

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090508** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.06

(51) Int. Cl. *A61K 9/08* (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
B01F 15/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.09.17

(54) ИЗГОТОВЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОСТАВОВ

(31) 17191652.1

(32) 2017.09.18

(33) EP

(86) PCT/EP2018/075034

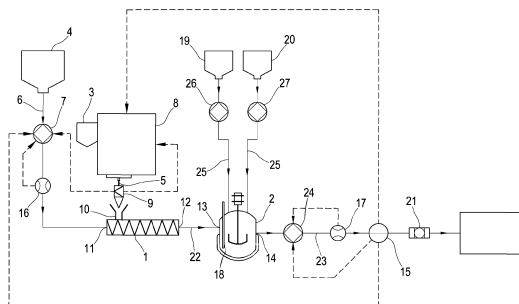
(87) WO 2019/053247 2019.03.21

(71) Заявитель:
**ФЕРРИНГ ИНТЕРНЕШНЛ СЕНТЕР
С.А. (CH)**

(72) Изобретатель:
Реннбак Роберт, Сонье Жослен (CH)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение раскрывает способ непрерывного производства/изготовления жидкой фармацевтической композиции, включающий предоставление смесительного блока, загрузку терапевтического агента и жидкого носителя в смесительный блок, приведение в действие последнего, тем самым осуществляя смешивание агента и носителя в жидкую фармацевтическую композицию, и доставку композиции в блок хранения.



A1

202090508

202090508

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-561964EA/019

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СОСТАВОВ

Уровень техники, к которой относится изобретение

Настоящее раскрытие относится к обеспечению непрерывного процесса производства жидких фармацевтических композиций, в частности, композиций, содержащих биотехнологические лекарственные средства, а также к устройству, подходящему для осуществления этого процесса. Несколько лекарственных препаратов вводятся пациентам в форме жидких композиций или композиций, которые можно получить путем дальнейшей обработки жидких композиций (например, лиофилизированных композиций). Эти композиции обычно получают с помощью производственных процессов, включающих стадию, на которой терапевтический агент (далее также называемый «API» или «активный ингредиент») смешивают с жидким носителем таким образом, чтобы получить предварительно заданную концентрацию API.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг.1 представляет собой блок-схему, являющуюся схематической иллюстрацией функциональных взаимосвязей компонентов трубопровода, контрольно-измерительных приборов и системного оборудования варианта осуществления непрерывного процесса, раскрытого в настоящем документе. На чертеже сплошные линии обозначают элементы трубопровода, через которые подаются материалы. Пунктирные линии обозначают местонахождение стандартных систем, управляемых компьютером, использующих данные, полученные от устройства/компонента системы, расположенного ниже по потоку, для управления работой вышестоящего устройства/компонента системы (согласно направлению потока, указанному на рисунке).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Задачей настоящего раскрытия является обеспечение непрерывного процесса производства жидких фармацевтических композиций, который гарантирует, помимо прочего, надлежащий поточный (в режиме реального времени) контроль характеристик продукта, в частности, концентрации API. Это важно для получения композиции (и единиц дозированной лекарственной формы, содержащей API) с точным содержанием API с минимумом отклонений на протяжении долгого времени. Независимо от свойств, присущих конкретному терапевтическому агенту, обеспечение соответствующей однородности содержания композиции может быть особенно сложным как в случае низких номинальных концентраций API, так и в случае высокоэффективных API (также известных как НРАPI), где даже незначительные колебания концентрации API могут иметь серьезные последствия.

Другая цель настоящего раскрытия состоит в предоставлении способа, такого, как описанный выше, нацеленного на малое общее время пребывания в системе, то есть время между подачей терапевтического агента, например, из общего резервуара, и получением конечного состава является незначительным. Обеспечение малого времени пребывания в

системе считается предпочтительным, например, для разработки лабильных API. Кроме того, процесс, определяемый малым временем пребывания, как правило, требует меньше времени для запуска и остановки процесса, что делает его особенно привлекательным для целей НИОКР и/или для производства небольших объемов.

Другая цель настоящего изобретения состоит в предоставлении способа, такого, как описанный выше, являющегося «компактным».

Другая цель настоящего изобретения состоит в предоставлении способа, такого, как описанный выше, с сокращением количества отходов и сниженным пределом погрешности по сравнению с традиционными процессами.

Другой целью настоящего изобретения является создание устройства, подходящего для выполнения процесса, как описано выше, например устройства, имеющего небольшую площадь. В идеале устройство должно быть пригодным для запуска процесса как в лабораторном, так и в промышленном масштабе, где увеличение масштаба процесса может быть достигнуто путем регулирования времени выполнения, а не занимаемой площади устройства (например, размера единиц/блоков устройства).

Эти и другие цели решаются с помощью предоставленного способа, устройства и его использования, как описано в прилагаемой формуле изобретения.

Различные аспекты настоящего раскрытия будут раскрыты в деталях ниже. Для краткости некоторые особенности будут обсуждаться только в связи с одним аспектом. Однако следует понимать, что эти признаки в равной степени применимы ко всем другим аспектам, к которым они технически относятся.

В первом аспекте настоящее раскрытие раскрывает способ непрерывного изготовления жидкой фармацевтической композиции, включающий стадии:

обеспечение подачи терапевтического агента и подачи жидкого носителя,

дозированная подача терапевтического агента и жидкого носителя из соответствующих распределителей в смесительный блок 1, причем указанные дозирование и подача выполняются в соответствии с заранее определенной, надежно поддерживаемой системой скоростью, постоянной во времени, причем скорость подачи агента и скорость подачи жидкого носителя могут быть настроены независимо,

приведение в действие смесительного блока 1, таким образом получая жидкую композицию, содержащую некую концентрацию терапевтического агента,

доставка жидкой композиции из смесительного блока 1 в удерживающий блок (также называемый «блок хранения») 2, причем удерживающий блок 2 сконфигурирован так, что время пребывания жидкой композиции в блоке является по меньшей мере достаточным для нормализации концентрации терапевтического агента,

доставка жидкой композиции из удерживающего устройства 2 и ее обработка.

Если не указано иное, «а» или «ап» (английская версия) означают один или более.

Если не указано иное, состояние вещества - например, вещество в жидкой или твердой форме - определяется по данным стандартной температуры и давлению окружающей среды, например, при температуре около 25°C и давлении около 1 бара.

Если не указано иное, композиция представляет собой «фармацевтическую композицию», если она включает терапевтический агент. Терапевтическое средство представляет собой вещество, о котором известно или которое просто предлагается для лечения или профилактики заболеваний у людей или животных, и любое вещество, которое можно вводить людям или животным с целью постановки медицинского диагноза или с целью восстановления, коррекции или изменения физиологических функций у людей или животных. Возможны комбинации терапевтических агентов. Терапевтический агент может включать химические вещества (также известные как «малые молекулы») и/или биотехнологические терапевтические агенты, такие как пептиды, белки и антитела. Типичным биотехнологическим терапевтическим агентом является пептид или белок. Терапевтический агент может находиться в твердом или жидком состоянии. Например, он может быть в форме сыпучего порошка или гранул. В твердой форме терапевтические агенты могут быть в кристаллической или аморфной форме. Терапевтические агенты, являющиеся жидкими при определенных температуре и давлении окружающей среды, могут быть дозированы в твердой форме, если они подвергнуты соответствующей обработке. В этом случае терапевтический агент может быть предварительно заморожен перед подачей в дозирующее устройство.

По отношению к конкретному жидкому носителю, подходящие терапевтические агенты могут иметь любую растворимость. Например, агенты могут иметь растворимость, определяемую как от «растворимого» до «практически нерастворимого», или как от «умеренно растворимого» до «практически нерастворимого»; такую, как от «слабо растворимого» до «практически нерастворимого» или от «очень малорастворимого» до «практически нерастворимого», согласно USP 26, NF 21 2003. Растворимость может быть определена в соответствии с протоколом и при использовании аппарата, как описано в разделе монографии Ph. Eur. 9th Ed. 5.11. Characters.

Исходя из растворимости выбранного(ых) активного(ых) агента(ов) в выбранном жидком носителе, настоящая жидкая композиция может находиться в форме раствора или суспензии. Дальнейшая обработка жидкой композиции может изменить ее физическое состояние при подаче из удерживающего блока, например, сделать его твердым (например, сублимационной сушкой). Это может быть сделано для композиций, применение которых требует реконституции из предварительно созданных суспензий.

При использовании более одного терапевтического агента, каждый агент может иметь как различную растворимость в выбранном жидком носителе так и/или различное состояние вещества при подаче в процесс.

Жидкий носитель обычно содержит фармацевтически приемлемые жидкости, такие как вода и/или другие растворители, предпочтительно вода. Вода может быть любым типом очищенной воды, описанной в монографии USP29, например, водой для фармацевтических целей, дистиллированной водой или водой для стерильных инъекций. Жидкий носитель может содержать воду в количестве более примерно 50%, например, 60% или 70% по весу от веса единицы носителя. Жидкий носитель может по существу

состоять только из воды.

Жидкий носитель может дополнительно включать фармацевтически приемлемые наполнители (эксципиенты), рутинно используемые для изготовления жидких фармацевтических составов. Например, носитель может включать эксципиент, выбранный из группы, состоящей из буферного агента, агента изотоничности (например, осмотического агента), солюбилизирующего агента, стабилизирующего агента, антиоксиданта и их смесей.

Пример качественного состава жидкого носителя представлен ниже:

- антиоксидант, такой как L-метионин,
- буферный агент, такой как янтарная кислота,
- агент изотоничности, такой как маннит,
- агент, регулирующий pH, такой как гидроксид натрия, и
- вода, например, вода для инъекций.

Другой пример качественного состава носителя представлен ниже:

- агент изотоничности, такой как маннит,
- агент, регулирующий pH, такой как хлористоводородная кислота, и
- вода, например, вода для инъекций.

Стандарт очистки качества всех ингредиентов может соответствовать стандарту USP.

Раскрытый в настоящем документе способ пригоден для получения жидких фармацевтических композиций, содержащих более чем около 0,05 мг/мл терапевтического агента на единицу объема композиции, например, от около 0,1 мг/мл до около 7,5 мг/мл.

Производство раскрытым в настоящем документе способом выполняется непрерывно, в отличие от обычной технологии серийного производства. Если не указано иное, термин «непрерывный процесс» включает как непрерывные, так и полунепрерывные схемы дизайна, но предпочтительно, он относится к непрерывным схемам. Характеристики непрерывных и серийных схем систем производства известны в области фармацевтики. Например, что касается серийного производства, частота перерывов между различными стадиями процесса отсутствует в случае дизайна непрерывного производства. Процесс, раскрытый в настоящем документе, может быть автоматизирован. Автоматизация технологической линии является преимуществом, поскольку она снижает влияние человеческих факторов и снижает погрешность производства.

Преобразование процесса серийного производства в непрерывный может быть особенно сложным, особенно для фармацевтических препаратов, при наличии жестких критериев качества и безопасности, которые должны быть соблюдены в данной области. В случае изготовления жидких фармацевтических композиций (или композиций, полученных путем обработки жидких композиций), одна из основных проблем связана с необходимостью нормализации (а также, возможно, предотвращения) флуктуаций концентрации (положительных или отрицательных) терапевтического агента с течением времени. Настоящее раскрытие предоставляет решение для получения эффективного и

полностью контролируемого производства жидкой фармацевтической композиции, позволяющее избежать этой проблемы, и в то же время позволяющее использовать преимущества, обычно связанные с непрерывными технологиями производства. Без ограничения какой-либо теорией, считается, что достижение и поддержание заданной целевой концентрации терапевтического агента в композиции достигается тем, что основа процесса проектируется таким образом, чтобы смесительный блок, расположенный ниже по потоку, присоединялся к удерживающему устройству, а также наличием других необязательных устройств, приводящих к нормализации/предотвращению колебаний концентрации терапевтического агента во времени. Благодаря своим характеристикам, настоящий способ особенно подходит для изготовления высокоэффективного активного фармацевтического ингредиента (также известного как НРАПИ), то есть соединений, которые обычно используются в очень низких количествах и для которых даже незначительные колебания концентрации могут приводить к серьезным последствиям в отношении безопасности и качества композиции.

Время пребывания в процессе (RT, residence time, время пребывания) является известным критическим параметром оборудования и процесса, часто используемым в производстве для характеристики периода времени, в течение которого твердое вещество или жидкость пребывают или протекают через один или более технологических блоков, используемых в непрерывном процессе. Используемый здесь термин «время пребывания» употребляется в обычном значении и определяется промежутком времени, в течение которого жидкая композиция пребывает или протекает через определенную единицу устройства, например, как время пребывания жидкой композиции в смесительном блоке или время пребывания жидкой композиции в блоке хранения. Общее время пребывания жидкой композиции представляет собой сумму всех частичных, специфичных для единицы/устройства, времен пребывания. Если не указано иное, упоминания RT в настоящем раскрытии относятся к значению RT. Считается, что RT конкретного блока зависит как от объема блока, так и от параметров процесса. В частности, не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что объем блока влияет на среднее значение RT, тогда как параметры процесса влияют на распределение RT (т.е. на девиации RT от среднего значения). Проще говоря, если параметры процесса равны, RT в конкретном блоке зависит от физических параметров компонентов композиции, определяющих единицу объема, в частности, размер блока. В случае резервуара хранения, геометрия которого относительно проста, размер блока можно считать равным его объему, что является основным параметром, определяющим время пребывания жидкой композиции в резервуаре.

Запасы терапевтического агента и жидкого носителя могут первоначально содержаться в специальных дозирующих блоках **3 и 4**, таких как резервуары (например, емкость типа бункера для терапевтического агента и резервуар для жидкого носителя), которые, гидравлически соединены со блоком смешивания **1** с помощью транспортирующих элементов **5 и 6**. Заполнение дозирующих устройств **3 и 4** в соответствии с известной технологией «дозаправки сверху» позволяет выполнять процесс

непрерывно, не останавливая его, если основные запасы заканчиваются.

После дозирования из соответствующих дозирующих блоков **3 и 4** запасы терапевтического агента и жидкого носителя могут быть поданы и смешаны в блоке смесителя **1**. В качестве альтернативы, они также могут быть смешаны выше по потоку, например непосредственно перед блоком смесителя **1**. Для предотвращения возможных проблем со стабильностью, предпочтительно, чтобы терапевтический агент и жидкий носитель не контактировали до подачи в блок смешивания **1**.

Распределение и подача терапевтического агента и жидкого носителя из соответствующих запасов выполняется непрерывно в соответствии с заранее установленной постоянной (во времени) скоростью. Если не указано иное, заранее определенная постоянная во времени скорость означает, что количество (предпочтительно выраженное массой) терапевтического агента и количество (предпочтительно выраженное объемом) жидкого носителя, дозируемых из соответствующих запасов и подающихся в смесительный блок **1** соответствуют значениям, заранее определенным для достижения желаемого качественного и/или количественного результата, коим обычно является целевая концентрация, и остаются постоянными в единицу времени (например, в минуту или в час).

Заранее определенная, постоянная во времени скорость подачи может быть достигнута путем дозирования и подачи агента и носителя в виде непрерывного потока. Для терапевтического агента заранее определенная постоянная скорость может быть альтернативно получена путем дозирования и подачи его в физически дискретных количествах, то есть с определенной частотой. Частотные параметры могут изменяться с течением времени при условии, что результирующая скорость соответствует заданной величине и является постоянной.

Скорость терапевтического агента и скорость жидкого носителя регулируются независимо. Это означает, что процесс раскрытый в настоящем документе, включает в себя возможность независимо регулировать дозирование каждого из обоих материалов, воздействуя на соответствующие дозирующие блоки **3 и 4** посредством специальных триггерных сигналов, генерируемых дополнительными установками/устройствами, которые могут использоваться в комбинации с блоком хранения **2** для нормализации и предотвращения колебаний концентрации жидкой композиции.

Возможная скорость подачи терапевтического агента может составлять от 0,03 г/час до 45 г/час. Возможная скорость подачи жидкого транспортного средства могут составлять от 0,6 л/ч до 12 л/ч. Эти показатели подходят для широкого диапазона концентраций, особенно тех, которые обычно требуются для большинства фармацевтических продуктов. Для определенных применений (исключая композиции, включающие биологические терапевтические агенты), особенно в промышленном масштабе, скорость подачи агента может достигать 36 кг/час. Эти достаточно высокие показатели, однако, не являются предпочтительными для применения в фармацевтике и требуют регулировки размера блоков устройства, что не является желательным

вариантом.

Например, жидкие композиции могут быть изготовлены в соответствии со способом, раскрытым в настоящее время, путем дозирования и подачи терапевтического агента со скоростью 0,06 г/час или со скоростью 9 г/час. Примеры подходящей скорости подачи для жидкого носителя могут варьироваться от 0,6 л/ч до 1,2 л/ч. Вышеуказанные комбинации скоростей твердых и жидких веществ могут привести к концентрациям 0,1 мг/мл и 7,5 мг/мл.

Дозирование терапевтического агента может включать его микродозирование. Это может быть достигнуто с использованием дозирующего устройства **3**, включающего в себя микродозирующее устройство **8**. Микродозирующие устройства представляют собой известные системы, которые обеспечивают очень точное, с минимумом отклонений непрерывное или повторяющееся («однократное») дозирование очень небольших количеств жидких или твердых веществ. Обычно они способны дозировать количества, составляющие от 0,5 до 20 миллиграммов (мг), например, менее 20 мг в течение 2 секунд или более в случае твердых веществ. Как правило, устройства микродозирования осуществляют подачу определенного количества конкретного вещества, содержащегося в верхнем резервуаре.

Примерами подходящего устройства **8** микродозирования для твердых терапевтических агентов являются дозирующее устройство для системы объемного вакуумного переноса и дозатор с устройством для перемешивания. Высокоточные устройства микродозирования, например, для наполнения флаконов, наполнения капсул, наполнения матрицы таблеток имеются в продаже.

Дозатор с устройством перемешивания пригоден для непрерывного дозирования терапевтического агента. Таким образом, непрерывная подача и дозирование терапевтического ингредиента может включать перемешивание терапевтического агента внутри дозирующего блока (**3**) и непрерывное выталкивание терапевтического агента из дозирующего блока (**3**). Выталкивание может быть активным или пассивным (например, под действием силы тяжести).

Дозирование и подача терапевтического агента необязательно включает в себя его сопутствующее взвешивание, например, методом определения влажности агента в блоке **9**, или системой с использованием микроволн, или системой динамического взвешивания (Loss-of-weight weighing system). Этот вариант особенно выгоден в сочетании с микродозированием.

Встроенная система взвешивания улучшает контроль стабильности заданной, постоянной во времени, скорости подачи, так как она позволяет предотвратить колебания концентрации агента. Предотвращение и нормализация флуктуаций концентрации действуют сходным образом, помогая поддерживать постоянную концентрацию в конечном жидком составе композиции.

Встроенное взвешивание терапевтического агента может включать измерение влажности агента. Фактически, присутствие воды в терапевтическом агенте (например,

влажностное содержание агента) может изменяться со временем. Это, в свою очередь, может изменить количество агента, подаваемого в смесительный блок в единицу времени и, в конечном счете, концентрацию терапевтического агента в композиции. Таким образом, встроенное взвешивание агента может включать в себя встроенное устройство получения микроволновых спектров агента до того, как последний смешивается с носителем, например, перед тем, как он подается в смесительный блок 1, например, когда агент находится в транспортирующем элементе 5, который гидравлически соединяет блок дозирования терапевтического агента 3 со смесительным блоком 1, и преобразуют полученные спектры в данные массы и содержания воды. Контрольные устройства, использующие микроволны, такие как микроволновая система взвешивания 9, имеются в продаже.

Таким образом, дозирование и подача терапевтического агента и жидкого носителя могут включать в себя определение микроволновых спектров, используемых для измерения массы и содержания влаги в дозированном терапевтическом агенте, вывод данных, представляющих измеренную массу и потерю содержания воды, обработку данных, генерирующих соответствующий сигнал и использование этого сигнала для динамического регулирования скорости дозирования и подачи терапевтического агента и/или жидкого носителя. Таким образом, можно восстановить желаемый качественный и/или количественный результат (например, целевую конечную концентрацию жидкой композиции), на основании которого были заданы скорости дозирования и подачи. Например, генерируемый сигнал может быть передан на исполнительные механизмы, оперативно соединенные с дозирующими устройствами терапевтического агента и жидкого носителя 3 и 4, для поддержания стабильного соотношения между терапевтическим средством и жидким носителем, подаваемыми в смесительный блок 1. Такой контроль с помощью «обратной связи» на основе данных встроенного взвешивания дополнительно снижает риски колебаний состава жидкой композиции в отношении ее безопасности и качества.

Встроенное взвешивание (система динамического взвешивания, Loss-of-weight weighing system) терапевтического агента может включать измерение потери веса соответствующего запаса/резервуара (например, специального дозирующего устройства (3)) во время дозирования терапевтического агента. Это особенно выгодно при непрерывном дозировании терапевтического агента. Устройства управления системой динамического взвешивания имеются в продаже.

Измерение потери веса может служить дополнением или альтернативой измерению влажности агента.

Таким образом, дозирование и подача терапевтического агента и жидкого носителя могут включать перемешивание терапевтического агента внутри дозирующего устройства (3), непрерывное дозирование терапевтического агента из дозирующего устройства (3), например непрерывную подачу вещества из дозирующего устройства (3) и замеры потери веса дозирующего устройства (3). Измерение потери веса может дополнительно включать

в себя вывод данных, представляющих замеры потери массы, обработку данных, приводящую таким образом к генерированию соответствующего сигнала и использование этого сигнала для динамической регулировки дозирования и подачи терапевтического агента, и/или жидкого носителя. Для терапевтического агента это может быть достигнуто путем регулирования перемешивания, например путем регулирования скорости перемешивания и/или скорости подачи из дозирующего устройства (3). Например, терапевтический агент может подаваться через выходное отверстие с изменяемым диаметром, расположенное, например, в нижней части дозирующего устройства (3), причем размер отверстия можно изменять во время процесса в зависимости от данных по потере веса.

Смешивание может быть статическим или динамическим смешением, предпочтительно, динамическим смешением. Устройства для выполнения статического или динамического смешивания известны. Особенно подходят те устройства, которые уже используются в области тонких химических технологий. Примерами устройств являются смесительное устройство, содержащее шнек (например, шнековый смеситель), смесительную трубу и смесительный сосуд. Например, смесительный блок 1 может быть шнековым смесителем. Смесительный блок 1 может содержать, по меньшей мере, входное(ые) отверстие(я) для загрузки, такие как, по меньшей мере, два входных отверстия для загрузки 10 и 11, через которые терапевтический агент и жидкий носитель поступают в блок 1, смесительную камеру, в которой терапевтический агент и жидкий носитель тщательно смешиваются, и выходное отверстие 12, через которое жидкая композиция выходит из блока 1. В некоторых вариантах осуществления смесительный блок 1 не содержит какого-либо эффектора смешивания. В этих вариантах осуществления смешивание желаемого агента и носителя может быть достигнуто, например, посредством турбулентного перемешивания, колебательного движения или статического перемешивания. В других вариантах осуществления, таких как шнековые смесители, смесительный блок 1 включает эффектор смешивания, например шнек, который способствует смешиванию терапевтического агента и носителя.

Подходящие шнековые смесители могут быть теми, которые обычно используются при переработке пищевых продуктов или полимеров. Винтовые смесители также используются в области фармацевтики для получения твердых композиций, например, для диспергирования твердого терапевтического агента с твердой полимерной матрицей или для гранулирования порошкообразных наполнителей. Например, шнековый смеситель, который может использоваться в контексте настоящего способа, представляет собой шнековый смеситель, коммерчески доступный для экструзии горячего расплава (HME). Шнековые смесители этого типа коммерчески доступны (для применений, отличных от предусмотренных в настоящем раскрытии) от разных производителей и обычно включают в себя цилиндр, содержащий по меньшей мере один вращающийся шнек (или например, два вдвоенных вращающихся винта), который транспортирует подаваемый материал далее вниз по системе. Например, подходящие шнековые смесители включают в себя

следующие отдельные части:

- секцию подачи/транспортировки (камеру смешения), которая содержит цилиндр и, по меньшей мере, один вращающийся шнек(-и), через который подается и смешивается подаваемый материал, причем вращающийся шнек(-и) сконструирован с возможностью вращения вдоль главной продольной оси цилиндра;
- вход для подачи, например, по меньшей мере, два входа для подачи, через которые материал (в данном случае терапевтический агент и жидкий носитель) входит в цилиндр, и
- выходное отверстие, через которое обрабатываемый материал (в данном случае жидкая композиция) выходит из шнекового смесителя.

Подающее входное отверстие обычно расположено на проксимальном конце цилиндра, тогда как выходное отверстие расположено на его дальнем/дистальном конце. Определение проксимального и дистального следует понимать со ссылкой на направление, в котором подаваемый материал перемещается внутри цилиндра с помощью вращающегося шнека/винта. В соответствии с этим условием проксимальный конец цилиндра находится ближе к точке, в которой материал подается в цилиндр, тогда как дистальный конец находится ближе к точке, в которой композиция покидает цилиндр. Шнековый/винтовой смеситель может включать специальные входы **10 и 11** для агента и носителя. В этом случае агент и носитель входят в контакт только внутри смесительного блока **1**, и соответствующие входные отверстия **10 и 11** гидравлически соединены с хранилищами терапевтического агента и носителя, например, с соответствующими дозирующими блоками **3 и 4** через транспортирующие элементы **5 и 6**. В качестве альтернативы, шнековый смеситель может включать в себя одно единственное входное отверстие. В этом случае смесительный блок дополнительно включает в себя резервуар предварительного смешивания, в котором агент и жидкость входят в контакт перед входом в цилиндр шнекового смесителя, гидравлически связанного транспортирующими элементами с отверстием для подачи.

Как только терапевтический агент и жидкий носитель подаются в цилиндр шнекового смесителя, их гомогенное перемешивание, а также эффективное смачивание и растворение агента в носителе происходит контролируемым (то есть воспроизводимым и повторяемым) образом, в то время как терапевтический агент и жидкий носитель транспортируется вниз по цилиндру посредством, по меньшей мере, одного вращающегося шнека/винта в направлении выходного отверстия.

Подходящие шнековые смесители коммерчески доступны, например, от Three-Tec GmbH и Thermo Fisher Scientific.

Длина и объем вращающегося шнека/винта предпочтительно выбираются таким образом, чтобы целевое время пребывания (RT) в смесительном блоке составляло, по меньшей мере, приблизительно 5 секунд, например, по меньшей мере, 10 секунд. Это среднее время пребывания считается достаточным для смачивания большинства комбинаций терапевтических агентов и жидких носителей, особенно если последний

содержит воду, при условии, что приняты вышеуказанные данные скорости. Например, это время пребывания можно получить, используя двойной шнек/винт диаметром 12 мм при 50-250 об/мин. Если для получения соответствующего смачивания требуется более длительное время пребывания, например, из-за свойств агента или носителя или использования достаточно высоких скоростей для агента, длину шнека/винта и объем можно постепенно увеличивать до достижения желаемого результата. Регулировка параметров процесса, таких как способ работы шнека/винта (например, обороты вращения шнека/винта), позволяет модулировать распределение RT.

В одном варианте осуществления раскрытый в настоящее время способ (процесс) включает в себя следующие этапы:

обеспечение подачи терапевтического агента и жидкого носителя, расходные материалы которых содержатся в специальных дозирующих блоках **3 и 4**,

дозированная загрузка терапевтического агента и жидкого носителя из соответствующих расходных материалов и подача их в шнековый смесительный блок **1**, например, с помощью транспортирующих элементов **5 и 6**, гидравлически связывающих соответствующие дозирующие блоки **3 и 4** и шнековый смесительный блок **1**, при этом указанные дозирование и подача выполняется в соответствии с заданной, постоянной во времени скоростью, причем скорость подачи агента и носителя независимо регулируются (например, посредством использования расходомера с оперативным управлением и/или устройства микродозирования, как раскрыто в настоящем документе), шнековый смеситель **1**, включающий в себя цилиндр и, по меньшей мере, один шнек, расположенный внутри цилиндра и вращающийся вдоль центральной оси последнего; по меньшей мере, входные отверстия **10 и 11** для подачи на проксимальном конце цилиндра и выходное отверстие **12** на дистальном, противоположном конце цилиндра,

приведение в действие шнека для смешивания агента и носителя, и, таким образом получение жидкой композиции, и в то же время перемещение агента и носителя вниз по цилиндру к выходному отверстию **12**, причем указанная композиция содержит некую концентрацию терапевтического агента,

выход жидкой композиции из выходного отверстия **12** цилиндра в блок хранения **2**, причем блок хранения **2** сконфигурирован таким образом, чтобы время пребывания жидкой композиции внутри блока было по меньшей мере достаточным для нормализации концентрации терапевтического агента,

выход жидкой композиции из блока хранения **2** (например, посредством использования расходомера с оперативным управлением, как раскрыто в настоящем документе) и ее обработка.

Как и для любого другого варианта осуществления настоящего раскрытия, можно комбинировать использование шнекового смесителя в качестве смесительного блока **1** с системой микродозирования **8** и/или встроенной системой взвешивания терапевтического агента **9**. Введение как микродозирования, так и встроенного взвешивания является предпочтительным.

Из смесительного блока **1** жидкая композиция выгружается внутрь блока хранения **2**. Например, выходное отверстие **12** шнекового/винтового смесителя гидравлически связано с входным отверстием **13** блока хранения **2**. Как правило, блок хранения **2** представляет собой резервуар. Согласно настоящему раскрытию блок хранения **2** сконструирован с возможностью получения такого времени пребывания жидкой композиции, которое, по меньшей мере, достаточно для нормализации концентрации терапевтического агента. Это практически выполняется путем настройки устройства таким образом, чтобы жидкая композиция удерживалась в устройстве в течение времени, подходящего для нормализации концентрации терапевтического агента.

При заданной предопределенной скорости дозирования и подачи концентрация жидкой композиции на выходе из смесительного блока может не соответствовать целевой композиции. Другими словами, когда композиция выходит из смесительного блока **1**, ее концентрация может колебаться вблизи заданного значения целевой концентрации. Это может быть связано с параметрами процесса и материалов, такими, как выбранная геометрия смесительного блока **1** (включая его механизм смешивания, а также наличие, структуру и рабочие параметры смесительного эффектора) или явлениями, влияющими на растворимость выбранного терапевтического агента в выбранном жидком носителе, такими, как влажность и температура этапов дозирования, подачи и смешивания.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что наличие блока хранения/удерживающего блока **2**, как раскрыто в настоящем документе, служит решением проблемы флуктуаций концентрации жидкой композиции на выходе из смесительного блока **1**. Введение удерживающего блока **2** влечет за собой образование объемного количества жидкой композиции, которое при правильной конфигурации удерживающего блока **2** позволяет нормализовать возможные отрицательные и положительные пики концентрации, образующиеся в смесительном блоке **1** или выше по потоку, например после неидеального смачивания или растворения терапевтического агента. Если бы жидкая композиция, выгружаемая из смесительного блока **1**, была немедленно процессирована, например, в виде однократных доз (например, в шприцы, картриджи, флаконы, ампулы или лиофилизирована), возможен риск того, что одна из этих доз будет содержать положительный или отрицательный пик концентрации. Этот риск уменьшается и потенциально нейтрализуется эффектом разбавления, обеспечиваемым использованием удерживающего блока **2**.

Соответственно, жидкая композиция удерживается внутри удерживающего блока **2**, чтобы обеспечить время пребывания в блоке, подходящее для нормализации ее концентрации. Удерживающий блок может быть спроектирован для этой цели путем регулировки его объема. Регулировка параметров процесса, таких как положение входного отверстия **13**, через которое жидкая композиция, выпускаемая из смесительного блока **1**, поступает в удерживающий блок, и положение выходного отверстия **14**, через которое композиция выводится из блока **2**, позволяет модулировать распределение RT.

Раскрытый в настоящем документе способ может включать дополнительные

необязательные этапы для оптимизации изготовления конечной жидкой фармацевтической композиции.

Например, способ может включать в себя этап выгрузки композиции из блока хранения **2** и контроля концентрации терапевтического агента в выгруженной жидкой фармацевтической композиции. Контроль может осуществляться с помощью обычных средств, таких как неразрушающие косвенные методы, например, UV и NIR, RAMAN. В случае UV, жидкую фармацевтическую композицию проверяют с использованием одной или нескольких подходящих длин волн, подходящих для количественного определения количества терапевтического агента или/и количества эксципиентов в композиции. Управляющие устройства **15**, использующие эти методы, являются коммерчески доступными. Контроль концентрации терапевтического агента может включать в себя количественную оценку концентрации агента в композиции, вывод данных, представляющих измеренную концентрацию, обработку данных для генерирования соответствующего сигнала, и использование этого сигнала для динамической регулировки скоростей дозирования и подачи терапевтического агента или жидкого носителя для поддержания стабильного во времени соотношения между терапевтическим агентом и жидким носителем, подаваемыми в смесительный блок **1**. Регулировка скорости подачи жидкого носителя может быть выполнена с помощью расходомера **16**, который управляет насосом **7**. Как и при встроенном взвешивании, эта функция обеспечивает дополнительный контроль ингредиентов композиции с помощью «обратной связи» для предотвращения и быстрой корректировки колебаний целевой концентрации терапевтического агента. Этап контроля также может включать временное отклонение в автономном (несетевом) режиме подачи жидкой фармацевтической композиции, выводимой из блока хранения **2**. Отклонение в автономном (несетевом) режиме может продолжаться в течение времени, необходимого для нормализации желаемой целевой концентрации. Отклонение может быть достигнуто, например, с помощью трехходового расходомера **17**, который управляет насосом **24**, расположенным выше по потоку к устройству **15** для контроля концентрации терапевтического агента и ниже по потоку по отношению к блоку хранения.

Способ также может включать в себя этап мониторинга pH жидкой фармацевтической композиции после ее выхода из смесительного блока **1**. Контроль может быть выполнен с помощью любого имеющегося в продаже устройства для мониторинга pH, такого как измеритель pH **18**. Мониторинг pH можно также включает корректировку pH композиции в случае, если она отличается от заданного целевого значения pH. В этом случае устройство контроля pH представляет собой устройство, включающую измеритель pH **18** или эквивалентное устройство и специальные резервуары **19** и **20**, содержащие запас основания и/или кислоты. Устройство для контроля pH может быть частью (то есть интегрированным) блока хранения **2**. Этап контроля pH может включать измерение pH жидкой композиции, вывод данных, представляющих измеренное значение pH, обработку данных, приводящую к генерированию соответствующего

сигнала и использование этого сигнала для динамической регулировки pH, если это необходимо, например, путем передачи сигнала на исполнительный механизм, оперативно соединенный с резервуарами **19 и 20**, выделенными для кислоты и/или основания. В ответ на сигнал резервуары **19 и 20** могут выпускать заранее определенное количество указанного запаса кислоты и/или основания и передавать это в жидкую композицию для восстановления желаемой целевой pH.

Процесс также может включать в себя этап регулировки осмолярности жидкого носителя, который подается из соответствующего резервуара **4** в смесительный блок **1** (то есть регулировка может выполняться перед этапом подачи носителя в смесительный блок **1**). Регулировка осмолярности может быть осуществлена путем добавления заданного количества осмотического агента, например, маннита или любого эквивалентного агента, к жидкому носителю перед его подачей в смесительный блок **1**. Запас осмотического агента может содержаться в выделенном резервуаре, гидравлически связанном с элементами, транспортирующими жидкий носитель из его резервуара в смесительный блок. Например, элементы, транспортирующие жидкий носитель к смесительному блоку, могут включать в себя второй резервуар, например резервуар, в котором временно хранится носитель и в который может быть добавлено заранее определенное количество осмотического агента. Как только осмотический агент эффективно смешан с носителем, последний высвобождается с заранее определенной, постоянной во времени скоростью, как определено выше, и подается в смесительный блок. Альтернативно, осмотический агент может быть добавлен в жидкий носитель непрерывным способом, например, выше по потоку, непрерывно.

Способ также может включать стадию фильтрации жидкой фармацевтической композиции после ее выхода из смесительного блока **1**, например, после выхода композиции из цилиндра шнекового смесителя (то есть фильтрация может быть проведена ниже по потоку от стадии выхода и, предпочтительно, также после стадии контроля pH). Фильтрация может быть проведена путем прокачки жидкой фармацевтической композиции через обычный фильтр **21**, имеющий желаемую степень фильтрации. Этап фильтрации может выполняться как последний этап перед заполнением жидких фармацевтических композиций в конечные контейнеры для коммерциализации (например, в бутылки, флаконы, картриджи, шприцы предварительного заполнения и т. Д.).

В дополнительном аспекте настоящее раскрытие раскрывает устройство для непрерывного изготовления жидкой фармацевтической композиции, например, для непрерывного производства, как раскрыто в настоящем документе, причем устройство содержит:

по меньшей мере два выделенных дозирующих блока **3 и 4**, таких как резервуары, содержащие запас терапевтического агента и жидкого носителя, где каждый, соответственно, дозирующий блок **3 и 4** включает в себя исполнительный механизм подачи, спроектированный для запуска дозирования жидкого носителя и агента с заранее

установленной, устойчивой во времени скоростью, причем скорость подачи агента и скорость жидкого носителя независимо регулируются,

смесительный блок **1**, расположенный ниже по потоку к дозирующим блокам **3 и 4**, гидравлически соединенный с дозирующими блоками **3 и 4**, причем смесительный блок **1** включает камеру смешивания, имеющую проксимальный и дистальный концы, входной канал (например, два входных отверстия **10 и 11**) на проксимальном конце камеры и выходное отверстие **12** на дистальном противоположном конце камеры, причем камера выполнена с возможностью загрузки терапевтического агента и жидкого носителя через указанное входное отверстие, при этом смесительный узел спроектирован с возможностью получения жидкой композиции, имеющей некую концентрацию терапевтического агента,

удерживающий блок/блок хранения **2**, расположенный ниже по потоку к смесительному блоку **1**, например, резервуар, гидравлически связанный с выходным отверстием **12** смесительного блока **1**, причем указанный удерживающий блок (блок хранения) имеет входное отверстие **13** и выходное отверстие **14**, при этом указанный блок **2** спроектирован таким образом, чтобы обеспечить такое время пребывания жидкой композиции, которое по меньшей мере достаточно для нормализации концентрации терапевтического агента и

транспортирующие элементы **5, 6 и 22**, предназначенные для гидравлического соединения дозирующих блоков **3 и 4** с входным отверстием смесительного блока **1** и выходным отверстием **12** смесительного блока **1** с входным отверстием **13** удерживающего блока **2**.

Дозирующий блок жидкого носителя **4** может быть резервуаром, например представлять собой емкость-бак. Дозирующий блок жидкого носителя **4** может включать в себя исполнительный механизм подачи, спроектированный с возможностью дозированной подачи жидкого носителя с заданной, постоянной во времени скоростью, как определено выше. Этот исполнительный механизм подачи может являться насосом и расходомером.

Дозирующий блок терапевтического агента **3** может быть резервуаром, например, колебательным бункером. Дозирующий блок **3** может включать в себя исполнительный механизм подачи, спроектированный с возможностью дозированной подачи терапевтического агента с заданной, постоянной во времени скоростью, как определено выше. Этот исполнительный механизм подачи может являться устройством микродозирования.

Конвейерные (транспортирующие) элементы **5 и 6** гидравлически соединяют дозирующие блоки **3 и 4** агента и жидкого носителя со смесительным блоком **1**. Конвейерные элементы **6** могут дополнительно содержать насос **7** или функционально эквивалентный компонент.

Транспортирующие элементы **5**, соединяющие дозирующий блок агента **3** и смесительный блок, могут включать в себя встроенное взвешивающее устройство **9**. Например, встроенное устройство взвешивания **9** может быть спроектировано с

возможностью получения микроволновых спектров терапевтического агента, пригодные для измерения его массы и содержания влаги; вывод данных в виде данных измеренной массы и содержания воды; обработку данных, по результатам которых генерируется соответствующий сигнал, и использование этого сигнала для динамической регулировки скорости, с которой исполнительные механизмы подачи терапевтического агента и/или жидкого носителя дозируют соответствующие материалы. Эта система «обратной связи» поддерживает фиксированное соотношение между количествами терапевтического агента и жидкого носителя, которые с течением времени эффективно подаются в смесительный блок **1**. Встроенное контрольное устройство **9** может представлять собой устройство определения массы с использованием микроволн, сконфигурированное таким образом, чтобы динамически (в потоке) следить за массой и содержанием влаги терапевтического агента и выводить данные, представляющие замеренные значения. Встроенное контрольное устройство **9** также может включать в себя процессор, который может быть оперативно соединен с дозирующими блоками **3** и **4** терапевтического агента и/или жидкого носителя. Например, процессор может быть сконфигурирован для приема данных от устройства взвешивания **9**, их обработки и вывода сигнала на исполнительные механизмы подачи, тем самым динамически регулируя параметры дозирования и подачи терапевтического агента и/или жидкого носителя.

Смесительный блок **1** спроектирован с возможностью получения жидкой композиции, имеющей концентрацию терапевтического агента. Может быть использован любой подходящий известный смесительный блок. В предпочтительном варианте осуществления смесительный блок **1** может представлять собой шнековый/винтовой смеситель, включающий вращающийся шнек, как описано выше. Использование шнекового смесителя в качестве смесительного устройства в контексте процесса непрерывного производства жидкой фармацевтической композиции было неизвестно ранее.

Со ссылкой на раскрытие шнекового смесителя, сделанной выше, цилиндр шнекового смесителя может включать в себя входной канал (например, отверстие), предназначенный для загрузки терапевтического агента, и отдельный входной канал (например, отверстие), предназначенный для загрузки жидкого носителя. Оба входа **10** и **11** могут быть расположены на дистальном конце цилиндра. В одном варианте осуществления входное отверстие загрузки **10**, предназначенное для загрузки терапевтического агента, расположено на цилиндре ниже по отношению к входному отверстию **11** для загрузки, предназначенному для носителя. Если не указано иное, следует понимать, что термины «ниже по потоку» и «выше по потоку» употребляются относительно направления, в котором материал (то есть терапевтический агент, носитель и соответствующая фармацевтическая композиция) течет в устройстве.

Удерживающий блок (блок хранения) **2** спроектирован с возможностью обеспечения такого времени пребывания жидкой композиции, которое, по меньшей мере, достаточно для нормализации концентрации терапевтического агента. Это делается путем

удержания (хранения) жидкой композиции в удерживающем блоке 2 в течение времени, подходящего для нормализации этой концентрации. Таким образом, наличие удерживающего блока 2 балансирует возможные колебания концентрации терапевтического агента на выходе из смесительного блока 1, которые оказывают негативное влияние на безопасность и эффективность конечного продукта. Возможные способы конфигурации блока хранения 2 для получения этого результата раскрыты выше. Например, геометрия блока 2, например, его объем или взаимное положение его входного отверстия 13 и выходного отверстия 14 можно регулировать для изменения среднего времени пребывания жидкой композиции и его распределения, соответственно, для достижения желаемого эффекта. Могут быть использованы более длительные, чем необходимо, времена пребывания композиции, но они менее предпочтительны. Как только цель нормализации достигнута, более длительное время пребывания (например, из-за слишком больших по размеру блоков хранения) не дает каких-либо заметных преимуществ при увеличении общего времени пребывания процесса (что влечет за собой увеличение длительности процесса по времени и более высокие затраты, которые обычно являются нежелательными факторами).

Различные элементы/устройства/блоки данного устройства гидравлически соединены, в зависимости от ситуации, посредством транспортирующих элементов (например, 5, 6 и 22), которые транспортируют материал (например, терапевтический агент, жидкий носитель и жидкую фармацевтическую композицию) из резервуаров 3 и 4 к смесительному блоку 1 и затем от этого блока 1 в удерживающий блок 2.

Могут присутствовать другие транспортирующие элементы 23, чтобы транспортировать жидкую фармацевтическую композицию от блока хранения 2 к другим блокам обработки, таким как блоки фильтрации, розлива или первичной упаковки или станция сублимационной сушки.

Устройство, раскрытое в настоящее время, может дополнительно включать в себя дополнительные устройства или устройства, которые могут быть расположены ниже или выше по потоку относительно смесительного блока 1 для выполнения этапов, оптимизирующих характеристики фармацевтической композиции, например, действовать сходным образом с блоком хранения 2 и встроенным устройством взвешивания 9 для предотвращения колебаний концентрации жидкой композиции.

Элементы 23, отводящие жидкую композицию от блока хранения 2, могут включать устройство 15 для контроля концентрации, предназначенное для контроля концентрации терапевтического агента в жидкой фармацевтической композиции. Например, данное устройство 15 включает в себя устройство, использующее UV, NIR или RAMAN спектроскопию. Техника характеристики жидкой композиции, например, с помощью UV-поглощения растворенным веществом (в данном случае терапевтическим агентом) или NIR или RAMAN-спектроскопия известны в области фармацевтики и коммерчески доступны. Устройство 15 для контроля концентрации может быть спроектировано с возможностью количественного определения терапевтического агента в

композиции, например, измерением абсорбции при конкретных длинах волн, получением выходных данных, представляющих собой замеренную API/эксципиент концентрацию, и обработкой этих данных, генерирующих соответствующий сигнал. Этот сигнал может быть передан через соответствующие элементы в исполнительные механизмы дозированной подачи дозирующих устройств **3 и 4** терапевтического агента и/или жидкого носителя для регулировки дозирования и скорости подачи, чтобы в конечном итоге нормализовать концентрацию агента в фармацевтической композиции. Имплементация управляющего устройства, такого, как раскрытое в настоящем документе, позволяет достигнуть контроля качества в реальном времени.

Транспортирующие элементы **6**, перемещающие жидкий носитель средство из его дозирующего блока **4** в смесительный блок **1**, также могут включать в себя устройства **16 и 7** управления подачей жидкого носителя, например, расходомер. Это устройство может быть оперативно подключено и активировано любым из сигналов, генерируемых встроенным взвешивающим устройством **9** и устройством **15**, управляющим концентрацией. Благодаря реализации динамической регулировки подачи жидкого носителя с помощью «обратной связи», настоящее устройство обеспечивает дополнительный механизм, позволяющий избежать колебания концентрации терапевтического агента или нормализовать ее.

Элементы **23**, которые отводят жидкую композицию от узла хранения **2**, могут дополнительно включать в себя насос **24** или функционально эквивалентный компонент. Элементы **23**, которые отводят жидкую композицию от блока хранения **2**, могут дополнительно включать второй расходомер **17** или функционально эквивалентное устройство. Этот второй расходомер **17** может быть оперативно соединен с устройством **15** регулирования концентрации и может временно быть переведен на автономный (не под контролем компьютера) режим подачи жидкой фармацевтической композиции, выпускаемой из блока хранения **2**, в случае серьезных, не скорректированных колебаний концентрации агента. Второй расходомер **17** может работать в течение времени, необходимого для восстановления предполагаемой концентрации API. Второй расходомер **17**, который управляет насосом **24**, может иметь форму трехходового клапана, когда необходимо подавать жидкую композицию в автономном режиме, как описано выше.

Например, блок хранения **2** может включать устройство для контроля pH жидкой фармацевтической композиции и, при необходимости, для ее исправления в случае ее расхождения с предварительно определенным целевым pH. Устройство может включать устройство для контроля pH, такое, как любой коммерчески доступный измеритель pH **18**, резервуар **20**, содержащий запасы основания, и/или резервуар **19**, содержащий запасы кислоты, причем резервуары **19 и 20** гидравлически соединены с устройством **18** для мониторинга pH и транспортирующими элементами **25**, соединяющими устройство с блоком хранения **2**. Из резервуаров **19 и 20** могут высвободиться заранее определенные количества основания и/или кислоты в соответствии с сигналом, генерируемым устройством **18**, измеряющим pH. Эти количества затем добавляются в жидкую

фармацевтическую композицию в блок хранения **2** посредством транспортирующего элемента **25** с помощью насосов **26** и **27**, чтобы восстановить заданное значение pH.

Устройство может дополнительно включать специальные приспособления для добавления дополнительных наполнителей для композиции, таких как наполнители для регулировки осмолярности жидкой фармацевтической композиции, как описано выше.

Ниже по потоку к блоку хранения **2** устройство может дополнительно включать в себя приспособление **21** для фильтрации жидкой фармацевтической композиции. Предпочтительно, приспособление, которое может включать в себя обычный фильтр для фармацевтических целей, фильтрующая способность которого может быть выбрана в зависимости от предполагаемого использования, расположено так, чтобы быть последним элементом ниже по потоку перед окончательной обработкой композиции, например, перед заполнением флаконов или шприцов, или лиофилизацией. Следовательно, фильтрующее устройство **21** может быть расположено ниже по потоку как к блоку хранения **2**, так и к устройству мониторинга концентрации **15**.

Устройство также может включать приспособление для сухого замораживания жидкой композиции и, следовательно, преобразования ее в твердую.

Устройство может также включать приспособление для сбора готовой композиции в полном объеме и/или разделения ее на единичные лекарственные формы (например, флаконы или шприцы или лиофилизированные дозы) для одно- или многодозовой упаковки.

В дополнительном аспекте настоящее раскрытие раскрывает использование аппарата, включающего в себя:

- микродозировующее устройство **8**,
- встроенное взвешивающее устройство **9**, расположенное ниже по потоку к микродозировочному устройству **8**, и
- блок хранения **2**, расположенный ниже по потоку к встроенному взвешивающему устройству **9**,

где, каждое устройство, как раскрыто в настоящем документе, спроектировано для поддержания постоянной концентрации терапевтического агента в течение непрерывного производства жидкой фармацевтической композиции, содержащую указанный агент и жидкий носитель.

Поддержание постоянной концентрации означает предотвращение и/или нормализацию колебаний (то есть ее положительных и/или отрицательных пиков) концентрации терапевтического агента в композиции.

Аппарат также может включать смесительный блок **1**, расположенный ниже по потоку к встроенному взвешивающему устройству **9** и выше по потоку к блоку хранения **2**. Этот смесительный блок **1** может представлять собой шнековый смеситель, как описано в настоящем документе.

Система может дополнительно включать в себя дозирующие блоки **3** и **4**, предназначенные для дозированной подачи терапевтического агента и жидкого носителя,

и устройство **15** для контроля концентрации, спроектированное с возможностью контроля концентрации терапевтического агента в фармацевтической композиции и функционально связанное с указанными дозирующими элементами **3 и 4**. В этом варианте осуществления, таким образом, реализуется система «обратной связи», которая служит, как и остальные устройства системы) тому, чтобы быстро определять флуктуации концентрации терапевтического агента в композиции и запускать соответствующую регулировку дозировки терапевтического агента и/или жидкого носителя.

В дополнительном аспекте настоящее раскрытие раскрывает аппарат, включающий в себя:

- микродозирующее устройство **8**,
- встроенное взвешивающее устройство **9**, расположенное ниже по потоку к микродозирующему устройству **8**, и
- блок хранения **2**, расположенный ниже по потоку к встроенному взвешивающему устройству **9**,

где, например, каждое устройство, как раскрыто в настоящем документе, спроектировано для поддержания постоянной концентрации терапевтического агента в течение непрерывного производства жидкой фармацевтической композиции, содержащей указанный агент и жидкий носитель.

Различные аспекты, раскрытые в настоящем документе, делают возможным непрерывное, предпочтительно автоматизированное, производство жидкой фармацевтической композиции, включающей терапевтический агент, в частности, биотехнологический активный ингредиент. Способ (процесс) и устройство можно легко масштабировать (увеличивать/уменьшать), просто регулируя время работы или скорость потока для соответствия широкому спектру различных производственных потребностей. Аспекты, раскрытые в настоящее время, могут быть быстро адаптированы для разработки, исследований и производства в промышленных масштабах. Это возможно, в частности, из-за короткого времени разработки проекта, возможности работать с небольшими количествами терапевтического агента, общей малой занимаемой площади, уменьшенного производства отходов и присутствия растворов для соблюдения жесткого контроля основных параметров композиции, таких как концентрация терапевтического агента в жидкой композиции. Автоматизация также может иметь место, чтобы сделать процесс и устройство соответствующим самым последним требованиям качества и безопасности производства фармацевтических препаратов.

Дополнительные варианты осуществления и преимущества раскрытых в настоящем документе аспектов станут очевидными для квалифицированного читателя из примеров, представленных ниже.

ПРИМЕРЫ

Аморфный пептид API добавляли в шнековый смеситель диаметром 12 мм и длиной 240 мм с использованием микродозирования частотой около 5 мг каждые 45 с. Жидкий носитель, содержащий воду для инъекций и наполнители в концентрации около

5%, добавляли со скоростью около 65 мл/мин. Шнек смесителя вращался со скоростью 200 об/мин, и раствор подавался в емкость с жидкостным объемом около 100 мл. Раствор перемешивали и pH постоянно доводили до 4,5 с использованием 10% раствора HCl или 10% раствора NaOH. Выходной насос был соединен с резервуаром, и выходной поток раствора был установлен равным примерно 65 мл/мин, для поддержания постоянного объема в резервуаре на уровне примерно 100 мл. Раствор прокачивали через комбинированный фильтр 0,45 мкм и 0,2 мкм и концентрацию API измеряли в режиме онлайн (встроенным устройством) UV-методом. Было обнаружено, что концентрация становится устойчивой через 12 минут, после чего концентрацию 0,1 мг/мл $\pm$ 5% поддерживали в течение примерно 1 ч 30 мин до окончания эксперимента.

Аморфный пептид API добавляли в шнековый смеситель диаметром 12 мм и длиной 240 мм с использованием микродозирования с частотой около 5 мг каждые 2,4 с. Жидкий носитель, содержащий воду для инъекций и наполнители в концентрации около 5%, добавляли со скоростью около 17 мл/мин. Шнек смесителя вращался со скоростью 200 об/мин, и раствор подавался в емкость с жидкостным объемом около 25 мл. Раствор перемешивали и pH постоянно доводили до 4,5 с использованием 10% раствора HCl или 10% раствора NaOH. Выходной насос был соединен с резервуаром, и выходной поток раствора был установлен равным примерно 17 мл/мин для поддержания постоянного объема в резервуаре на уровне примерно 27 мл. Раствор прокачивали через комбинированный фильтр 0,45 мкм и 0,2 мкм и концентрацию API измеряли в режиме онлайн (встроенным устройством) UV-методом. Было обнаружено, что концентрация достигает устойчивого состояния через 9 минут, после чего концентрацию 7,5 мг/мл $\pm$ 3% поддерживали в течение примерно 1 часа до окончания эксперимента.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ непрерывного производства жидкой фармацевтической композиции, включающий:

обеспечение запаса терапевтического средства и запаса жидкого носителя;

дозированную подачу терапевтического агента и жидкого носителя из соответствующих запасов и загрузку их в смесительный блок (1), причем указанные дозированная подача и загрузка выполняются в соответствии с заранее определенной, постоянной во времени скоростью, причем скорость агента и скорость жидкого носителя каждая независимо регулируется,

приведение в действие смесительного блока (1) с получением жидкой композиции, имеющей концентрацию терапевтического агента,

подача жидкой композиции из смесительного блока (1) в блок хранения (2), причем блок хранения (2) выполнен таким образом, что время пребывания жидкой композиции в блоке является по меньшей мере достаточным для нормализации концентрации терапевтического агента,

выгрузка жидкой композиции из блока хранения (2) и ее обработка.

2. Способ по п.1, в котором фармацевтическая композиция включает любое одно или более вещество из списка: пептид, белок и антитело.

3. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором жидкая композиция находится в форме раствора или суспензии.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором жидкая фармацевтическая композиция содержит более чем примерно 0,05 мг/мл терапевтического агента на единицу объема композиции.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором дозирование и подача агента и носителя осуществляются в виде устойчивого потока.

6. Способ по любому из пп.1-4, в котором дозированная подача и загрузка агента производятся в соответствии с частотой, в то время как дозированная подача и загрузка носителя осуществляются устойчивым потоком.

7. Способ по п.1, включающий следующие этапы:

обеспечение запаса терапевтического средства и жидкого носителя, причем запасы содержатся в специальных дозирующих устройствах (3,4),

дозированная подача терапевтического агента и жидкого носителя из соответствующих запасов и загрузка их в шнековый смеситель (1) посредством транспортирующих элементов (5,6), гидравлически соединяющих соответствующие дозирующие блоки (3,4) и шнековый смеситель (1), причем указанные дозированная подача и загрузка выполняются в соответствии с заданной, устойчивой во времени скоростью, причем скорость агента и скорость жидкого носителя каждая независимо регулируется, а шнековый смеситель (1) включает корпус (емкость) и, по меньшей мере, один шнек, расположенный внутри корпуса и вращающийся вдоль центральной оси последнего; по меньшей мере, отверстие загрузки (10, 11) на проксимальном конце

корпуса и выходное отверстие (12) на дистальном противоположном конце корпуса,

приведение в действие шнека для смешивания агента и носителя, получая, таким образом, жидкую композицию, и в то же время перемещая агент и носитель вниз по корпусу к выходному отверстию (12), причем указанная композиция имеет некую концентрацию терапевтического агента,

подача жидкой композиции из выходного отверстия корпуса (12) в блок хранения (2), причем блок хранения (2) сконструирован таким образом, чтобы время пребывания жидкой композиции внутри блока было по меньшей мере достаточным для нормализации концентрации терапевтического агента,

выгрузка жидкой композиции из блока хранения (2) и ее обработка.

8. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором дозированная подача терапевтического агента включает его микродозирование.

9. Способ по любому из предыдущих пунктов, в котором дозированная подача и загрузка терапевтического агента включает его динамическое взвешивание (встроенным устройством).

10. Способ по п.9, в котором динамическое взвешивание терапевтического агента (встроенным устройством) включает определение микроволновых спектров, подходящих для измерения массы и содержания влаги в дозированном терапевтическом агенте; вывод данных, представляющих измеренную массу и содержание влаги; обработку данных, и, таким образом, генерирование соответствующего сигнала; и использование этого сигнала для динамического регулирования скоростей дозированной подачи и загрузки либо терапевтического агента, и/или жидкого носителя.

11. Способ по п.9 или 10, в котором динамическое взвешивание терапевтического агента (встроенным устройством) включает измерение потери веса соответствующего запаса во время дозированной подачи терапевтического агента.

12. Способ по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающий этап выгрузки композиции из блока хранения (2) и контроля концентрации терапевтического агента в выгруженной жидкой фармацевтической композиции, где указанный контроль включает количественное определение агента в композиции, вывод данных, представляющих измеренную концентрацию, обработку данных, заключающуюся в генерировании соответствующего сигнала и использование этого сигнала для динамического регулирования скоростей дозированной подачи и выгрузки либо терапевтического агента, либо жидкого носителя для сохранения стабильного во времени соотношения между терапевтическим агентом и жидким носителем, подаваемыми в смесительный блок (1).

13. Способ по любому из предыдущих пунктов, представляющий собой автоматизированный процесс.

14. Устройство для непрерывного производства жидкой фармацевтической композиции, включающее:

по меньшей мере, два выделенных дозирующих блока (3,4), содержащих запас

терапевтического агента и жидкого носителя соответственно, причем каждый дозирующий блок (3,4) включает привод разблокировки, спроектированный для запуска дозированной подачи жидкого носителя и агента с заранее установленной, устойчивой во времени скоростью, причем скорость агента и скорость жидкого носителя каждая независимо регулируются,

расположенный ниже по потоку к дозирующим блокам (3,4), смесительный блок (1), гидравлически соединенный с дозирующими блоками (3,4), причем смесительный блок (1) содержит смесительную камеру, имеющую проксимальный и дистальный концы, входной канал на проксимальном конце камеры и выходное отверстие (12) на дистальном противоположном конце камеры, причем камера спроектирована с возможностью загрузки терапевтического агента и жидкого носителя через указанное входное отверстие, причем смесительный блок спроектирован с возможностью получения жидкой композиции, имеющей некую концентрацию терапевтического агента,

расположенный ниже по потоку к смесительному блоку (1), блок хранения (2), гидравлически соединенный с выходным отверстием (12) смесительного блока (1), причем указанный блок хранения имеет входное отверстие (13) и выходное отверстие (14), и указанный блок (2) спроектирован таким образом, чтобы обеспечить такое время пребывания жидкой композиции, которое, по меньшей мере, достаточно для нормализации концентрации терапевтического агента, и

транспортирующие элементы (5, 6, 22), предназначенные для гидравлического соединения дозирующих блоков (3, 4) с входным загрузочным отверстием смесительного блока (1) и выходным отверстием выгрузки (12) смесительного блока (1) с входным отверстием (13) блока хранения (2).

15. Устройство по п.14, в котором смесительное устройство представляет собой шнековый смеситель.

16. Устройство по п.14 или 15, в котором транспортирующие элементы (5), соединяющие дозирующий блок агента (3) и смесительный блок, включают встроенное устройство взвешивания (9).

17. Устройство по п.16, в котором встроенное устройство взвешивания (9) спроектировано с возможностью измерения микроволновых спектров терапевтического агента в режиме реального времени и пригодно для измерения его массы и влажности; вывода данных, представляющих измеренные значения массы и содержания влаги; обработки данных, и, таким образом генерированию соответствующего сигнала; и использования этого сигнала для динамической регулировки скорости, с которой исполнительные механизмы высвобождения терапевтического агента и/или жидкого носителя распределяют соответствующие материалы.

18. Устройство по п.16 или 17, в котором встроенное взвешивающее устройство (9) выполнено с возможностью измерения потери веса дозирующего устройства (3).

19. Устройство по любому из предыдущих пунктов, дополнительно включающее элементы (23), транспортирующие жидкую фармацевтическую композицию от блока

хранения (2) к другим блокам дальнейшей обработки, причем эти транспортирующие элементы (23) включают устройство для контроля концентрации (15) целью которого является контроль концентрации терапевтического агента в жидкой фармацевтической композиции.

20. Устройство по п.18, в котором устройство (15) для контроля концентрации включает устройство, использующее методы UV, NIR или RAMAN-спектроскопии, и спроектированное с возможностью количественного определения терапевтического агента в композиции.

21. Устройство по любому из предыдущих пунктов, в котором блок хранения (2) дополнительно включает устройство, спроектированное с возможностью контроля pH жидкой фармацевтической композиции и, необязательно, для ее коррекции в случае расхождения с заранее определенной целевой pH.

22. Использование системы, включающей:

- микродозатор (8),
- расположенное ниже по потоку от микродозатора (8), встроенное взвешивающее устройство (9) и

- расположенное ниже по потоку от встроенного взвешивающего устройства (9) блок хранения (2)

для поддержания постоянной концентрации терапевтического агента в течение непрерывного производства жидкой фармацевтической композиции, содержащей указанный агент и жидкий носитель.

23. Система, включающая:

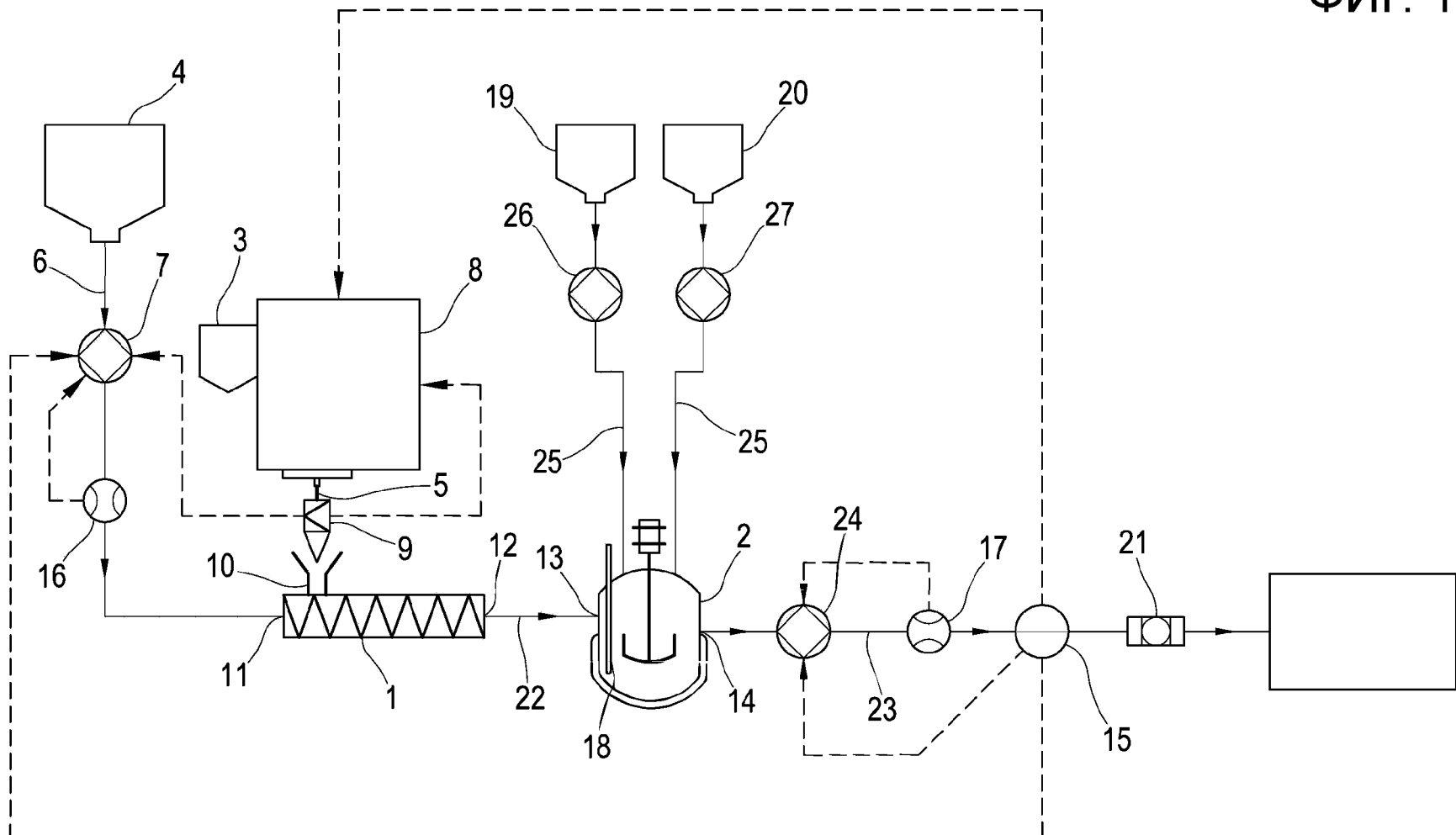
- микродозатор (8),
- расположенное ниже по потоку от микродозатора (8), встроенное взвешивающее устройство (9) и

- расположенное ниже по потоку от встроенного взвешивающего устройства (9) блок хранения (2),

причем система выполнена для поддержания постоянной концентрации терапевтического агента в течение непрерывного производства жидкой фармацевтической композиции, причем композиция содержит указанный агент и жидкий носитель.

По доверенности

ФИГ. 1



1/1

561964