

# Производство высокоактивных АФС (НРАРІ) Подбор оптимальных технологических решений

Докладчик:  
Олег Кудынюк  
Технический директор  
ООО «РЕАТОРГ»  
ko@reatorg.ru

Москва, 2018

Определение высокоактивной фармацевтической субстанции (HPAPI – High-potency Active Pharmaceutical Ingredient) варьируется от источника к источнику.

ФС, которые считаются высокоактивными, можно разделить на следующие категории\*:

1. Фармакологически активное вещество или интермедиат с биологической активностью от 150 мкг/кг массы тела человека и ниже (терапевтическая дневная доза меньше 10 мг);
2. Активная фармацевтическая субстанция или интермедиат с ориентировочным безопасным уровнем воздействия (ОБУВ) менее 10 мкг/м<sup>3</sup> воздуха (время воздействия – 8 ч);
3. Активная фармацевтическая субстанция или интермедиат 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 неизвестной активностью и токсичностью.

# Классификация НРАРІ по степени опасности

По ОБУВ\* и эффективной дозе

По физическому состоянию

ОЕВ	ОЕЛ (ОБУВ)	Эффективность НРАРІ	Степень опасности	Защитные технологии
5	< 1 мкг/м <sup>3</sup>	< 0,1 мг/день	Очень высокая	Изоляторы, сплит-клапаны с собственной системой вытяжки/мойки, конические задвижки на бинах, непрерывные упаковщики
4	1 - 10 мкг/м <sup>3</sup>	0,1 - 1 мг/день	Высокая	Изоляторы, сплит-клапаны, конические задвижки на бинах, непрерывные упаковщики
3	10 - 100 мкг/м <sup>3</sup>	1 - 10 мг/день	Средняя	Сплит-клапаны, зоны с нисходящим потоком воздуха, конические задвижки на бинах, непрерывные упаковщики
2	100 - 1000 мкг/м <sup>3</sup>	10 - 100 мг/день	Низкая	Зоны с нисходящим потоком воздуха, конические задвижки на бинах, местная вытяжка
1	1000 - 5000 мкг/м <sup>3</sup>	> 100 мг/день	Отсутствует	Открытые системы с местной вытяжкой

Снижение потенциальной опасности



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

## Риски при производстве НРАРІ

### Для продукта

- Входное сырье
- Технологические среды
- Среда внутри производственных помещений
- Материалы и качество поверхностей оборудования и трубопроводов в контакте с продуктом
- Качество очистки оборудования

### Для оператора

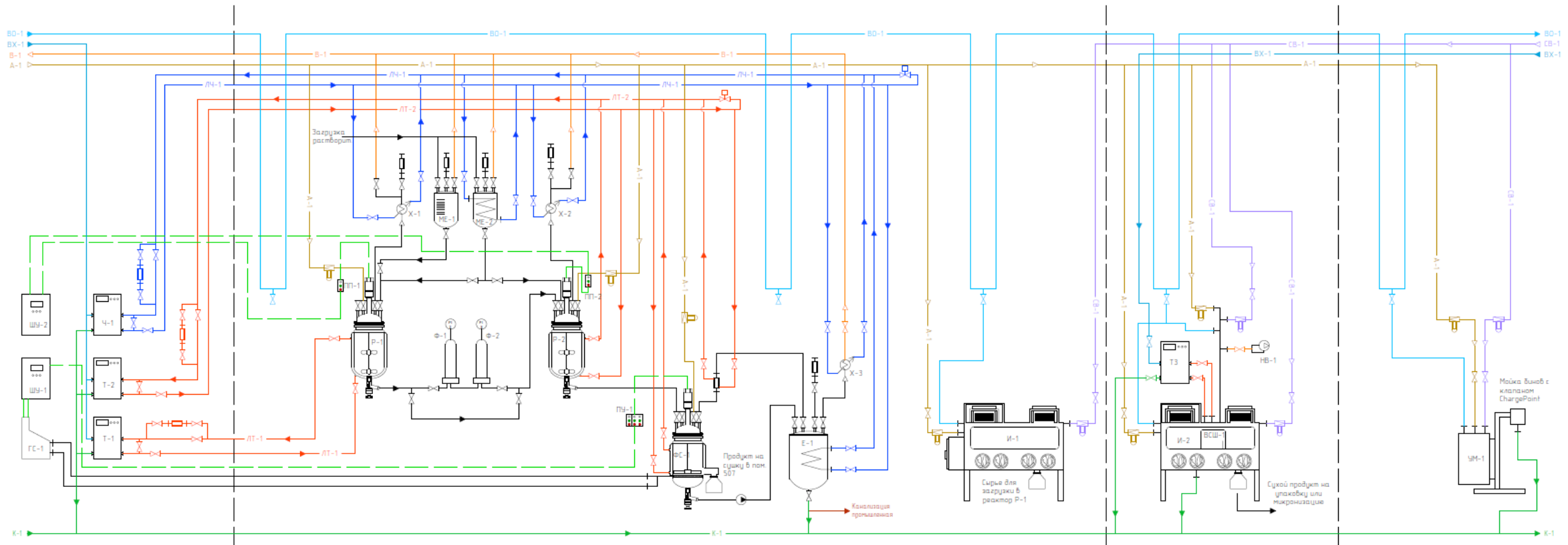
Технологические процессы, ведущие к образованию взвесей и аэрозолей с содержанием высокоактивных интермедиатов и АФС:

- Рассыпка интермедиатов и АФС
- Засыпка порошков в реактор
- Сушка порошков
- Измельчение порошков
- Очистка и концентрирование жидких интермедиатов и АФС
- Фасовка и упаковка

### ПБ, ОТ, экология

- Хранение и использование ЛВЖ (этанол, ацетон и др)
- Создание взрывоопасных смесей при аварийной ситуации
- Работа с токсичными веществами
- Работа с кислотами и щелочами
- Работа с ирритантами
- Утилизация использованных органических стоков
- Утилизация сточных вод после мойки оборудования

## Технологическая схема участка очистки и сушки НРАР1 (ОЕВ4)



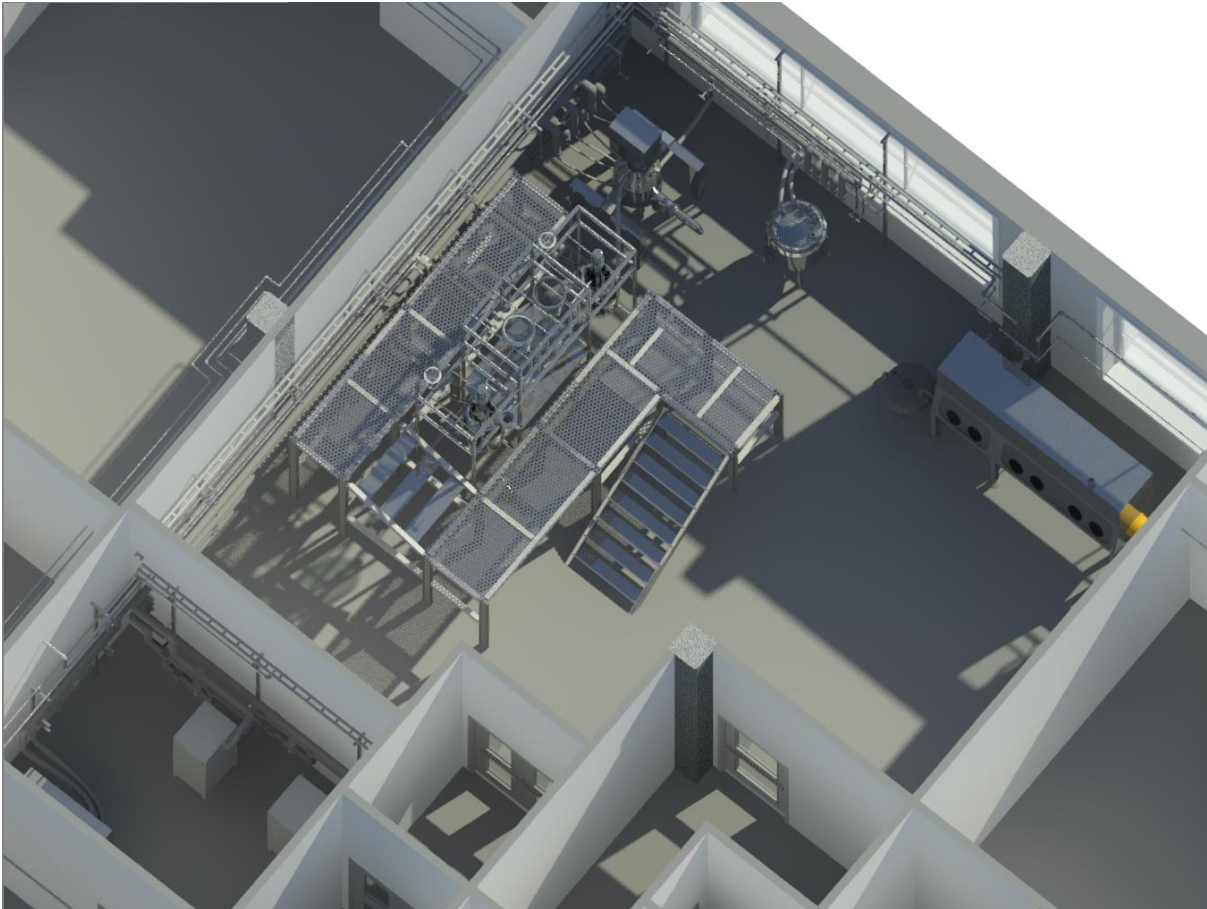
## Перечень производственных операций

№	Наименование операции	Степень опасности для продукта	Степень опасности для оператора	Технологическое решение
1	Вскрытие упаковок с интермедиатом	Низкая	Высокая	Изолятор с отрицательным давлением
2	Взвешивание и рассыпка интермедиата в бины	Низкая	Высокая	Изолятор с отрицательным давлением. Подключение бина к изолятору через сплит-клапан
3	Загрузка интермедиата в реактор из бина	Низкая	Высокая	Загрузочный штуцер со сплит-клапаном
4	Горячее фильтрование на гидрофобных фильтрах	Средняя	Высокая	Закрытый процесс
5	Кристаллизация очищенного интермедиата	Высокая	Низкая	Закрытый процесс. Фильтры 0,22 мкм на линиях азота и связи с атмосферой
6	Фильтрование суспензии интермедиата	Высокая	Низкая	Закрытый процесс. Фильтры 0,22 мкм на линиях азота и связи с атмосферой.
7	Вакуумная сушка интермедиата	Высокая	Высокая	Закрытый процесс. Фильтры 0,22 мкм на линиях азота и связи с атмосферой. Фильтр 5 мкм на линии вакуума
8	Разгрузка высушенного интермедиата в бин	Высокая	Высокая	Закрытый процесс. Сплит-клапан на штуцере для выгрузки.

## Перечень производственных операций (продолжение):

№	Наименование операции	Степень опасности для продукта	Степень опасности для оператора	Технологическое решение
9	Рассыпка субстанции в лотки для финальной вакуумной сушки	Высокая	Высокая	Двухкамерный изолятор с отрицательным давлением.
10	Взвешивание и рассыпка высушенной субстанции в пакеты	Высокая	Высокая	Рабочая камера изолятора с весами и запайщиком
11	(или) засыпка субстанции в бин для последующего измельчения	Высокая	Высокая	Подключение бина к изолятору через сплит-клапан
12	Удаление частиц АФС с пластиковых пакетов	Низкая	Высокая	Очистка пакетов сжатым азотом в передаточной камере изолятора
13	Деконтаминация реакторов	Отсутствует	Высокая	Моющая головка в реакторе и на специальной пассивной части для сплит-клапана.
14	Деконтаминация фильтр-сушилки	Отсутствует	Высокая	Моющие головки в сушилке и специальная дренажная пассивная часть для сплит-клапана
15	Деконтаминация изоляторов	Отсутствует	Высокая	Распылители воды и азота. Отдельная емкость для сбора сточных вод для последующей утилизации

## 3D-модель



## Работы, выполняемые ООО «РЕАТОРГ»:

- Проектирование
- Поставка российского и иностранного оборудования
- Разработка и производство собственного оборудования
- Монтаж технологических трубопроводов
- Монтаж технологических площадок
- Монтаж трубопроводов для чистых сред
- Монтаж и обвязка оборудования
- Пуско-наладочные работы



## Установленное оборудование:

- Реакторная система на основе 50 л стеклянных емкостей
- Термостаты и чиллер
- Сплит-клапаны
- Фильтр-сушилка
- Изолятор для рассыпки интермедиатов
- Изолятор для сушки АФС
- Вакуумный сушильный шкаф



Спасибо за внимание!

РЕАТОРГ ООО

Стенд А311

<https://www.reatorg.ru/>