

ПРОИЗВОДСТВО ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИЗ ВЫСОКОТОКСИЧНЫХ СУБСТАНЦИЙ: МЕТОДЫ И ТЕХНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ

■ **Стефания Барзанти**, отдел маркетинга подразделения IMA Active



ВВЕДЕНИЕ

С началом выпуска таблетировочных прессов мод. Comprima в 1994 году и капсулонаполняющих машин мод. Imatic в 2000 году, компания IMA стала первым поставщиком оборудования для производства твердых лекарственных форм с опцией мойки по месту (CIP) [1]. Автоматические моечные системы были разработаны с целью сокращения времени мойки, а следовательно, уменьшения «непроизводительного» времени. С самого начала машины, оборудованные автоматической мойкой (CIP) особенно подходили для работы с токсичными субстанциями.

Основной особенностью оборудования с системой CIP является полная изоляция зоны производства, чтобы ни порошок, ни чистящие среды (вода и/или детергент) не могли проникнуть в механическую зону машины. Уменьшение загрязненных деталей, возможность промыть все детали перед демонтажом и полностью автоматическая и валидируемая мойка по месту в рабочей зоне – это характеристики, требуемые при производстве высокотоксичных продуктов. Увеличение количества высокотоксичных субстанций (приблизительно 50% новых активных фармацевтических ингредиентов) и более строгие требования к безопасности оператора и окружающей среды повлекли за собой значительное увеличение запросов на установки в «высокотоксичном» исполнении по всему миру.

Со времени поставки в 1998 году первого таблетировочного пресса мод. Comprima для работы с продуктами категории IV [2], компания IMA поставила более 60 разных установок для работы с продуктами категории III, IV и V. Эти установки представляют собой лабораторное и промышленное оборудование для распределения и обработки сырья, таблетирования и наполнения капсул. С течением времени разрабатывались как методы работы с токсичными продуктами, так и различные системы и технические решения, что позволяет операторам производства твердых лекарственных форм работать без специальных костюмов персональной защиты.

МЕТОДЫ ЗАЩИТЫ ОТ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ ПРИМЕНИТЕЛЬНО К ОБОРУДОВАНИЮ

Основным положением является то, что при разработке устройств защиты должен приниматься во внимание не только сам процесс производства, а весь цикл прохождения продукта, т.е. подача и выгрузка продукта, отбор образцов и операции очистки.



Рис.1 Прокладка и V-RING уплотнение на таблет-прессе мод. Synthesis

Меры защиты на разных стадиях процесса обычно включают следующее:

- Использование изоляторов для операций, предусматривающих близкий контакт оператора с активными ингредиентами (например, подготовка сырья), или для дополнительных производственных операций (контроль в ходе процесса, обеспыливание капсул/таблеток, проверка на присутствие металлических частиц, отбор образцов и т.д.). В этих случаях изолятор используется для помещения в него периферического оборудования и аксессуаров, подвергаемых мойке.

- Использование изолированных зон производства внутри машин: серия технических решений, включая прокладки, уплотнения V-RING, надуваемые уплотнения и отрицательное давление внутри производственной зоны применяются для удерживания продукта в ограниченном пространстве, чтобы сама рабочая зона машины становилась изолятором.

Во время производства безопасный доступ в изолированную зону достигается путем применения перчаточных портов, портов быстрой передачи (RTP) и/или герметичных устройств на портах загрузки и выгрузки, что позволяет оператору работать в безопасной зоне, не нарушая защиту. Количество и расположение вышеназванных устройств определяется в соответствии с требованиями процесса.

Хотя эти системы обеспечивают безопасный доступ в зону производства и возможность отбора об-

разцов, различные меры все больше применяются для контроля работы с высокотоксичными продуктами путем непрямых методов. Таким образом, сокращается количество образцов, которые необходимо отобрать для проверки, а иногда образцы совсем не берутся. Эти меры включают 100% контроль веса посредством силы прессования (эта техника, много лет применяемая на таблет-прессах, была также применена компанией IMA на капсульных машинах), системы проверки инфракрасными лучами (NIR) или другие патентованные технологии, такие как анализ изображений для определения конечной точки процесса грануляции/сушки, проверка однородности смешиваемой массы, однородности содержимого и пр.

Чтобы уменьшить выброс частиц в воздух, все внутренние загрязненные детали защищенной зоны (находящиеся внутри изолятора или внутри изолированной рабочей зоны машины) должны быть увлажнены до проникновения оператора в эту зону для смены форматных частей и/или для проведения очистки. Помимо функции увлажнения, все больше машин оснащаются полностью автоматической системой мойки, которая может регулироваться в зависимости от характеристик продукта, и включает стадию сушки. В этом случае нет необходимости в заключительном ручном вмешательстве для достижения полной очистки оборудования, а процесс очистки может быть валидирован.

ЗАЩИТА ОТ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА БЛОКАХ ВОЗДУХОПОДГОТОВКИ

При работе с высокоактивными субстанциями особые технические решения должны применяться к обработке воздуха, выходящего из рабочей зоны, к сушке (в процессах грануляции или нанесения оболочки) и/или к удалению пыли (в процессах грануляции, таблетирования, капсулирования или нанесения оболочки).

Эти защитные меры могут быть ограничены использованием одного из пылесборников, сконструированных специально для работы с установками повышенной защищенности. В качестве примера можно привести пылесборники-барботеры, в которых вода, фильтруемая из воздуха, автоматически увлажняет активный продукт, или пылесборники со стандартными фильтрами и системой «мешок в мешке» для безопасной смены.

Также существуют другие технические инновационные решения, такие как металлические фильтры, разработанные и запатентованные компанией IMA для применения на высокоскоростных миксерах-грануляторах и на сушках кипящего слоя. В этих фильтрах применяется система против забивания фильтра и для его очистки, которая представляет собой роторное устройство с дренажным клапаном, установленным на днище. Донный клапан, приводимый в движение пневматически, может открываться для слива воды и нерастворимых частиц продукта во время цикла мойки.

Таким образом, полный процесс мойки по месту всей машины может проводиться без снятия фильтров.



Рис.2 Устройство IPC, допускающее увлажнение, расположено внутри изолятора: перчаточные порты и порты RTP обеспечивают безопасный доступ и отбор образцов



Рис.3 Новый металлический фильтр IMA, устанавливаемый на сушке кипящего слоя мод. Ghibli

ЗАЩИТА ОТ ТОКСИЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА УЧАСТКАХ ПЕРЕДАЧИ ПРОДУКТА

Кроме машин и вспомогательного оборудования, одним из наиболее критических пунктов при работе с высокотоксичными субстанциями является соединение между разными частями оборудования и передача продукта с одной стадии процесса на другую.

Использование промежуточных контейнеров для продукта является наиболее предпочтительным способом транспортировки продукта, так как стандартная емкость (бин) может быть легко соединена с клапанами изолятора для обеспечения загрузки/выгрузки содержащегося в нем продукта. Перемешивание продукта обычно осуществляется на тамблере-смесителе непосредственно в бине, так что загрузка и выгрузка продукта при этом не требуется.

Когда процесс осуществляется на линии, состоящей из разных машин (например, высокоскоростной миксер соединяется с сушкой кипящего слоя для грануляции), при передаче продукта используются автоматические закрытые системы. Использование клапанов с высокой степенью защиты особенно важно для обеспечения безопасности в местах соединений и в операциях передачи продукта, включая пыленепроницаемые системы стыковки для устройств загрузки и выгрузки: на последних установках IMA используются двойные клапаны Zanchetta TwinValve – инновационные защитные клапаны, которые являются революционным решением на существующем рынке защитных соединительных систем (разделительные клапаны).

Система TwinValve состоит из пассивного клапана (стандартный санитарный поворотный клапан) и активного клапана, где стандартный санитарный поворотный клапан полностью встроен в цилиндрический мини-бункер: таким образом, создается маленькая камера, которая может очищаться перед загрузкой продукта и после выгрузки.

Телескопическая, орбитальная вращающаяся распылительная головка используется для чистки камеры сжатым воздухом и/или водой, и/или другими жидкостями. При использовании воды и/или других жидкостей, также осуществляется стадия сушки.

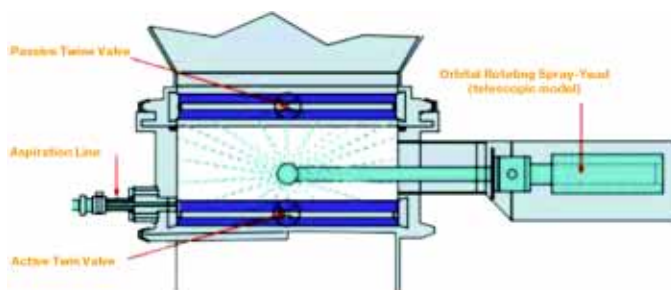


Рис.4 Устройство TwinValve

Система также включает порт аспирации, чтобы поддерживать вакуум в камере во время каждой фазы цикла очистки.

В мае 2004 года, в соответствии с директивами SMEPAC [3] были проведены испытания для определения степени воздействия токсичных продуктов на оператора при работе с системой TwinValve производства Zanchetta. Результаты испытаний показывают, что клапан дает возможность снизить степень воздействия до <200 нг/м³ при чистке сжатым воздухом, и до <150 нг/м³ при чистке водой.

Отличие TwinValve от различных защитных клапанов, существующих на рынке, состоит в том, что его структура обеспечивает работу с токсичными продуктами, при этом, будучи простой с точки зрения установки и обслуживания. Более того, поскольку пассивный клапан является стандартным поворотным клапаном, TwinValve может быть легко смонтирован на существующих установках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Являясь одним из первых производителей оборудования для производства твердых лекарственных форм из субстанций, содержащих высокоактивные фармацевтические ингредиенты, компания IMA за многие годы приобрела огромный опыт в этой области. В результате были разработаны инновационные технические решения, которые могут применяться на новых установках. IMA также хорошо понимает, что необходим глобальный подход к проблеме защиты от токсичных продуктов, когда решение индивидуальных специфических вопросов может быть найдено на основе широкого опыта внедрения инновационных решений в различные части производственной системы.

ССЫЛКИ

[1] P. Colombo, P.L. Catellani et al., Clean-In-Place System Evaluation of a Rotary Tableting Machine, *Pharmaceutical Technology Europe*, vol. 9 nr. 4 (1997).

P. Colombo, R. Bettini et al., Validation of a Clean-In-Place System on a Capsule Filling Machine, *Pharmaceutical Technology Europe*, October 2003.

[2] S. Kaplan, Containment: Reducing Operator Exposure, *Pharmaceutical Engineering*, March/April 2000.

[3] see also P. Gurney-Read, M. Koch, Guidelines for Assessing the Particulate Containment Performance of Pharmaceutical Equipment, *Pharmaceutical Engineering*, May/June 2002.

ИМА ЭСТ Москва
105064, Россия, Москва,
ул. Старая Басманная, д.7, стр.2
Тел.: +7 (495) 771-67-02.
Факс +7 (495) 771-67-03.
E-mail: info@ima.ru; www.ima.it