

Оптимизация работы с высокоактивными  
фармацевтическими субстанциями в процессе  
синтеза, очистки и получения ГЛФ

Олег Кудынюк

Проект-менеджер

ko@reatorg.ru

22 ноября 2017, Москва

reatorg.ru

# Высокоактивные фармацевтические субстанции (HAPI)

Определение высокоактивной фармацевтической субстанции (HAPI – High-potency Active Pharmaceutical Ingredient) варьируется от источника к источнику, но ФС, которые считаются высокоактивными, можно разделить на следующие 4 категории:

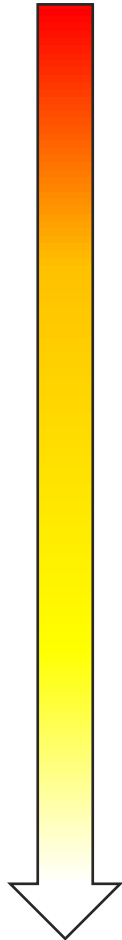
1. Фармакологически активное вещество или промежуточный продукт с биологической активностью от 150 мкг/кг массы тела человека и ниже (терапевтическая дневная доза меньше 10 мг);
2. Активная фармацевтическая субстанция или промежуточный продукт с предельно допустимой средневзвешенной концентрацией 10 мкг/м<sup>3</sup> воздуха (время – 8 ч);
3. Активная фармацевтическая субстанция или промежуточный продукт с высокой селективностью (например, связанные с конкретным рецептором или ингибирование определенного белка) и/или с возможностью вызывать рак, мутации, отклонения в развитии плода или влиять на репродуктивную функцию в малых дозах;
4. Новые вещества и их комбинации с неизвестно активностью и токсичностью.

# Классификация НРАРІ по силе воздействия на оператора

ОЕВ	Предельная допустимая концентрация, OEL	Эффективность АФС	Степень опасности
5	< 1 мкг/м <sup>3</sup>	< 0,1 мг/день	Очень высокая
4	1 - 10 мкг/м <sup>3</sup>	0,1 - 1 мг/день	Высокая
3	10 - 100 мкг/м <sup>3</sup>	1 - 10 мг/день	Средняя
2	100 - 1000 мкг/м <sup>3</sup>	10 - 100 мг/день	Низкая
1	1000 - 5000 мкг/м <sup>3</sup>	> 100 мг/день	Отсутствует

# Класс потенциальной опасности

Снижение потенциальной опасности



Класс	Физическое состояние
0	Газ
1	Аэрозоль
2	Порошок (микронизированный)
3	Лиофилизат
4	Порошок (чистая НРАPI)
5	Порошок (НРАPI + вспомогательные в-ва)
6	Жидкость (чистая НРАPI)
7	Порошок (влажный)
8	Суспензия
9	Раствор (в органических растворителях)
10	Раствор (водный)

# Меры предосторожности

Предельная допустимая концентрация, OEL	Защитные технологии
< 1 мкг/м <sup>3</sup>	Изоляторы, сплит-клапаны с собственной системой вытяжки/мойки, конические задвижки на бинах, непрерывные упаковщики
1 - 10 мкг/м <sup>3</sup>	Изоляторы, сплит-клапаны, конические задвижки на бинах, непрерывные упаковщики
10 - 100 мкг/м <sup>3</sup>	Сплит-клапаны, зоны с нисходящим потоком воздуха, конические задвижки на бинах, непрерывные упаковщики
100 - 1000 мкг/м <sup>3</sup>	Зоны с нисходящим потоком воздуха, конические задвижки на бинах, местная вытяжка
1000 - 5000 мкг/м <sup>3</sup>	Открытые системы с местной вытяжкой

# Технология ChargePoint

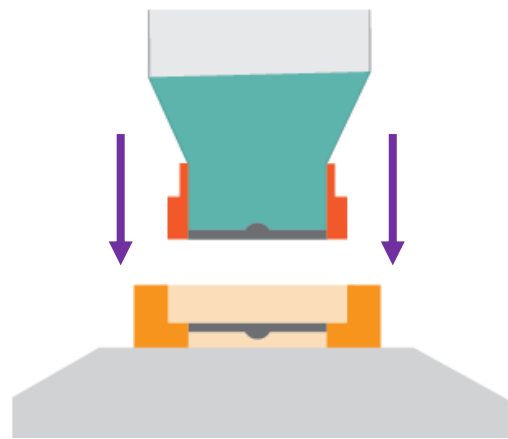
- Сплит-клапана (SBV)
- Передача продукта от процесса к процессу
- Клапан состоит из двух частей
  - Активной и пассивной
- Общий интерфейс загрузки и выгрузки продукта для всего оборудования

Пассивная  
часть

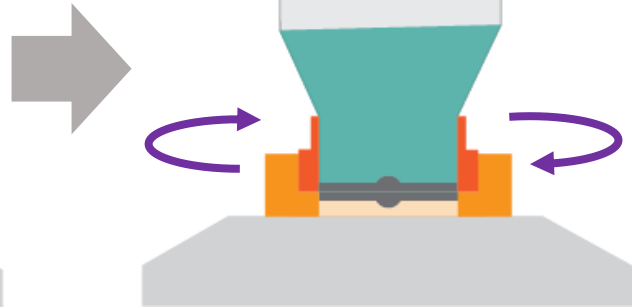


Активная  
часть

# Принцип функционирования



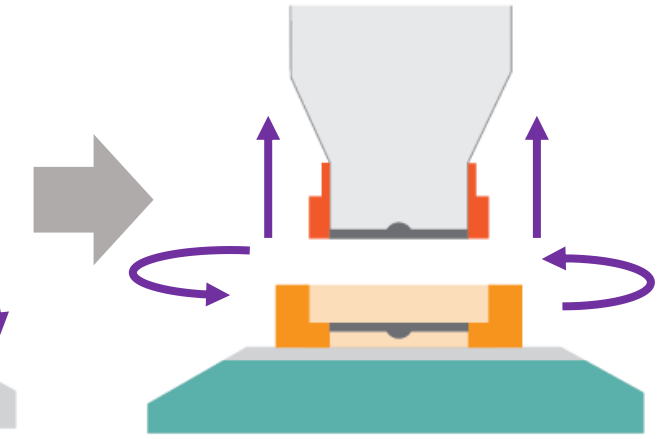
1 Стыковка



2 Блокировка



3 Закрытие /  
открытие



4 Снятие блокировки /  
отсоединение емкости

# Сплит-клапаны ChargePoint

## Области применения

- Производство АФС и продуктов тонкого синтеза
- Производство твердых лекарственных форм
- Стерильное производство АФС
- Асептическое приготовление растворов
- Асептическое наполнение флаконов





# Преимущества



## БЕЗОПАСНОСТЬ

**Защита оператора**  
(Высокоактивные  
вещества)

**Целостность  
процесса**  
(Опасная зона)



## КАЧЕСТВО

**Защита продукта**  
(Асептическое производство)

**Перекрестная контаминация**  
(Универсальные  
производства)



## ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТЬ

**Скорость трансфера**  
(Производство больших  
объемов)

**Максимизация выхода**  
(Производство ценных  
продуктов)



## СООТВЕТСТВИЕ

ATEX / IECEx  
cGMP

# Клиенты ChargePoint

## Фармкомпании



## Общие характеристики

- Безопасная передача фармацевтических субстанций и продуктов тонкого органического синтеза
- Производительность сдерживания на уровне наногرامмов, валидация по SMEPAC

	Производительность	PS50	PS100	PS150	PS200	PS250
<b>ChargePoint PharmaSafe®</b>	До 1 мкг/м <sup>3</sup>	x	x	x	x	x
<b>ChargePoint PharmaSafe® plus</b>	До 0.7 мкг/м <sup>3</sup>	x	x	x	x	
<b>ChargePoint PharmaSafe® pro</b>	0.1 мкг/м <sup>3</sup>	x	x	x	x	x
<b>ChargePoint PharmaSafe® excel</b>	<0.1 мкг/м <sup>3</sup>	x	x	x	x	
Размер		50 мм (2")	100 мм (4")	150 мм (6")	200 мм (8")	250 мм (10")
Тип привода		Ручной	Ручной / АВТО	Ручной / АВТО	Ручной / АВТО	АВТО

## Линейка продуктов

### PharmaSafe

До 1 мкг/м<sup>3</sup> / OEB4



Высокая производительность без дополнительных уплотнений, вакуума или системы экстракции

Легко улучшить до PharmaSafe™ plus

### PharmaSafe plus

До 0,7 мкг/м<sup>3</sup> / OEB5



Установка экстракционного кольца – это экономичное улучшение уже установленного клапана для более высокой производительности

### PharmaSafe pro

До 0,1 мкг/м<sup>3</sup> / OEB5



Для OEB5 производительности используется надежная система экстракции малого объема

### PharmaSafe excel

<0,1 мкг/м<sup>3</sup> / OEB5



Для улучшения производительности до уровня наногرامмов используется высокоскоростная продувка сжатым воздухом

## Особенности и преимущества

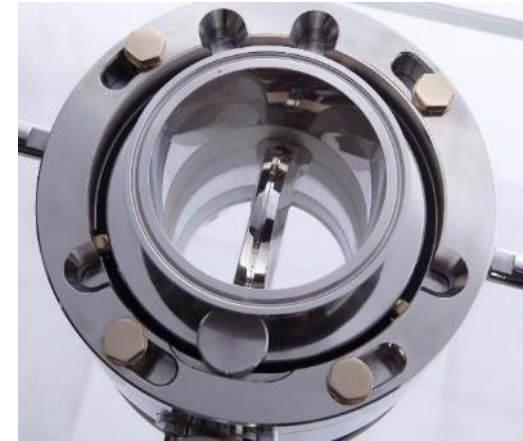
- Валидированная производительность
  - Уровень нанограммов
  - SMEPAC



- Блокировка
  - Защита персонала и процесса
  - Механическая (базовая)
  - Электро-пневматическая (опция)



- Уплотнение дисков «металл к металлу»
  - Простой GMP дизайн для надежности процесса



- Оптимизированная конструкция уплотнений
  - Минимальные допуски
  - Легкость использования и воспроизводимая производительность



## Области применения

- Производство интермедиатов и АФС

Дозирование | Загрузка реактора | Фильтрация | Сушка | Сепарация | Помол



# Technology

## Области применения

- Производство твердых лекарственных форм

Дозирование | Смешение | Грануляция | Помол | Таблетирование | Капсулирование  
Покрывание оболочкой | Мойка | Сухая грануляция | Просеивание |



## Дозирование в изоляторе

- Воронки используются для улучшения точности дозирования и производительности



- Ручные и автоматические устройства подъема/опускания для обеспечения стыковки клапана и емкости под изолятором





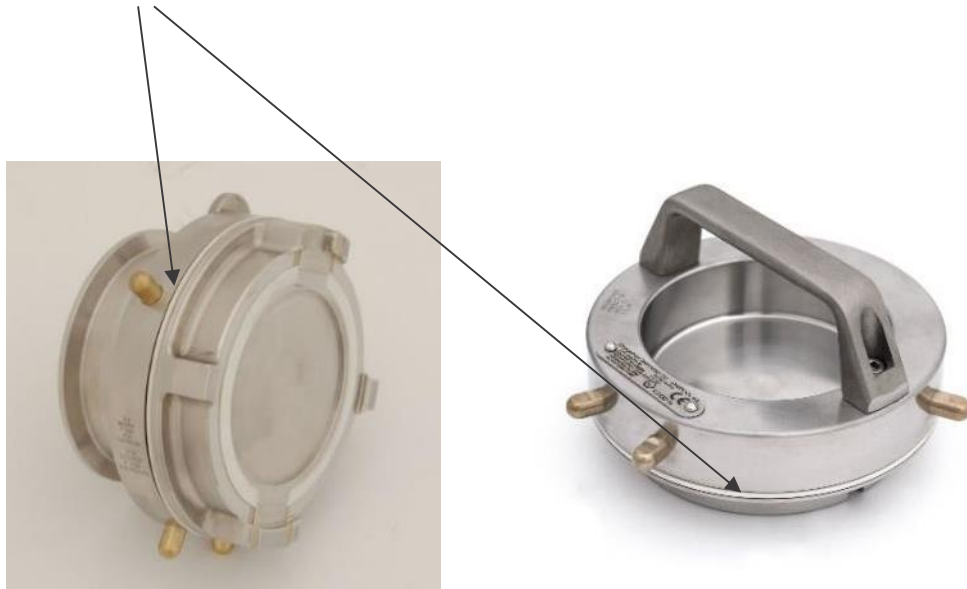
## Загрузка емкостей и реакторов

- Разработка продуктов и производство
  - Возможность подключения к реакторам и емкостям из различных материалов
- Работа под вакуумом/давлением до 10 бар
  - Механическая блокировка (база)
  - Пневматическая блокировка и автоматический контроль (опция)
- Высокая температурная и химическая стойкость



## Работа под давлением

- Работа под вакуумом/давлением до 10 бар
- Уникальный подход к конструкции
  - Уплотнение для удержания давления находится на пассивной части или аксессуаре



- Возможность открытия клапана под давлением и продувки

Влажная и сухая  
выгрузка



Смотровые стекла



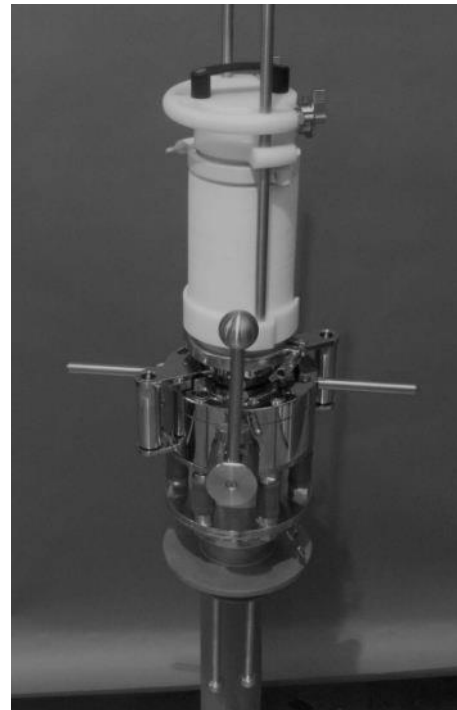
## Автоматизация

- Полностью автоматические системы
  - Датчики приближения контролируют подъемник и систему стыковки
  - Доступны независимые ПЛК системы контроля
- Надежная и воспроизводимая стыковка
  - Компенсаторы
  - Направляющие штыри (корректировка)
  - PowerDock – авто подъемник



## Чистка и мойка

- WIP (Wash In Place)
  - Устройства для мойки активной части
  - Прямая и перевернутая установка (со сливом)



- Отдельные станции мойки
  - 'Wash Active' для станции мойки бинов
  - Станция мойки небольших контейнеров и бутылей ChargePoint



## Общие характеристики

- Обращение с чувствительными веществами и субстанциями в асептическом производстве
- GMP герметичный трансфер для гарантированного уровня стерильности  $10^{-6}$
- Доступны технологии сдерживания контаминации на уровне наногаммов для сильнодействующих веществ

	AS50	PS100	PS150	PS200
<b>ChargePoint AseptiSafe®</b>	x	x	x	x
<b>ChargePoint AseptiSafe® bio</b>		x	x	
Размер	50 мм (2")	100 мм (4")	150 мм (6")	200 мм (8")
Тип привода	Ручной	Ручной / Авто	Ручной / Авто	Ручной / Авто

## Обзор

- Применяется для установки в критической зоне и обеспечивает нужный уровень стерильности



## Области применения

- Асептическое приготовление растворов

Смешение | Приготовление растворов



- Стерильное производство АФС

Дозирование | Сушка | Помол | Просеивание | Смешение



# AseptiSafe

## Области применения



- Асептическое наполнение (Fill/Finish)
  - Передача в изолятор/RABS
- Продукта (Трансфер порошков)  
Компонентов (к примеру, крышек)

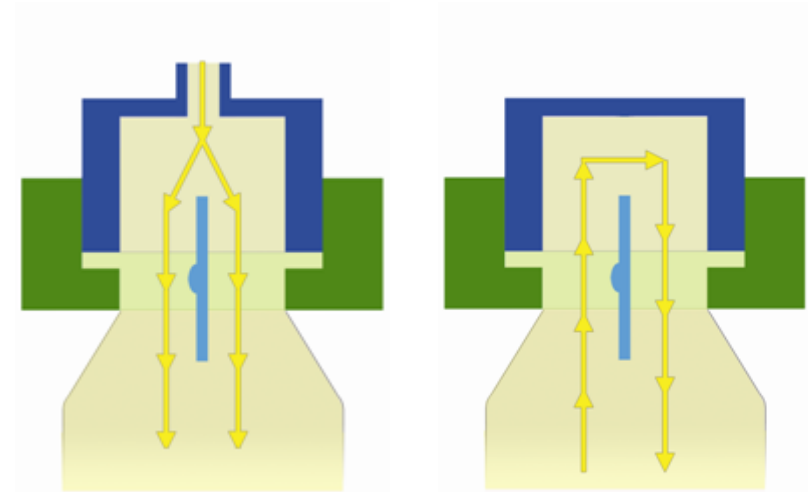
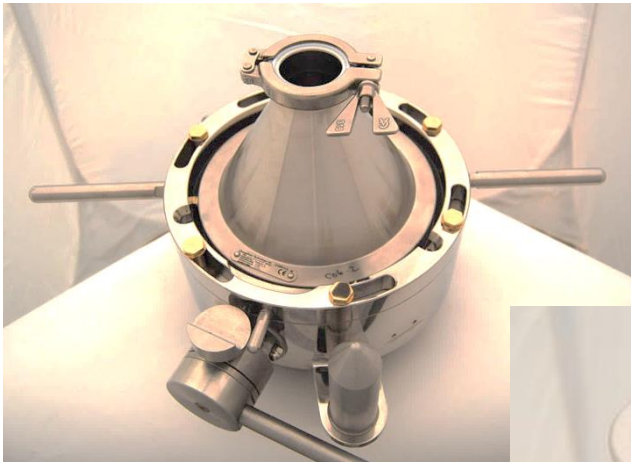
- Загрузка емкостей с пробками, крышками
- Разгрузка автоклава





## AseptiSafe - Сочетание SIP и Закрытого трансфера

- SIP активной части с помощью специального устройства - 121°C 2.2 бар



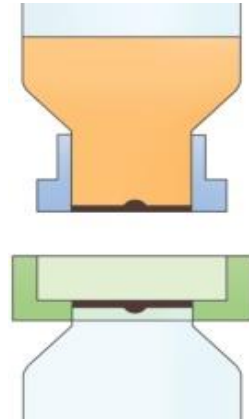
Диск в позиции «открыто»  
позволяет полную стерилизацию

# AseptiSafe

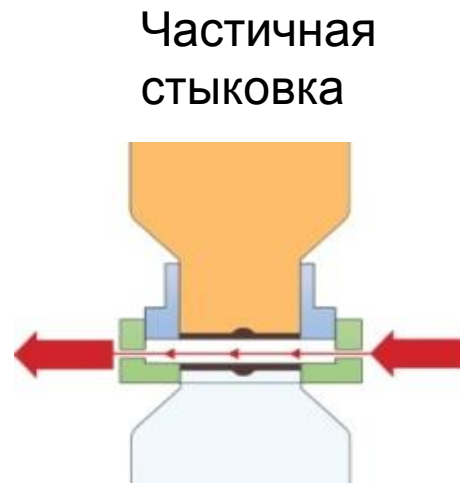
## AseptiSafe bio - Сочетание SIP, VHP деконтаминации и Закрытого трансфера



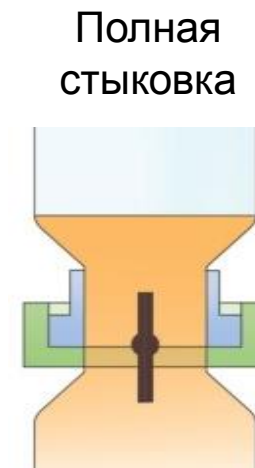
SIP активной  
части



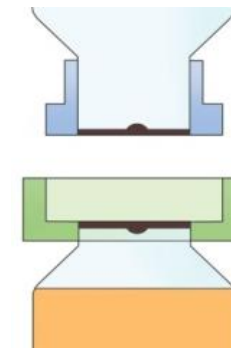
Стыковка  
пассивной и  
активной  
частей



VHP стерилизация



Закрытый  
трансфер



Отсоединение



# AseptiSafe

## AseptiSafe bio – цикл $H_2O_2$ стерилизации



# AseptiSafe

## Преимущества

- **AseptiSafe Range**

- Герметичный трансфер
- Более высокий уровень стерильности
- Простота функционирования
- Сдерживание сильнодействующих АФС



- **AseptiSafe bio**

- Валидированное снижение биологической нагрузки 6log
- Улучшенная эргономика
- Снижение затрат – Клапан или Изолятор, RABs, чистое помещение
- Снижение необходимого класса чистого помещения. С класса В до C/D.



# ChargeBag

ChargeBag®

## Обзор

- Одноразовые пакеты для загрузки, 10 – 40 л
- Порошки и компоненты
- Асептическое производство
  - ChargeBag PE – радиационная стерилизация
  - ChargeBag RTS – автоклавируемые (для стерилизации пробок/крышек)



# ChargeBottle

## Обзор

- Небольшие жесткие контейнеры, 0.5 – 20 л
- Полипропилен, ПЭВП, Нержавеющая сталь
- Опции – смотровое окно и работа под давлением
- Улучшение потока и выхода
  - Вибрация
  - Влажная/сухая выгрузка



Спасибо за внимание!  
Будем рады Вас видеть на нашем стенде А311

Олег Кудынюк

Проект-менеджер

ko@reatorg.ru

22 ноября 2017, Москва

reatorg.ru