



**CONCEPȚIA DE REALIZARE A UNEI PLATFORME
TEHNOLOGICE PENTRU ANTIDOTURI SPECIFICE DE
PROTECȚIE MEDICALĂ CBRN**

**THE CONCEPT OF A TECHNOLOGICAL PLATFORM FOR
SPECIFIC ANTIDOTES TO ENSURE CBRN MEDICAL
PROTECTION**

*Colonel (ret.) prof. univ. dr. Viorel ORDEANU**

*Colonel (ret.) farm. prof.univ. dr. Constantin MIRCIOIU ***

Rezumat: *Concepția de realizare a Platformei tehnologice pentru microproducție de antidoturi pentru protecție medicală CBRN este prezentată în sinteză, ca o abordare medicală inițială a unei probleme complexe de industrie farmaceutică, rezultată dintr-o necesitate practică de terapeutică pentru contramăsuri medicale și de întărire a capacității de cercetare științifică medico-militară în domeniul protecției CBRN.*

Toate armatele din UE și NATO dispun de facilități de producție farmaceutică, unele ne-au pus la dispoziție documentație despre produsele farmaceutice specific militare pe care le produc.

Este posibilă amenajarea sau construirea unei capacități specifice de producție pentru antidoturi, pe variante în funcție de complexitate. Costurile totale sunt foarte mari, dar obiectivul se poate amortiza în timp scurt (prin comercializare către forțele aliate), iar beneficiul social este foarte mare, având în vedere și riscurile războiului hibrid.

Cuvinte cheie: *protecție medicală; antidot; microproducție; platformă tehnologică; tehnică farmaceutică; producție de medicamente orfane.*

* Cercetător științific gr.1, în Centrul de Cercetări Științifice Medico-Militare, doctor în medicină, prof. univ. la Universitatea Titu Maiorescu, București.

** Membru al Academiei de Științe Medicale, doctor în farmacie, prof. univ. la Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.



Abstract: *The concept of building a technological platform for achieving a micro-production of antidotes for CBRN medical protection is synthetically presented in this article as an initial medical approach of a complex issue pertaining to the pharmaceutical industry. It results from a practical therapeutical necessity for taking medical counter-measures and strengthening the capacity of scientific medical-military research in CBRN protection.*

All EU and NATO armed forces have facilities of pharmaceutical production and some of them provided us with information and documents related to the pharmaceutical products specific to the military that they produce.

It is possible to build or adjust facilities for ensuring the specific capability of antidote production, within several variants, according to the level of complexity. Overall costs are very high, but the investments may be recovered in short time (by selling antidotes to the allied forces), and the social benefit is considerably high, also given the risks of hybrid warfare.

Keywords: *medical production; antidote; micro-production; technological platform; pharmaceutical technique; production of orphan drugs.*

Introducere

Necesitatea strategică de realizare a unei platforme tehnologice pentru microproducție de antidoturi specifice pentru protecție medicală CBRN a condus la concepții de realizare a unei platforme tehnologice pentru microproducție de antidoturi specifice, pe variante tehnice, constructive și de volum de produse, în funcție de necesități și posibilități.

1. Soluții existente în cadrul altor țări

În străinătate, toate armatele mari (UE și/sau NATO) dispun de asemenea facilități de producție farmaceutică. Direcția Medicală a Armatei franceze ne-a pus la dispoziție documentație despre produsele farmaceutice specific militare pe care le produce în laboratorul propriu, încadrat cu cca. 120 de specialiști.

Armata turcă are o fabrică proprie de medicamente, inclusiv pentru antidoturi CBRN. Armata SUA, în afara achizițiilor din industria farmaceutică a lansat o nouă concepție: *Pharmacy on demand*.¹ Progresele

¹ Lewin JJ., Choi EJ., Ling G., *Pharmacy on demand: New technology to enable miniaturized and mobile drug manufacturing*, American Journal of Health-System



recente din cadrul *Agenției pentru Proiecte de cercetare avansată în domeniul Apărării (DARPA)*² arată că este posibilă realizarea de platforme complete, miniaturizate și flexibile pentru fabricarea de produse farmaceutice. Progresele actuale legate de sinteza în flux continuu, chimie, inginerie biologică cuplate cu analiza online, automatizarea și îmbunătățirea măsurilor de control, pot constitui elemente care să îmbunătățească lanțul de aprovizionare farmaceutică și de producție a medicamentelor. Aceste noi tehnologii, împreună cu progresele științifice pot constitui premisele pentru autorizarea fabricării *la cerere* de medicamente pe câmpul de luptă și în alte medii austere, sporirea gradului de pregătire pentru amenințările CBRN, creșterea abilității autorităților medicale de a reacționa la dezastre naturale și alte evenimente catastrofale, minimizarea lipsei de medicamente, remedierea lacunelor pe piața medicamentelor orfane, susținerea efortului continuu spre medicina personalizată și îmbunătățirea accesului la medicația necesară în zonele defavorizate din întreaga lume. Platformele modulare în curs de dezvoltare prin programele Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA)³, pot îmbunătăți siguranța, eficiența și oportunitatea fabricării de medicamente.

2. Variante constructive de platforme tehnologice în microproducția/producția de antidoturi pentru protecție medicală CBRN

Concepția de realizare a Platformei tehnologice în micro-producția/producția de antidoturi pentru protecție medicală CBRN este prezentată în sinteză, ca o abordare medicală inițială a unei probleme complexe de *industrie farmaceutică*, rezultată dintr-o necesitate practică de terapeutică pentru contramăsuri medicale CBRN și de întărire a capacității de cercetare științifică medico-militară în domeniul protecției CBRN. Trebuie menționat că la nivelul Uniunii Europene, industria farmaceutică⁴,

Pharmacy, vol 73, no 2, pp 45-54, 2016, disponibil pe internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> › pubmed, accesat în 18 06 2019.

² <https://ec.europa.eu> › Comisia Europeană › România › Știri, accesat în 18 06 2019.

³ <https://ro.wikipedia.org> › wiki › Defense_Advanced_Research_Projects_A, accesat în 20 06 2019.

⁴ <https://www.ema.europa.eu> › documents › leaflet › european-regulatory-sy, accesat în 21.06.2019.



una dintre cele mai rentabile din lume, a fost scoasă din domeniul Sănătate și a fost inclusă în domeniul Industriei. Aceasta înseamnă că nu mai primează funcția socială (binele umanității) ci funcția economico-financiară (profitul investitorilor). Deci antidoturile, ca medicamente orfane, sunt greu de obținut în situații de forță majoră.

În funcție de necesități și posibilități se pot proiecta mai multe variante de facilități pentru microproducție/producție de antidoturi CBRN, dintre care se va putea alege soluția care va fi implementată. Aceste variante trebuie să prezinte flexibilitate, în funcție de situație, iar producția să se adapteze imediat la volumul estimat pentru situația dată. Oricare ar fi riscul CBRN, consecințele asupra populației vor duce, direct sau indirect, la epidemii și epizootii, care vor necesita și alte contramăsuri medicale, specifice și adecvate. Este suficient să amintim urmările cutremurului din Haiti⁵, care a dus la cea mai gravă epidemie de holeră din istoria recentă, precum și de războiul civil din Yemen⁶, care a provocat o epidemie de holeră și mai catastrofală, deoarece serviciile lor naționale de sănătate nu erau pregătite corespunzător, iar ajutorul internațional nu poate să acopere necesarul în orice situație.

În România, soluțiile posibile pentru fabricarea de antidoturi specifice CBRN și conexe, constau, în principiu din trei variante, în funcție de nivelul de ambiție al decidenților: nivel maximal (fabrică de medicamente sau secție specializată în producție de antidoturi), nivel mediu (laborator farmaceutic pentru microproducție de antidoturi) sau nivel minimal (laboratoare galenice pentru microproducție de antidoturi).

Din punct de vedere constructiv soluția ideală este o fabrică nouă de medicamente care să respecte normele Uniunii Europene de bună fabricație⁷. Costurile exorbitante pentru o facilitate a cărei producție sunt antidoturile, deci medicamente orfane, care nu pot să amortizeze investiția, împiedică luarea unei decizii politice de implementare. Având în vedere riscul major pentru sănătatea publică în situații de criză și implicațiile posibil catastrofale la nivel național și internațional, este necesar să se stabilească direcții de acțiune adecvate situației.

⁵ www.ziare.com › articole › morti+seism+cutremur+haiti, accesat în 21 06 2019.

⁶ www.ziare.com › articole › razboi+civil+yemen, accesat în 21 06 2019.

⁷ <https://www.anm.ro> › dir_2011_62_ro, accesat în 25 06 2019.



În principiu, noi credem că *Platforma tehnologică integrată pentru microproducție de antidoturi specifice pentru protecție medicală CBRN* va trebui să cuprindă:

- Laboratoare farmaceutice pentru microproducție de antidoturi, pe categorii;
- Laborator de control farmaceutic și asigurarea calității;
- Laborator de producție pentru sinteze chimice de substanțe farmaceutice;
- Laborator de microbiologie pentru analizele în *vitro* și testările de microbiologie farmaceutică, cerute de reglementările în vigoare, cum ar fi Farmacopeea Română X/1993 și European Pharmacopoea 10/2016;⁸
- Biobază pentru analize în *vivo* și testările pe animale de experiență, cerute de reglementările în vigoare, conform Ghidului de biosiguranță pentru laboratoare medicale, MS 2006;⁹
- Laboratoare de cercetare-dezvoltare pentru aplicarea cercetărilor proprii în farmacologie și/sau farmacie;
- facilități anexă și utilități.

În opinia noastră, Platforma tehnologică pentru microproducție de antidoturi pentru protecție medicală CBRN în funcție de necesități și de posibilități, poate fi realizată în trei variante: minimală, maximală sau medie. Aceasta facilitate de industrie farmaceutică trebuie să fie în subordinea unei structuri guvernamentale.

3. Varianta minimală: adaptarea unor spații existente

În cazul în care riscul și amenințarea devin iminente, iar în țară nu există încă o facilitate care să producă antidoturi CBRN, ar fi posibil, cu aprobare de eludare parțială a prevederilor legii medicamentului, să se prepare prin microproducție (loturi galenice¹⁰ zilnice) antidoturile necesare, pentru eventuala utilizare de urgență la personalul expus, contaminat sau bolnav ca urmare a efectului atacurilor CBRN. De altfel, spre finalul *Legii*

⁸ <https://www.edqm.eu/sites/default/files/17>, accesat în 25 06 2019.

⁹ www.acreditare.md/documente_de_referinta/3-DR-LM-03-ed-4-site, accesat în 26 06 2019.

¹⁰ www.achizitiipubliceonline.ro/180428-diverse-medicamente-produse-farm, accesat în 28 06 2019.



*medicamentului*¹¹ exista un paragraf care prevede această excepție pentru situații de criză, dar trebuie să fie respectate măcar regulile de bază pentru funcționarea unei farmacii cu laborator propriu (galenică), sub coordonarea Colegiului Farmaciștilor din România și cu avizul Inspecției Farmaceutice. În acest fel și costurile sunt minimale, iar producția se poate începe imediat în caz de criza specifică. Pentru protecția medicală împotriva agenților CBRN trebuie să se calculeze, pe baza unei decizii politico-militare, necesarul minim de antidoturi pentru efectivele MApN la pace, unitățile MAI și serviciile secrete implicate în răspuns și grupele de risc specific (personalități, serviciul medical etc.) pe care noi îl estimăm la peste 100 000 de doze individuale pentru fiecare sortiment.

4. Varianta medie: modernizarea unor spații existente, care a fost stabilită de specialiști din Direcția Medicală și o firmă specializată din Austria, încă din anul 2002, în contextul în care România urma să devină membră NATO și UE. Comisia a constatat că ar fi posibilă reabilitarea și adaptarea unor spații existente aflate în administrarea Direcției Medicale a MApN, la *Centrul de Cercetări Științifice Medico-Militare (CCSMM)*.

Astfel, un pavilion cu parter, fiind construcție de tip industrial, ar putea să fie sediul secției de seringi de autoinjectare cu linie automată din Austria (fabricare, umplere și stocare), iar în pavilionul de la etaj să funcționeze secția de soluții, pulberi și control farmaceutic. Dacă este nevoie de comunicație directă între cele două secții, specialiștii străini au propus construirea unui tunel aerian (construcție ușoară) care să lege direct cele 2 pavilioane disponibile. Pentru eventualitatea că se aprobă și unele modificări ale aspectului construcțiilor existente, fără a construi altele noi, s-a propus acoperirea pavilioanelor existente cu acoperiș ușor, în două ape, care ar proteja de intemperii și ar mari spațiul de depozitare pentru materiale ușoare (sticlărie de laborator, ambalaje etc.). Deoarece conform discuțiilor purtate cu specialiștii austrieci, numai instalația de fabricare a seringilor de autoinjectare depășea valoarea de 10 milioane de euro, estimându-se că întreaga lucrare *la cheie*, cu spații, dotare, consumabile, punere în funcțiune și instruirea personalului, s-ar ridica la cca 19 mil euro, iar suma a fost rotunjită, incluzând și rezerva financiară, la un total general de 20 milioane

¹¹ <https://www.anm.ro> › medicamente-de-uz-uman › legislație › legi, accesat în 28 06 2019.



de euro. Investiția părea foarte mare, dar s-a discutat că era recuperabilă prin dotarea armatei cu evitarea importurilor, asigurarea necesarului pentru protecția populației și posibilitatea ca excedentul de produse să fie exportat către armatele aliate, urmând ca România să fie furnizor de antidoturi (fabricate după normele Uniunii Europene¹²) pentru flancul estic al alianței, deci investiția putea să devină rentabilă pentru țară. Solicitarea a fost înaintată MAPN, a fost aprobată de Ministrul Apărării din acea perioadă, dar nu a fost finanțată de Direcția financiară.

Personalul necesar constă în total din minimum 23 de funcții specifice.

Ulterior a mai apărut o variantă care ar fi fost posibilă în colaborare cu fabrica de medicamente a armatei Turciei, mult mai ieftină, dar care nu corespundea normelor europene. Asta însemna că antidoturile nu puteu fi utilizate în România, care este membra UE și nici nu pot fi exportate în alte țări europene, deci aceasta varianta a fost abandonată.

Varianta medie ar putea să acopere necesarul de antidoturi specifice pentru contramăsuri medicale împotriva armelor/agenților CBRN pentru efectivele militare de la mobilizarea generală (MAPN, MAI, servicii secrete), inclusiv grupe de risc și populație vulnerabilă, totalizând peste 1 milion de doze din fiecare sortiment.

5. Varianta maximală: construirea de facilități specifice

Facilitățile pentru producție de antidoturi CBRN trebuie să respecte cerințele pentru producția de medicamente și de protecție CBRN (pentru a putea să lucreze în orice condiții operaționale). Condițiile de fabricație pentru medicamente sunt mai severe, conform Legii medicamentului și trebuie să fie în acord cu normele europene în vigoare, care sunt obligatorii. În aceste condiții, variantele vechi nu mai sunt suficiente, decât ca o *formulă de avarie în caz de forță majoră* și de aceea trebuie să se aprobe ridicarea unei construcții noi, a cărei proiectare, construcție și dotare să fie în conformitate cu cerințele minimale existente pentru industria farmaceutică. Conform legii medicamentului ar rezulta o fabrică de medicamente, care ar

¹² <https://ec.europa.eu...>Procesul legislativ > Adoptarea normelor UE>, accesat în 29.06.2019.



trebui să cuprindă: *spațiu adecvat, fluxuri unice, dotare, personal specializat și proceduri, în conformitate cu cerințele actuale în domeniu.*

Această facilitate poate fi singura în măsură să asigure protecția completă a trupelor și a populației civile din România, inclusiv a forțelor militare aflate pe teritoriul național și în plus, un eventual export în cadrul alianței NATO sau UE. În funcție de decizia politico-militară, această producție ar putea fi de peste 20 milioane de doze din fiecare sortiment. Dar istoria militară arată, din pacate, că uneori se preferă investiția în armament ofensiv în dauna celui defensiv, omițând importanța socială a protecției trupelor și a populației civile. Din punct de vedere contabil *este mai ieftin să lași soldatul să moară decât să îl tratezi*, dar în realitate nu este așa, deoarece *omul este cel mai prețios capital.*

Spațiul trebuie să se prezinte în principiu ca o miniatură de fabrică de medicamente sau cel puțin ca un laborator de producție farmaceutică, conform normelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) de bună practică de fabricație (GMP) și bună practică de laborator (GLP)¹³. Construcția trebuie să se bazeze pe conceptul *camere curate* în pavilion separat sau independent, rezistent la cutremur de min. 8 grade Richter, cu pereți, tavan și podea etanșe și lavabile, cu înălțime de cca 5 m (pentru tavan fals și podea supraînălțată pentru mascarea tubulaturii), uși și ferestre etanșabile, compartimentat în spații destinate principalelor activități. Rezultă un total de minim 500 mp în pavilion și o suprafață adecvată în exterior pentru amplasarea instalațiilor tehnice. Camerele curate trebuie să corespundă prevederilor din ghidurile de bună practică de laborator (GLP) și de bună practică de fabricație (GMP) care sunt actualizate de Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (ANMDM), în funcție de nivelul de biosiguranță al zonei: curat, aseptice, steril.

Împărțirea spațiului și căile de acces trebuie să permită crearea și respectarea unor *fluxuri unice* pentru: personal, echipamente, materiale și materii prime, pentru semifabricate și produse finite, deseuri solide și lichide, aer (cu cascadă de gradient de presiune negativă sau pozitivă, după caz). Acest aspect este esențial pentru protecția produsului și a operatorilor. Dacă aceștia trebuie să fie protejați de contaminarea naturală sau intenționată a mediului ambiant, incinta va avea presiune pozitivă față de exterior. Dar

¹³<https://www.anm.ro> › Raport_ANMDM_2012, accesat în 30 06 2019.



dacă se lucrează în incintă cu materiale periculoase (biologic, chimic, radioactiv etc.) trebuie să se mențină permanent o presiune negativă, pentru a nu exista scăpări care să contamineze exteriorul. Acesta este și unul din principiile de funcționare ale laboratoarelor înalt securizate (nivel maximal de protecție - P4, respectiv Biosafety laboratory level - BSL4)¹⁴. Pavilionul trebuie să dispună permanent de sisteme complexe de protecție și alarmă pentru perimetru, pentru construcție și pentru camerele de lucru.

Lucrările de construcție și dotarea pot fi efectuate numai de firme specializate și autorizate în domeniu, care au experiența necesară, deoarece noul obiectiv trebuie să obțină autorizație de fabricație pentru medicamente, inclusiv pentru injectabile.

Dotarea constă în principal în achiziționarea, de exemplu, a unei instalații de fabricare și umplere a seringilor de autoinjectare (cost estimat cca. 10 milioane de euro) și echipamente pentru condiționarea și umplerea flacoanelor cu pulberi, comprimate, solutii, unguente etc., a unui laborator de control farmaceutic, sector de ambalare și de instalații tehnice necesare, precum și a dotărilor farmaceutice curente: aparatură, obiecte de inventar, consumabile, echipament de protecție, materii prime, ambalaje, mobilier, birotică etc. (cost estimat cca. 10 milioane de euro) care se adaugă la costurile generale de construcție (estimate la 23 milioane de euro), costuri de autorizare, acreditare și formare profesională, deci o investiție totală de cca. 50 milioane de euro.

Personalul necesar trebuie să respecte normativele industriei farmaceutice în vigoare.

Procedurile trebuie să descrie fiecare operațiune, să fie conforme cu recomandările GLP și GMP, și să fie avizate de ANMDM.

6. Comentariu

Necesitatea și oportunitatea proiectării, construirii și funcționării acestui obiectiv specific de microproducție/producție farmaceutică se bazează pe realizarea anterioară a unui studiu de fezabilitate, dar studiul de fezabilitate trebuie făcut cu consultarea multidisciplinară a specialiștilor din instituții relevante, viitori operatori și/sau beneficiari ai acestei investiții.

Studiul de fezabilitate trebuie să țină cont și de:

¹⁴<https://www.fondation-merieux.org/what-we-do>, accesat în 30.06.2019.



- Necesitatea obiectivului: dotarea cu antidoturi este obligatorie în practică medicală și în special în medicina militară; asigurarea cu antidoturi este deficitară pe plan național, iar pe plan mondial sunt considerate medicamente orfane.

- Spectrul de amenințări în domeniu: contextul internațional politico-militar este volatil, iar terorismul internațional, inclusiv cu CBRN; considerăm ca problema cea mai importantă și urgentă este dotarea militarilor activi, de rezerva și a populației de risc cu seringi de autoinjectare, conform normelor NATO.

- Costuri de implementare: costurile totale sunt importante, dar obiectivul se poate amortiza în timp scurt, iar beneficiul social este foarte mare; varianta medie (propusă de specialiștii austrieci) este estimată la 20 mil euro; varianta optimă (fabrica de medicamente antidot, conform OMS GMP) depășește 50 mil. Euro, iar varianta minimală (adaptarea existentului în caz de forță majoră, cu eludarea normelor GLP) fără seringi de autoinjectare, sub 1 mil euro.

- Condiții și legislație de atestare/acreditare/funcționare: Legea medicamentului, GLP, GMP, ISO 9001 etc.

- Costuri de operare: în funcție de varianta și de necesarul de producție, în jur de 1 mil euro/an.

- Oportunitati prin înființare: medicina militară a avut și are capacitatea conceptuală de a realiza antidoturi pentru protecție medicală CBRN, unele au fost brevetate, dar nu are capacitatea de producție.

- Soluții posibile: amenajarea sau construirea unei capacități proprii a MApN de producție pentru antidoturi CBRN, pe variante în funcție de complexitate, cu proiectarea și construirea unui Laborator de producție farmaceutică la nivelul dorit de conducerea Consilului Suprem de Apărare a Țării.

- Soluții în cadrul altor armate NATO: varianta optimă conform Armatei franceze, iar pentru seringi de autoinjectare conform Armatei austriece.

În caz de *forță majoră*, ar fi posibilă organizarea virtuală în cadrul MApN a unei structuri de cercetare și producție de antidoturi specifice CBRN, preventive și curative, formată din instituții din subordinea Direcției Medicale, eventual în colaborare cu alte instituții militare și civile care dispun de capacități specifice, sub forma unei entități virtuale.



Concluzii

Concepția de realizare a microproducției/producției de antidoturi pentru protecție medicală CBRN este prezentată în sinteză, ca o abordare medicală inițială a unei probleme complexe de industrie farmaceutică, rezultată dintr-o necesitate practică de terapeutică pentru contramăsuri medicale CBRN și de întărire a capacității de cercetare științifică medico-militară în domeniul protecției CBRN.

Este posibilă amenajarea sau construirea unei/unor capacități specifice de producție pentru antidoturi, pe variante, în funcție de complexitate. Costurile totale sunt foarte mari, dar obiectivul se poate amortiza în timp scurt (prin comercializare către forțele aliate), iar beneficiul social este foarte mare, având în vedere și riscurile războiului hibrid din zona noastră geografică.

Scopul acestui articol este nu numai de a disemina o problemă actuală a medicinei militare, la nivelul factorilor de decizie și de execuție, ci și de a stimula găsirea unei formule optime pentru rezolvarea ei.



BIBLIOGRAFIE

LEWIN J., CHOI EJ., LING G., *Pharmacy on demand: New technology to enable miniaturized and mobile drug manufacturing*, American Journal of Health-System Pharmacy, vol 73, no 2, pp 45-54, 2016.

WHO Model List of Essential Medicines, Ediția 20, OMS 2017

WHO Model List of Essential Medicines, Ediția 21, OMS 2019

news.mit.edu › portable-pharmacy-on-demand-0

<https://ec.europa.eu> › Comisia Europeană › România › Știri

<https://ro.wikipedia.org> › wiki › Defense_Advanced_Research_Projects_A

<https://www.ema.europa.eu> › documents › leaflet › european-regulatory-sy

www.ziare.com › articole › morti+seism+cutremur+haiti

www.ziare.com › articole › razboi+civil+yemen

<https://www.anm.ro> › dir_2011_62_ro

<https://www.edqm.eu> › sites › default › files › 17



www.acreditare.md › docemente_de_referinta › 3-DR-LM-03-ed-4-site
www.achizitiipubliceonline.ro › 180428-diverse-medicamente-produse-farm
<https://www.anm.ro> › medicamente-de-uz-uman › legislatie › legi
<https://ec.europa.eu> › ... › Procesul legislativ › Adoptarea normelor UE
<https://www.anm.ro> › Raport_ANMDM_2012
<https://www.fondation-merieux.org> › what-we-do

