Проще очищать
- Лёгкое и быстрое соединение



Орбитальная распылительная головка

Орбитальная распылительная головка является телескопической. Во время стандартного перемещения продукта остаётся на месте и выдвигается только на время чистки.

- Не препятствует потоку продукта.
- Распылительные отверстия защищены от загрязнения пылью и забивания.

Во время проведения операции очистки, выполняется цикл самоочистки головки, для обеспечения очистки посадочного места выдвижной головки.

Вакуумный барьер сохранение разрежения в промежуточной камере во время процесса очистки для исключения риска возможного загрязнения.



PH-Bin с системой Trigon



PH-Bin может быть оборудован инновационной системой крепления Trigon для совместимости с оборудованием Cyclops(миксер) и Hercules (подъёмная колонна).

Дизайн полностью соответствует самым строгим требованиям GMP, изготовлено из нержавеющей стали с обработкой поверхностей по существующим в фармацевтике стандартам.

Продолжение следует



ИМА ЭСТ Москва
+7 (495) 287-96-09
info@ima.ru
Россия, 121248, г. Москва,
Кутузовский пр-кт, 7/4, корп. 5, оф. 20