

# 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.

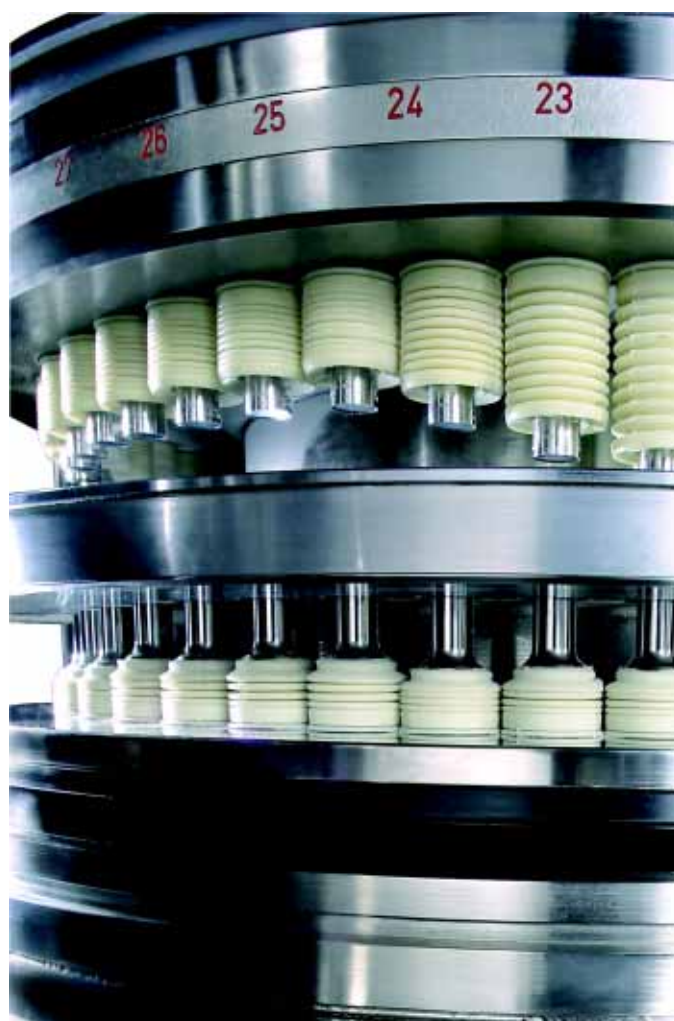


Рис.1 Прокладка и V-RING уплотнение на таблет-прессе мод. Synthesis

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**

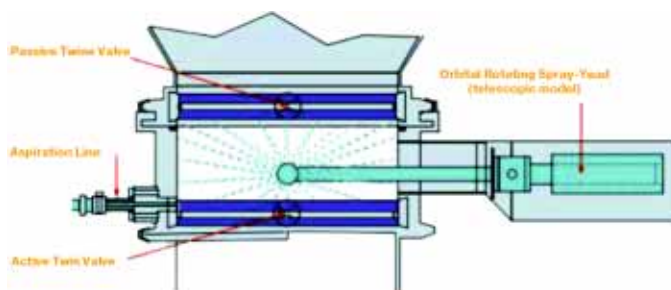
Кроме машин и вспомогательного оборудования, одним из наиболее критических пунктов при работе с высокотоксичными субстанциями является соединение между разными частями оборудования и передача продукта с одной стадии процесса на другую.

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/м<sup>3</sup> при чистке сжатым воздухом, и до <150 нг/м<sup>3</sup> 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