

Стр. 22

Тема номера:
мягкие лекарственные формы

Стр. 46

Тема номера:
лиофилизация

№ 5 (46)

ОКТАБРЬ

2014

www.promoboz.com

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review



Идеально интегрированный профессиональный опыт:
syriQ™

ООО «ШОТТ Фармацевтикал Пакеджинг»
606024, Россия, Нижегородская обл., г. Заволжье,
ул. Железнодорожная, 1, строение 45, литер П.
Тел.: +7 (831) 612-13-13,
факс: +7 (831) 612-13-26,
pharmaceutical_packaging@schott.com

www.schott.com/pharmaceutical_packaging

SCHOTT
glass made of ideas

Стр. 82



DIRECTLY from polymer to aseptic product by... SYFPAC®

pharmtech

25–28 ноября 2014 г., Москва, ВВЦ
 пав. 75, зал А, стенд А406

Наши BFS (Выдувание-Наполнение-Запаивание) машины являются очень гибкими и разнообразными, способными выполнять асептический розлив фармацевтических продуктов, включая цитотоксические препараты, живые вирусы и высоко активные субстанции во флаконы, бутылки от 0,25 мл и канистры до 13 литров из полипропилена, полиэтилена низкой или высокой плотности. Также недавно запатентованная машина SYFPAC® - SECUREJECT® предназначена для изготовления преднаполненных шприцев из пластиковых гранул.



BREVETTI ANGELA S.R.L

VIA DELL'INDUSTRIA, 99 (PO BOX 175)
 36071 ARZIGNANO (VI) ITALY
 Tel. + 39 0444 474200 - Fax: + 39 0444 474222



Technocom Engineering GmbH –
 представительство Brevetti Angela s.r.l
 в России и других странах СНГ

Московский офис:
 Тел./факс: +7 (495) 502-79-09.
 info@technocom.at,
 www.technocom.at



brevettiangela.com

INNOVA 710N

В 2013 году компания IMA инвестировала 37 миллионов евро в исследования и разработки (R&D) и зарегистрировала более 80 патентов и патентных заявок на промышленные образцы.

Технологическое новаторство имеет ключевое значение в достижении целей мирового масштаба, таких как снижение количества пищевых отходов и повышение доступности высокоэффективных лекарств.

*Числа важны.
Еще важнее понимать их язык.*

ИМА ЭСТ Киев
+38 (063) 442-56-48
bubalo@imakiev.com.ua

** Новаторство*

2014
pharmtech

November 25-28, 2014 | Moscow, Russia
Visit us at Pavilion 75/A - Stand # A210

IMA 
Sustain Ability

www.ima.it

6 Key Sections and Articles of # 5 (46) 2014

8 Новости

13 Новости компаний

16 Портрет компании

16 Комплексные решения «под ключ»

20 PHARMAMIXT

22 Тема номера: мягкие лекарственные формы

22 Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии. *Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая, И. А. Зинченко, А. Н. Ляпунов, Ю. М. Столпер*

34 Тубонаполнительные машины: сравнительная таблица

40 Тема номера: мягкие лекарственные формы – инновации

40 Эффективная и экономичная система наполнения туб серии FP по приемлемой цене

41 Тубонаполнительная машина Nordenmatic 902. Скорость. Долговечность. Гибкость

42 Линия наполнения туб TF 200 от итальянского производителя Vergami s.r.l.

43 Тубонаполнительные машины TU25 и TU60 производства компании Gustav Obermeyer

44 Автоматическая машина для наполнения алюминиевых, пластиковых и ламинированных туб OPTIMA 1000 (Италия)

46 Тема номера: лиофилизация

46 Аспекты лиофилизационной сушки водных растворов. *По материалам зарубежной прессы подготовил Валентин Могилюк*

54 Компактная однокамерная установка лиофилизационной сушки со встроенным блоком получения воды для инъекций для безразборной очистки (CIP) и с системой обеззараживания



Стр. 34



Стр. 46



Стр. 66



Стр. 70



Стр. 78



Стр. 88

56 Лيوфильные сушки EPSILON для решения различных фармацевтических задач – полный спектр оборудования от исследовательских образцов до изготовления партий промышленного объема

58 Оборудование

58 Контроль загрязнения воздуха на фармацевтическом производстве – соответствие требованиям ATEX в настоящем и будущем. *Ричард Джонс*

62 Обеззараживание парами пероксида водорода в изоляторной технологии. *Либор Панек*

66 Коатер-матрешка Flex500®. *Мэтт Пауэрс*

67 Цилиндрические барабаны для нанесения покрытия – инновация в коатерах. *Глен Иби*

70 Технология нанесения оболочек от компании Bohle

74 Комплексные решения мирового класса для процесса, производства и упаковки продукции фармацевтической индустрии. ACG Worldwide

76 Покрытие таблеток оболочкой – обеспечение эффективности и качества

78 Компания Bonfiglioli Engineering: решающее влияние на эффективность и безопасность процессов упаковки

80 Расширение возможностей горизонтальных упаковочных линий. Как защитить больных. *Крейг Коллетт*

82 Фармацевтическая упаковка

82 Разработка более безопасных и удобных стеклянных шприцев предварительного наполнения. *Анил-Кумар Бусими*

86 Изготовление BFS-контейнеров малого объема на оборудовании SYFPAC®

88 Выгодная модернизация для тех, кто привык считать деньги. *Юлия Саенко*

НАПОЛНЕНИЕ И ФАСОВКА ОБЩЕОБМЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ СМЕШЕНИЕ
НАНЕСЕНИЕ ПОКРЫТИЙ НА ТАБЛЕТКИ ГРАНУЛЯЦИЯ
ТАБЛЕТОЧНЫЕ ПРЕССЫ СУШКА
МЕСТНАЯ ВЫТЯЖКА И ЕЩЕ БОЛЬШЕ

ПРОБЛЕМЫ С ПЫЛЬЮ РЕШЕНЫ

Farr Gold Series®

Промышленные
пылеуловительные
камеры

Полная герметизация
Надежно и экономично



Система безопасной замены



Сканируйте QR
код, Поместите
телефон сюда

Расположите Ваш
телефон, как показано на
рисунке, чтобы заглянуть
в пылеуловительную
камеру Farr Gold Series.



ВЫГЛЯДИТ НАДЕЖНО
**ПОТОМУ ЧТО КАЧЕСТВЕННО
ИСПОЛНЕНА™**

+44 (0)1706 363 820

www.camfilapc.com/russia



camfil
AIR POLLUTION CONTROL

92 Шприцы Omri Nexa Syringe

94 Компания BD Medical –
Pharmaceutical Systems

96 Укупорочные системы и элементы

96 Многодозовые контейнеры
для назальных
и офтальмологических
лекарственных средств:
будущее без консервантов?
*Дегенхард Маркс
и Маттиас Биркхофф*

104 Инжиниринг

104 Сотрудничество компании
«Глатт Инженертехник ГмБХ»
с ОАО «Фармак»

106 Аналитический контроль: в фокусе – пипетки

106 Пипетки

110 Аналитический контроль: в фокусе – анализаторы размеров частиц

110 Анализаторы размеров частиц

113 Аналитический контроль

113 Определение высокотоксичных
органических соединений
с помощью новых моделей
газовых хромато-масс-
спектрометров
с тройным квадруполом
производства SHIMADZU.
А. Б. Сухомлинов



Стр. 96



Стр. 104



Стр. 113



Стр. 123

116 События

116 POWX 2014 BULK POWDER EXPO
RUSSIA – итоги успешной
премьеры выставки

117 «Панацея – 2014»

118 Концерн SCHOTT представил
последние новинки в рамках
«Дня покупателя» на заводе
в г. Заволжье

120 Фарма День 2014:
«ФармУпаковка – 21 век»

123 История

123 Меценаты киевской медицины.
Виталий Ковалинский

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК «Ингредиенты для фармации», стр. 1 – 40



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

Октябрь № 5 (46) 2014

Журнал

Свидетельство о регистрации
КВ № 17289-6059 ПР от 17.12.2010 г.

Учредитель

ООО «Агентство профессиональной
информации»

Главный редактор

Галина Зерова,
канд. биол. наук, МБА

Директор по маркетингу и рекламе

Оксана Боровик

Ответственный секретарь редакции

Дарья Шкурат

Дизайн и верстка

Надежда Коровянская

Заведующий редакционным отделом

Валентин Могилуц

Журнал отпечатан
типографией «София А»

Тираж: 6000 экз.

Адрес редакции:

Украина, 02660, г. Киев,
ул. Марины Расковой, 23, офис 930.
Тел.: +380 (44) 390-44-17,
факс: +380 (44) 390-32-80.
www.promoboz.com
office@promoboz.com

ПОДПИСКА ПО РОССИИ:

ООО «Пресс Импорт»
+7 (495) 560-49-01, +7 (499) 393-30-91
sales.pressimport@gmail.com

Объединенный каталог «Пресса России»
42314

Все материалы, отмеченные значком ©, являются рекламными. Рекламные материалы предоставляет рекламодатель, он же отвечает за содержание рекламы, за соблюдение авторских прав и прав третьих лиц, за соответствие содержания рекламы требованиям законодательства, а также за наличие ссылок на лицензии и указаний на сертификацию товаров и услуг в порядке, предусмотренном законодательством. Перепечатка материалов не допускается. Значком □ обозначено окончание статьи. Редакция может быть не согласна с мнением отдельных авторов.

Произведено и упаковано,
как обещано. Bosch.



Промышленное и упаковочное оборудование от Bosch, которое гарантирует обещанную производительность. День за днем. Год за годом. Системы в соответствии с GMP обеспечивают требуемое качество фармацевтической продукции. Простые процессы валидации, чистки и стерилизации при низких требованиях к обслуживанию увеличивают эффективность производства. Опытные сотрудники с обширным know how гарантируют профессиональный сервис по всему миру. Узнайте больше на www.boschpackaging.com



BOSCH

Разработано для жизни

Key Sections and Articles # 5 (46) 2014

WITH A FOCUS ON: Semi Solid Oral Dosage Forms

- 22** Semi Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Development and Technology Transfer.
By N.A. Lyapunov, E.P. Bezuglaya, I.A. Zinchenko, A.N. Lyapunov, Yu.M. Stolper
- 34** Tube Filling Machines: Comparative Table
- 40** Tube Filling Machines: Innovations Presented by IWK, Norden Machinery, Bergami, Gustav Obermeyer, AXOMATIC

WITH A FOCUS ON: Freeze Drying (Lyophilisation)

- 46** Issues in Freeze Drying Related to Aqueous Solutions
- 54** Compact, Single Chamber Freeze Drying Unit with Integrated WFI Production for CIP and Decontamination. Freeze Dried Bacteria: Assured Safety in All Phases
- 56** Freeze Drying Unit EPSILON for Multiple Pharmaceutical Tasks – Full Range of Equipment from Research Samples up to Industrial Scale

FEATURES

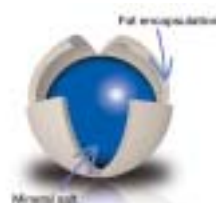
- 16** **Company Profile**
- 16** Integral Turnkey Solutions
- 20** PHARMAMIXT
- 58** **Equipment**
- 58** Air Pollution Control in Pharmaceutical Manufacturing – Current and Future ATEX Compliance.
By Richard Jones
- 62** Decontamination by Means of Hydrogen Peroxide Steam in Isolator Technology.
By Libor Panek
- 66** Coater Flex500®.
By Matt Powers
- 67** Cylindrical Drum for Tablet Coating – Innovation in Coaters.
By Glen Ebey
- 70** Bohle Coating Technology
- 76** Tablet Coating – Building Efficiency with Quality
- 78** Bonfiglioli Engineering: Crucial Influence on Effectiveness and Safety of the Packaging Process
- 80** New Opportunities with Horizontal Packaging Lines. How to Protect a Patient.
By Craig Collett
- 82** **Pharmaceutical Packaging**
- 82** Development of More Safe and Practical Glass Prefilled Syringes.
By Anil-Kumar Busimi

- 86** Production of Small Volume BFS-Containers Using SYFRAC Equipment®
- 88** Beneficial Modernisation for Those Who Got Used to Count Money.
By Julia Saenko
- 92** Ompi Nexa Syringe
- 94** BD Medical – Pharmaceutical Systems
- 96** **Closure Systems and Components**
- 96** Multi-Dose Container for Nasal and Ophthalmic Drugs: A Preservative Free Future?
By Degenhard Marx and Matthias Birkhoff
- 104** **Engineering**
- 104** Cooperation of Glatt Engineering GmbH with JSC Farmak
- 106** **Analytical Control: With a Focus on Pipettes**
- 110** **Analytical Control: With a Focus on Particle Size Analysers**
- 113** **Analytical Control**
- 113** Identification of High Toxic Organic Compounds Using New Models of SHIMADZU Gas Chromatography-Mass-Spectrometer with Triple Quadrupole.
By Aleksandr Sukhomlinov



REGULARS

- 8** **News**
- 116** **Events**
- 123** **History**



**SPECIAL
ISSUE:
PHARMA
INGREDIENTS**

Люди **любят** быстрый эффект

Таблетки, растворяющиеся во рту (ODT), позволяют людям легко принимать лекарства в случаях, когда вода недоступна или затруднено глотание. Наш эксперт д-р Филипп Хебестрайт и его команда помогут вам освоить любые сложности с ODT рецептурой, используя широкий спектр инновационных вспомогательных веществ концерна **BASF**. Создать таблетки, которые нравится принимать людям? Это возможно с **BASF**, мы создаем химию.

Д-р Филипп Хебестрайт,
эксперт по вспомога-
тельным веществам

Свяжитесь с нами по электронной почте

pharma-ingredients@basf.com или посетите сайт в
интернете www.pharma-ingredients.basf.com/odt

 **BASF**

The Chemical Company

Фарм Ингредиенты & Сервис. Воспользуйтесь новыми возможностями.
Синтез под Заказ | Вспомогательные Вещества | Активные Субстанции

Компания «Артериум» инвестировала в создание Центра исследований и разработок препаратов UAN 13 млн

Фармацевтическая корпорация «Артериум» инвестировала в создание Центра исследований и разработок препаратов UAN 13 млн. Новый Центр был введен в эксплуатацию в августе 2014 г. Деятельность Центра будет направлена на разработку и создание современных методик, а также на проведение исследований лекарственных средств. Будут работать аналитическая и

технологическая лаборатории. Кроме того, Центр будет осуществлять разработку новых препаратов. «Исследовательские центры корпорации выполняют такие важные задачи, как создание новых лекарственных средств, накопление доказательной базы для выхода на новые рынки, разработка современных генериков, улучшение препаратов, которые уже находятся на рынке,

для приведения их качества к современным требованиям», – сообщили в пресс-службе компании. За последние три года «Артериум» выпустил на рынок почти 30 препаратов, среди которых такие современные антибиотики, как Мепенам, Глителик, Линезолидин. Сейчас «Артериум» занимается разработкой 130 препаратов и осуществляет около 200 проектов с уче-

том форм и дозировок лекарственных средств. В 2013 г. расходы на исследования и разработку составили UAN 46 млн, что на 18 % больше, чем в 2012 г. ■

www.pharma.net.ua



«Р-Фарм» купил завод в Германии у компании Pfizer

30 сентября состоялось закрытие сделки между российской фармацевтической компанией «Р-Фарм» и крупнейшей биофармацевтической компанией мира Pfizer по приобретению завода в г. Иллертиссен (Бавария, ФРГ). Договор был подписан 7 февраля этого года

Завод был основан в 1849 г. компанией Heinrich Mack в Иллертиссене и приобретен Pfizer в рамках покупки компании Heinrich Mack в 1971 г. На сегодняшний день благодаря модернизации производства предприятие является одним из самых современных среди фармацевтических заводов по выпуску твердых лекарственных форм в мире. В 2008 г. он

был удостоен престижной награды «Производитель года» от Международной ассоциации фармацевтического инжиниринга. Сотрудники завода перешли из Pfizer в «Р-Фарм» на условиях действующих трудовых контрактов. «Р-Фарм» гарантировал сохранение рабочих мест и условий занятости в течение трех лет после сделки. На сегодня на предприятии работа-

ют около 400 человек. Завод в Иллертиссене будет продолжать контрактное производство препаратов компании Pfizer до конца 2018 г. Одновременно с этим – по мере завершения процессов технологического трансфера и регистрации препаратов – начнется производство лекарственных средств «Р-Фарм». «Р-Фарм» работает на всей территории Российской Федерации, в странах бывшего СССР, в США, Японии и Турции. Приобретение предприятия в Германии является этапом реализации нашей стратегии по построению международ-

ной фармацевтической компании», – прокомментировал сделку Председатель совета директоров группы «Р-Фарм» **Алексей Репик**. – *Новый актив позволит «Р-Фарм» быстрее выйти на рынки стран Европы с собственными инновационными разработками и лицензионными продуктами*. ■

Пресс-служба компании «Р-Фарм», www.gmpnews.ru



Новый стандарт эффективности работы лабораторий – система ВЭЖХ сверхвысокого давления Agilent 1290 Infinity II от компании Agilent Technologies

Компания Agilent Technologies Inc. 23 сентября 2014 г. представила на рынке аналитического оборудования передовую систему ВЭЖХ сверхвысокого давления Agilent 1290 Infinity II. Система позволит операторам, исследователям и руководителям лабораторий перейти на новый уровень эффективности работы благодаря легкости в использовании высококачественного аналитического оборудования и возможности интеграции в лабораторий любого типа.

«Мы работали в тесном сотрудничестве с большим количеством клиентов, чтобы выявить самые сложные и труднорешаемые задачи, связанные с жидкостной хроматографией. Теперь мы рады поделиться новым решением в области жидкостной хроматографии сверхвысокого давления с теми, кто желает добиться максимальной эффективности», – сказал Стефан Шью, вице-президент, генеральный директор отдела жидкостной хроматографии

компании Agilent Technologies. Система нового поколения Agilent 1290 Infinity II LC является надежной и высокоточной системой ВЭЖХ сверхвысокого давления. Ее уникальные возможности гарантируют высокое качество полученных результатов, позволяя усовершенствовать процесс проведения исследований для достижения максимальной эффективности и снизить экономические затраты лабораторий. Программное обеспечение OpenLAB

Chromatography Data System обеспечивает сбор и управление данными, а также позволяет получать детальные отчеты о проведенных исследованиях. С подробным описанием системы Agilent 1290 Infinity II можно ознакомиться на сайте www.EfficientUHPLC.agilent.com. ■

Пресс-служба компании Agilent



Контролируемое высвобождение с использованием специальных марок Venecel™ HPMC

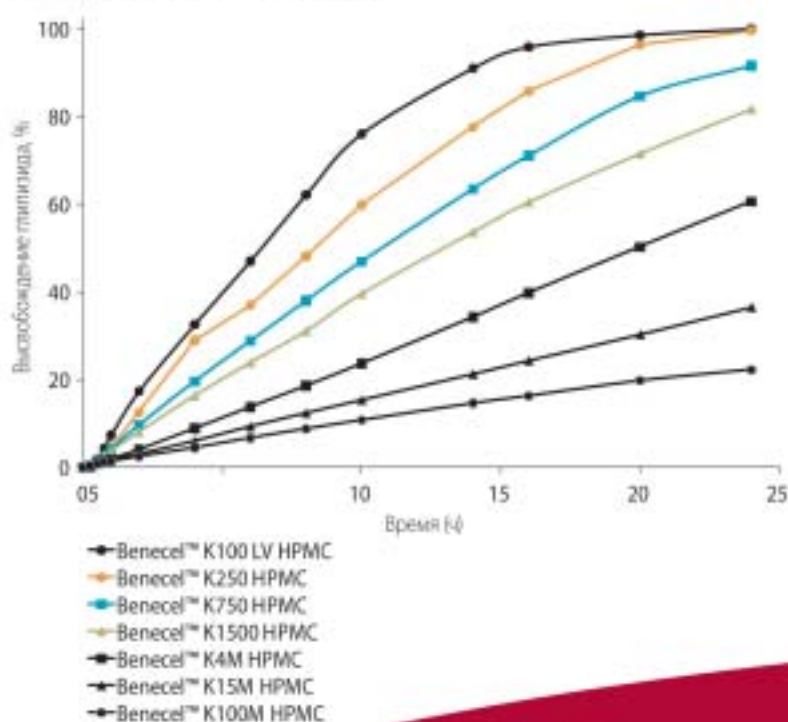


Достижение требуемого профиля высвобождения лекарственного средства исторически было основано на использовании метода проб и ошибок, предполагающего применение смесей отдельных полимеров с различной молекулярной массой. При смешивании полимеров с целью получения промежуточной молекулярной массы (MW) и требуемых характеристик высвобождения возникали проблемы, связанные с возможным повышением изменчивости профиля высвобождения, его низкой предсказуемостью и недостаточной воспроизводимостью. Изменчивость растворения в смесях усиливается вследствие непостоянства гидродинамических условий в желудочно-кишечном тракте и композиционных факторов желудочного сока (таких, как жир, соли желчных кислот и ионная сила раствора).

Необходимость в смешивании в некоторых случаях может быть исключена путем использования специальных марок гипромеллозы Venecel с промежуточными значениями MW (ГПМЦ), предназначенной для матричных таблеток. ГПМЦ представляет собой универсальный полимер, нашедший широкое распространение при производстве лекарственных форм с контролируемым высвобождением. В целом, марки с высокими значениями молекулярных весов предпочтительно использовать для хорошо растворимых активных фармацевтических субстанций, в которых высвобождение лекарственного средства регулируется, главным образом, диффузией через набухший слой геля. Марки с низкими значениями молекулярного веса предпочтительно использовать для малорастворимых активных фармацевтических субстанций, в которых для эффективного высвобождения лекарственного средства требуется эрозия матрицы. Марки гипромеллозы Venecel промежуточными значениями молекулярного веса (ГПМЦ) обеспечивают надежность результатов и позволяют устранить (или уменьшить) различие в результатах от партии к партии, возникающей при смешивании двух или более марок ГПМЦ с целью получения требуемого профиля высвобождения. Кроме того, специальные марки Venecel HPMC оптимизированы для использования в гидрофильных матричных таблетках, представляют собой мелкие порошки с узким диапазоном размера частиц.

Марки Venecel K250 PH PRM, K750 PH PRM и K1500 PH PRM HPMC были разработаны с целью исключения необходимости смешивания (как показано на приведенном рисунке). Они позволяют решить проблему различия результатов растворения от серии к серии. Данные заказные марки Venecel HPMC имеют промежуточные значения вязкости и характеризуются узким, одномодальным диапазоном распределения молекулярного веса. Смеси с бимодальным распределением имеют более высокую разность результатов и в ряде случаев не обеспечивают контролируемое высвобождение, достигаемое при использовании марок ГПМЦ с одномодальным распределением молекулярного веса.

Профили высвобождения глипизида, получаемые при использовании различных марок Venecel HPMC



Ashland Specialty Ingredients

Украина

Тел.: +380 (67) 278-80-78

Наиль Ферцер

nfertser@ashland.com

Российская Федерация

Тел.: +7 (495) 935-72-40.

Анна Калаева

Akalaeva@ashland.com

Dr. Edmont Stoyanov

Technical Director Pharmaceuticals

Phone: +49 (0) 211 749 1205

Mobile: +49 (0) 173 2743 416

E-Mail: estoyanov@ashland.com

www.ashland.com

ASHLAND

With good chemistry great things happen.™

SCHOTT представил syriQ™ InJentle – новые шприцы для биотехнологических препаратов

- Рост распространения чувствительных лекарственных препаратов создает потребность в шприцах с новыми возможностями
- SyriQ™ InJentle – первый шприц с укрепленной иглой, в котором используется термообработанный силикон

На выставке Pharmapack North America, прошедшей в Нью-Йорке 10 – 12 июня 2014 г., концерн SCHOTT представил предварительно заполняемые шприцы syriQ™ InJentle. Высококачественные стеклянные шприцы предварительного наполнения являются превосходной системой доставки для все более сложных медикаментов, разрабатываемых фармацевтическими компаниями, особенно для чувствительных биотехнологических препаратов. Благодаря уникальной конструкции шприцы syriQ™ InJentle

отлично подходят для безопасного хранения и легкого введения препаратов, стабильно обеспечивая безопасность и здоровье пациентов. «В шприцах предварительного наполнения препарат контактирует с большим количеством материалов, чем в других типах фармацевтической первичной упаковки, – пояснил Анил-Кумар Бусими (Anil-Kumar Busimi), представитель топ-менеджмента подразделения по производству шприцев компании SCHOTT. – Происходит контакт со стеклом, иглой, клеем иглы, ее защитным колпачком, поршнем, а также силиконовым маслом, которое используется внутри цилиндра шприца в качестве смазки. Соприкосновение с большим количеством материалов повышает вероятность взаимодействия между лекарственным средством и компонентами шприца, в то время как для чувствительных биотехнологических препаратов риск еще выше. В шприцах syriQ™ InJentle препарат контактирует только со стеклом и резиной, как и при хранении во флаконах. Благодаря усовершенствованной конструкции syriQ™ InJentle компания SCHOTT снизила данный риск, что позволит фармацевтическим компаниям улучшить качество своих препаратов и повысить безопасность пациентов».

Шприцы syriQ™ InJentle обеспечивают стабильность препаратов

Биотехнологические вещества более склонны к взаимодействию с упаковкой ввиду

сложного состава и входящих в него чувствительных компонентов. Использование syriQ™ InJentle снижает этот риск за счет сокращения количества материалов и компонентов, с которыми препарат контактирует во время хранения. Например, следы вольфрама, которые обычно находят в стеклянных шприцах после процесса формовки, способны вступать в реакцию с некоторыми биотехнологическими веществами. Специальная форма стеклянной части новых шприцев SCHOTT исключает использование вольфрамовой иглы в процессе формовки стекла, поэтому вольфрам в шприцах syriQ™ InJentle отсутствует. Клеи, используемые для прикрепления иглы, также подвержены вымыванию, однако благодаря конструкции шприцев syriQ™ InJentle препарат не вступает в контакт с иглой и клеем при хранении и остается стабильным. Силиконовое масло, используемое внутри цилиндра шприца для обеспечения плавного выполнения инъекции, способно вступать в непредвиденные реакции с некоторыми биологическими препаратами, что приводит к скоплению белков и повышению содержания невидимых частиц. Чтобы решить эту проблему, компания SCHOTT использовала в цилиндре шприца syriQ™ InJentle термообработанный силикон, что существенно снизило вероятность взаимодействия препарата с силиконом и не повлияло при этом на функциональность. Дополнительным средством обеспечения целостности

упаковки и препарата служит пробка с контролем вскрытия, по состоянию которой можно определить, был ли шприц уже использован. При этом пробка легко открывается даже после длительного периода хранения.

Тонкие и острые иглы для более комфортного введения

Кроме того, благодаря конструкции шприца заточка наконечника иглы не повреждается, т.к. игла не контактирует с резиной защитного колпачка. В сочетании с высокотехнологической силиконизацией это позволяет создавать иглы с низким усилием введения. Иными словами, шприцы syriQ™ InJentle могут поставляться с тонкими иглами – до 32-го калибра, благодаря чему инъекции не так болезненны для пациентов. Шприцы SCHOTT syriQ™ InJentle готовы к заполнению и упакованы в стандартные гнезда и контейнеры, которые можно использовать в уже существующих линиях розлива. На рынке стеклянных шприцев SCHOTT предлагает продукцию объемом от 0,5 до 3 мл, подходящую для введения разнообразных препаратов, например для гепарина, вакцин, биотехнологических препаратов, а также прочих областей применения.

Пресс-служба компании SCHOTT

Более подробно читайте в статье на стр. 82. ▣





Компания **Sartorius Stedim Biotech** – лидер в области разработки и производства одноразовых технологических решений для биофармацевтических производств. В 2014 г. компания представила новую линейку одноразовых мешков из инновационной пленки Flexsafe. Новая серия продуктов призвана решить основные проблемы, стоящие перед биофармацевтическими компаниями, применяющими в своем производстве одноразовые технологии. Новая пленка Flexsafe – это новый стандарт качества одноразовых решений для биофармацевтического производства.

Проблема:

Нестабильный рост клеток. Причина проблемы – неоптимальный химический состав материала пленок, из которых изготавливаются одноразовые мешки для биофармацевтического производства.

Решение Flexsafe:

Оптимизированный комплекс антиоксидантов

✓ Отличные показатели роста клеток даже в случае наиболее чувствительных клеточных линий

Полный контроль технологической цепочки производства от полимерной композиции до готового мешка

✓ Стабильный рост клеток, точно охарактеризованный профиль экстрагируемых веществ

Механическая защита от слипания и слеживания

✓ Защита от слеживания и слипания при нулевом уровне дополнительных химических компонентов

Проблема:

Необходимость обеспечения физической прочности для гарантии безопасности работы с продуктом при его производстве, хранении и транспортировке.

Решение Flexsafe:

Толщина пленки 400 мкм

✓ Высокая прочность на растяжение, большая энергия разрыва. Высокая устойчивость к проколам

Повышенная эластичность

✓ Высокое сопротивление усталости материала. Улучшенная эргономика в процессе работы

Повышенная прочность швов

✓ Улучшенная надежность контейнера в целом

Проблема:

Необходимость гарантировать стабильность поставок одноразовых расходных компонентов при сохранении фиксированного качества.

Решение Flexsafe:

10-летний контракт на поставки и 2-летний запас материалов

✓ Гарантии поставок пленки, 2-летний запас материала в случае нарушения контракта с поставщиком исходного сырья

Распределенное производство с дублирующими центрами и резервными производственными мощностями, расположенными в разных частях

✓ Гарантия поставок в случае возникновения обстоятельств непреодолимой силы

16-я Международная выставка
Технологии фармацевтической
индустрии



pharmtech

16th International Exhibition of
Technologies for the
Pharmaceutical Industry

25 – 28.11.2014

Россия, Москва, ВДНХ (BBЦ)
VDNH (VVC), Moscow, Russia



Получите электронный билет
Get e-ticket

pharmtech-expo.ru

*В рамках выставки /
Within the Exhibition*

9-й Международный форум
Фармтехпром
9th International Forum
Pharmtechprom

26 – 27.11.2014

*Одновременно с выставкой /
Co-located with the exhibition*

Организатор:



Генеральный партнер /
General Sponsor

РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Официальный партнер /
Official Sponsor

LUXUN
INTERNATIONAL

Генеральный
информационный партнер/
General Information Partner:

Фармацевтический
ИНВЕСТИЦИОННИК

При поддержке/
Supported by:



МИНПРОМТОРГ
РОССИИ



Партнер форума /
Forum Partner:



pharm
ingredients+

Клапаны высокого качества для фармацевтической отрасли от компании CO.RA S.r.l



www.coraitaly.net

Высокоточные поворотные, одинарные, двойные клапаны для сыпучих материалов, порошков, гранул, а также таблеток – все эти виды клапанов разрабатывает и производит компания CO.RA (Италия).

Дозирование под вакуумом или давлением также входит в спектр задач, решения для которых предлагает компания CO.RA. Кроме того, CO.RA предлагает специальные скользящие шибберные задвижки, зажимы, крышки, а также системы транспортировки, обработки и смешивания сыпучих материалов в контейнерах и бочках. **■**



www.butlerpartner.com

Компания FUCHS расширяет спектр решений в сфере смешивания и измельчения



Компания FUCHS предлагает своим клиентам системы для смешивания сухих продуктов – блендер

MIXOMAT для решения лабораторных и промышленных задач, а также системы для просеивания и измельчения продуктов. Усовершенствованный SIFTOMAT поможет в решении задач просеивания,

классификации продукта на фракции, контроля размера частиц продукта на входе и выходе процесса, а GRANOMAT решит задачи измельчения. **■**

Больше информации на сайте: www.fuchsa.com

Немецкая компания Bolz, которая предлагает большой выбор контейнеров из нержавеющей стали, выходит на рынок Украины и СНГ



Bolz выпускает контейнеры высокого качества, произведенные с учетом всех правил и норм GMP, для применения в фармацевтической и косметической

промышленности. Контейнеры можно использовать для любых видов порошков, гранул, жидких материалов. Они также могут быть изготовлены в соответствии с требованиями заказчика. **■**



Kinematica AG ждет Вас на PharmTech 2014



Компания Kinematica AG (Швейцария) рада встретиться со своими

заказчиками на ежегодной выставке PharmTech в Москве (Россия). Мы предлагаем решения для Ваших задач в области гомогенизации и диспергирования,

эмульгирования и суспендирования, внесения порошка и вспенивания, влажного и сухого помолы. **■**

www.kinematica.com.ua

Bütler & Partner /Bü.
Process Equipment and Systems

The best of Europe for you!

- Помол, дробление, диспергирование, микронизация
- Просеивание, распределение по размеру частиц, фильтрация
- Смешивание и гомогенизация
- Дозированная подача и конвейерная транспортировка
- Разделение продукта, центрифугирование
- Струйные сушилки, распылительные сушилки, сушилки кипящим слоем
- Линии розлива и укупорки
- Водоочистка и водоподготовка, вода для инъекций и чистый пар
- Шейкеры и шейкеры-инкубаторы

Ведущие бренды вместе с:

ООО «Бютлер & Партнер»
Украина, 03680, г. Киев, пр-кт Акад. Палладина, 44, оф. 105.
Тел.: +380 (44) 422-61-27, +380 (67) 230-89-76.

Представительство в России
Россия, 105215, г. Москва, 11-я Парковая ул., 54/2, оф. 66,
Тел.: +7 (967) 130-47-48

www.butlerpartner.com

Посетите нас на выставке





Михаил Пасечник
Глава
Государственной
службы Украины
по лекарственным
средствам



Анатолий Максюта
Первый заместитель
министра
Министерство
экономического
развития и торговли
Украины*



Елена Нагорная
Генеральный директор
Государственный
экспертный центр
Министерство
здравоохранения
Украины



Филия Жебровская
Генеральный директор
Фармак



Жан-Поль Шоер
Генеральный
директор
Санофи-Авентис
Украина



Ирина Панарина
Директор
AstraZeneca Украина
и СНГ



**Ариф Серкан
Ягджиоглу**
Генеральный
директор
GlaxoSmithKline



Ричард Бергстром
Генеральный директор
Европейская
федерация ассоциаций



Оуз Акандил
Генеральный директор
файзер Елч.Сл.Лл.
Корпорейшн в Украине



Флорентин Скарлат
Директор по
отношениям с
правительственными
органами, Восточная
Европа, Ближний
Восток и Африка
AbbVie



**Александр
Суходольский**
Директор по
стратегическому
развитию
БадМ



**Александр
Волошин**
Генеральный
директор
Вента



10% СКИДКА

VIP code AS2298PRMA

7-й ИНТЕРНАЦИОНАЛЬНЫЙ

PHARMA ASI

**2014 УКРАИНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ**

10-11 декабря 2014
Отель «Интерконтиненталь», Киев

KNOWLEDGE PARTNER:

MARCHENKO
DANEVYCH

TELECOMS PARTNER



BREAKFAST BRIEFING
WORKSHOP PARTNER



SPONSOR



smart
pharma

* Внимание: скидка не действительна для лиц, уже зарегистрировавших своё участие в конференции и/или семинарах. Любая скидка предоставляется только на момент регистрации и не может быть совмещена с другими предложениями по скидкам. Все скидки подлежат дополнительному рассмотрению при регистрации.

T: +44 20 7017 7444 / +7 495 232 6852 events@adamsmithconferences.com
www.ukrainianpharma.com

ИК-спектроскопия и валидация для фармацевтической промышленности



- OPUS валидированное программное обеспечение. OPUS OVP с использованием сертифицированных стандартов
- полное соответствие Европейской, Американской, Японской Фармакопеям
- встроенный блок валидации для автоматического прохождения OQ и PQ тестов
- GMP и 21 CFR part 11: полное соответствие для гарантии достоверности и сохранности данных

Валидация становится обязательной для любого фармацевтического производства. Высокотехнологичные Фурье-спектрометры ближнего и среднего ИК-диапазона, а также КР-спектрометры BRUKER обеспечат полное соответствие законодательным нормам по валидации для системного решения аналитических задач на фармацевтическом производстве.

Подробная информация:
ООО «Брукер», Москва, Россия
Тел. +7 (495) 517 9284
ir@bruker.ru
ООО «Брукер Оптика Украина»
Тел./факс: +38 (044) 272 1258
info@brukeroptics.com.ua

www.bruker.com/optics

FT-IR/NIR

Innovation with Integrity



Группа компаний IMA на выставке «Фармтех-2014»: новаторство, компетентность, возможности

pharmtech

Москва, Россия, 25 – 28 ноября 2014 г.

Посетите нас: павильон 75А – стенд А210

Стенд компании IMA на выставке «Фармтех-2014» будет очень инновационным: это прекрасный шанс узнать, что нового группа приготовила для фармацевтической промышленности.

Инновации компании IMA будут продемонстрированы для всех желающих: посетители приглашают совершить инновационное путешествие в мир высокоточных технологий. Детали автоматических машин и комплектных линий компании IMA для фармацевтической промышленности будут продемонстрированы в мельчайших деталях с помощью такой передовой технологии, как видеостена.

Наряду с проверенным качеством решений IMA для переработки и упаковки фармацевтической продукции будут представлены новые революционные технологические достижения. На выставке сотрудники компании смогут наглядно продемонстрировать инновационные возможности наших новых решений, а также широкий диапазон комплектных линий и машин, отвечающих всем требованиям фармацевтической промышленности.

Не упустите шанс узнать об инновациях группы IMA на выставке «Фармтех-2014»

IMA является мировым лидером в области проектирования и производства автоматических машин для переработки и упаковки фармацевтической продукции, косметики, чая, кофе и продуктов питания.

Организационная структура Группы включает в себя два основных бренда: IMA INDUSTRIES и IMA PHARMA.

IMA PHARMA является мировым лидером в области проектирования и производства автоматических машин для переработки и упаковки фармацевтической продукции благодаря высокому технологическому профилю и способности предложить индивидуальные решения, способные удовлетворить самые сложные запросы рынка.

IMA PHARMA включает три высокоспециализированных подразделения: IMA ACTIVE (оборудование для производства твердых лекарственных форм), IMA LIFE (оборудование для асептической обработки и сублимационной сушки), IMA SAFE (упаковочное оборудование).

Для дополнительной информации, пожалуйста, посетите наши сайты:
www.ima.it, www.ima-pharma.com

Комплексные решения «под ключ»

«Унитехнологии Юэй» – компания, которая, на основе сложнейших современных технологий, осуществляет комплексное проектирование и реализацию объектов, предназначенных для фармацевтической, химической, биотехнологической, пищевой промышленности, а также медицинских учреждений, лабораторий и лабораторных комплексов

«Унитехнологии Юэй» основана в 2004 г. как дочернее предприятие компании Unitechnology (Словакия). Первоначально основной целью деятельности компании была реализация комплексных работ в области воздухотехники, отопления, охлаждения, измерения и регулирования для промышленных объектов в фармацевтической промышленности на территории Украины и стран СНГ на основе проектов заказчика.

Благодаря успешной деятельности в Украине компания начала реализацию проектов за рубежом, преимущественно в странах СНГ.

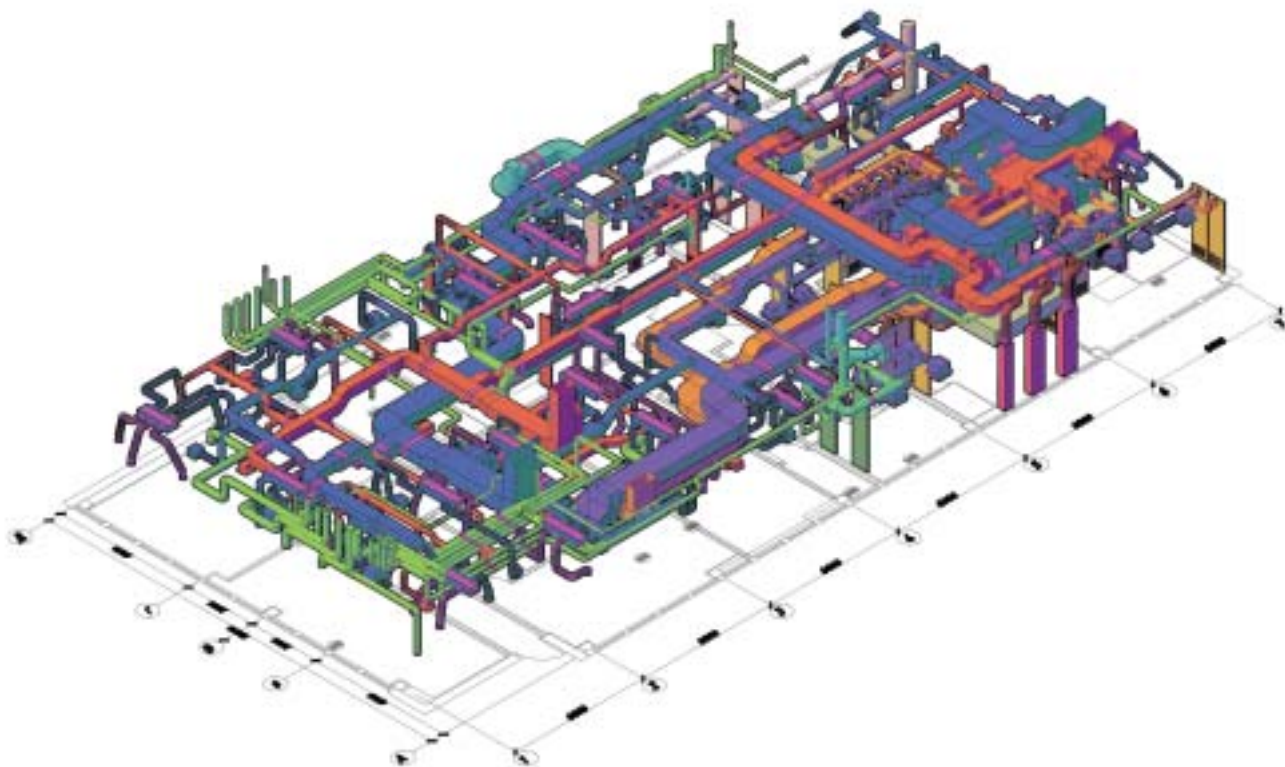
Во время выполнения монтажных работ специалисты компании столкнулись с необходимостью внесения изменений в уже утвержденные и согласованные проектные решения, что всегда

занимает много времени, особенно если проектирование выполняла иностранная компания. Руководством компании было принято решение о создании проектной группы для оперативного внесения изменений в исполнительную документацию и выполнения текущих проектных работ по системам вентиляции, кондиционирования, тепло- и холодоснабжения. В дальнейшем эта проектная группа выросла в департамент проектирования, сотрудники которого выполняют заказы на проектирование самых разнообразных по сложности и величине объектов, разрабатывают проекты «под ключ» во всех разделах и выполняют комплекс организационных работ для прохождения необходимых согласовательных процедур на всех этапах проектирования и реализации проекта.

«Унитехнологии Юэй» в своей деятельности опирается на профессионализм сотрудников из различных областей, которые составили команду опытных специалистов. Амбициозные и креативные молодые кадры компании – это инженеры различных направлений, технологи в сфере химической и фармацевтической промышленности, архитектуры, специалисты в области электротехники, сантехники, строительства, машиностроения и автоматизации. Таким образом, представлены все специальности, необходимые для работы современной инженеринговой компании.

На сегодняшний день «Унитехнологии Юэй» может предложить своим клиентам высшую форму услуг – проектирование и реализацию проектов «под ключ». Также мы предоставляем нашим клиентам такие услуги: анализ

Схема систем вентиляции и кондиционирования



замысла и предполагаемого продуктового портфеля клиента (с точки зрения соблюдения стандартов GMP и национальных нормативно-технических документов страны заказчика), нахождение оптимальных строительных, технологических и инженерных решений, разработка всех стадий и разделов проектной и рабочей документации для строительства, согласование проектной документации и получение пакетов разрешительных документов для строительства и эксплуатации объекта, поставка и монтаж проектируемых систем и оборудования. После проведения монтажных работ компания осуществляет комплексные пуско-наладочные работы вплоть до выполнения квалификации, валидации, а также обучения персонала заказчика. На все поставленное оборудование и смонтированные системы предоставляется гарантия и предлагаются услуги по сервисному и техническому обслуживанию. Для предоставления этого комплекса услуг мы используем самые современные методы управления и организации работ. Все предлагаемые заказчику инженерные решения очень

тщательно анализируются не только с инженерной точки зрения, но и с учетом экономической составляющей всего проекта таким образом, чтобы капитальные и эксплуатационные затраты заказчика были максимально оптимизированы. Это способствует качественному достижению цели всего проекта, предусматривающего соответствие стандартам GMP и национальным требованиям, требованиям задания заказчика. Успешно реализованные решения позволяют повысить рентабельность производства и статус компании заказчика на рынке.

Основной целью деятельности нашей компании является «комплексное удовлетворение требований заказчика», основанное на профессионализме, высокой эффективности и качестве выполняемых работ по доступной цене. «Комплексное удовлетворение требований заказчика» – это не просто слова, это корпоративный слоган компании.

«Унитехнологии Юэй» готова выполнить также и отдельные виды работ, такие как поставка и монтаж вентиляционного, энергетического и технологического оборудования, чистых помеще-

ний, осуществление монтажных работ в инженерных системах (водопровод, канализация, вода очищенная, вода для инъекций, технологические трубопроводы и трубопроводы технологических газов). Благодаря работам «под ключ» достигается высокое качество реализации поставленных целей проекта, поскольку все управление и вся ответственность сосредоточены в команде единомышленников, которые всегда добиваются лучших результатов. Компания имеет очень большой и качественный референс-лист выполненных работ в фармацевтической, химической и биотехнологической промышленности, в т.ч. в производстве препаратов для ветеринарии в системе здравоохранения (операционные, инкубаторы, клиники, манипуляционные, больничные комплексы) проектировании и строительстве лабораторий (исследовательские, контроля качества, опытно-промышленные, технологические и пр.), в пищевой промышленности, в сфере энергетики и энергосберегающих технологий, в промышленной автоматизации и комплексной диспетчеризации объектов, в

Портрет компании

«Фармацевтическая отрасль», октябрь № 5 (46) 2014



промышленных строительных объектах (электротехническая промышленность, автомобилестроение, офисные и развлекательные комплексы, склады, в том числе фармацевтические и логистические центры, котельные и прочие объекты, где необходимы сложные инженерные решения для создания си-

стем жизнеобеспечения и достижения их энергоэффективности).

В нынешней ситуации для промышленных предприятий очень острой является проблема экономии энергоресурсов и энергоэффективности производства. Для оптимизации затрат на энергоресурсы компания предлагает услуги по **проведению энергетиче-**

ского аудита и внедрению энергосберегающих технологий.

Многолетний опыт работы по проектированию и реализации промышленных объектов показал, что наша компания выполняет все работы с наилучшим качеством. Наши сотрудники готовы и в дальнейшем совершенствовать качество оказываемых услуг и принимать новые вызовы. Многочисленные успешно реализованные проекты и практически все заказчики, которые пользуются нашими услугами уже много лет подряд, постоянно приглашая нас на свои новые объекты, являются доказательством нашего профессионального подхода к решению поставленных задач и удовлетворенности клиентов достигнутыми результатами. **■**

Партнеры компании «Унитехнологии Юэй»:



Контактная информация:

«Унитехнологии Юэй»
Украина, 03142, г. Киев,
пр-т Палладина, 22, офис 207
Тел.: +380 (44) 393-21-00,
+ 7 (499) 348-20-59.
office@unitechnology-ua.com
www.unitechnology-ua.com





«Тот, кто работает в OPTIMA, получает самое лучшее из всего того, что есть: наилучшие машины и великолепных коллег».

Андре Шмидт

Дипломированный инженер

(Руководитель группы инжиниринга и автоматизации)

Отсюда, из Гладенбаха, Optima Pharma поставляет важнейшие модули во все концы света. Как специалист по холодильным установкам и фармацевтической сублимационной сушке, мы являемся частью большой сети предприятий Optima – одного из ведущих производителей установок по фасовке и упаковке. Вы ищете современную фирму, которая предлагает великолепные возможности карьерного роста, для которой особенно важна здоровая атмосфера на предприятии? Тогда добро пожаловать в нашу команду!

PHARMTECH Moscow | November 25 - 28, 2014 | VVT

OPTIMA
EXCELLENCE IN PHARMA



OPTIMA pharma GmbH | Otto-Hahn-Straße 1 | 74523 Schwaebisch Hall | Germany
Telefon +49 791 9495-0 | info@optima-pharma.com | www.optima-pharma.com

Member of

PACKAGING VALLEY
Germany



Оборудование для твердых лекарственных форм: ноутеры, сушилки псевдоожиженного слоя, минсера - грануляторы.

www.diosna.de



pester pac automation

Высокопроизводительные и качественные машины для обандероливания, картонирования и паллетирования готовой продукции.

www.pester.com



Блистерные термоформовочные и картонные машины.

www.mediseal.de



Оборудование для розлива жидких инъекционных форм во флаконы и предварительно стерилизованные шприцы.

www.groninger.de

SERVOLIFT

Периферийное оборудование для производства твердых лекарственных форм: манипуляторы, опудриватели, оборудование для работы с сыпучими материалами по нормам GMP.

www.servolift.de



Оборудование для индивидуальной упаковки по принципу TOPLoading и Wallet.

www.dividella.ch



PHARMAMIXT

КОМПАНИЯ "ФАРМАМИКСТ" РАБОТАЕТ

с 2005 г. на рынке
фармацевтического оборудования

Мы занимаемся консультированием в области фармацевтических технологий. За годы работы мы выбрали свои основные критерии: главным приоритетом для нас является послепродажное обслуживание оборудования; обучение технического персонала наших клиентов с выдачей сертификатов государственного образца; поставка запасных частей.

Мы успели поучаствовать во многих интересных проектах и готовы поделиться с вами своим опытом. Для нас каждый новый проект уникален и мы понимаем, что каждый новый клиент приходит к нам со своей оригинальной задачей. Масштаб проекта не так важен: мы считаем, что любой (даже маленький) проект нуждается в квалифицированном сопровождении.

Если вы хотите, чтобы решение вашей задачи стало положительным опытом, обращайтесь к нам. Мы всегда настроены на долгосрочное сотрудничество, в наших интересах, чтобы вы вернулись к нам, поэтому наши сотрудники всегда будут стараться предоставить вам необходимую квалификационную помощь.



☎ +7 (495) 978-69-19 (многоканальный)

pharmamixt.ru

Email: info@pharmamixt.ru; service@pharmamixt.ru - сервис



pharmtech

25–28 ноября 2014 г.,
Москва, ВВЦ
пав. 75, зал А, стенд А303

Мягкие лекарственные средства: фармацевтическая разработка и трансфер технологии

**Н. А. Ляпунов, Е. П. Безуглая,
И. А. Зинченко, А. Н. Ляпунов,
Ю. М. Столпер**

ГНУ «НТК «Институт монокристаллов»
НАН Украины»,
г. Харьков
lyapunov_na@mail.ru

Введение

Общий методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов стандартизован в Руководстве ICH Q8 [1]. В Украине принято гармонизированное с ним Руководство СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» [2]. В соответствии с Руководством ICH Q10, регламентирующим фармацевтическую систему качества, фармацевтическая разработка является первым этапом жизненного цикла препаратов, а перенос (трансфер) технологии – вторым этапом, который предшествует промышленному производству [3, 4].

Фармацевтическая система качества должна преследовать три основные цели: достижение качества продукции, установление и поддержание контролируемого состояния, способствование постоянному улучшению [3, 4]. Цель фармацевтической разработки – создать препарат соответствующего качества и обосновать процесс его производства, чтобы постоянно выпускать продукцию с заданными функциональными характеристиками [1, 2]. Краеугольным камнем при этом является качество, под которым понимают соответствие действующего вещества или лекарственного препарата его назначению; это понятие включает такие показатели, как идентичность, сила действия и чистота [1, 2, 5, 6]. Общие требования к качеству препаратов в различных лекарственных формах, предназначенных для разных путей введения, установлены в общих статьях ведущих фармако-

пей (например, Европейской Фармакопеи [7]), в специальных монографиях (например, «Aciclovir Cream» British Pharmacopoeia, 2013) и в определенных руководствах по качеству (например, [5, 6, 8, 9]). Общие требования должны быть уточнены и конкретизированы в спецификациях производителей на препараты.

Несмотря на общий подход, планы экспериментов по фармацевтической разработке, целевые профили качества, критические показатели качества и критические параметры процессов будут кардинально отличаться для препаратов в разных лекарственных формах, а также для различных препаратов в одной и той же лекарственной форме, что необходимо учитывать при планировании каждой разработки и каждого трансфера технологии. Для фармацевтической разработки необходимы многофакторные взаимосвязанные экспериментальные научные исследования, которые специфичны для данной лекарственной формы и конкретного препарата. Необходимо, чтобы стратегия экспериментов включала фазы скрининга, определения параметров (количественной оценки эффектов переменных и их взаимодействия друг с другом) и оптимизации (в том числе изучения устойчивости процесса). При этом важнейшее значение приобретают аналитическое сопровождение экспериментов и оценка аналитических методик, необходимых для исследований, контроля процесса и продукции [10].

Общие методологические подходы к фармацевтической разработке мягких лекарственных средств (МЛС) в настоящее время официально не стандартизованы, в отличие от, например, подходов к разработке и включению в спецификации требуемых показателей качества для ингаляционных и назальных препаратов [8, 9]. В Европей-

ской Фармакопее [7] установлена классификация МЛС по лекарственным формам (мази, кремы, гели, пасты, припарки, медицинские и кожные пластыри) и препаратам для разных путей введения (накожные, ректальные, вагинальные, ушные, назальные, оромукозные и глазные). Кроме того, изложены общие требования к их качеству и некоторым методам испытаний, которые лишь предполагают проведение соответствующих исследований при фармацевтической разработке и трансфере технологий. Поэтому исследователю приходится каждый раз самостоятельно решать перечисленные выше задачи по планированию экспериментов, принятию решений на основе их результатов, выявлению критических показателей и параметров, а также их стандартизации.

Цель настоящей статьи – определить особенности фармацевтической разработки препаратов в форме мазей, кремов и гелей, которые могут распространяться и на трансфер их технологий, применительно к методологическому подходу, установленному в Руководстве ICH Q8 [1, 2].

Рассмотрим поэтапно исследования по фармацевтической разработке МЛС. Номер каждого этапа соответствует обозначению структурного элемента модуля 3 «Качество» регистрационного досье в формате CTD [11].

3.2.Р.2.1. Компоненты лекарственного препарата

3.2.Р.2.1.1. Лекарственное вещество

Должны быть установлены и обсуждены физико-химические и биологические свойства лекарственного вещества, которые могут влиять на функциональные характеристики лекарственного препарата и возможность его производства, или такие характеристики лекарствен-

ного вещества, которые специально для него установлены. При разработке МЛС такими свойствами являются: растворимость, содержание воды, размер частиц, свойства кристаллов, биологическая активность, проницаемость. Если разные свойства взаимосвязаны, их надо рассматривать в сочетании. Для планирования таких исследований необходимо принять решение о применении лекарственного вещества в форме раствора, эмульсии или суспензии с определенным размером частиц. При разработке препарата-генерика следует учитывать состояние лекарственного вещества в референтном препарате, а при разработке оригинального препарата такое решение должно быть принято на основании:

- медико-биологических требований к препарату;
- результатов фармакологических и токсикологических исследований;
- результатов исследования стабильности.

Например, чтобы МЛС для лечения воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов обеспечивали проникновение действующих веществ через кожу, последние должны находиться в растворенном состоянии. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в МЛС в форме суспензии окажет противовоспалительное и анальгетическое действие на кожу, но не на сустав. В соответствии с этим надо планировать исследования по определению растворимости НПВП в зависимости от состава смешанных растворителей, температуры и pH. Если планируется использование одного и того же лекарственного вещества (например, кетопрофена) разных производителей, то следует исследовать растворимость для каждой из субстанций. Разные схемы синтеза и разные остаточные растворители обуславливают разную растворимость, разные свойства кристаллов, которые по мере понижения температуры могут выпадать в осадок, нуждаться в применении разных составов растворителей, а также в разных температурных режимах хранения МЛС.

Хондропротекторы (хондроитин, глюкозамин и др.) хорошо растворимы в воде, но имеют разную молекулярную массу, от которой зависит их проникновение через кожу. В связи с этим необходимо планировать исследования в попытках *in vitro* через полупроницаемую мембрану и эксперименты, связанные с определением проницаемости через кожу, например, биологическое действие на экспериментальной модели патологии сустава.

Если два вещества взаимодействуют между собой, то можно принять решение о разработке крема или крем-геля, в котором одно вещество локализовано в дисперсионной фазе, а другое – в дисперсионной среде эмульсии, что требует проведения соответствующих исследований.

При разработке крема с глюкокортикостероидом (ГКС) на основе эмульсии 1 рода следует решить вопрос о физическом состоянии ГКС в препарате: раствор или суспензия? Если установлено, что в форме раствора ГКС в креме обладает более высокой противовоспалительной активностью, но в подостром эксперименте оказывает свойственные ГКС системные побочные эффекты, то следует принять решение о введении ГКС в форме суспензии.

При разработке суспензионных препаратов с помощью метода лазерной дифракции необходимо исходно определить у лекарственного вещества распределение частиц по размерам. Для стандартизации размера частиц следует оценить его потенциальное влияние на функциональные характеристики лекарственного препарата и выяснить, является ли размер частиц критическим:

- для эффективности действия?
- для технологичности лекарственного препарата?
- для стабильности и качества лекарственного препарата?
- для однородности содержания в лекарственном препарате?
- для сохранения внешнего вида препарата?

Если на эти свойства препарата размер частиц не влияет, то определять для него критерий приемлемости не требуется. Если имеется взаимная связь размера частиц

хотя бы с одним из свойств препарата, необходимо установить и обосновать критерий приемлемости для размера частиц или их распределения по размерам.

Для термодинамической устойчивости суспензий важны узкое распределение частиц по размерам и плохая растворимость лекарственного вещества в требуемом диапазоне температур, что позволяет предотвратить перекристаллизацию при хранении суспензий. В связи с этим необходимо планировать исследования по растворимости лекарственного вещества и определению размера суспендированных частиц при хранении МЛС. При этом выбор для препарата микронизированной или немикронизированной субстанции – важный момент, определяющий также выбор технологического процесса.

Некоторые лекарственные вещества имеют разную стабильность в форме раствора и суспензии, а также в виде различных производных (основания, соли, эфира и др.), что требует планирования соответствующих скрининговых исследований стабильности с определением продуктов разложения.

Важными являются исследования по оценке **совместимости** лекарственного вещества со вспомогательными веществами, а также лекарственных веществ друг с другом при разработке комбинированных препаратов. Совместимость можно прогнозировать на основе знаний химии и данных научной литературы. Для оценки совместимости наиболее перспективны хроматографические методы, позволяющие оценить образование иных химических соединений и продуктов разложения. Так, с помощью метода ВЭЖХ было установлено, что взаимодействие бетаметазона-17-валерата с катионными антисептиками (например, с хлоргексидина биглюконатом) при производстве и хранении кремов приводит к его постепенной трансформации в бетаметазона-21-валерат. Использование вместо жидкостной хроматографии спектрофотометрического метода не позволяет определить такую несовместимость.

Два вещества могут быть несовместимы в одном препарате, если для их стабилизации или осуществ-

вления их функций требуются разные условия, например, разные области pH. Так, кетоконазол стабилен в слабощелочной среде, поэтому он несовместим с сорбиновой и бензойной кислотами, оказывающими антимикробное консервирующее действие в кислой среде, а также с парабенами, которые при хранении в щелочной среде гидролизуются.

Оценить совместимость можно с помощью биологических методов. Например, при разработке препаратов с ферментами необходимо исследовать влияние вспомогательных веществ на ферментативную активность. При разработке препаратов с антибактериальными и антифунгальными лекарственными веществами целесообразно исследовать взаимное влияние компонентов на антибактериальное и антифунгальное действие с использованием методов диффузии в плотную питательную среду и / или бактерицидной / фунгицидной кинетики.

Примером несовместимости, связанной с физико-химическими взаимодействиями, является совместное мицеллообразование таких катионных поверхностно-активных веществ (ПАВ), как бензалкония хлорид, цетилпиридиния хлорид и др., с неионогенными ПАВ, которое приводит к частичной или полной потере антимикробной активности катионных антисептиков.

Методом спиновых зондов нами было установлено, что вещества, содержащие аминокислоты, взаимодействуют с карбоксильными группами карбомеров; при этом время корреляции их вращательной диффузии замедляется и проходит через максимум в зависимости от pH гелей. Следствием такого взаимодействия становится, например, снижение антифунгальной активности тербинафина гидрохлорида. По результатам этих исследований при разработке препарата-генерика, который является аналогом инновационного препарата Ламизил® Дермгель гель 1 %, потребовалась разработка специальной технологии, устраняющей проявление такой несовместимости. В связи с этим хотелось бы отметить, что многие референтные препараты, несмотря на кажущуюся простоту составов, имеют ноу-хау, связан-

ные с технологическими процессами, что требует проведения серьезных многоплановых исследований для создания терапевтически эквивалентных препаратов-генериков.

В отношении каждого лекарственного вещества, с которым планируется разработка конкретного препарата в данной лекарственной форме, необходимо проведение определенных научных исследований, которые связаны с критичностью для качества, эффективности и безопасности.

3.2.P.2.1.2. Вспомогательные вещества

Следует указать, обосновать и обсудить функциональное назначение каждого вспомогательного вещества, а также доказать необходимость его использования для обеспечения предполагаемой функции (например, растворителей, эмульгаторов, гелеобразователей, антиоксидантов, антимикробных консервантов, регуляторов pH и др.) и сохранение этой функции в течение предполагаемого срока хранения препарата.

Необходимо обосновать выбор вспомогательных веществ, их концентраций и характеристик с учетом влияния на функциональные свойства лекарственного препарата (например, реологические параметры, стабильность, высвобождение в опытах *in vitro* и др.), возможность его производства или показатели качества. Обоснование должно базироваться на результатах исследований, выполненных, по возможности, в соответствии с результатами фармакопейных (например, фармако-технологических) тестов с применением, при необходимости, валидированных методик анализа.

Каждая группа вспомогательных веществ, имеющих определенное функциональное назначение, требует специальных методов исследований, которые могут включать исследование свойств и функциональных характеристик соответствующих типов основ для МЛС и конкретных препаратов на этих основах. Для научно обоснованного применения вспомогательных веществ необходимы результаты фундаментальных исследований, понимание механизмов происходящих явлений, а также проведение многофакторных при-

кладных исследований на этапе фармацевтической разработки конкретного препарата. Такой подход соответствует принципу «качество путем разработки» («quality by design» – QbD), установленному в части II Руководства ICH Q8 [1, 2].

В нашей лаборатории по основным направлениям, связанным со вспомогательными веществами, на постоянной основе осуществляются определенные фундаментальные исследования. Так, исследуются различные физико-химические свойства смешанных растворителей, например, проводится политермическое определение вязкости, плотности, диэлектрической проницаемости, а также поверхностно-активных свойств. Эти исследования позволяют оценить структуру растворителей и в каждом конкретном случае осуществить правильный выбор их состава. Например, анализ квазитермодинамических характеристик активации вязкого течения и их зависимостей от состава растворителя показал, что в исследуемой системе вода-неводный растворитель имеются концентрированные области составов с доминирующей структурной организацией воды, смешанного растворителя с преобладанием структуры воды, смешанного растворителя с преобладанием структуры неводного растворителя и структурой неводного растворителя [12].

Для технологии дисперсных лекарственных форм с жидкой дисперсионной средой результаты таких исследований представляются важными по следующим причинам. В гетерогенных дисперсных системах, стабилизированных ПАВ, растворители, создающие дефицит энтропии, должны способствовать проявлению термодинамической неустойчивости эмульсий, суспензий, пен. Наоборот, растворители, разрушающие структуру воды, должны способствовать повышению их стабильности. В случае преобладания структуры неводного растворителя ослабевают гидрофобные взаимодействия и эмульсии расслаиваются. При этом требуется другой механизм стабилизации дисперсной системы, связанный, например, с гелеобразованием. Это позволяет разрабатывать препарат на основе крем-геля, а не крема.

Варьируя состав смешанных растворителей, химическую природу неводных растворителей и температуру, можно управлять растворимостью гидрофобных и гидрофильных лекарственных веществ в широком интервале, что важно для разработки составов и технологий МЛС. В связи с этим мы проводим систематизированные исследования по определению растворимости действующих веществ [13].

Следующий пример связан с фундаментальными исследованиями ПАВ. При исследовании структуры мицелл коллоидных ПАВ и их агрегатов с высшими жирными спиртами (ВЖС) с использованием метода спиновых зондов было установлено, что в смешанных агрегатах происходит латеральное разделение фаз с образованием на границе с полярной частью жидких в латеральном направлении областей, образованных молекулами коллоидного ПАВ, и твердообразных в латеральном и радиальном направлениях участков, образованных молекулами жирных спиртов. В отличие от сферических мицелл в смешанных агрегатах возрастает свобода движения алкильных цепей по мере удаления от полярной части, что свидетельствует об их несферической форме. При определенных массовых соотношениях между коллоидным ПАВ и жирными спиртами из таких агрегатов в воде и водно-гликолевых растворах образуются коагуляционные структуры, имеющие пластический тип течения и тиксотропные свойства. При нагревании происходит плавление твердообразных участков в смешанных агрегатах, что приводит к уменьшению структурной вязкости эмульсионных основ 1-го рода с последующим переходом пластического типа течения в ньютоновский. Этот термоиндуцированный переход является обратимым [14].

На основании результатов таких фундаментальных исследований можно заключить, что при фармацевтической разработке препаратов в форме кремов значимыми факторами для выбора состава эмульгаторов являются соотношения между эмульгаторами 1-го и 2-го рода, их природа и концентрация, гидрофильно-липофильный баланс, длина алкильных цепочек, фракционный состав эмульгаторов,

температура, а также состав дисперсионной среды, в котором должна преобладать структура воды.

При планировании фармацевтической разработки препаратов в форме гелей на основе карбомеров необходимо учитывать такие факторы, как тип карбомера, природу щелочного агента для данного состава дисперсионной среды, соотношение между карбомером и щелочным агентом, от которого зависят реологические параметры и рН гелей [14]. Реологические параметры гелей на основе карбомеров мало зависят от температуры; препараты сохраняют гелеобразную консистенцию при достаточно высоких температурах.

При разработке мазей и кремов на гидрофобных основах необходимо учитывать реологические параметры вазелина и их зависимость от температуры, поскольку у разных производителей они могут существенно отличаться. Качество вспомогательных веществ, имеющих одно и то же международное непатентованное название, для которых декларируется соответствие монографии Европейской Фармакопеи, но поставляемых разными производителями, может существенно отличаться. Особенно это относится к смешанным вспомогательным веществам, которые могут иметь разный фракционный состав, например, к вазелину белому и цетостеариловому спирту [14].

Исследование таких вспомогательных веществ, как антимикробные консерванты, предполагает изучение их антимикробного консервирующего действия в отношении лекарственного препарата, а исследование антиоксидантов – в отношении компонента, который способен окисляться при хранении. Необходимо учитывать распределение этих вспомогательных веществ между водной средой / фазой и масляной фазой / средой в гетерогенных дисперсных системах, а также их взаимодействие и совместимость с другими компонентами МЛС, что может повлиять на функциональные свойства консервантов и антиоксидантов. Примером несовместимости, которая приводит к выпадению осадка в ходе технологического процесса и снижению эффективности антимикробного консервирующего действия, мо-

жет служить совместное использование в геле карбомера и бензалкония хлорида.

При выборе усилителей проникновения следует доказать, что они обеспечивают предусматриваемую для них функцию. Скрининговые исследования необходимо проводить в отношении МЛС, используя метод диализа через полупроницаемую мембрану (опыты *in vitro*). Количественное определение лекарственного вещества в диализате необходимо проводить с помощью валидированных методик анализа. Если лекарственное вещество не попадает в диализат в опытах *in vitro*, то, скорее всего, усилитель проникновения не выполнит свою функцию и в опытах *in vivo*. Можно привести примеры, когда в присутствии усилителя проникновения лекарственное вещество не диффундирует в диализат через полупроницаемую мембрану:

- хондроитин сульфат натрия под влиянием ДМСО не диффундирует из геля, крема и мази через полупроницаемую мембрану вследствие высокой молекулярной массы этого хондропротектора, хотя сам ДМСО высвобождается в диализат;
- мелоксикам практически не диффундирует через полупроницаемую мембрану из крема, в котором он находится в форме суспензии.

В то же время под влиянием усилителей проникновения через полупроницаемую мембрану легко диффундирует такой низкомолекулярный хондропротектор, как глюкозамина гидрохлорид и мелоксикам, который находится в геле в форме раствора. В опытах *in vivo* на экспериментальных животных крем-гели глюкозамина гидрохлорида оказывают выраженное хондропротекторное действие, а мелоксикам из геля пролонгированно абсорбируется в системный кровоток, что подтверждает функциональное действие усилителей проникновения (рис. 1 и 2).

Эти примеры показывают, что отдельные исследования относительно лекарственных и вспомогательных веществ могут являться одновременно исследованиями по разработке состава препарата, изучению его свойств и доклиническому изучению, результаты которого

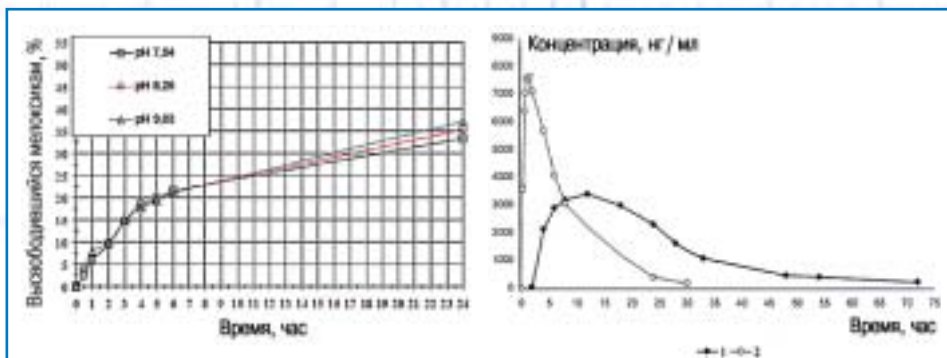


Рис. 1. Кинетика диффузии мелоксикама из геля в опытах *in vitro* через полупроницаемую мембрану в камеру с водой при температуре 37 °С

Рис. 2. Фармакокинетические кривые мелоксикама: 1 – накожное нанесение геля (10 мг / кг); 2 – внутримышечное введение раствора (2 мг / кг)

приведены в модуле 4 регистрационного досье в формате CTD [11].

3.2.Р.2.2. Лекарственный препарат

3.2.Р.2.2.1. Разработка состава

Следует привести состав и представить **резюме** с описанием разработки состава и указанием характеристик, которые являются критическими для качества лекарственного препарата, принимая во внимание условия хранения, предполагаемое применение и путь введения.

В резюме должен быть освещен ход разработки – от начальной идеи до окончательной композиции. В резюме следует также принять во внимание выбор компонентов лекарственного препарата (например, свойства лекарственного вещества, вспомогательных веществ, системы контейнер / укупорочное средство, каких-либо значимых средств для применения и дозирования), производственный процесс, а также сведения, полученные при разработке подобного(ых) препарата(ов).

Должны быть обоснованы пределы содержания лекарственных веществ, а также любые пределы содержания вспомогательных веществ, указанные в составе на серию.

План экспериментов по фармацевтической разработке препарата должен основываться на медико-биологических, фармакопейных и регуляторных требованиях. Если разрабатывается препарат-гене-

рик, то в плане должны быть учтены результаты сравнительных исследований с референтным препаратом.

Приведем в качестве примера основные медико-биологические требования к МЛС хондропротекторного действия:

1. Препарат должен оказывать хондропротекторное действие при накожном применении, что предполагает трансдермальный транспорт хондропротектора через кожу и доставку его в хрящевую ткань суставов.
2. Препарат должен оказывать противовоспалительное и анальгетическое действие при накожном применении, что предполагает включение в состав НПВП и его трансдермальный транспорт.
3. Препарат не должен оказывать местнораздражающего действия при длительных накожных аппликациях.

Как указано выше, состав действующих веществ и усилителей проникновения можно выбрать по результатам биофармацевтических исследований (высвобождение в опытах *in vitro*) и затем доклинических исследований специфического действия (на адекватных моделях) и безвредности.

Критическими характеристиками препарата являются:

- стабильность хондропротектора и НПВП;
- физические свойства и дисперсное состояние хондропротектора и НПВП, которые должны обладать способностью к

пассивной диффузии через мембраны и находиться в препарате в форме истинного раствора, что необходимо для трансдермального транспорта;

- химическая совместимость действующих веществ друг с другом и со вспомогательными веществами;
- консистенция (реологические параметры) и физическая стабильность препарата как дисперсной системы с жидкой дисперсионной средой;
- однородность распределения в препарате его компонентов;
- температура хранения препарата, от которой зависят физическая стабильность растворов и гетерогенных дисперсных систем, а также химическая стабильность действующих и вспомогательных веществ;
- состав растворителей, включающий усилители проникновения;
- микробиологическая чистота нестерильного МЛС.

Далее необходимо указать в логической последовательности, какие были проведены исследования и какие были получены результаты, позволяющие обосновать состав препарата.

При обосновании состава следует представить в обобщенном виде информацию о результатах исследований *in vitro* (например, высвобождение через полупроницаемую мембрану) или *in vivo* (например, биоэквивалентность, фармакодинамика, безвредность), а также провести корреляцию между исследованиями *in vitro* / *in vivo*, если это возможно. Для твердых лекарственных форм и трансдермальных пластырей пролонгированного действия методология этих исследований изложена в руководстве СРМР по качеству препаратов с модифицированным высвобождением [15]. Для МЛС данная методология не вполне приемлема, что требует разработки других подходов.

На рис. 1 и 2 в качестве примера представлены результаты исследований в опытах *in vitro* / *in vivo* для оригинального препарата с мелоксикамом в форме геля. В случае разработки препаратов-генериков в форме геля с НПВП необходимо добиться одинаковой кинетики высвобождения НПВП и усилителей

проникновения в опытах *in vitro*, а затем провести сравнительные исследования в опытах *in vivo* на экспериментальных животных по определению биодоступности, противовоспалительного и анальгетического действия, а также ulcerогенности. Результаты исследований *in vitro* позволяют сократить объем скрининговых исследований *in vivo* и прогнозировать терапевтическую эквивалентность препарата-генерика и референтного препарата.

Если обратиться к классификации МЛС по формам, видам дисперсных систем и области применения, указанных в общих статьях Европейской Фармакопеи [7], то становится очевидным, что фармацевтическая разработка МЛС является сложной проблемой. В зависимости от назначения препарата, химической природы действующих веществ, типа и состава основы медико-биологические и фармацевтические требования к препарату, риски для качества, планы исследований и подходы к разработке могут отличаться.

3.2.P.2.2.2. Избытки

Необходимо обосновать **избытки**. Например, в ходе технологического процесса могут быть потери этанола или воды вследствие их испарения при гомогенизации под вакуумом и / или при повышенной температуре. Эти избытки следует обосновать и привести информацию о количестве избытка и причине его использования (в данном случае для восполнения потерь). Избыток необходимо учитывать в составе на серию.

Избытки надо прогнозировать и определять их количество после наработки МЛС в технологическом оборудовании, моделирующем промышленное оборудование, а затем уточнять при трансфере технологии и сопутствующей валидации процесса. Например, для определения избытка этанола следует сопоставить его количество, загрязненное в реактор-гомогенизатор, с количеством этанола в составе нерасфасованного геля. Для этого содержание этанола следует определить с помощью метода газовой хроматографии.

3.2.P.2.2.3. Физико-химические и биологические свойства

Следует указать и обсудить **физико-химические и биологические свойства** лекарственного препарата, имеющие отношение к его безопасности, функциональным характеристикам или возможности производства.

В случае МЛС необходимо представить информацию об их специфических свойствах. В первую очередь следует привести реограммы препарата при разных температурах, значения структурной вязкости при разных градиентах скорости сдвига, а также ее зависимость от величины градиента скорости сдвига и температуры. Это позволит определить критические для концентрации МЛС режимы перемешивания и пределы температуры хранения.

Следует определить плотность МЛС при разных температурах, что может быть важно для дозирования препарата в тубы.

Необходимо привести микрофотографии МЛС при разных увеличениях, которые свидетельствуют об однородности препарата по внешнему виду и размеру частиц дисперсной фазы эмульсий и суспензий. Для суспензий могут быть важными как размер, так и форма кристаллов исходно и в процессе хранения препарата, по которым можно судить о перекристаллизации.

Для МЛС на гидрофильных основах рационально привести данные о кинетике абсорбции воды. В зависимости от назначения МЛС это может быть кинетика абсорбции других жидкостей, например, жидкости, моделирующей влажильные выделения. Для МЛС, предназначенных для аппликации на слизистые оболочки, следует привести данные об адгезии.

Можно представить спецификацию на препарат с обоснованием установленных пределов для важных показателей качества, к которым можно отнести, например, pH. Обсуждение пределов pH может содержать ссылки на значимые данные о стабильности МЛС.

Для препаратов-генериков следует привести и обсудить результаты исследований в сравнении с референтным препаратом. Можно референтивно изложить результаты доклинических исследований специфического действия, безвредности и биодоступности, характеризую-

щие биологические свойства препарата. Характер и объем сведений будут зависеть от вида и свойств лекарственной формы и конкретного препарата.

3.2.P.2.3. Разработка производственного процесса

Следует обосновать выбор производственного процесса, его контроль и любое усовершенствование процесса для производства промышленных серий, а также обсудить пригодность оборудования, используемого для производства предполагаемых препаратов.

Технология препарата должна быть разработана с учетом его свойств как дисперсной системы, а также свойств входящих в его состав компонентов. Следует установить и указать **критические параметры процесса**, которыми необходимо управлять или которые следует контролировать (например, температура), чтобы гарантировать необходимое качество препарата. Для эффективного управления рисками для качества следует привести данные об **устойчивости процесса**. То есть на этапе фармацевтической разработки необходимо проводить провокационные испытания с созданием условий «наихудшего случая», чтобы понимать, при каких параметрах произойдет сбой процесса или качество продукции станет неприемлемым. Например, суспендирование микронизированного порошка лекарственного вещества в основе крема удобно осуществлять при температуре, которая превышает температуру гелеобразования. Однако с повышением температуры растворимость лекарственного вещества в дисперсионной среде возрастает, что приводит к его перекристаллизации в креме при понижении температуры и в процессе хранения. Необходимо определить критический интервал температур, который приводит к неуправляемой перекристаллизации, и установить соответствующую точку контроля.

Следует оценить все процессы и связанные с ними показатели качества. В соответствии с этим при производстве каждого МЛС необходимо выделить основные процессы, которыми могут быть: нагревание и охлаждение; стерилизация; плавление, набухание и гелеобра-

зование; нейтрализация; растворение и кристаллизация; фильтрование и процеживание; эмульгирование и суспендирование; диспергирование твердых веществ (в сухом состоянии или в жидкой среде); перемешивание и гомогенизация; дегазация; выгрузка и транспортирование; дозирование в тубы и др.

Для обоснования выбора условий производства стерильных МЛС и методов стерилизации рекомендуется пользоваться схемами принятия решений, которые изложены в руководствах [16, 17].

Чтобы правильно разработать производственный процесс, на этапе фармацевтической разработки необходимо использовать основное оборудование, моделирующее промышленное оборудование, а затем масштабировать процесс. Для МЛС предусмотрены следующие требования к масштабированию: лабораторные серии не менее 1 : 100 – 1 : 1000 от промышленной серии, а опытные серии – не менее 1 : 10 от промышленной серии.

В нашей лаборатории на этапе разработки МЛС используются вакуумные реакторы-гомогенизаторы производства ООО НТК «Промфарм» (Украина; www.promvit.com.ua),



Рис. 3. Вакуумные реакторы-гомогенизаторы разных типов (слева направо): РП-5-ВК (с выносным гомогенизатором и внешним контуром циркуляции), РП-5Д и РП-5 (со встроенными гомогенизаторами)

снабженные турбинной, лопастной и скребковой мешалками с регулируемыми частотами вращения, теплообменной рубашкой с автономным электронагревом, механизмом подъема крышки и переворотом корпуса, в которых можно нарабатывать серии МЛС массой от 2,5 до 5 кг (рис. 3). Реактор-гомогенизатор типа РП-5-Д может работать под давлением до 10 бар, что позволяет готовить в нем суспензии микронизированных лекарственных веществ в пропелленте HFC-134a.

Для предварительного эмульгирования мы применяем турбосмеситель-гомогенизатор Polytron® PT 3100, который имеет регулируемую частоту вращения ротора до 10 000 об / мин и не вызывает образования газовой эмульсии (рис. 4). Для диспергирования твердых веществ в жидкой среде мы используем высокоэффективный диспергатор Megatron® MT 1-50 SHS F/2 с регулируемой частотой вращения роторов до 25 000 об / мин (см. рис. 4). Указанное оборудование для разработки процессов предоставлено институту фирмой Kinematica AG (Швейцария; www.kinematica.ch).

Оценку эффективности эмульгирования и диспергирования в ходе производственного процесса мы осуществляем, контролируя распределение частиц по размерам с помощью метода лазерной дифракции на анализаторе частиц SALD-2201 (SHIMADZU Corp., Япония; www.shimadzu.com) (рис. 5).

Следует оценить в целом разработанный процесс по критичным свойствам, которые специфичны для МЛС:

- реологическим параметрам, для чего в фармации следует использовать реовискозиметры с коаксиальными цилиндрами, например, производства фирмы Anton Paar GmbH (Австрия; www.anton-paar.com) (рис. 6);
- размеру частиц дисперсной фазы эмульсий и суспензий методами оптической микроскопии и лазерной дифракции;



Турбосмеситель-гомогенизатор Polytron® PT 3100

Диспергатор Megatron® MT 1-50 SHS F/2

Рис. 4. Лабораторное оборудование производства фирмы Kinematica AG

Определить потребительские свойства мягких лекарственных средств?
Выяснить стабильность эмульсий и суспензий при упаковке, хранении и перевозке?
Узнать температурные границы стабильности коллоидных систем?

На эти вопросы можно дать ответ, измерив вязкоэластические свойства ингредиентов, смесей и готовых лекарственных форм.

Сделать это можно быстро и просто на реометрах AntonPaar серии MCR. Удобные, высокоточные инструменты подходят для широкого спектра применения в фармацевтике: от жидких лекарственных форм и мазей до твердых имплантатов и стоматологических смесей.

- **Автоматическое распознавание измерительной системы и термостат с функцией Toolmaster™**
- **Программное обеспечение RheoPlus и RheoCompass с полным соответствием 21 CFR Part 11**
- **Документация для квалификации и валидации**
- **Квалифицированные консультации и сервис**



GEMÜ®



**Клапаны
и технологии
для стерильных
процессов
в фармацевтике,
биотехнологии,
косметологии**



Gemü Тип М 600



Gemü Тип В 600

KCK® АВТОМАТИЗАЦИЯ

Компания «КСК-Автоматизация» –
официальный представитель GEMÜ
в Украине на протяжении 7 лет.

На сегодняшний день компания «КСК-Автоматизация»
предоставляет широкий выбор оборудования
для предприятий фармацевтической отрасли,
более детальную информацию можно получить
на нашем сайте: www.kck.ua.

ООО «КСК-Автоматизация»
Украина, 02660, г. Киев,
ул. М. Расковой, 4-Б.
Тел.: +38 (044) 494-33-55;
факс: + 38 (044) 494-33-66.

- однородности по внешнему виду и распределению лекарственных и вспомогательных веществ в объеме препарата;
- образованию непредвиденных осадков / кристаллов;
- образованию продуктов разложения лекарственных и, при необходимости, вспомогательных веществ в ходе процесса производства;
- потерям в ходе производства, что требует использования избытков;
- плотности МЛС в связи с риском образования газовой эмульсии;
- микробиологической чистоте или стерильности.

В ряде случаев оценка и выбор правильного процесса могут быть продолжены в ходе исследования стабильности препарата. Например, неправильный порядок растворения или смешивания компонентов может привести к избыточному образованию продуктов разложения при хранении МЛС.

Многие МЛС имеют тиксотропные свойства, их коагуляционная структура разрушается под влиянием напряжения сдвига, а структурная вязкость уменьшается. У одних МЛС после приложения напряжения сдвига реологические параметры восстанавливаются, а у других – восстанавливаются не полностью или коагуляционная структура необратимо разрушается. Поэтому разработка всех этапов технологического процесса, при которых к МЛС прикладывается напряжение сдвига, должна проходить под контролем реологических исследований.

Для предотвращения образования газовых эмульсий процессы, связанные с перемешиванием и гомогенизацией, следует осуществлять под вакуумом.

Испарение воды или спирта в ходе производственного процесса может привести к изменению состава дисперсионной среды, что может стать причиной выпадения осадка при хранении и понижении температуры. Эти риски следует учитывать и определять избытки с учетом потерь компонентов.

Необходимо определять продукты разложения, образующиеся в ходе производственного процесса. При масштабировании изменяются условия массо- и теплопереноса, увеличивается время проведения

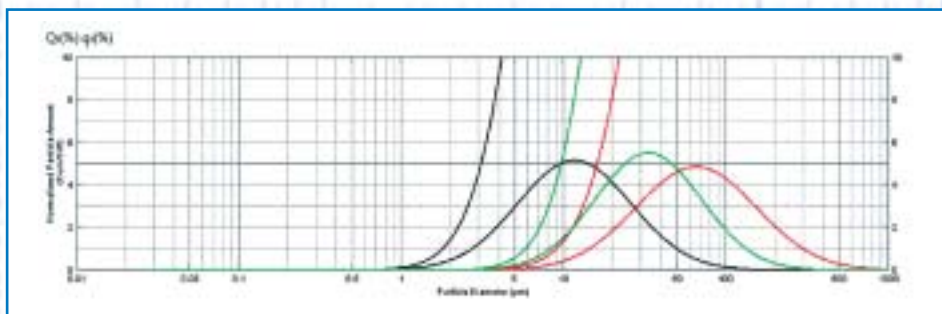


Рис. 5. Гистограммы, характеризующие распределение по размерам частиц дисперсной фазы суспензии лекарственного вещества исходно и в ходе измельчения на диспергаторе Megatron® MT 1-50 SHS F/2

процессов, что повышает риск образования продуктов разложения.

Нами предложен и проверен подход к определению однородности распределения лекарственных и вспомогательных веществ в объеме нерасфасованной продукции, основанный на сходимости результатов количественного определения компонента в 9 пробах, отобранных «по спирали» из разных точек реактора-гомогенизатора. Для определения количественного содержания необходимы валидированные методики анализа. Как и при валидации аналитических методик, для оценки **сходимости** использован относительный доверительный интервал, который должен быть меньше максимально допустимой неопределенности результатов анализа: $\Delta_c \leq 1,6\%$ при допусках содержания компонента $\pm 5\%$ от номинального содержания ($V = 5,0\%$) и $\Delta_c \leq 3,2\%$ при допусках $\pm 10\%$ ($V = 10,0\%$) (таблица).

Если сходимость результатов анализов не превышает максимально допустимую неопределенность для аналитической методики, то отклонения в количественном содержании вещества от среднего значения в каждой из 9 проб находятся в рамках неопределенности методики количественного определения, а распределение вещества в препарате следует считать однородным. Как видно из данных, представленных в таблице, критическое значение для сходимости результатов методики количественного определения кетопрофена оказывается больше величины относительного доверительного интервала, что свидетельствует об однородности распределения кетопрофена в препарате.

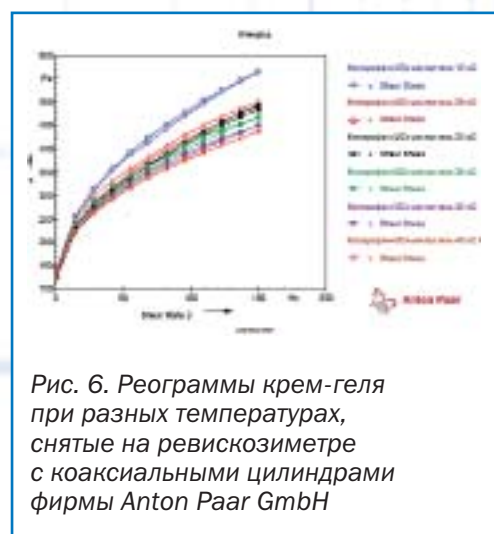


Рис. 6. Реограммы крем-геля при разных температурах, снятые на ревискозиметре с коаксиальными цилиндрами фирмы Anton Paar GmbH

Одним из условий масштабирования производственного процесса и трансфера технологии должно являться сопоставление результатов испытаний по всем показателям спецификации на момент выпуска, а также по другим критическим показателям качества, которые не внесены в спецификацию. Сопоставление должно осуществляться для серий, изготовленных в лабораторном, опытно-промышленном и промышленном оборудовании. Специфические для МЛС критические свойства и показатели указаны выше. Следует уточнить критические параметры процесса, например, отрезок времени, необходимый для полного набухания гелеобразователя, при котором тест на «рыбы глаза» становится отрицательным, определить количество избытка, время дегазации и др. В дальнейшем необходимо осуществлять контроль уточненных критических параметров процесса и его конечных точек.

Таблица. Результаты количественного определения кетопрофена в 9 пробах, отобранных из разных точек реактора-гомогенизатора

№	Содержание кетопрофена в пробе, мг/г	Содержание кетопрофена, % (нормализованные значения)
1	25,13	100,52
2	25,67	102,68
3	25,39	101,56
4	25,61	102,44
5	25,38	101,52
6	25,47	101,88
7	25,28	101,12
8	25,39	101,56
9	25,44	101,76
Среднее	25,42	101,67
Относительное стандартное отклонение (RSD _z)		0,6352 %
Относительный доверительный интервал $\Delta_z = t(95\%, 9 - 1) \cdot RSD_z = 1,860 \cdot 0,6352 =$		1,1815 %
Критическое значение для сходимости результатов		1,6 %
1,1815 % < 1,6 %. Вывод		Распределение однородно

Необходимым условием также является соответствие на этапах разработки и трансфера технологии сырья, первичных упаковочных материалов, конструкции и принципа работы основных единиц оборудования, а также при возможности коэффициента масштабирования.

3.2.P.2.4. Система контейнер / укупорочное средство

Следует обосновать выбор системы контейнер / укупорочное средство с учетом назначения препарата и пригодности этой системы для хранения и транспортирования препарата, включая при необходимости упаковку для хранения и транспортную тару для нерасфасованного препарата. Обоснование должно основываться на результатах исследования стабильности препарата, целостности упаковки и возможных взаимодействий между ними.

Мягкие лекарственные средства упаковывают, главным образом, в алюминиевые тубы с внутренним лаковым покрытием, мембраной и латексным кольцом в хвостовой части. Алюминиевые тубы при выдавливании МЛС необратимо деформируются, вследствие чего не происходит попада-

ние в них воздуха; упаковка в такие тубы удовлетворяет требованиям общей статьи «Semi-solid preparations for cutaneous application» Европейской Фармакопеи [7]. Мембрана и латексное кольцо в хвостовой части обеспечивают непроницаемость тубы для воздуха. Это особенно важно для МЛС, содержащих воду, летучие растворители и легко окисляемые вещества. Кроме того, такие тубы позволяют избежать воздействия света на МЛС, что важно для препаратов, содержащих светочувствительные вещества. Поскольку тубы являются герметичными, стабильность препаратов в них можно исследовать при предусмотренных температурах в условиях неконтролируемой относительной влажности окружающей среды.

Критическими являются качество лакового покрытия и его химическая совместимость с препаратом, что устанавливают при исследовании стабильности. Кислая или щелочная среда препарата, наличие в его составе коррозионно активных веществ (например, повидон-йода, лидокаина гидрохлорида, тербинафина гидрохлорида и др.) и недостаточно качественная внутренняя лакировка

могут приводить к разрушению лакового покрытия и питтинговой коррозии алюминия. На этапе разработки важно использовать тубы требуемого типоразмера с подходящей по типу и толщине внутренней лакировкой. Для нашей лаборатории обеспечивает ООО «Тубный завод» (г. Харьков; www.tube-plant.com).

Для некоторых МЛС частью упаковки являются устройства для введения препарата в полости, например, вагинальные и ректальные аппликаторы.

3.2.P.2.5. Микробиологические свойства

Следует обсудить такие микробиологические свойства препарата, как:

- нормы микробиологической чистоты, и привести обоснование для проведения или исключения испытания на микробиологическую чистоту для нестерильных МЛС;
- выбор antimicrobных консервантов и эффективность их действия;
- целостность системы контейнер / укупорочное средство с точки зрения предотвращения микробной контаминации стерильных препаратов;
- нормы микробиологической чистоты компонентов препарата и элементов первичной упаковки.

В спецификации на препарат нормируют содержание antimicrobных консервантов, но в ходе разработки следует доказать, что antimicrobный консервант на нижнем пределе содержания, указанном в спецификации, является эффективным исходно после изготовления препарата и в конце срока годности МЛС. Методологическая основа и критерии приемлемости для препаратов местного действия представлены в общем тексте 5.1.3 Европейской Фармакопеи [7]. Для каждого МЛС должна быть разработана методика определения эффективности antimicrobного консервирующего действия.

3.2.P.2.6. Совместимость

В разделе «Совместимость» следует представить результаты ис-

следований совместимости препарата с растворителями, используемыми для его подготовки к применению. Поскольку МЛС применяют в нативном виде (без разведения), то исследования по совместимости при их разработке не проводят.

Заключение

В статье кратко рассмотрен общий методологический подход к фармацевтической разработке МЛС и представлены некоторые научно-практические аспекты

разработки и трансфера технологий лекарственных препаратов в форме мазей, кремов и гелей. Разнообразие лекарственных и вспомогательных веществ, лекарственных форм, типов основ и дисперсных систем предполагает привлечение к фармацевтической разработке МЛС результатов **фундаментальных исследований** в области физической и коллоидной химии, физико-химической механики, биофизики, аналитической химии, фармакологии, фармако-

кинетики, микробиологии, токсикологии и других наук. Для создания МЛС требуется **научный фундамент**, на котором следует основывать **фармацевтическую разработку**. Прикладные исследования при разработке МЛС должны быть комплексными и базироваться на установленных медико-биологических, фармацевтических и регуляторных требованиях, выработанных методологических подходах и современных методах исследований. ■

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH. – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development), June 2009.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. // Стандартизація фармацевтичної продукції. – Київ, МОЗ України, 2012. – С. 19–56.
3. ЕМА/INS/GMP/79818/2011. – Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. // Стандартизація фармацевтичної продукції. – Київ, МОЗ України, 2012. – С. 519–544.
5. CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2000.
6. Настанова 42-3.2:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004. – 38 с.
7. European Pharmacopoeia. 8th Edition. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2013. – 3655 p.
8. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Corr. – Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products. – London, 21 June 2006.
9. Настанова СТ-Н МОЗУ 423.8:2013. – Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів / О. Безугла, М. Ляпунов, О. Соловйов. – К.: МОЗ України. – 2013. – 52 с. Електронна версія: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130518_0398.html
10. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. Методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов в Украине // Фармация. – 2013. – № 7. – С. 44–49.
11. Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС / Под ред. А.В. Стефанова и др.; Авт.-сост.: В.А. Усенко, Н.А. Ляпунов, Е.П. Безуглая и др. – К.: МОРИОН, 2002. – 256 с.
12. Безуглая Е.П., Ляпунова А.Н., Краснопёрова А.П. Исследование системы «вода — гексиленгликоль» как возможной основы лекарственных форм // Хим.-фарм. журн. – 2013. – Т. 47, № 5. – С. 49–54.
13. Растворимость мометазона фуората в смешанном растворителе вода — гексиленгликоль / Краснопёрова А.П., Южно Г.Д., Ляпунова А.Н. и др. // Вестник Харьковского национального университета. Химия. – 2011. – № 976, выпуск 20 (43). – С. 147–155.
14. Ляпунов Н.А. Глава 9. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов / Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. и др. // Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств / Под ред. В.П. Георгиевского. – Т. 3. Метрологическое и нормативное обеспечение создания, производства и контроля качества лекарственных средств. – Харьков: Изд-во «НТМТ», 2012. – С. 1419–1512.
15. CPMP/QWP/604/96. – Note for Guidance on Quality of Modified Release Products: A: Oral Dosage Forms. B: Transdermal Dosage Forms. Section 1 (Quality).
16. CPMP/QWP/054/98. – Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/98), 2000.
17. Настанова 42-3.1:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004. – 16 с.

Тубонаполнительные машины: сравнительная таблица

IWK
an **ATI** company



FP-10 HM



COMADIS C960

IMA 



COMADIS C1090



Millenium 120


**MARCHESINI
GROUP**
Building efficiency



Colibri



Millenium 200





TF 80



TU91



Optima 800



Optima 1000






Optima 2400





NM 2003





THM-1500




Сравнительная таблица тубонаполнительных машин			
Характеристики оборудования	 IWK	 IMA	
	FP-10 NM	COMADIS C960	COMADIS C1090
Относящиеся к продукту			
Объем наполнения, мл	1,5 – 350	2 – 250 (до 500 мл по запросу)	2 – 250 (до 350 мл по запросу)
Материал тубы (металл, пластик, ламинат)	Любой, также тубы с двойным и тройным кожухом (туба в тубе)	Металл, пластик, ламинат	Металл, пластик, ламинат
Диаметр туб, мм:			
· металл	10 – 40	10 – 50 для всех видов туб	10 – 50 для всех видов туб
· пластик	10 – 52		
· ламинат	10 – 52		
Высота туб, включая крышки, мм	60 – 250	60 – 280	60 – 250
Технологические			
Производительность, туб/час	70 /мин 4200 /час	3600	5400
Точность дозирования, ± %	± 0,5 % Регулирование дозировки с помощью самообучающейся программы с визуализацией на мониторе	± 0,5 %	± 0,5 %
Объем емкости, л	10 – 55	47 – 60 в стандартном исполнении	47 – 60 в стандартном исполнении
Наличие горячей / ультразвуковой запайки	Да	Горячий воздух, горячие тиски, ультразвук	Горячий воздух, горячие тиски, ультразвук
Наличие автоматической подачи туб	Да	Интегрированная автоматическая; автономная эргономичная подача туб	Интегрированная автоматическая; автономная; роботизированная подача туб
Контроль наличия туб на позициях наполнения/ укупорки	Да	Да	Да
Время смены форматной оснастки, мин	8 – 10	20	20
Технические			
Энергопотребление, кВт	6	2 ÷ 5 в зависимости от конфигурации	3 ÷ 6 в зависимости от конфигурации
Габаритные размеры, мм	1200 * 1200 * 2040	2000 * 1050 * 2110	2250 * 1350 * 2200
Вес нетто, кг	1000	800	1200
Давление сжатого воздуха кгс/см ²	4 – 6 BAR (атмосфер)	6 BAR	6 BAR
Комментарии			
	<p>Концепция наполнения: круглый стол</p> <p>Электрический шкаф: встроен в машину</p> <p>Система смазки: центральная автоматическая из встроенного бака</p> <p>Потребление воздуха при работе со станцией запайки: 583 NI/мин = 20,6 CFM</p> <p>Система привода: 3 сервопривода серийно</p> <p>Стоимость базовой машины, включая станцию горячего воздуха: EUR 69000</p> <p>Стоимость набора для одного формата: EUR 6850</p>	<p>Смена продукта и форматных деталей без использования инструментов</p> <p>Электрический шкаф встроен в корпус машины, его опоры обеспечивают полный доступ к основанию машины со всех сторон</p> <p>Интерфейс панели управления (HMI) с функцией запоминания большинства рабочих параметров машины</p>	<p>Смена продукта и форматных деталей без использования инструментов</p> <p>Электрический шкаф встроен в корпус машины, его опоры обеспечивают полный доступ к основанию машины со всех сторон</p> <p>Интерфейс панели управления (HMI) с функцией запоминания большинства рабочих параметров машины</p> <p>Погружное дозирующее сопло контролируется сервоприводом для улучшения показателей наполнения</p>

Сравнительная таблица тубонаполнительных машин				
 Marchesini			 Bergami Srl	
Colibri	Millenium 120	Millenium 200	TF 100	TF 200
Относящиеся к продукту				
3–390 (по желанию, может доукомплектовываться узлом для дозы от 1 мл)	3–350 (по желанию, может доукомплектовываться узлом для дозы от 1 мл)	3–350 (по желанию, может доукомплектовываться узлом для дозы от 1 мл)	3 – 250	3 – 250
Металл, пластик, ламинат	Металл, пластик, ламинат	Металл, пластик, ламинат	Металл, пластик, ламинат	Металл, пластик, ламинат
10 – 50	10 – 40	10 – 40	10 – 42	11 – 42
10 – 50	10 – 50	10 – 50	10 – 60	11 – 50
10 – 50	10 – 50	10 – 50	10 – 60	11 – 50
50 – 250	50 – 250	50 – 250	50 – 240	50 – 240
Технологические				
до 80 /мин опционально может быть увеличена до 100	до 120 /мин	до 200 /мин	100 /мин 6000 /час	200 /мин 12000 /час
± 1 %	± 1 %	± 1 %	± 1,2 % (3 – 8 мл); ± 0,9 % (9 – 50 мл); ± 0,7 % (50 – 250 мл)	± 1,2 % (3 – 8 мл); ± 0,9 % (9 – 50 мл); ± 0,7 % (50 – 250 мл)
40	40	60	45	55
Горячая запайка	Горячая запайка	Горячая запайка	Да	Да
JUMBO	JUMBO	JUMBO	Да	Да
Да	Да	Да	Да	Да
20	10	15	10 – 15	10 – 15
Технические				
6,7 кВт – для алюминиевых туб 9,2 кВт – для пластиковых и ламинатных	7 кВт – для алюминиевых туб 12 кВт – для пластиковых и ламинатных	9 кВт – для алюминиевых туб 16 кВт – для пластиковых и ламинатных	3,0 кВт – для алюминиевых туб 6 кВт – для пластиковых туб	4,5 кВт – для алюминиевых туб 12 кВт – для пластиковых туб
2150 * 1260 * 2100	2300 * 2100 * 2200	3000 * 2100 * 2450		
1000	2800	3500	1000	2000
6	6	6	5 BAR или 5,1 кгс/см ²	
Комментарии				
				Гибкость исполнения под требования заказчика Возможность поставлять комплексную линию, включая картонажную машину, этикетировочную машину и т.д.

Сравнительная таблица тубонаполнительных машин

Характеристики оборудования	 AXOMATIC		
	Optima 800	Optima 1000	Optima 2400
Относящиеся к продукту			
Объем наполнения, мл	3 – 60 55 – 250	3 – 60 (цилиндр диаметром 22 мм) 55 – 250 (цилиндр диаметром 60 мм)	3 – 60 (цилиндр диаметром 22 мм) 55 – 250 (цилиндр диаметром 60 мм)
Материал тубы (металл, пластик, ламинат)	Металл, пластик, ламинат	Металл, пластик, ламинат	Металл, пластик, ламинат
Диаметр туб, мм:			
· металл	мин. 13,5 – макс. 42 (50 мм – опция)	мин. 13,5 – макс. 42 (50 мм – опция)	мин. 13,5 – макс. 42 (50 мм – опция)
· пластик	мин. 13,5 – макс. 50 (60 мм – опция)	мин. 13,5 – макс. 50 (60 мм – опция)	мин. 13,5 – макс. 50 (60 мм – опция)
· ламинат			
Высота туб, включая крышки, мм	70 – 250	70 – 250	70 – 250
Технологические			
Производительность, туб/час	до 3600 в автоматической версии до 2800 в полуавтоматической версии (возможны отклонения в производительности в зависимости от свойств продукта)	до 5000	до 12000
Точность дозирования, ± %	± 1,2 % (3 – 8 мл); ± 0,9 % (9 – 50 мл); ± 0,7 % (50 – 250 мл)	± 1,2 % (3 – 8 мл); ± 0,9 % (9 – 50 мл); ± 0,7 % (50 – 250 мл)	± 1,1 % (2 – 8 мл); ± 0,9 % (9 – 50 мл); ± 0,7 % (50 – 250 мл)
Объем емкости, л	55	55	55
Наличие горячей / ультразвуковой запайки	Да	Да	Да
Наличие автоматической подачи туб	Может быть оснащена как ручной, так и автоматической системой подачи и ориентации туб по фотометке	Автоматическая загрузка туб из накопительного загрузчика посредством вакуумного держателя Система подачи туб – механическая (без использования пневматики)	
Контроль наличия туб на позициях наполнения/ укупорки	Да	Да	Да
Время смены форматной оснастки, мин	10	12	12
Технические			
Энергопотребление, кВт	2,5 ÷ 10	3 ÷ 12	3 кВт версия машины для алюминиевых туб + опции 7,5 кВт версия машины для пластиковых туб, контактная запайка + опции 9,0 кВт версия машины для пластиковых туб, запайка горячим воздухом + опции
Габаритные размеры, мм	1000 * 1050 * 2000 (макс 2300 с миксером) 1220 * 1240 * 1720 (размеры базы машины, включая ручки защитного ограждения, без учета бункера)	1050 * 1090 * 2000 (макс 2300 с миксером)	2850 * 2000 * 2360
Вес нетто, кг	750	950	1600
Давление сжатого воздуха кгс/см ²	6 BAR	6 BAR	6 BAR
Комментарии			
	<p>Разборка (демонтаж) помпы группы дозирования производится без использования специального инструмента</p> <p>Оптический датчик контроля уровня туб в системе подачи</p> <p>Специальное соединение между дозировочной помпой и форсункой для очень быстрой смены формата и очистки помпы</p> <p>8 станций на поворотном столе</p> <p>Опускная игла для заполнения «со дна». Ход иглы – 70 мм</p>	<p>Максимальное время, необходимое для разборки группы дозирования – 3 мин</p> <p>Новая панель управления (PLC OMRON) для управления технологическим циклом с Touch Screen дисплеем</p> <p>Система точного позиционирования тубы по фотометке (рекомендуемый размер: 3x5 мм) с помощью сканнера для определения фотометки</p> <p>10 станций на поворотном столе</p> <p>Опускная игла для заполнения «со дна». Ход иглы – 130 мм</p>	<p>Концепция машины, качество изготовления, используемых компонентов и конструктивных материалов, позволяют использовать машины OPTIMA 2400 в условиях стерильных фармацевтических производств</p> <p>В комплектацию машины могут быть включены все опции, включая специальные: подача в тубу инертного газа, «трехцветная» группа дозирования, система самоочистки и т.д.</p> <p>14 станций на поворотном столе</p> <p>Опускная игла для заполнения «со дна»</p> <p>Ход иглы – 130 мм</p>

Сравнительная таблица тубонаполнительных машин

 Norden Machinery		 Gustav Obermeyer		 Промбит			
NM 902		NM 2003		TU91		THM-1500	
Относящиеся к продукту							
1 – 300		1 – 300		1 – 300, опция до 1000 мл		до 100	
Металл, пластик, ламинат		Металл, пластик, ламинат		Металл, пластик, ламинат		Металл, пластик, ламинат	
10 – 50		10 – 50		9 – 40, опция 50 мм		10 – 50	
10 – 50		10 – 50		9 – 50, опция 60 мм		10 – 50	
10 – 50		10 – 50		9 – 50, опция 60 мм		10 – 50	
50 – 250		50 – 250		40 – 240, опция 270 мм		70 – 190	
Технологические							
100 /мин 6000		200 /мин 12000		до 90 / мин до 5400 / час		до 1800	
± 0,1 % – 0,5 %		± 0,1 % – 0,5 %		± 0,5 %		Согласно ОСТ 64-492-85: ± 4 % (5 – 50 мл) ± 2,5 % (50 – 100 мл) ± 1 % (для поршневого дозатора)	
45		90		15 – 170 л		25 – 50 л. Бункер может комплектоваться мешалкой и теплообменной рубашкой для нагрева продукта	
Возможна запайка горячим воздухом и высокочастотная запайка (для туб из ламинированного алюминия)		Возможна запайка горячим воздухом и высокочастотная запайка (для туб из ламинированного алюминия)		Запайка горячим воздухом		Запайка горячим воздухом	
Кассетная система подачи туб или подача туб роботом		Кассетная система подачи туб или подача туб роботом		Различные системы: кассеты магазины, робот		Да. Возможна поставка машины без бункера-накопителя и автоматической подачи	
Является стандартом		Является стандартом		Стандарт		Да	
15		35		10 – 20 мин, в зависимости от материала тубы		до 20 мин	
Технические							
2 – 8 кВт в зависимости от типа запайки		5 – 10 кВт в зависимости от типа запайки		6,5 – 9,5 кВт, в зависимости от типа запайки		Установленная мощность – до 1,6 кВт	
В зависимости от опций и системы подачи		В зависимости от опций и системы подачи		2000 * 1850 * 1900 мм (без опций)		1050 * 750 * 1750	
2900		5900		2000		до 400 в зависимости от комплектации	
6 BAR		6 BAR		6 бар		6 бар	
Комментарии							
<p>Легкий доступ ко всем станциям машины для удобства в работе и обслуживании</p> <p>Машина в фармацевтическом исполнении, пригодна для работы в чистых комнатах</p> <p>Дизайн машины обеспечивает защиту от быстрого морального устаревания (Future-Proof Design): на овальном рабочем столе достаточно места для доустановки новых опциональных устройств</p> <p>Все, что можно выдавить из тубы, машины NORDEN могут в тубу наполнить</p>		<p>Легкий доступ ко всем станциям машины для чистки и смены форматов</p> <p>Решения для быстрой смены форматов и переналадки</p> <p>Эргономичный дизайн и высокая гибкость машины</p> <p>Все, что можно выдавить из тубы, машины NORDEN могут в тубу наполнить</p>		<p>Более 120 опций исполнения машины</p> <p>Полностью сервоприводное исполнение дозатора, тубоподъемника и ориентации туб, механические приводы укупорочных станций</p> <p>Применение пневматики только для вспомогательных функций</p> <p>Стандартное исполнение машины полностью соответствует требованиям GMP</p> <p>Специальное исполнение машины для быстрой промывки всех наружных поверхностей напором жидкости</p> <p>Взрывобезопасное исполнение машины возможно</p>		<p>При металлической тубе вместо узлов запайки и обрезки монтируется узел герметизации тубы</p> <p>Наличие ориентации туб по метке</p> <p>Максимальное время, для разборки узла дозирования – 2–4 мин без применения специального инструмента</p> <p>10 позиций на поворотном столе</p> <p>Дополнительная опция – подвижная игла для заполнения «со дна», ход иглы – 100 мм</p> <p>Электрический шкаф встроен в основание машины. Дополнительная опция – защитное ограждение с электрической блокировкой</p>	

Эффективная и экономичная система наполнения туб серии FP по приемлемой цене

Тубонаполнительные машины серии FP помогут вам повысить производительность наполнения туб. В них воплощены запатентованные инновации, касающиеся всего производственного цикла: загрузка туб – наполнение – укупорка. Благодаря своей модульной конструкции машины серии FP обеспечивают максимальную эксплуатационную гибкость и идеально соответствуют вашим требованиям, представляемым к конфигурации оборудования. Инновационные проектные возможности, постоянное уменьшение потребления электроэнергии и, соответственно, снижение операционных затрат гарантированы. Преимущества тубонаполнительных машин серии FP:

- Простое управление
- Обеспечение высокого уровня безопасности
- Быстрый переход с одного формата на другой
- Компактный дизайн
- Стандартизированные форматные части
- Высокая точность позиционирования туб
- Непревзойденный уровень стабильности качества
- Отличный доступ ко всем частям машины со всех сторон
- Максимальная надежность процесса за счет использования технологии сервоприводов
- Гибкость в расположении рабочих станций на производственной площадке с учетом требований заказчика
- Система транспортировки с механической подгонкой высоты, что обеспечивает высокую точность позиционирования туб
- Отсутствие растягивания ремней в системе транспортировки

Характеристики машин серии FP:

- FP 18-1: 120 туб / мин, 18 тубодержателей
- FP 34-1: 120 туб / мин, 34 тубодержателя
- FP 34-2: 220 туб / мин, 34 тубодержателя
- FP 46-2: 220 туб / мин, 46 тубодержателей
- FP 46-3: 300 туб / мин, 46 тубодержателей
- FP 64-3: 300 туб / мин, 64 тубодержателя

Имеется в наличии три варианта исполнения машин серии FP:



FP с одной головкой (120 туб / мин), FP с двумя головками (220 туб / мин) и FP с тремя головками (300 туб / мин).

Благодаря возможности оснащения лопастным насосом можно сэкономить еще больше времени и энергоресурсов вследствие CIP-функциональности.

Машины этой серии могут наполнять как одно-, так и многоцветные продукты.

FP 46-2

Технические характеристики:

- **Производительность:** 220 туб / мин
- **Диаметр туб:** Ø 10 – 52 мм (пластик и ламинат), Ø 10 – 40 мм (металл)
- **Высота туб, включая крышки:** L_{туба} = 6 – 250 мм
- **Объем заполнения:** V_{объем} = 1,5 – 350 мл

Машина предназначена для наполнения туб из металла, пластика или ламината. Может быть оснащена стандартной или роботизированной системой подачи туб. Дизайн машины соответствует стандартам cGMP.

Модульная конструкция машины FP 46-2 позволяет обеспечить:

- Оптимизированную конфигурацию оборудования в соответствии с требованиями заказчика
- Унифицированные форматные и запасные части ко всем машинам серии

- Возможность выбора различных технических решений: например, весовое и объемное дозирование
- Упрощение работы с документами и обучение операторов
- Оптимизацию хранения запчастей, обслуживания и технического обеспечения

Концепция привода:

- 5 сервоприводов (опция – дополнительно 4 сервопривода)
- Овальная транспортная система
- Обеспыливание туб (опция)
- Подъемное устройство для станции наполнения
- Дозирующий пистон в зависимости от массы наполнения или наполнительная трубка в зависимости от диаметра тубы
- Поворотный клапан (опция)
- Запайка горячим воздухом (опция)

IWK
an **ATZ** company

Контактная информация:

IWK Verpackungstechnik GmbH

Lorenzstrasse 6
76297 Stutensee, Germany
P +49 7244 968 303
F +49 7244 960 73
vbatyrev@iwk.de
www.atsautomation.com





GERONIK
Machines & Service

info@geronik.ru

+7(499) 743-19-40

+7(985) 776-18-90

WWW.GERONIK.RU



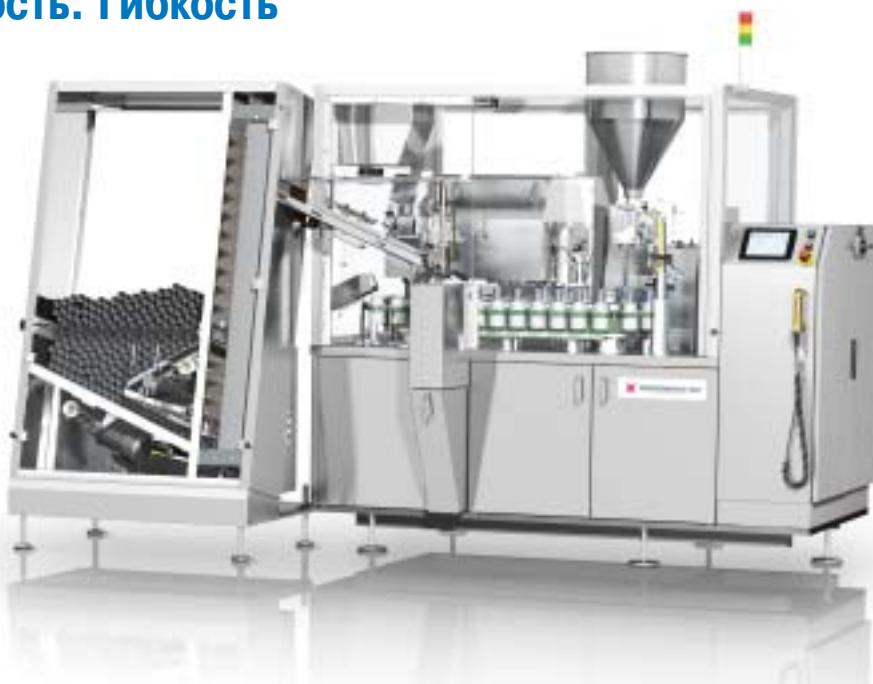
Тубонаполнительная машина Nordenmatic 902 Скорость. Долговечность. Гибкость

Машина Nordenmatic 902 производства фирмы NORDEN MACHINERY AB (Швеция) отличается мощным дизайном и высококачественной конструкцией, при этом основным ее преимуществом является скорость. Производительность данной компактной тубонаполнительной машины составляет 100 туб / мин в стандартном исполнении, в качестве опции скорость машины может быть увеличена до 120 туб / мин. Модель NM902 в состоянии обрабатывать широкий спектр форматов туб диаметром от 10 до 50 мм, выполненных из пластика, ламината или алюминия. Более того, на этой машине может быть установлен полный комплект опциональных устройств, соответствующих потребностям вашего производства как сегодня, так и при их росте в будущем.

Модель NM902 в стандартной комплектации оснащена цепью с 28 держателями туб, установленной на отлично зарекомендовавшем себя овальном столе. Концепция овального стола позволяет облегчить доступ ко всем рабочим станциям машины и обеспечивает максимум возможностей для доустановки новых опций.

Тубонаполнительная машина NM902 производится в двух версиях: работающая по часовой и против часовой стрелки. Это позволит выбрать наиболее эффективную компоновку линии, которая наилучшим образом будет соответствовать потребностям и особенностям вашего производственного процесса.

На машине NM902 установлен удобный в пользовании интерфейс Norden EasyWare, благодаря которому



управление и мониторинг работы оборудования является очень легким и понятным. Система управления с цветным экраном 6,5" и возможностью хранения данных порядка 30 таблиц форматов, а также облегченный доступ ко всем узлам машины сокращают время на смену форматов до минимума.

Основные технические характеристики

- Пригодность машины для фармацевтического производства в целях использования в чистых помещениях
- Легкость доступа ко всем станциям машины для удобства работы и обслуживания
- Конструкция с защитой от быстрого морального устаревания (Future-

proof design), что обеспечивает легкость процесса модернизации в будущем

- Прочность и надёжность – предназначена для работы в формате 24/7 со скоростью 120 туб/мин (опция, 100 туб/мин по умолчанию)

Узнайте у нашего представителя – компании GERONIK – о других преимуществах тубонаполнительной машины NM902!



**25 – 28 ноября 2014 г.,
Москва, ВВЦ,
пав. 75, стенд A106**



A Company of **COESIA** GROUP



Линия наполнения туб TF 200 от итальянского производителя Bergami s.r.l.



Компания Bergami s.r.l. дополнила линейку машин для наполнения и запайки туб TF200 новой моделью, которая легко интегрируется в технологическую линию. Ее главная особенность – конвейер с орбитальной траекторией движения, на который подаются пустые тубы для их вертикального наполнения и закрытия. Балконная конструкция машины TF200 позволяет выполнять легкую очистку в соответствии с нормами GMP и облегчает доступ оператора к внутренним механизмам линии. Кроме того, системы закрытия пластиковых и алюминиевых туб могут функционировать параллельно с целью быстрой смены формата туб. На конвейер установлены легкосъемные держатели с магнитными предохранителями для вертикального наполнения туб. Держатели постоянно оборачиваются для нанесения маркировки. Линия может быть укомплектована вакуумной системой продувки воздухом для очистки туб. Система дозирования приводится в движение с помощью сервоприводов, которые позволяют задавать смену объема наполнения в диапазоне 3–350 мл и время подъема держателей до уровня наполнения туб продуктом. Сервопривод дает возможность изменять параметры наполнения туб через панель управления при изменении влажности, температуры, вязкости и других переменных, влияющих на поток продукта. Для работы с алюминиевыми тубами разной длины систему дозирования и инструменты для загибания алюминиевых туб устанавливают на верхнюю раму, которая легко поднимается и опускается при помощи ручного маховика. Наполненные и запаянные тубы подаются дальше и транспортируются в блок укладки в картонную упаковку.

В качестве дополнительной опции возможен забор туб из держателей и их автоматическое размещение в ячейках конвейера машины для упаковки в картонную тару. Такая система предотвращает риск деформации туб и обеспечивает их установку в правильном положении для упаковки в машине с боковой загрузкой. Сервоприводы используются на всех линиях серии TF 200, обеспечивая электронную регулировку при помощи сенсорного экрана панели управления для смены формата туб в течение 12 мин. Использование сервоприводов вытесняет кулачковые механизмы, установленные в стандартных тубонаполняющих машинах. Настройка параметров кулачкового механизма уже в прошлом, с тех пор как параметры движения можно задавать, регулировать и оптимизировать путем программирования серводвигателей.

Линии наполнения и запайки туб серии TF200 впечатляют:

- Дизайном Bergami, демонстрирующим свою эффективность на протяжении десятилетий
- Линейной балконной структурой, соответствующей стандартам GMP
- Съёмным устройством дозирования
- Комбинированной системой закрытия туб
- Индивидуальной системой запайки туб

Преимущества новой модели

- Удобное использование, простая смена формата
- Легкий доступ к внутренним механизмам со всех сторон
- Максимальная надежность благодаря технологии сервоприводов

- Гибкая установка рабочих станций в соответствии с особенностями рабочего помещения
- Надежная высокоточная система транспортировки с моторизированной регулировкой высоты
- Гарантия точного позиционирования тубы в рабочей станции

МЕХАНИЧЕСКАЯ СКОРОСТЬ:

- 200 тактов в 1 мин

ХАРАКТЕРИСТИКИ:

- Дозирование: от 3 до 250 мл (по запросу – до 350 мл)
- Точность наполнения: $\pm 1\%$ для ненасыщенных воздухом продуктов
- Диаметр туб: 11 – 40 мм (для алюминиевых), 11 – 50 мм (для пластиковых / ламинированных)
- Высота туб: от 50 до 250 мм

Официальным представителем Bergami s.r.l. является компания ООО «Бютлер энд Партнер», специализирующаяся на высококачественных технологиях производства фармацевтических продуктов. Специалисты компании готовы предоставить более подробную информацию об оборудовании, провести испытания с продуктом заказчика и подготовить коммерческое предложение.

Bütler & Partner / BÜ.
Process Equipment and Systems

Контактная информация:

Центральный офис
Bergami s.r.l.
Via Bignami, 7/A
40051 Altedo (Bo) – Italy
Tel.: + 39 051 87 58 16
sales@bergamisrl.com
www.bergamisrl.com

Официальный представитель
ООО «Бютлер & Партнер»
Украина, 03680, г. Киев,
пр-кт Акад. Палладина, 44, оф. 105.
Тел.: +380 (44) 422-61-27,
+380 (67) 230-89-76.
office@butlerpartner.com
www.butlerpartner.com



TU25

Объем наполнения: 1 – 250 мл

Материал тубы:

металл, пластик, ламинат

Диаметр туб, мм:

- металл: 9 – 40 мм, опция 50 мм
- пластик: 9 – 50 мм, опция 60 мм
- ламинат: 9 – 50 мм, опция 60 мм

Высота туб, включая крышки,
40 – 240 мм, опция 270 мм

Производительность:

до 25 туб/мин, до 1500 туб/час

Точность дозирования: ± 0,5 %

Объем емкости: 8 – 40 л

Ручная подача туб

Контроль наличия туб на позициях
наполнения / укупорки

Время смены форматной оснастки:

5 – 10 мин, в зависимости

от материала тубы

Энергопотребление: 0,9 – 5,0 кВт,
в зависимости от типа запайки

Габаритные размеры:

Ø 800 * 1600 мм (без опций)

Вес нетто: 500 кг

Давление сжатого воздуха: 6 кг/см²

Более 90 опций исполнения машины

Полностью механический привод

дозатора и укупорочных станций

Применение пневматики только

для вспомогательных функций

Полное соответствие требованиям

GMP в стандартном исполнении

4 различных системы укупорки

применяемы в одной машине:

1. двойной перегиб;
2. тройной перегиб;
3. запайка горячим воздухом;
4. запайка горячими тисками

Возможно взрывобезопасное
исполнение машины



TU60

Объем наполнения:

1 – 300, опция до 1000 мл

Материал тубы:

металл, пластик, ламинат

Диаметр туб, мм:

- металл: 9 – 40 мм, опция 50 мм
- пластик: 9 – 50 мм, опция 60 мм
- ламинат: 9 – 50 мм, опция 60 мм

Высота туб, включая крышки:
40 – 240 мм, опция 270 мм

Производительность:

до 60 туб/мин, до 3600 туб/час

Точность дозирования: ± 0,5 %

Объем емкости: 15 – 170 л

Различные системы
автоматической подачи туб:

кассеты, магазины, робот

Контроль наличия туб на позициях
наполнения / укупорки

Время смены форматной оснастки:

10 – 20 мин, в зависимости

от материала тубы

Энергопотребление: 6,0 – 9,0 кВт,
в зависимости от типа запайки

Габаритные размеры:

2000 * 1500 * 1900 мм (без опций)

Вес нетто: 1200 кг

Давление сжатого воздуха:

6 кг/см²

Более 120 опций исполнения
машины

Полностью механический

привод дозатора и укупорочных

станций, как опция полностью

сервоприводное исполнение

дозатора, тубоподъемника

и ориентации туб

Применение пневматики только

для вспомогательных функций

Полное соответствие требованиям

GMP в стандартном исполнении

5 различных систем укупорки

применяемы в одной машине:

1. двойной перегиб;
2. тройной перегиб;
3. седловидный перегиб;
4. запайка горячим воздухом;
5. запайка горячими тисками

Возможно взрывобезопасное
исполнение машины



Контактная информация:

Gustav Obermeyer GmbH & Co. KG

Tel. +49 3741 / 15 00 11

Fax. +49 3741 / 15 00 19

info@gustav-obermeyer.com

www.gustav-obermeyer.com



Автоматическая машина для наполнения алюминиевых, пластиковых и ламинированных туб

ОРТИМА 1000 (Италия)

ОРТИМА 1000 предназначена для наполнения и укупорки туб. Машина может работать (при наличии соответствующей оснастки) с пластиковыми, ламинированными и алюминиевыми тубами. ОРТИМА 1000 оснащена автоматической системой подачи туб и автоматической системой ориентации туб по фотометке.

Листы, закрывающие корпус машины, и электрический шкаф изготовлены полностью из нержавеющей стали марки AISI 304L с соответствующей полировкой Scotch Brite®.

- Корпус машины размещается на регулируемых (± 50 мм) опорах, изготовленных из антивибрационной резины. Опоры размещены таким образом, чтобы обеспечить удобную транспортировку.
- Внешние механические части обработаны посредством Enplate8 во избежание окисления и загрязнения.
- Специальная обработка деталей внутри машины позволяет избежать любых проблем, связанных с окислением. Это значительно упрощает смазку машины и проведение регламентных работ.

Все части машины, контактирующие с продуктом, изготовлены из нержавеющей стали марки AISI 316L или силикона (PDA).

Электрическая коробка интегрирована в периметр машины для более легкого доступа ко всем ее системам. Полное защитное ограждение с электрическими блокираторами с двойным контактом. Машина выполнена в соответствии с Европейскими Директивами 98/37/ЕЕС-ЕМС, 98/336/ЕЕС-LV, 73/23/ЕЕС.

- Машина разработана в соответствии со стандартами ЕЕС и с учетом требований GMP и FDA.
- Главный вал машины смонтирован на шаровых подшипниках First Class Long Life.
- Разборка (демонтаж) помпы группы дозирования производится без инструмента (быстроразъемные соединения, «барашки»). Максимальное время, необходимое на разборку группы дозирования, составляет 3 мин.
- Направление вращения машины – по часовой стрелке, что облегчает сопряжение с картонной машиной.



Комплектация машины:

- Автоматическое устройство загрузки туб из лотка посредством вакуумного держателя.
- Оптическое устройство контроля уровня туб в лотке.
- Устройство контроля перевернутых туб.
- Система автоматической остановки подачи туб.
- Механическая система контроля правильного позиционирования туб в «чашке».
- Система «нет тубы – нет заполнения».
- Прессующее устройство для лучшего размещения тубы в корзине.
- Система позиционирования тубы по фотометке (3 x 5 мм). Вращение осуществляется за нижнюю часть корзины (требования FDA) независимым шаговым мотором с электронной регулировкой с панели управления.
- Внешний цифровой индикатор длины хода поршня дозирочного цилиндра.
- Специальное соединение между дозирочной помпой и форсункой для максимально быстрой смены формата и очистки помпы.

- Автоматическое или полуавтоматическое устройство для остановки продукта.
- Регулировка воздушного потока для очистки иглы, контролируемая непосредственно с панели управления (бескапельная система).
- Устройство автоматической выгрузки заполненных туб (запаянным торцом вперед).
- Устройство выгрузки готовых туб, контролируемое фотодатчиком.



Контактная информация:

Представительство
в России и странах СНГ
InterPharmTechnology®
Россия, г. Москва,
ул. Годовикова, д. 9, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 950-56-65;
факс: +7 (495) 988-35-19.
sales@ift.ru
www.ift.ru



2-я Международная выставка
Сырья и ингредиентов
для фармацевтического производства

2nd International Exhibition of
Raw Materials and Ingredients
for Pharmaceutical Production

pharm
ingredients+

25 – 28.11.2014

Россия, Москва, ВДНХ (BBL)
VDNH (VVC), Moscow, Russia



Получите электронный билет
Get e-ticket
pharmingredients.ru

*В рамках выставки /
Within the Exhibition*

**День Pharmingredients+
Pharmingredients+ Day**

26.11.14

*Одновременно с выставкой /
Co-located with the exhibition*

pharmtech

Организатор:



Генеральный
информационный партнер/
General Information Partner:

Фармацевтический
ВЕСТНИК

При поддержке/
Supported by:





Аспекты лиофилизационной сушки водных растворов

В фармацевтической промышленности широко используется лиофилизационная сушка водных растворов. Исходя из постоянно пополняющихся научных сведений, можно сделать вывод, что благодаря применению научного подхода можно повысить качество продукта при минимуме эмпирических проб и ошибок

В настоящее время существует большая потребность в быстрой разработке новых фармацевтических продуктов, к тому же сушка – достаточно дорогой процесс. Из всех видов сушки лиофилизационная является наиболее дорогостоящей с точки зрения как капитальных, так и эксплуатационных расходов. Существует ряд причин, по которым метод лиофилизационной сушки широко используется в промышленности. Наиболее важная при-

чина, общая для всех отраслей промышленности, заключается в том, что в большинстве случаев продукты, подвергающиеся лиофилизации, чувствительны к нагреванию и не могут быть высушены с использованием других методов из-за высоких рабочих температур. Разработка как состава, так и условий протекания процесса сушки лиофилизированных лекарственных препаратов для перорального приема и инъекционного введения обычно

происходила путем проб и ошибок. Проведение сублимационной сушки в традиционных условиях в результате выливается в длительное время процесса, повышенное энергопотребление и значительные производственные затраты. Основная задача оптимизации процесса лиофилизационной сушки при разработке состава препарата и технологии его получения заключается в том, чтобы свести к минимуму время сушки, сохранив при этом соот-

ветствующие требованиям показатели качества продукта.

Несмотря на то, что современная промышленность получила несомненную пользу благодаря существующим знаниям о лиофилизационной сушке, основные понятия в некоторых ее областях до сих пор не определены. Существует необходимость в систематизации знаний физической химии процессов заморозки и сублимационной сушки, материаловедения и механизмов тепло- и массообменных процессов, происходящих на различных стадиях сушки.

Описание процесса лиофилизационной сушки

На рис. 1 представлена принципиальная схема сублимационной сушилки для лекарственных препаратов. Аппарат состоит из сушильной камеры, вакуумного насоса, конденсатора, компрессора и блока управления, а также вспомогательного оборудования. Типовой процесс лиофилизации протекает следующим образом: частично упоренные стеклянные флаконы наполняют жидким продуктом или водным раствором, после чего помещают на охлажденные полки лиофилизационной сушилки, как показано на рис. 2. Затем температуру полок снижают и замора-

живают продукт до равномерно распределенной, предварительно заданной температуры. После заморозки давление в сушильной камере снижают до величины, меньшей, чем давление паров льда при поддерживаемой температуре, для того, чтобы начать сублимационную сушку.

Удаление влаги при лиофилизационной сушке осуществляется главным образом за счет сублимации. Для того, чтобы данный процесс происходил, должна поступать энергия, компенсирующая скрытое тепло, ΔH сублимации льда. Полки нагревают до температуры, достаточной для эффективной сублимации, но не настолько высокой, чтобы растопить замороженный продукт, находящийся на дне флакона. Процесс сублимационной сушки, как правило, включает три стадии: заморозку, первичную сушку и вторичную сушку. В ходе первичной сушки водяной пар постепенно удаляют из замороженного продукта методом сублимации, в то время как температуру полок поддерживают на постоянно низком уровне. Вторичная сушка начинается с повышения температуры полок, обычно до температуры выше комнатной, и дальнейшего снижения давления в камере для удаления абсорбированной воды из наполовину высу-

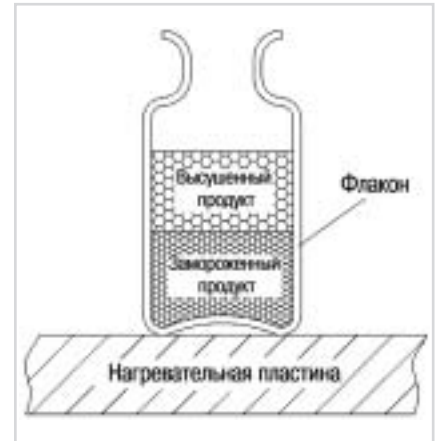


Рис. 2. Наполненный флакон на полке во время лиофилизационной сушки

шенного продукта. Процесс продолжается до тех пор, пока остаточное содержание воды не достигнет желаемого уровня.

Заморозка

Заморозка – первая стадия процесса лиофилизационной сушки, от которой во многом зависит эффективность всего процесса лиофилизации. В конце стадии заморозки около 65 – 90 % исходной влаги находится в замороженном состоянии, а оставшееся количество во многих случаях пребывает в адсорбированном виде. Температура замерзания, скорость кристаллизации и степень переохлаждения – важные факторы, влияющие на общее время сушки и качество продукта. На основании физических и химических свойств продукта можно оптимизировать алгоритм действий при заморозке, чтобы достичь наиболее эффективных результатов лиофилизации, включающих как высокое качество продукта, так и непродолжительное время сушки. Свойства замороженного раствора в значительной степени влияют на скорость первой и второй стадий сушки.

Общеизвестно, что жидкий продукт в результате заморозки демонстрирует две различные модели поведения, как показано на рис. 3: жидкая фаза резко затвердевает (образование эвтектического состава) при температуре, зависящей от природы твердых веществ в растворе, или жидкая

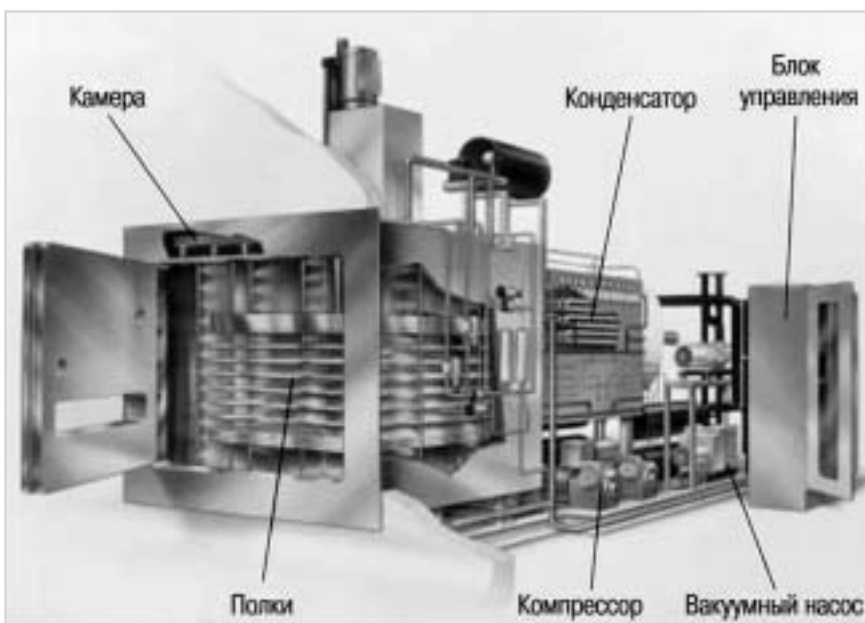


Рис. 1. Принципиальная схема сублимационной сушилки для лекарственных препаратов



Рис. 3. Различное поведение водных растворов при заморозке

фаза не отвердевает (стеклование), а становится все более вязкой до тех пор, пока окончательно не примет форму очень плотной субстанции и не станет высоковязкой жидкостью.

Концентрирование вымораживанием

Если раствор охладить до температуры ниже нормальной температуры замерзания без отвердевания, то раствор считается переохлажденным. Для водных растворов температура переохлаждения может находиться в диапазоне от 10 до 15 °С ниже 0 °С, в зависимости от температуры образования зародышей кристаллов льда. В соответствии с диаграммой, на которой представлено протекание процесса заморозки во времени, резкое повышение температуры из-за высвобождения скрытого тепла (T_c) свидетельствует о кристаллизации льда (рис. 4 и 5). В первом случае компоненты кристаллических структур, которые имеют наименьшую из всех веществ состава растворимость, формируют смесь с кристаллической водой, и температура повышается до температуры эвтектической кристаллизации (T_e). Эвтектическую точку определяют как момент образования однородной физической смеси двух или более твердых кристаллических веществ, имеющих одинаковые физические свойства, как это происходит в однокомпонентном продукте. Од-

нако многокомпонентная смесь часто не имеет T_e , потому что на этой стадии заморозки диффузия молекул значительно снижена, что имеет важное значение для кристаллизации. По этой причине одним из наиболее важных параметров для оптимизации процесса лиофилизационной сушки является обратимый переход из вязкого в стекловидное состояние, называемый температурой стеклования, концентрируемого вымораживанием раствора (T_g').

Фрэнкс (Franks) проиллюстрировал поведение системы сахара – вода при замерзании (рис. 6). Растворенное вещество концентрируется из первоначального раствора с содержанием твердого вещества 5 % до величины 80 %. Это подразумевает, что отделение основной части продукта в процессе лиофилизационной сушки происходит на стадии заморозки, однако присутствует и большая доля незамороженной воды. Система сахара – вода не дает осадка, как растворы кристаллических веществ, когда раствор охлаждается до эвтектической точки, а остается в термодинамически нестабильном состоянии. При температуре ниже T_g' система ведет себя как твердое вещество.

По мере того как продукт продолжает охлаждаться, все большее количество воды превращается в лед и вся внутренняя жидкость вокруг концентрируется окончательно до тех пор, пока не кристаллизуется полностью, или вязкость

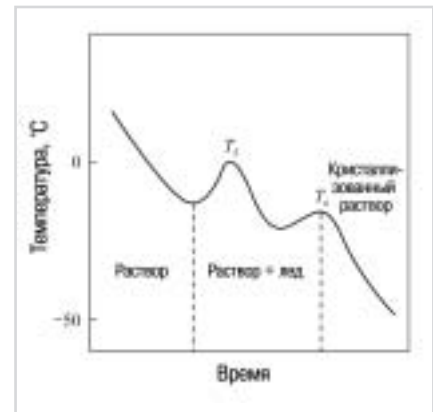


Рис. 4. Зависимость температуры от времени при заморозке водного раствора натрия хлорида

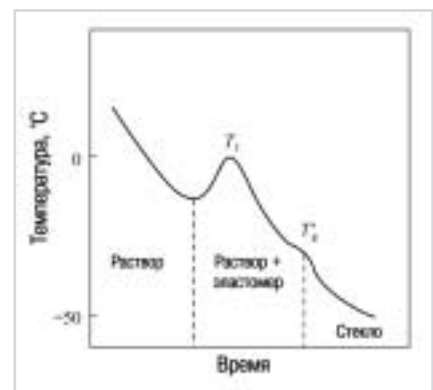


Рис. 5. Зависимость температуры от времени при заморозке аморфного растворенного вещества



Рис. 6. Диаграмма твердое вещество – жидкость для системы сахара – вода

системы не станет достаточной, чтобы система перешла в твердое аморфное состояние.

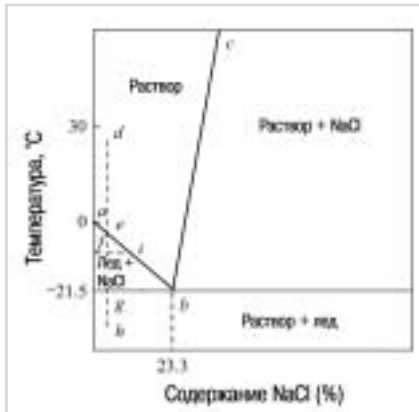


Рис. 7. Диаграмма состояния системы натрия хлорид – вода



Рис. 8. Сравнение кристаллизации и стеклования материала

Влияние скорости кристаллизации

Хорошо известно, что быстрая заморозка приводит к образованию многочисленных кристаллов льда небольшого размера, в то время как в результате медленного замораживания получают крупные и менее численные кристаллы. Форма, распределение по размерам и связность пор пористой матрицы высушенного слоя, сформированной сублимацией льда в ходе первой стадии сушки, зависят от размера кристаллов льда, образовавшихся во время стадии заморозки. Эта зависимость является чрезвычайно важной, так как пористая структура высушенного слоя в значительной степени влияет на скорость массопереноса. Если кристаллы льда мелкие и неоднородные, то скорость массопереноса пара в высушенном слое замедлена. И наоборот, когда фор-

мируются крупные кристаллы льда и возможно образование гомогенной дисперсии в замороженном растворе, скорость массопереноса будет высокой, и материал высушится довольно быстро.

Размер кристаллов льда обратно пропорционален степени переохлаждения. С одной стороны, маленький размер пор в высушенном слое является причиной высокого сопротивления переносу водяного пара во время первичной сушки и увеличения времени длительности этой стадии. С другой стороны, маленькие кристаллы льда имеют большую удельную площадь поверхности, которая способствует десорбции воды в ходе вторичной сушки. Сирлз (Searles) и соавторы опубликовали данные, согласно которым главным фактором, определяющим скорость первичной сушки, является температура образования льда. При этом в результате сильного переохлаждения получают кристаллы льда меньшего размера, а также достигаются более высокие сопротивление массопереносу и небольшая скорость сушки.

Образование эвтектического состава

Существует несколько вариантов протекания процесса заморозки водного раствора. Наиболее простой – это кристаллизация растворенного вещества из концентрированного вымораживанием раствора с образованием простой эвтектической смеси. Примером типичной бинарной эвтектической системы является раствор натрия хлорида в воде (рис. 7). Знание поведения этой системы необходимо для понимания принципов материаловедения, происходящих в лиофилизационной сушке. Линия ab – это кривая депрессии воды в точке замерзания в присутствии натрия хлорида, а линия bc характеризует растворимость натрия хлорида в воде. Точка пересечения двух линий – это температура плавления эвтектики, которая для натрия хлорида (льда) равна $-21,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, а эвтектический состав содержит около 23,3 % (по массе) натрия хлорида. Процесс заморозки 5 % раствора натрия хлорида в воде описан линией $defgh$. При комнатной температуре в точке d

система полностью жидкая. По мере охлаждения раствора в точке e образуется лед (при отсутствии переохлаждения). В ходе дальнейшего охлаждения системы лед продолжает кристаллизоваться, и раствор становится более насыщенным натрия хлоридом. В точке f присутствуют обе фазы: лед и концентрированный вымораживанием раствор натрия хлорида в воде. Этот замороженный концентрированный раствор имеет состав, обозначенный точкой i , находящийся в равновесии со льдом. В точке g раствор насыщается натрия хлоридом и твердый натрия хлорид начинает выпадать в осадок. Система полностью затвердевает только при температуре ниже эвтектической (точка h). Также в случаях, когда линия протекания процесса заморозки пересекает линию bc при первоначальной концентрации раствора, находящейся между точками b и c , твердый натрия хлорид осаждается раньше, чем образуется лед. Другие примеры бинарных эвтектических систем, имеющие подобную динамику замерзания: аммония хлорид – вода и глицин – вода. Важность эвтектической температуры для лиофилизации заключается в том, что она представляет собой максимально допустимую для сублимационной сушки температуру, потому что в результате плавления эвтектики будет образовываться вода, что приведет к остановке процесса.

Стеклование

Если продукт представляет собой аморфное вещество, он остается жидким при температуре ниже нормальной точки замерзания, но со временем, в результате снижения температуры, вязкость резко повышается. Этот переход называют стеклованием, так как материал переходит в стеклообразное состояние. Стекло – это истинно твердая субстанция, которая имеет химическое строение твердого кристаллического вещества, но без его упорядоченной молекулярной структуры. На рис. 8 изображено образование продуктом стекла в результате быстрой заморозки, хотя в норме, при медленной заморозке, ожидается кристаллизация. Температура стекло-



вания материала в значительной степени зависит от содержания влаги. Обычно максимальное влагосодержание в начале сушки является причиной самой низкой T_g , в то время как минимальное – в конце сушки – приводит к самым высоким температурам T_g . Таким образом, единой величины T_g не существует, но есть диапазон T_g для замороженного продукта, зависящий от остаточной влажности. При определенном влагосодержании температура стеклования материала обозначается T_g' .

Влияние вспомогательных веществ

Использование вспомогательных веществ может способствовать уменьшению некоторых нежелательных эффектов концентрации вымораживанием. Вспомогательные вещества – это субстанции, используемые для того, чтобы усовершенствовать лиофилизационную сушку различных биологических материалов. Они являются инертными веществами, такими, как, например, сахара. Их также используют для предотвращения разрушения твердой матрицы. Другие распространенные способы применения вспомогательных веществ описаны в таблице 1.

Режим заморозки также влияет на степень кристаллизации и полиморфизм важного для разработки рецептуры лекарственных средств вспомогательного вещества маннитола. Кристаллизация протекает успешно в составах, в которых маннитол действует как наполнитель. Присутствие маннитола может предоставлять некоторые преимущества, такие как возможность лиофилизации при высоких температурах, и, вследствие этого, уменьшение длительности цикла лиофилизационной сушки, а также получение продукта без дефектов, обусловленных разрушением материала. При использова-

Таблица 1. Вспомогательные вещества, используемые в лиофилизационной сушке

Группа	Описание	Типовое вещество
Наполнители	Наполнители, которые образуют матрицу для активного ингредиента, особенно при невысокой концентрации	Маннитол
Буферные растворы	Используются для контроля pH	Фосфаты
Регуляторы тоничности	Используются для контроля осмотического давления	Маннитол
Модификаторы структуры	Используются для того, чтобы улучшить матрицу и снизить воздействие разрушения, а также преодолеть возрастающее сопротивление потоку пара благодаря поверхности наружного слоя, образуемой сахарами	Маннитол
Стабилизаторы	Используются для защиты действующего вещества раствора от пересушивания и эффектов концентрирования вымораживанием	Глюкоза, декстран, сахароза
Ингибиторы разрушения	Используются для повышения температуры разрушения	Декстран, мальтоотриоза

нии маннитола в качестве стабилизатора образуется система, которая ведет себя как физическая смесь, взаимодействие в ней происходит только на границе раздела фаз. Кроме того, по наблюдениям ученых, при различных концентрациях в ходе заморозки получались различные полиморфные модификации. При медленном замораживании 10 % раствора маннитола была получена смесь α - и β -полиморфов, а быстрое замораживание того же раствора закончилось образованием δ -модификации.

Первичная сушка

После стадии заморозки сушильную камеру вакуумируют и давление в ней снижают до величины, при которой возможна сублимация льда. Эта операция обозначает начало первой стадии сушки. Выбор величины давления в камере зависит от конечной температуры замерзания материала. Для того чтобы происходила сублимация, давление должно быть ниже,

чем давление паров льда. Существуют рекомендации, согласно которым величина давления в камере во время первичной сушки считается обоснованной, если она имеет значение не более чем примерно $1/2$ и не менее чем примерно $1/4$ давления паров льда при желаемой температуре продукта.

По мере того как происходит сублимация кристаллов льда, граница зоны сублимации, которая начинается на внешней поверхности, постепенно отодвигается вглубь материала, и после продвижения границы остается пористый слой продукта. Тепло, используемое для сублимации, может проникать через высушенный слой к зоне сублимации. Сублимированный пар перемещается через пористый слой при помощи диффузии и конвективного потока и поступает в сушильную камеру лиофилизационной сушилки. Поскольку для сублимации воды требуется значительное количество тепла, далее температуру продукта обычно понижают.

Главная цель исследования лиофилизационной сушки – улучшить экономические показатели процесса путем уменьшения технологического времени. Важным моментом является определение факторов, ограничивающих скорость сушки. Двумя наиболее значительными из них являются, по всей вероятности, тепло- и массоперенос, которые зависят от таких параметров процесса, как температура и давление.

Разрушение структуры во время лиофилизационной сушки

Разрушение структуры объясняется потерей матрицей структуры или ее повреждением в момент, когда сублимационный фронт попадает внутрь продукта; это явление оказывает вредное воздействие на процесс лиофилизационной сушки. Процесс в большой степени зависит от температуры в конкретной точке. Температура разрушения (T_c) – это величина, в случае превышения которой происходит разрушение продукта. Она связана с температурой стеклования (T_g). В ходе одного из своих исследований, посвященных изучению разрушения структуры, Пикал (Pikal) и Шах (Shah) обнаружили, что разрушение происходит при температуре, величина которой на несколько градусов выше, чем T_g . Ванг (Wang) предположил, что T_c тесно связана с T_g , однако уменьшения вязкости при T_g недостаточно для того, чтобы она стала причиной разрушения структуры. Другие исследователи допустили, что обе величины одинаково важны. Структу-

ра разрушается из-за снижения жесткости твердой матрицы, которое с большой степенью вероятности происходит в результате уменьшения вязкости, когда локальная температура превышает величину T_g . В таблице 2 представлен перечень температур разрушения и стеклования некоторых типичных вспомогательных веществ, используемых в фармацевтической промышленности. Хэтли (Hatley) и Блэйр (Blair) представили подобные усредненные данные о T_g с небольшими отличиями из-за различий в методах измерения и трактовке.

Массоперенос

Общее сопротивление массопереносу – это сумма нескольких сопротивлений, возникающих последовательно: сопротивление частично высушенного слоя, сопротивление флакона или контейнера, в том числе не до конца закрытой пробки, сопротивление по пути из камеры в конденсатор. Наивысшее сопротивление, следствием которого является наибольшее снижение давления, оказывает слой высушенного продукта, в котором молекулы воды, чтобы попасть в конденсатор, должны пройти через поры и каналы, образовавшиеся во время стадии заморозки.

Диффузия водяных паров в частично высушенный слой – это один из основных факторов, влияющих на скорость массопереноса. Диффузионная способность тесно связана с размером пор. Крупные кристаллы льда будут способствовать продвижению водяных паров,

Таблица 2. Температуры разрушения и стеклования некоторых вспомогательных веществ, используемых в фармацевтической промышленности

Вещество	T_c / °C	T_g / °C
Декстран	-9	-
Фиколл	-19,5	-
Фруктоза	-48	-42
Желатин	-8	-
Глюкоза	-40	-43
Инозитол	-27	-
Лактоза	-32	-
Мальтоза	-32	-29,5
Маннитол	-30	-
Натрия глутамат	-50	-
Поливинилпирролидон	-23	-
Раффиноза	-26	-
Сорбитол	-45	-43,5
Сахароза	-32	-32

как было описано в предыдущем разделе. Перепады давления – это не что иное, как движущая сила переноса водяных паров. Наиболее низкое давление в камере обуславливает наибольшую скорость сублимации льда. В своем докладе о влиянии давления в камере на тепло- и массоперенос Ливси (Livesey) и Роу (Rowe) отметили, что факторы, ограничивающие скорость лиофилизационной сушки, менялись по мере прохождения процесса. Первоначально, пока высушенный слой является тонким,



скорость процесса ограничивается переносом тепла, и для того, чтобы увеличить скорость сублимации до максимума, требуется запредельная интенсивность теплового потока. После некоторого увеличения толщины высушенного слоя влияние на процесс начинает оказывать массоперенос, в связи с тем, что, по мнению авторов, необходимая интенсивность теплового потока легко поддерживается для сохранения уменьшающейся скорости сублимации.

Теплоперенос

Регулирование процесса связано с изменением температуры продукта в зависимости от времени по мере протекания лиофилизационной сушки; температура не должна превышать максимально допустимую, которую определяют как T_e или T_g' продукта. Заданная температура продукта влияет на скорость теплопереноса в продукт и скорость сушки или скорость массопереноса водяных паров. Таким образом, первая стадия сушки представляет собой проблему сочетания тепло- и массопереноса. Тепло обычно поступает в продукт при помощи теплопроводности, конвекции и / или излучения. Те-

плоперенос из источника на поверхность сублимации – это важный, ограничивающий скорость процесс в ходе первичной сушки.

Вулфф (Wolff) и соавторы определили факторы, ограничивающие скорость процесса во флаконе с молоком при проведении лиофилизационной сушки. Скорректировав свою модель в соответствии с экспериментальными данными, они предположили, что на скорость сушки влияют следующие три параметра переноса: диффузионная способность водяных паров в высушенном слое, коэффициент внешнего массопереноса и сопротивление теплопереносу от нагретой полки к замороженному материалу. Поскольку сопротивление в точке контакта флакона и полки является наиболее значительным препятствием для теплопередачи, оно было определено как основной фактор, ограничивающий скорость процесса.

Эффективная теплопроводность складывается главным образом из двух частей – теплопроводности и фазового перехода. Теплопроводность играет основную роль в ненасыщенной области, пока температура низкая. При высокой температуре доминирует фазовый переход.

Лимитирующая стадия теплопереноса будет изменяться от теплопроводности до фазового перехода по мере уменьшения влагосодержания. Основным интерес в процессе на этой стадии представляет температура разрушения (T_c). С одной стороны, температура лиофилизации должна быть близкой к T_c , чтобы процесс протекал эффективно, а с другой – она не может превышать T_c из-за требований к процессу и качественным параметрам продукта.

Вторичная сушка

Вторая стадия сушки представляет собой удаление связанной воды путем десорбции. Количество оставшейся связанной воды составляет примерно 10 – 35 % общего влагосодержания. Влияние связанной воды на скорость и общее время сушки значительно. Время, требуемое для удаления связанной воды, будет таким же или даже больше, чем время, потраченное на удаление свободной воды. Регулирование содержания влаги в пористой среде в ходе вторичной сушки происходит за счет равновесия процессов адсорбции-десорбции. Оно зависит не только от температуры, но и от влагосодержания. Фейкс (Fakes) и соавторы описали характер процесса поглощения влаги маннитолом, ангидролактозой, сахарозой, D-(+)- D-(+)-трегалозой, декстраном 40 и повидоном (ПВП К24) до и после лиофилизационной сушки 10 % раствора. Влагосодержание высушенного продукта в конце второй стадии сушки зависит от требований производителя или срока хранения при условии приемлемого качества продукта.

Связанную воду рассматривают либо как границу поверхности кристаллов в кристаллическом продукте, либо как включенное в высоковязкую аморфную матрицу вещество. Вторая стадия сушки кристаллических продуктов может быть менее продолжительной, потому что можно применять более высокую температуру сушки без риска деградации продукта. Напротив, скорость сушки стекловидных продуктов ограничена на этой стадии из-за медленной молекулярной диффузии в лиофилизате.



Количество остаточной воды может составлять от 20 до 40 %. Вследствие этого очень важно, чтобы температура продукта была ниже температуры его разрушения для предотвращения деформации лиофилизата. Температуру полки для аморфных продуктов следует повышать медленно (0,1 – 0,15 °С в 1 мин), особенно в начале процесса, когда влагосодержание еще высокое. Однако Пикал и Шах продемонстрировали, что в случае поддержания температуры полки на таком же, как при первичной сушке, уровне в течение первых нескольких часов температура стеклования повышается гораздо быстрее, чем температура продукта. Это дает основание считать, что температура полки в ходе вторичной сушки должна быть максимально высокой, как правило, в диапазоне от 25 до 50 °С. Давление в камере в ходе вторичной сушки менять не нужно, так как было установлено, что оно не оказывает значительного влияния на скорость сушки.

Устойчивая зависимость скорости вторичной сушки от удельной площади поверхности описана в литературе, а также в разделе «Первичная сушка». Медленная заморозка приводит к образованию крупных кристаллов льда, то есть пористого твердого материала, имеющего небольшую удельную поверхность. В результате достигается высокая скорость сушки на первой стадии, и, наоборот, снижение – на второй. Эти данные согласуются с выводом о том, что ограничивающим скорость массопереноса процессом в сушке аморфных веществ является или сублимация на поверхности твердое вещество – пар или диффузия пара в твердую матрицу. Таким образом, на массоперенос будет влиять удельная площадь поверхности. Для интенсификации процесса десорбции обычно требуется повышение температуры окружающей среды или очень глубокий вакуум, потому что количество связанной воды в значительной степени зависит от температуры окружающей среды, а давление ее насыщенных паров тесно связано с остаточным влагосодержанием.

Ссылки:

1. Franks F., Improved freeze-drying: an analysis of the basic scientific principles, *Process Biochemistry*, 24 (1), Supplement: ProBioTech, iii-vii (1989).
2. Searles J.A., Carpenter J.F., Randolph T.W. The ice nucleation temperature determines the primary drying rate of lyophilization for samples frozen on a temperature-controlled shelf, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 90 (7), 860–871 (2001).
3. Pikal M.J., Shah S. The collapse temperature in freeze drying: dependence on measurement methodology and rate of water removal from the glassy phase, *International Journal of Pharmaceutics*, 62 (2/3), 165–186 (1990).
4. Wang W. Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals, *International Journal of Pharmaceutics*, 203 (1/2), 1–60 (2000).
5. Hatley R.H.M., Blair J.A. Stabilisation and delivery of labile materials by amorphous carbohydrates and their derivatives, *Journal of Molecular Catalysis—B Enzymatic*, 7 (1–4), 11–19 (1999).
6. Livesey R.G., Rowe T.W.G. A discussion of the effect of chamber pressure on heat and mass transfer in freeze-drying, *Journal of Parenteral Science and Technology*, 41 (5), 169–171 (1987).
7. Wolff E., Gibert H., Rodolphe F. Vacuum freeze-drying kinetics and modeling of a liquid in a vial, *Chem. Eng. Process.*, 25 (3), 153–158 (1989).
8. Fakes M.G., Dali M.V., Haby T.A., Morris K.R., Varia S.A., Serajuddin, A.T.M. Moisture sorption behavior of selected bulking used in lyophilized products, *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 54 (2), 144–149 (2000).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С точки зрения энергосбережения лиофилизационную сушку следует проводить при максимально возможной температуре, которая ограничивается величиной «максимально допустимая температура». Такая температура определяется температурой эвтектики для растворенного вещества, которое кристаллизуется в ходе заморозки, или температурой стеклования для раствора, остающегося аморфным. Стадия заморозки – это стадия первостепенной важности с точки зрения влияния на продолжительность концентрирования вымораживанием, размеры кристаллов льда, а следовательно – на скорость первичной и вторичной сушки. Применение вспомогательных веществ улучшает структуру матрицы твердого вещества и ее устойчивость к разрушению в ходе лиофилизационной сушки. Однако использование нестандартных вспомогательных веществ может стать причиной проблем, поэтому предпочтение следует отдавать веществам, которые уже давно применяются. Во время первой стадии сушки основным фактором, ограничивающим скорость, является пере-

мещение водяных паров в частично высушенный продукт, или массоперенос. Основным фактор, влияющий на скорость десорбции на второй стадии сушки, – это теплоперенос из окружающей среды в материал. Скорость лиофилизационной сушки можно повысить путем использования объемного источника тепла. Скорость массопереноса может быть увеличена, если на стадии заморозки сформировалась пористая структура. Несмотря на то, что в настоящее время имеется значительное количество литературы с многочисленными обзорами по этой теме, исследование лиофилизационной сушки до сих пор является востребованным в связи с тем, что некоторые фундаментальные физические данные, касающиеся веществ, взаимодействующих с молекулами воды, пока не определены. Высказываются различные инновационные идеи в этой области, направленные на обеспечение высокого качества продукта и снижение стоимости процесса. ■

По материалам зарубежной прессы
подготовил Валентин Могилюк
Valentyn.Mohilyuk@gmail.com



Компактная однокамерная установка лиофилизационной сушки со встроенным блоком получения воды для инъекций для безразборной очистки (CIP) и с системой обеззараживания

Ллиофилизация бактерий: гарантированная безопасность на всех этапах

Если использование автономной системы обеззараживания экономически не оправдано в связи с небольшими производственными потребностями, необходимо подобрать не менее безопасные, изготовленные по индивидуальному заказу решения. Наиболее компактная на сегодняшний день производственная установка Klee в ближайшее время будет использоваться фармацевтической компанией для лиофилизационной сушки бактерий при изготовлении вакцин. Несмотря на компактный дизайн, в установку входит автономная система обеззараживания

Площадь поверхности лиофилизационной сушилки всего 0,2 м², однако этого достаточно для загрузки до 500 ампул емкостью 0,2 мл. При использовании специальных деталей можно также обрабатывать серии размером 300 или 200 ампул. Окончательно вакцина будет изготовлена позже в дозировочной емкости с использованием лиофилизованных бактерий. Кроме того, ко-





«Площадь поверхности **0,2 м²**, загрузка до **500** ампул емкостью **0,2 мл**»

нечный лиофилизат содержит достаточное количество воды, необходимое для того, чтобы сохранить бактерии живыми и затем получить из него живую вакцину.

Компактная однокамерная установка лиофилизационной сушки содержит полку и радиальную пластину распределения температур. Отличительной чертой однокамерной конструкции является то, что камера и конденсаторный блок смонтированы в единый агрегат, благодаря чему нет необходимости в использовании промежуточного клапана. Небольшие размеры установки обусловлены тем, что все остальные блоки, такие как вакуумный насос и контур охлаждения, находятся на платформе. Лيوфилизационная сушилка была установлена в помещении класса чистоты А при отрицательном давлении относительно окружающей среды.

Новые решения для обработки сточных вод

Особый акцент при разработке данного проекта был сделан на обеспечении полноценного процесса CIP / SIP (очистка на месте / стерилизация на месте) и операции обеззараживания. Различные бактериальные агенты, которые необходимо лиофилизировать, по уровню биологической безопасности относятся к классу 3. Помимо лиофилизационной сушилки в установке предусмотрены функции очистки и стерилизации на месте (CIP / SIP), а также цикл обеззараживания и испытание на герметичность.

Для безразборной очистки аппарата (CIP) используется вода для инъекций, производимая непосредственно лиофилизационной сушилкой, то есть в установку не подают ни воду для инъекций, ни воду очищенную. Воду для инъекций получают путем конденсации чистого пара, поступающего в установку. Стерилизация производится с использованием обычного чистого пара под давлением 1,5 бар.

В связи с тем, что установка на производственной площадке заказчика системы обеззараживания, необходимой только для работы с единственной лиофилизационной сушилкой небольшого размера, была экономически нецелесообразной, потребовались дополнительные функции и решения, позволяющие обезвреживать весь конденсат, отводимый из аппарата. Такой подход не является общепринятой практикой, при использовании в производстве бактериальных продуктов подобного рода, как правило, требуется станция обеззараживания. Особое значение имеет то, что создаются более чем достаточные условия для обеззараживания. Установка лиофилизационной сушки на сегодняшний день может в соответствии со всеми требованиями удерживать и обрабатывать загрязненные сточные воды в закрытой системе перед ее открытием для водоотведения. Все среды внутри установки подогреваются до необходимых температур, обеспечивая таким образом уничтоже-

ние бактерий в среде. Затем отработанная жидкость проходит стадию внутрипроизводственной очистки сточных вод.

Тесное сотрудничество компании OPTIMA pharma с заказчиком в рамках осуществления проекта было необходимо для создания установки лиофилизационной сушки, максимально соответствующей специфическим требованиям, обусловленным свойствами продукта и процесса. Для обеспечения дополнительных потребностей заказчика компанией OPTIMA pharma также были разработаны процессы, учитывающие предварительные требования заводских приемочных испытаний. ■

Контактная информация:

OPTIMA pharma GmbH
Otto-Hahn-Str. 1
74523 Schwabisch Hall
Germany
Tel.: +49 791 9495-0,
fax: +49 791 9495-2610.
info@optima-pharma.com
www.optima-pharma.com

ООО «Михаил Курако» – представитель OPTIMA pharma GmbH в СНГ

Россия, 107061, г. Москва,
ул. Краснобогатырская, 89, стр. 1,
офис 401.
Тел.: +7 (495) 225-74-34,
тел./факс: +7 (495) 225-74-33.
kurako@kurako.ru
www.kurako.com

Украина, 01001, г. Киев,
ул. Лютеранская, 3, офис 11.
Тел.: +380 (44) 279-30-95 (31-04),
факс: +380 (44) 270-56-17.
kurako@kurako.com



Михаил Курако

Новейшие технические решения ведущих мировых производителей

OPTIMA
EXCELLENCE IN PHARMA

Лиофильные сушилки EPSILON для решения различных фармацевтических задач – полный спектр оборудования от исследовательских образцов до изготовления партий промышленного объема

Martin Christ («Мартин Крист») – один из ведущих мировых производителей лиофильных сушек с более чем 60-летним опытом – предлагает полную линейку оборудования для лабораторных задач, опытно-промышленных и промышленных производств, что позволяет проводить масштабирование процесса от лабораторной разработки до изготовления промышленных партий

Промышленные сушилки CHRIST полностью соответствуют международным регуляторным требованиям FDA, GMP и GAMP. Инженеры CHRIST разрабатывают каждую промышленную установку в соответствии с индивидуальными требованиями, задачами и процессом заказчика. Дизайн лиофильных сушек **EPSILON** позволяет сконструировать камеру, вакуумную систему, морозильную установку и систему управления таким образом, чтобы максимально эффективно использовать объем и производственные площади. Все установки CHRIST соответствуют требованиям к материалу и качеству его обработки. Механическая и электрическая безопасность эксплуатации промышленных сушек подтверждена сертификатами. Современный интерфейс управления

процессом с высоким уровнем автоматизации обеспечивает простоту работы оператора, а также хранение программ и данных, что позволяет контролировать весь процесс производства. Кроме самой установки по лиофилизации, мы можем предложить полное решение для производственного процесса: систему загрузки и выгрузки виал, изоляторы и т.д.

Особенности лиофильных систем CHRIST

- **Выбор размеров и форм камер для различных потребностей**
- **Контроллер Siemens S7 PLC с валидированной SCADA-системой LPCplus (соответствие 21 CFR part 11)**
- **Всеобъемлющий спектр оборудования:** лабораторные, пилотные и промышленные установки (с учетом индивидуальных требований заказчика) производительностью от 2 до 500 кг с широким диапазоном стандартных размеров как основы для индивидуальных решений. Гибкая



адаптация под помещения и задачи заказчика

- **«Концепция наилучшего партнера»** – партнерство с лучшими поставщиками транспортеров, загрузочных тележек, изоляторов и т.д.
- **Инновации: беспроводное измерение температуры продукта (WTM), роботизированная загрузка:** опциональная система охлаждения жидким азотом (LN2-refrigeration-systems), микроволны (особенно важны для оптимизации процесса), специальные установки для высушивания растворителей
- **Полная поддержка при валидации (IQ / OQ, PQ-поддержка).**

ЗНАКОМСТВО С СИСТЕМАМИ EPSILON

Серия EPSILON представляет самый высокий уровень оборудования для разработки и масштабирования процесса в целях дальнейшего успешного промышленного производства.

1. Пилотные установки

Пилотные установки EPSILON идеальны для разработки процесса и оптимизации лекарственных форм, создания опытных партий и масштабирования на производство промышленных объемов.

Также такие системы подойдут для небольших промышленных производств готовых лекарственных форм.

◀ **Беспроводное измерение температуры продукта – WTMplus**

Широкий спектр производительности – от 4 до 16 кг.

Улучшенный контроллер LSCplus с возможностью управления контроллером SIEMENS-PLC и программным обеспечением SCADA (соответствие нормам LPC и CFR).

В стандартном исполнении все установки соответствуют требованиям фармацевтики.

Возможность заказать версию для полустерильных и асептических процессов (подсоединение к перчаточному боксу, ламинару, очистка H₂O₂, SIP и т.д.).

Огромный выбор опций для PAT, включая беспроводные датчики температуры продукта, комбинированные датчики лиоконтроля, встроенное взвешивание виалы в процессе высушивания.

Гибкость дизайна и стандартные решения подойдут для большинства заказчиков, но для особых задач мы готовы предложить индивидуальные решения.



EPSILON 2-10D пилотная установка

2. ПРОМЫШЛЕННЫЕ системы

Применимы как для готовой продукции (ампулы, виалы, шприцы), так и для производства активных фармацевтических субстанций (API).

Специальные решения для оптимизации процесса.

Опыт создания систем в соответствии с требованиями GMP / FDA

(высокий уровень документации DQ / IQ / OQ, FDS, Risk Analysis).

Улучшенный контроллер LSCplus с возможностью управления контроллером SIEMENS-PLC и программным обеспечением SCADA (соответствие нормам LPC и CFR).

Огромный выбор опций для PAT и контроля процесса сушки.

Гибкость дизайна позволяет найти решение для всех заказчиков, а интегрированные системы загрузки / выгрузки, стерилизации и асептики обеспечат полное решение «из одних рук».

Многочисленные реализованные проекты в сегменте средних размеров камер до 20 м² в основном для дорогостоящих биофармацевтических и химически активных фармацевтических субстанций. ■



Контактная информация:

«Донау Лаб Украина»
Тел.: +380 (44) 229-15-31 / -32;
факс: +380 (44) 229-15-30.
office@dlu.com.ua,
www.dlu.com.ua



Контроль загрязнения воздуха на фармацевтическом производстве – соответствие требованиям АТЕХ в настоящем и будущем

Эффективный контроль за загрязнением воздуха, или пылеулавливание, необходим для поддержания безопасности и чистоты рабочего места, особенно при производстве фармацевтических препаратов. В данной статье мы рассмотрим, как достичь соответствия требованиям АТЕХ в области контроля за загрязнением воздуха в настоящем и будущем в этой быстро развивающейся отрасли промышленности

Ричард Джонс,
специалист в области
фармацевтики (Европа),
Camfil Air Pollution Control

Текущее положение дел

Взрывы могут привести к возникновению серьезных повреждений у работников или стать причиной их смерти, а также нанести значительный ущерб репутации производителя. Невыполнение необходимой оценки рисков может повлечь за собой уголовное преследование, если будет обнаружено, что компания не предприняла необходимых мер для защиты своих

сотрудников. Директивы АТЕХ были введены в целях снижения риска возникновения взрывов на рабочих местах, а также для принятия мер безопасности, направленных на минимизацию разрушений в случае возникновения взрыва. Существует две директивы, относящиеся к контролю за загрязнением воздуха:

1) Директива 99/92/ЕС (также известная как АТЕХ 137 или Директива АТЕХ «Рабочее место») о минимальных требованиях для улучшения здоровья и повышения безопасности рабочих, находящихся в потенциальной зоне риска, от воздействия взрывоопасных сред.

2) Директива 2014/34/EU, замещающая директиву 99/92/ЕС (также известная как АТЕХ 95

Об авторе:

Ричард Джонс (Richard Jones) является специалистом в области фармацевтики (Европа) в Camfil Air Pollution Control (APC) и имеет значительный опыт работы в области контроля за загрязнением воздуха в различных областях промышленности. Он присоединился к Camfil APC в 2013 г., а сейчас отвечает за продажи пылеуловительного оборудования для фармацевтической промышленности в Европе и на рынках соседних стран.



Взорвавшаяся пылеуловительная камера может вызвать серьезные повреждения у рабочих или привести к их смерти



или Директива АТЕХ «Оборудование») о согласовании законов стран-участниц об оборудовании и системах защиты, предназначенных для использования в потенциально взрывоопасных средах. Если пылеуловительная камера располагается в зоне АТЕХ и / или используется для улавливания потенциально взрывоопасной пыли, то она должна соответствовать данной директиве. Согласование достигается за счет соблюдения необходимых мер по обеспечению безопасности, которые определяют в соответствии со взрывоопасным потенциалом пыли.

Взрывоопасные среды на рабочем месте могут возникать за счет присутствия горючей пыли, горючих газов и паров или их смеси в воздухе. При помещении взрывоопасной среды в замкнутое пространство

Таблица 1

Пыль EN 61241-10	Газ EN 60079-10	Детали
Зона 20	Зона 0	Зона, в которой взрывоопасная среда существует постоянно или в течение длительного времени (более 1000 ч в год)
Зона 21	Зона 1	Зона, в которой существует вероятность наличия взрывоопасной среды при нормальных условиях эксплуатации (более 10 ч в год, но менее 1000 ч в год)
Зона 22	Зона 2	Зона, в которой маловероятно наличие взрывоопасной среды при нормальных условиях эксплуатации, а если она возникает, то редко и существует очень непродолжительное время (до 10 ч в год) или если взрывоопасная среда возникает в случае форс-мажорных обстоятельств

Таблица 2.

Категория АTEX	Соответствующая зона
1G (газ) 1D (пыль)	Оборудование для зоны 0 Оборудование для зоны 20
2G 2D	Оборудование для зоны 1 Оборудование для зоны 21
3G 3D	Оборудование для зоны 2 Оборудование для зоны 22

(например, в пылеуловительную камеру) с источником воспламенения будут созданы все условия для возникновения взрыва. Во время производства фармацевтических препаратов в пылеуловительную камеру часто поступает воздух в смеси со взрывоопасной пылью и газом. Поэтому производитель должен знать взрывоопасный потенциал пыли, газов и их смесей, находящихся в производственных помещениях. Необходимо выполнить относительно недорогое тестирование пыли для определения требуемых параметров, описанных ниже:

Kst – нормализованная максимальная скорость повышения давления взрыва (измеряется в бар / м в 1 с). Для выбора взрывозащищенного оборудования пыль может быть охарактеризована следующим образом:

- ST1 – Kst от 0 до 199 бар / м в 1 с
- ST2 – Kst от 200 до 299 бар / м в 1 с
- ST3 – Kst 300 бар / м в 1 с и более

P_{max} – максимальное давление взрыва облака пыли (измеряется в бар).

MIE – минимальная энергия воспламенения (мДж) облака пыли электрическим или электростатическим разрядом.

Когда эти величины определены, могут быть определены внешние и внутренние зоны АTEX для пылеуловительной камеры путем оценки риска процесса, для которого подбирается пылеуловительная камера, а также путем оценки окружающей среды, в которой она будет работать. Затем можно разрабатывать пылеуловительную камеру и систе-

мы безопасности с учетом определения зон и категорий АTEX, указанных ниже в таблицах 1 и 2.

Эта информация поможет определить, какими системами безопасности необходимо оборудовать пылеуловительную камеру. Системы безопасности включают в себя следующее:

Антистатическое оборудование / заземление. Антистатические картриджи и заземление пылеуловительной камеры обеспечивают снятие статического заряда с пылеуловительной камеры, что предотвращает возникновение искры, являющейся источником возгорания. Лопатки вентилятора также имеют антистатическое покрытие, которое минимизирует риск возникновения искры. Антистатические картриджи используют только для склонных к воспламенению пыли и газов.

Взрывной клапан может быть установлен в пылеуловительной камере для распределения давления взрыва и пламени. Клапан может быть изготовлен в соответствии с объемом пылеуловительной камеры, а также с учетом па-



Разработанный для установки поверх стандартного взрывного клапана, беспламенный клапан гасит фронт пламени, препятствуя выходу пламени из установки. Это позволяет установить обычную вентиляцию в помещении, где в противном случае персонал мог бы подвергаться опасности или могло бы возникнуть вторичное возгорание

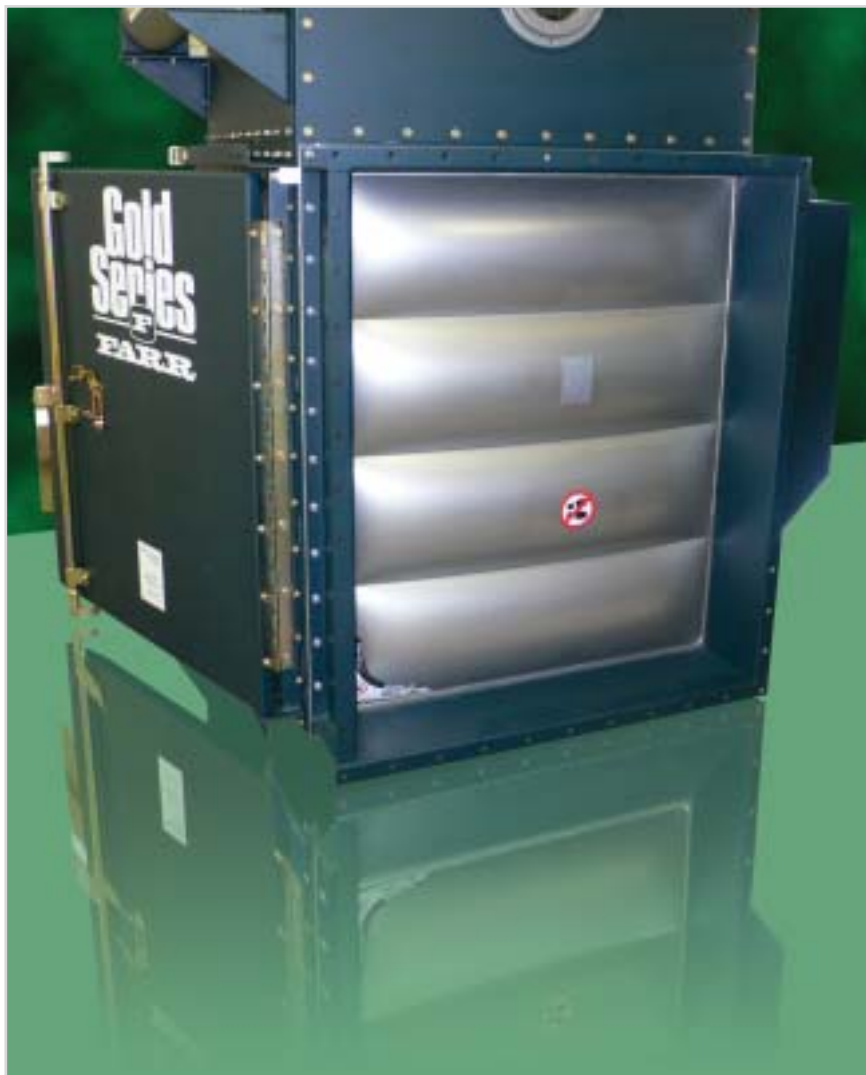
раметров K_{st} и P_{max} . Во время взрыва клапан разрывается, и волна взрыва и пламя направляются в определенную безопасную зону. Горизонтальные или вертикальные клапаны усилены так же, как и пылеуловительная камера.

Беспламенный клапан. Эти устройства имеют такие же размеры, как и взрывные клапаны. Они распределяют давление взрыва, а также препятствуют распространению пламени. Это позволяет организовать обычную вентиляцию в помещении, где в противном случае персонал мог бы подвергнуться опасности или могло бы возникнуть вторичное возгорание. Существуют ограничения при их выборе, которые определяет производитель пылеуловительной камеры.

Гаситель. Данные системы разработаны для определения и химического подавления взрыва во избежание его распространения. Хотя это более дорогая система, она предназначена для установки внутри пылеуловительной камеры, а также для работы с пылью класса ST3 и герметизации токсичной пыли.

Предохранительный клапан / демпфер. Существует широкий ряд клапанов, разработанных для воздухопроводов, включая возвратный клапан или изоляционный клапан, которые выполняют ту же функцию. Их используют для предотвращения распространения пламени в потоке загрязненного воздуха и возникновения повторного взрыва в помещении цеха. Каждое устройство имеет определенные требования к его расположению и присоединению к воздуховодам (например, фланцевое соединение).

Директивы АТЕХ применимы как к новому оборудованию, так и к уже функционирующему, включая элементы, установленные до принятия директив. Существует большое количество эксплуатируемых пылеуловительных камер, не обладающих необходимыми системами безопасности и поэтому не соответствующих директивам АТЕХ.



Изготовленный как «слабое звено» установки, взрывной клапан открывается при достижении определенного давления в пылеуловителе, позволяя избыточному давлению и фронту пламени перемещаться в безопасную зону. Взрывные клапаны снижают риск повреждения пылеуловителя, вызванный повышением давления из-за горения

Производители пылеуловительных камер могут порекомендовать, как можно достичь соответствия – путем модернизации существующего оборудования либо посредством поставки нового. Несмотря на то, что директивы АТЕХ действуют уже более 10 лет, существует ряд мифов, которые необходимо разрушить:

1. «Раньше не возникало взрывов, поэтому производство является безопасным»

Это распространенное оправдание, используемое после возникновения взрыва. Должна

быть проведена полная оценка риска для каждой области применения пылеуловительных камер. Если пыль взрывоопасна или в воздухе присутствуют горючие газы, то необходимо установить системы безопасности на пылеуловительную камеру.

2. «Пыль, образующаяся в процессе нашего производства, не взрывоопасна»

Была ли пыль исследована независимой лабораторией? Стоимость данных исследований составляет от EUR 1000 до 1500, что не является большим вложе-

нием, если рассматривать потенциальные затраты при возникновении взрыва. Если результаты тестирования покажут, что целесообразна установка систем безопасности более низкого класса, то возможно значительное сокращение расходов. Необходимо проконсультироваться с производителем пылеуловительных камер в отношении рекомендованных мер безопасности.

3. «Мы устранили все источники воспламенения, так что вероятность взрыва исключена»

Всегда лучше предотвратить взрыв. Однако очень сложно исключить вероятность ошибки персонала. Не важно, как хорошо контролируется производственный процесс, всегда требуется участие человека, в частности во время технологических остановок, сервисного обслуживания или планового технического обслуживания.

4. «Концентрация пыли настолько низкая, что возникновение взрывоопасной среды невозможно»

Концентрация пыли может быть низкой в вытяжном воздухе, однако учитывая, что фильтры очищаются автоматически, внутри коллектора концентрация пыли будет выше.

Тенденции

Фармацевтические ингредиенты, особенно активные фармацевтические ингредиенты (API), состоят преимущественно из более мелких молекул для увеличения скорости реакции и повышения эффективности. Принося значительную пользу в области доставки лекарств и эффективности, они создают ряд проблем для производителей фармацевтических препаратов и производственного процесса. Во время производства и упаковки продуктов API приводят к образованию очень мелкой пыли, которая чем мельче, тем более высоким взрывным потенциалом обладает в связи с увеличенной поверхностью и более высокой концентрацией. Производители пылеуловительных камер должны учитывать более высокие значения P_{max} и Kst, а также увеличение ко-



Camfil APC – глобальный производитель пыле- и дымоулавливающего оборудования – является также частью группы компаний Camfil, крупнейшего производителя воздушных фильтров в мире.

Для получения информации свяжитесь с нами по телефону +44 (0) 1706-363- 820, e-mail europa.apc@camfil.com или посетите наши сайты: www.camfilapc.com/europe (Европа), www.camfilapc.com (США и Канада).

© Copyright 2014 Camfil APC

личества областей применения, использующих комбинированные смеси. Более того, еще больше внимания необходимо уделять обеспечению безопасности пылеуловительной камеры. Мелкая пыль также наносит значительный вред здоровью рабочих, поскольку может проникать в легкие. В связи с этим необходима эффективная очистка воздуха наряду с полным и обоснованным решением по герметизации пыли, чтобы она не попадала в цех во время работы, а также при осуществлении технического обслуживания (замена фильтров, ликвидация отходов и т. д.).

Недавно в директиву АТЕХ «Оборудование» (замена 94/9/ЕС на 2014/34/EU) были внесены изменения, направленные на создание равных условий для поставщиков АТЕХ оборудования. Это обусловлено отсутствием доверия к маркировке, а также к качеству работы организаций, выдающих сертификаты. Был усилен надзор за рынком защитного оборудования для выявления тех поставщиков, продукция которых не соответствует стандартам или которые намеренно не соблюдают законы. Признанные производители пылеуловительного оборудования приветствуют принятие таких мер, поскольку существовала тенденция к созданию и продвижению оборудования, не отвечающего стандартам, основным приоритетом производителей которого является цена, а не уровень безопасности.

Выводы

Директивы АТЕХ созданы для того, чтобы обезопасить производственный процесс и миними-

зировать риск для жизни персонала. Выбор соответствующих систем безопасности для пылеуловительных камер направлен на предотвращение взрывов путем оборудования установок взрыворазрядными панелями или гасителями. Обязанностью каждого производителя является всестороннее определение взрывоопасного потенциала используемых продуктов и проведение оценки риска для выявления зон АТЕХ. Опытные производители оборудования для контроля загрязнения воздуха подбирают наиболее оптимальное оборудование на основании результатов исследования и не могут высказывать предположения от имени производителя. Они осуществляют полную оценку рисков всех существующих процессов и установленных пылеуловительных камер, а также предлагают новые для определения всех образующихся типов пыли и газов. Только в этом случае может быть подобрано соответствующее пылеуловительное оборудование и достигнуто соответствие всего производства директивам АТЕХ. ■



Контактная информация:

Camfil Air Pollution Control
Unit C, Birch Business Park
Heywood, OL10 2SX
United Kingdom
Тел.: +44 17060363 820,
факс: +44 1706 363 821
eastern_europe.apc@camfil.com



Обеззараживание парами пероксида водорода в изоляторной технологии



Либор Панек,
главный менеджер по продукту

Выбор способа обеззараживания определяется многими факторами. При этом очень важную роль играют вид материала, который подвергается обеззараживанию, его совместимость с используемым методом, обеззараживаемое пространство или оборудование, а также вид обеззараживающего агента. Это привело к разработке широкого спектра методов. По принципу действия применяемые процессы можно разделить на химические, физические и физико-химические.

Методы химического обеззараживания основываются на воздействии химических веществ на объект, подлежащий деконтаминации, причем вещества можно применять как в газообразном, так и жидком состоянии. Наиболее распространенным является применение окиси этилена, а также используются альдегиды, озон, диоксид хлора, а в последнее время – и пероксокомплексы, к которым относятся не только пе-

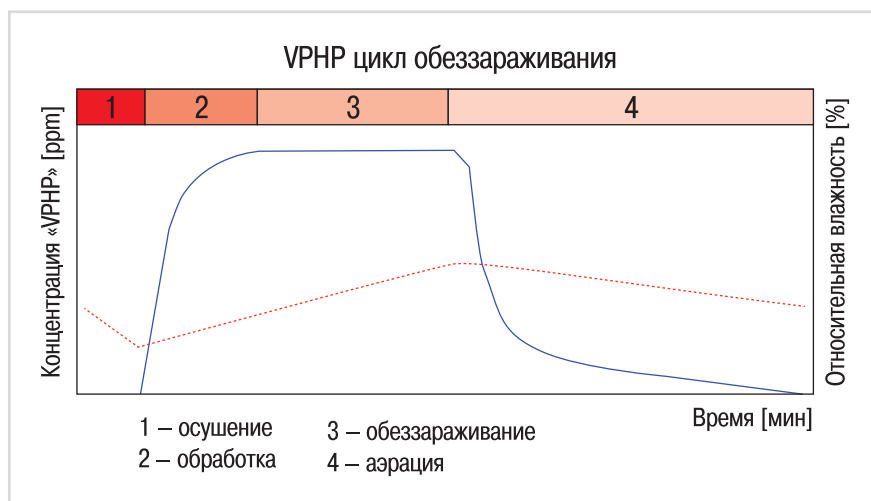
Обеззараживание (деконтаминация) представляет собой очень специфическую технологическую область. Началом ее развития можно считать 1879 год, когда Чарльз Чамберлен (Charles Chamberland) стал использовать паровой автоклав, который с тех пор претерпел много изменений – от ручного управления установкой до полностью автоматизированного, управляемого компьютером оборудования. Кроме этого было разработано и внедрено в практику много других способов обеззараживания

рекись водорода, но и надуксусная кислота или персульфаты. В отличие от химических, физические методы обеззараживания используют сугубо физическое воздействие на объект и включают, в частности, микроволновое, рентгеновское или гамма-излучение. Методы, которые сочетают в себе физическое и химическое воздействие, называются физико-химическими. К ним можно отнести воздействие пара или плазмы, которые генерируются из химических веществ при высокой или низкой температуре, но под сильным электромагнитным полем.

В последние годы значительное развитие получило применение системы обеззараживания с помощью паров пероксида водорода, также известной как генератор VPHP (Vapour Phase Hydrogen Peroxid)

или сокращенно VHP. В данном случае речь идет не о процессе стерилизации, который можно сопоставить процессу стерилизации теплом, а о поверхностной стерилизации. Это означает, что после стерилизации с использованием VPHP не весь объем обрабатываемого материала, а только его поверхность будет стерильной.

Процесс обеззараживания с помощью генератора VPHP обычно проводят в четыре последовательных этапа. В первую очередь следует проверить герметичность пространства, которое подвергается обеззараживанию, например, проведя короткий тест камер на герметичность. Первый этап цикла обеззараживания, часто называемый осушением, заключается в настройке на заранее заданное значение относительной



Изоляторы

- Высокое качество по привлекательной цене
- Изготовление по индивидуальному техническому заданию заказчика
- Модульная система
- Продуманная эргономика
- Полированная поверхность – простой уход и дезактивация
- Электронное управление
- Возможность интегрировать другое оборудование
- Техническая поддержка и сервис

25 – 28 ноября 2014

«ФАРМТЕХ»

Всероссийский Выставочный центр

павильон № 75

Москва, Россия

стенд № А215



BLOCK® является чешским производителем с двадцати двух летним опытом работы в области фармацевтической промышленности. На русском рынке BLOCK® работает уже 15 лет и в Москве имеет свой постоянный филиал. В своей деятельности BLOCK® ориентируется на комплексные услуги в области подготовки проектов, производства, строительства инвестиционных комплексов со сложными технологиями с последующим сервисным обслуживанием. Составной частью деятельности BLOCK® является также качественное сервисное обслуживание «чистых» помещений и систем кондиционирования воздуха, отопления, охлаждения, измерения и контроля. Основные области применения: фармацевтическая и химическая промышленность, здравоохранение, биотехнологии, оснащение лабораторий, электротехническая и пищевая промышленность. BLOCK® является лидером в изоляторной технологии в Восточной Европе.



Мобильный генератор паров перекиси водорода «Пуритер»

влажности внутри замкнутого пространства. Одновременно в парообразователе генератора VPHP происходит стабилизация температуры. Второй этап – обработка – состоит в преобразовании раствора пероксида водорода в паровую фазу с последующим его введением с помощью среды-носителя (обычно

воздуха) в пространство таким образом, чтобы произошло повышение концентрации паров агента (перекиси водорода) до величины, необходимой для процесса обеззараживания. На третьем этапе – обеззараживании – происходит постоянное испарение раствора пероксида водорода в поток воздуха, который течет уже с меньшей скоростью, чтобы поддерживать необходимую концентрацию газа внутри устройства. Четвертый, последний этап – аэрация – состоит во введении чистого (асептического) воздуха в обеззараживаемое пространство с целью удаления паров пероксида водорода путем их разбавления до достижения безопасной концентрации.

Стандартная схема цикла обеззараживания

Для правильной установки и эксплуатации цикла дезинфекции необходимо знать весь процесс в деталях и понимать все параметры, влияющие на этот процесс. Речь идет, в первую очередь, о концентрации пара пероксида водорода, относительной влажности и о температуре внутри обеззараживаемого пространства. Конечно, на практике влияющих параметров больше, в данной статье перечислены лишь основные из них. Контроль эффективности проводят

С эксплуатационной точки зрения компания BLOCK предлагает генераторы пероксида водорода трех типов. Наиболее распространенным из них является генератор, встроенный в изоляторное рабочее место

в течение всего цикла с помощью соответствующих биоиндикаторов.

С эксплуатационной точки зрения компания BLOCK предлагает генераторы пероксида водорода трех типов. Наиболее распространенным из них является генератор, встроенный в изоляторное рабочее место. Его используют для обеззараживания камер только данного изолятора. Если условия эксплуатации и компоновка рабочего места позволяют, то используют мобильный генератор, который можно произвольно перемещать между отдельными изоляторами или, в случае небольшого расстояния между изоляторами, допустимо применять центральную проводку от генератора VPHP к отдельным изоляторам. Такое решение является экономически более эффективным, но его можно применять только при условии, что это позволяют расположение и компоновка технологий. ■

BLOCK® лидер в изоляторной технологии

BLOCK® является чешским производителем с двадцати двух летним опытом работы в области фармацевтической промышленности. На русском рынке **BLOCK®** работает уже 15 лет и в Москве имеет свой постоянный филиал. В своей деятельности **BLOCK®** ориентируется на комплексные услуги в области подготовки проектов, производства, строительства инвестиционных комплексов со сложными технологиями с последующим сервисным обслуживанием. Составной частью деятельности **BLOCK®** является также качественное сервисное обслуживание «чистых» помещений и систем кондиционирования воздуха, отопления, охлаждения, измерения и контроля. Основные области применения: фармацевтическая и химическая промышленность, здравоохранение, биотехнологии, оснащение лабораторий, электротехническая и пищевая промышленность. **BLOCK®** является лидером в изоляторной технологии в Восточной Европе.



Контактная информация:

АО BLOCK®
Россия, 125047, г. Москва,
ул. 4-я Тверская-Ямская, 33/39.
Тел.: +7 (495) 787-42-11/12.
info@block.su
www.block-group.ru

BLOCK®
Тел.: +420 571-670-111.
Факс: +420 571-670-244.
block@block.cz
www.block.cz





pharmtech

25 – 28 ноября 2014
ВДНХ Москва
павильон 75А, А302
pharmtech-expo.ru

Наше представительство в
России и странах СНГ:



ООО «Фармамикст»
117449 г. Москва
ул. Шверника 13А
Телефон: +7 (495) 978-69-19
info@pharmamixt.ru

Ощутите нашу страсть к инновациям.

Дух инноваций пробуждает в нас восхищение свежими идеями, вовлекая нас в новый, завтрашний мир. В партнёрстве с нашими заказчиками мы определяем направления развития технологий и технические решения будущих задач.

Наши аппараты и установки задают тон развития в фармацевтической и косметологической промышленности во всём мире. Высокие стандарты качества нашего оборудования и инновационный, гибкий подход к решению поставленных задач плюс отличный, индивидуальный сервис – вот основа нашей деятельности. Инновации – это наша работа. День за днем.

www.groninger.de

We *fill* Visions with Life.

 **groninger**



КОАТЕР-МАТРЕШКА Flex500®



Мэтт Пауэрс,
директор по международным
продажам,
Thomas Engineering

Хотя само название Thomas не было широко известно в Европе до последнего времени, она остается ведущим производителем коатеров с момента появления технологии Accela Cota®. Thomas первыми установили компьютерное управление, первыми начали производить коатеры со сменными бара-

банами, первыми сделали изолированные коатеры для производства сильнодействующих лекарств, а также в 1992 году стали пионерами в производстве коатеров проходного типа.

И так же первыми Thomas начали производство первого коатера Flex500® со сменными барабанами от 40 до 920 л. После ряда лабораторных тестов при поддержке одной из ведущих фармацевтических компаний мира, Flex500® достиг уровня относительного стандартного отклонения в 3,5 % для обычного покрытия и 2,1 % для активного. Задokumentированное время нанесения покрытия на одной из крупнейших фармацевтических компаний – в 3-4 раза меньше, чем при использовании стандартной технологии Accela Cota® или полностью перфорированного барабана, эффективность распыления – более 98 %, экономия составила 10 % от годового потребления раствора покрытия. Коатеры серии Flex® выбирают как крупнейшие международные

В 1968 г. компания Ely Lilly подала американской компании Thomas Engineering идею производства полностью перфорированного барабана, изобретенного Ван Хостетлером (Van Hostenler). Ely Lilly не собиралась сама производить оборудование и поэтому передала патент на полностью перфорированный барабан Thomas Engineering, после чего мы начали производить первые в мире коатеры с технологией Accela Cota®. Через некоторое время Thomas предоставили лицензию на технологию компании Manesty (BWI PLC TA Manesty), а также компании Glatt (Glatt Maschinen). И в то время, как Thomas сфокусировались на рынках США и Канады, Manesty стали производить и продавать свою версию Accela Cota® в остальных частях света

производители, так и небольшие компании, которым необходимо надежное и эффективное оборудование. ■



**25 – 28 ноября 2014 г.,
Москва, ВВЦ
пав. 75, зал А, стенд А202**



ROLSTECH

Контактная информация:

компания **ROLSTECH**
Тел./факс: +7 (495) 231-49-51.
rolstech@rolstech.ru,
www.rolstech.ru



Цилиндрические барабаны для нанесения покрытия — инновация в коатерах

С момента появления в конце 60-х годов прошлого столетия перфорированный барабан для нанесения пленочного покрытия прочно занял свою нишу в фармацевтической и пищевой промышленности



Глен Иби,
главный консультант
по новым технологиям,
Thomas Engineering

В соответствии с технологией Accela-Cota® барабан состоит из цилиндрической перфорированной секции, соединенной с двумя неперфорированными секциями и зауженными концами. Рабочий воздух поступает в перфорированный центр барабана, который обычно находится в таком положении, как часовые стрелки, показывающие 2 ч. Затем рабочий воздух выводится с помощью отводящего воздуховода в таком положении, как часовые стрелки, показывающие 8 ч.

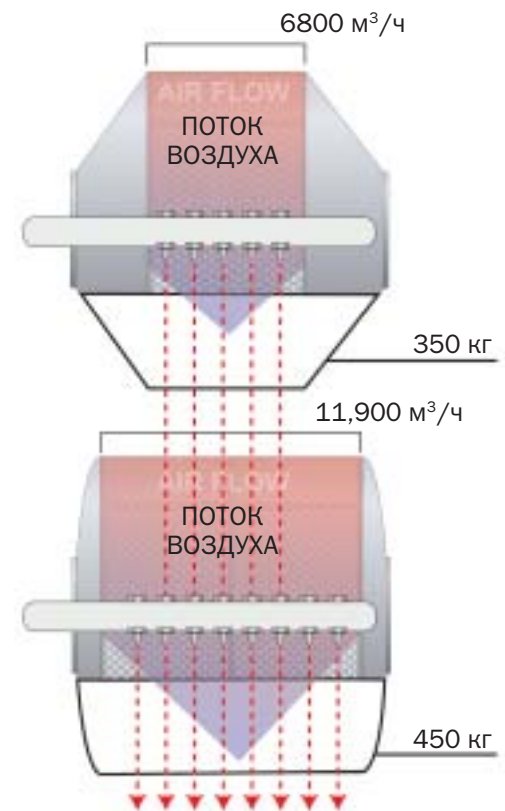
Полностью перфорированный барабан с проходным доступом для рабочего воздуха способствует повышению эффективности сушки по сравнению с его предшественником — полностью сварным котлом. В результате увеличения скорости высыхания резко возросла скорость распыления. Время процесса нанесения покрытия значительно сократилось по сравнению с таковым в процессе, в котором исполь-

зовался цельный котел, где рабочий воздух был ограничен поверхностью рабочей камеры.

Недавно мы создали новую конструкцию перфорированного барабана — цилиндрический барабан. Как и обычный перфорированный, цилиндрический барабан имеет центральную перфорированную секцию, однако торцы барабана — пустые, а вместо конических секций установлены тарельчатые.

У тарельчатой конструкции торцов барабана имеется ряд серьезных преимуществ. Во-первых, цилиндрический барабан имеет больший объем, чем двухконусный барабан той же глубины (от переднего торца до заднего). Во-вторых, более широкая перфорированная зона позволяет воздуху воздействовать на большую поверхность рабочей камеры и использовать больше форсунок. В-третьих, цилиндрический барабан имеет коэффициент трансформации 4 : 1 с учетом загрузки без боязни распыления на переднюю и заднюю стенки барабана. И, наконец, увеличенная перфорированная секция позволяет повысить скорость потока воздуха, сохраняя пониженное давление в рабочей камере. Все эти параметры в значительной степени влияют на производительность и однородность покрытия.

В таблице представлены сравнительные характеристики обычного барабана диаметром 152 см и цилиндрического барабана диаметром 152 см с такой же глубиной. Объем цилиндрического барабана на 30 % больше, чем двухконусного, и он вмещает 8 форсунок против 5 в двухконусном. Потребление воздуха цилиндрическим барабаном составляет 12 000 м³ / ч по сравнению с 6800 м³ / ч у двухко-



нусного. Все эти факторы способствуют уменьшению времени процесса покрытия и улучшению его однородности.

Очевидно, что большая вместимость барабана более выгодна при производстве подпартий. В большинстве случаев большую серию обычно разбивают на 3 – 4 подпартии, а при использовании цилиндрического барабана требуется 2 – 3 подпартии. Вследствие этого уменьшается не только время производства, но и сокращается документооборот. Эти факторы не всегда принимают во внимание, сравнивая конфигурации барабанов.

Самым большим преимуществом цилиндрического барабана является способность покрывать большее количество таблеток с более равномерным нанесением покрытия при большем диапазоне условий. С точки зрения термодинамики скорость высыхания в процессе нанесения покрытия может быть увеличена путем повышения температуры воздуха, снижения влажности и увеличения скорости поступающего воздуха.

Повышение температуры воздуха на входе способствует увеличению скорости высыхания за счет

возрастания температуры воздуха на выходе и температуры рабочей камеры. Снижение влажности поступающего воздуха позволяет повысить скорость распыления, т.к. это увеличивает перенос массы (испарение воды). Охлажденная вода – это самый распространённый и эффективный метод осушения. Ее использование выгодно, если необходимо достигнуть низкой температуры рабочей камеры, но обычно она используется для уменьшения отклонений процесса из-за сезонных колебаний влажности воздуха снаружи.

Увеличенный поток поступающего воздуха обеспечивает наибольшую отдачу, когда дело касается увеличенной скорости распыления и возможности покрывать таблетки в различных условиях. Большая область цилиндрического барабана обеспечивает прохождение увеличенного потока воздуха без излишне высоких перепадов статического давления в рабочей камере. В таблице приведены сравнительные характеристики объема партии и времени нанесения покрытия двух коатеров, изображенных на рисунке. Обратите внимание, что потребление воздуха при использовании цилиндрического барабана выше, что приводит к сокращению времени нанесения покрытия при том, что объем партии почти на 30 % больше. **□**

Показатель	Двухконусный барабан на 530 л диаметром 152 см	Цилиндрический барабан на 700 л диаметром 152 см
Партия (кг)	350	450
Расход подаваемого воздуха (м³ / ч)	6800	11 900
Количество форсунок	5	8
Скорость распыления (г / м), 10 % твердых частиц	712	1245
Время распыления на партию (мин)	147	98
Скорость распыления (г / м), 12 % твердых частиц	728	1273
Время распыления на партию (мин)	120	80
Скорость распыления (г / м), 15 % твердых частиц	754	1318
Время распыления на партию (мин)	93	62
Скорость распыления (г / м), 20 % твердых частиц	800	1400
Время распыления на партию (мин)	65	43

Примечания:

1. Значение скорости распыления в приведенной выше таблице основано на термодинамических условиях высыхания, которые являются типичными для нанесения пленочного покрытия. Для некоторых продуктов значения могут быть ниже. Программа термодинамического анализа покрытия на водной основе (ТААС), разработанная Thomas Engineering Inc (Hoffman Estates, Illinois, USA), использовалась для расчета скорости распыления с помощью значений условий высыхания во всех коатерах фирмы. Программа ТААС позволяет рассчитать скорость распыления в прямой пропорции к заданным значениям температуры воздуха на входе и выходе.

2. Значения времени распыления на загрузку основаны на 3 % приросте массы в двухконусных барабанах. Благодаря более высокой эффективности покрытия, большему количеству форсунок и лучшим характеристикам смешивания цилиндрических барабанов, прирост массы был сокращен с 3 до 2,7 % (сокращение 10 %) для определения времени нанесения покрытия. Данная величина основана на актуальных эксплуатационных данных фармацевтических компаний, которые используют коатеры с цилиндрическими барабанами.

Цилиндрические барабаны вдвое эффективнее двухконусных, которые используются в большинстве коатеров. Благодаря постоянному поиску усовершенствований процесса нанесения покрытия и наращиванию производства цилиндрические барабаны имеют огромное преимущество перед стандартными двухконусными барабанами как в размере загрузки, так и во времени нанесения покрытия.



**25 – 28 ноября 2014 г.,
Москва, ВВЦ
пав. 75, зал А, стенд А202**



Контактная информация:

компания ROLSTECH
Тел./факс: +7 (495) 231-49-51.
rolstech@rolstech.ru,
www.rolstech.ru



ТЕХНОЛОГИИ И РЕШЕНИЯ ДЛЯ ВАШЕГО ПРОИЗВОДСТВА



Производство оборудования для обработки порошка и гранулята для фармацевтической, химической и пищевой промышленности

- Ручные и полуавтоматические станции выгрузки из мешков с системой обеспыливания
- Вибросита
- Молотковые или ножевые мельницы
- Конусные мельницы
- Пневматические вакуумные транспортеры для порошков
- Контейнеры: передвижные или с поддонами (бины, барабаны и другие контейнеры средней грузоподъемности)
- Высокоскоростные миксеры (HSMs)
- Сушилки в кипящем слое (FBDs)
- Системы загрузки и разгрузки для миксеров-грануляторов и сушилок в кипящем слое
- Вибрационные сита и грануляторы непрерывного действия
- Экраны турбулентности
- Миксеры для бинов
- Миксеры с V-образными лезвиями
- Двухконусные миксеры
- Миксеры для барабанов
- Фиксированные и подвижные колонные подъемники для бинов, барабанов, обрабатывающего оборудования и т.д.
- Гравиметрические станции выгрузки бинов
- Автоматические и полуавтоматические станции мойки бинов
- Сплит-клапана



www.cosmec-it.com

Посетите нас на выставке "Фармтех 2014",
стенд A202, павильон 75, зал А



ООО "РОЛСТЕК" - официальный представитель компании Cos.Mec в России, Украине и Белоруссии:
Сайт: www.rolstech.ru - e-mail: rolstech@rolstech.ru - Тел: +7 495 231 4951
Адрес: 141305 Московская область, г.Сергиев Посад, ул. Центральная, д.1

Технология нанесения оболочек от компании Bohle

Барaban пленочного коатера Bohle BFC 600



Пленочный коатер Bohle BFC 600

Нанесение пленочных покрытий на лекарственные средства в настоящее время представляет собой важнейшую для фармацевтической промышленности технологическую операцию. В последние десятилетия технология нанесения оболочек, берущая начало от процессов обработки в дражировочном котле, непрерывно развивалась

В большинстве случаев процессы нанесения оболочек осуществляют в целях получения препаратов с модифицированным высвобождением лекарственного вещества, а также для повышения стабильности лекарственных средств при воздействии света или влаги и корректировки их вкуса. Кроме того, важную роль играют параметры, влияющие на степень

соблюдения пациентом рекомендаций врача, такие как удобство проглатывания и простота визуальной идентификации, которая обеспечивается за счет окрашивания оболочек в различные цвета. И, наконец, все более важное значение приобретает нанесение оболочек, содержащих активный фармацевтический ингредиент (АФИ), так как этот процесс позволяет производить комбинированные препараты с фиксированными дозами и сочетать несовместимые лекарственные вещества.

Кроме того, можно предопределять различную кинетику высвобождения лекарственных веществ путем применения, например, покрытий, пролонгирующих высвобождение, в дополнение к слоям, которые обеспечивают немедленное высвобождение.

Такие лекарственные формы иногда содержат до четырех слоев покрытия, нанесение которых может значительно увеличивать продолжительность технологического процесса. Ввиду того, что таблетки, покрытые оболочками, в соответствии с требованиями фармакопей должны подвергаться испытанию на однородность единиц дозирования [1, 2], необходимым предварительным условием для эффективной разработки и производства таких препаратов, а также показателем их качества является однородность покрытия.

Учитывая, что процесс нанесения оболочек предполагает одновременное распыление, перемешивание и сушку, высокая однородность покрытия может быть достигнута только при условии правильного подбора параметров.

Для обеспечения соответствия процессу этим требованиям компания L.V. Bohle в последние годы занималась разработкой и усовершенствованием конструкции своего аппарата для нанесения оболочек. Технология нанесения оболочек компании Bohle (Bohle Coating Technology) основана на трех уникальных принципах проектирования, гарантирующих высокую однородность покрытия.

Конфигурация котла Bohle имеет соотношение длины и

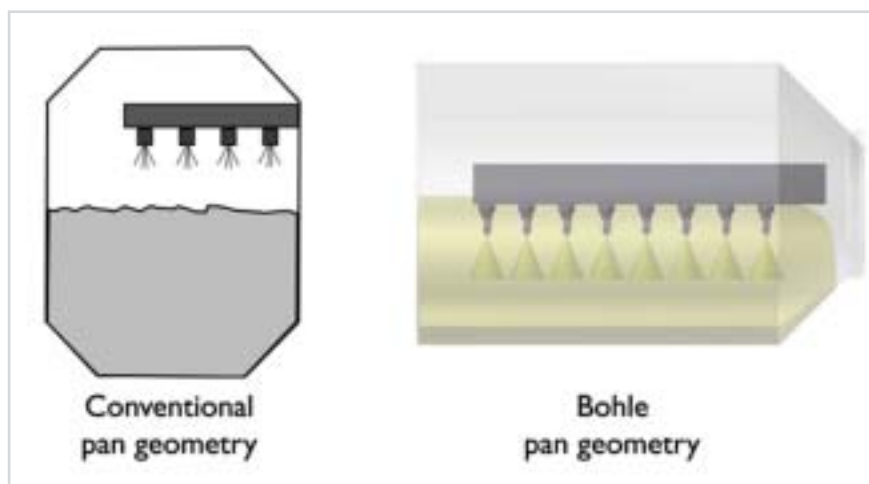


Рис. 1. Конфигурация котла Bohle имеет соотношение длины и диаметра > 1 , обеспечивая тем самым значительную площадь поверхности слоя таблеток, что дает возможность установить большое количество распылительных форсунок

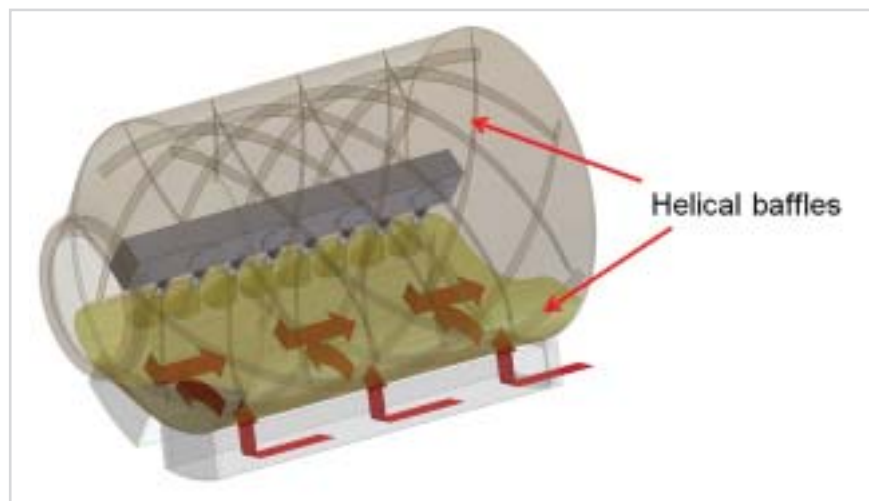


Рис. 2. Уникальные спиральные направляющие (запатентованные компанией) состоят из двух слоев

диаметра > 1 , обеспечивая тем самым значительную площадь поверхности слоя таблеток, что дает возможность установить большое количество распылительных форсунок (рис. 1). За счет высокого расхода покрывающей суспензии время процесса можно сократить почти на 40 % по сравнению с показателем при использовании представленных на фармрынке аппаратов, имеющих традиционные геометрические параметры. Кроме того, более тонкий слой таблеток гарантирует минимальное воздействие на них усилия

сдвига, что позволяет наносить оболочки даже на очень хрупкие образцы таблеток.

Уникальные спиральные направляющие (запатентованные компанией) состоят из двух слоев (рис. 2). Они служат для непрерывного и однородного перемешивания в продольном направлении внутри слоя таблеток. Вращение барабана дополнительно обеспечивает радиальное перемешивание. Комбинация перемещения в двух направлениях является гарантией отсутствия «мертвой зоны» в слое таблеток. В результате однородного

ная смесь в слое таблеток достигается, как правило, в течение нескольких минут. Благодаря непрерывному перемещению таблетки не подвергаются каким-либо перегрузкам, которые могли бы стать причиной их повреждения или слипания.

Схема подачи воздуха в аппаратах для нанесения пленочных покрытий компании Bohle позволяет использовать его способность осушать именно там, где это наиболее необходимо: в слое таблеток (рис. 3). Таким образом, способность входящего воздуха осушать используется наиболее эффективно без нагревания внутренней части установки. Входящий воздух поступает снизу и напрямую всасывается через перемешивающийся слой таблеток в трубопровод отработанного воздуха. Такая конструкция предполагает еще одно преимущество: распылительные форсунки в процессе нанесения оболочек не нагреваются и остаются холодными. Вследствие этого потери при распылении сводятся к минимуму, а эффективность нанесения покрытия составляет более 95 %, что особенно важно



Коатер Bohle для таблеток BTC 400

при проведении процессов нанесения АФИ. Кроме этих уникальных характеристик, которыми обусловлен несомненный успех технологии нанесения оболочек от компании Bohle, описанные машины для нанесения оболочек могут быть оборудованы системами CIP (безраз-

борная очистка). Очистка производится под высоким давлением при помощи моющей трубки с форсунками, которая эффективно очищает аппарат для нанесения оболочек после производственного цикла в автоматическом режиме. Ассортимент оборудования для нанесения покрытий компании Bohle включает широкий диапазон машин – от лабораторных образцов до аппаратов крупных промышленных масштабов.

Более того, на всех континентах в продаже имеются линии различных конфигураций для удовлетворения индивидуальных потребностей заказчиков. Кроме классических машин серийного производства, на фармацевтическом рынке представлены коатеры, работающие в полунепрерывном режиме. ■

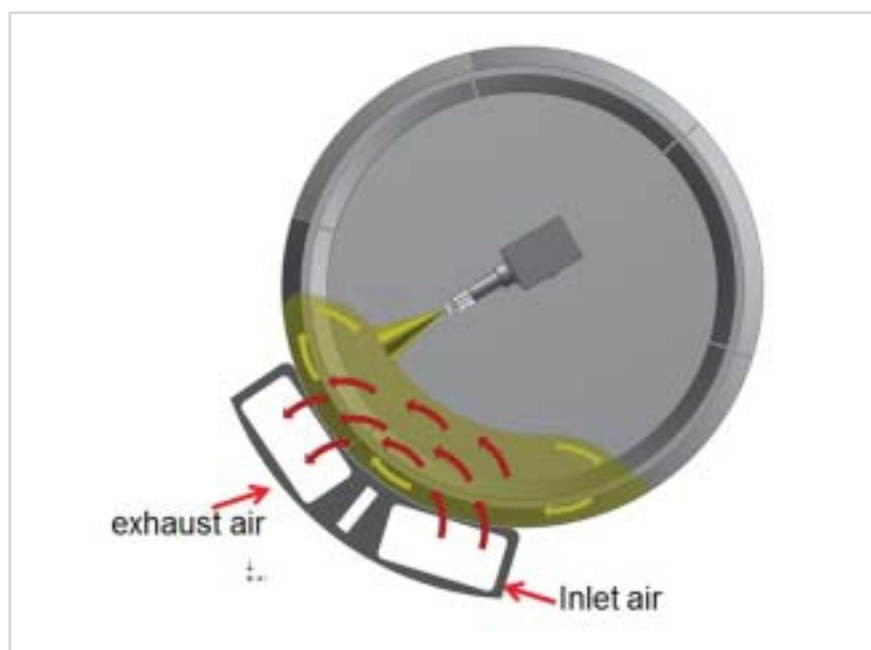


Рис. 3. Схема подачи воздуха в аппаратах для нанесения пленочных покрытий компании Bohle позволяет использовать его способность осушать именно там, где это наиболее необходимо: в слое таблеток

BOHLE

Контактная информация:

L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH

+49 2524-93-23-0

+49 2524-93-23-399

www.lbbohle.de



Технологический лидер: коатер ВФС компании BOHLE

- Двойная спираль внутри
- Встречное перемешивание на двух уровнях
- Максимальная поверхность распыления и соотношение длина/диаметр >1
- Предотвращение высыхания распылительных форсунок – подогревается только слой таблеток
- Эффективная система СІР с использованием высокого давления
- Безопасное масштабирование



PATENTED

LB BOHLE



www.lbbohle.de

Преимущества:

- Увеличение производительности до 40 %
- Высокая равномерность покрытия (относительное стандартное отклонение $< 2 \%$)
- Минимальные потери распыляемого раствора ($< 5 \%$)

Испытайте запатентованный коатер ВФС компании Bohle!

Комплексные решения мирового класса для процесса, производства и упаковки продукции фармацевтической индустрии

SMARTCOATER™

- Инновационная система покрытия таблеток оболочкой
- Объем загрузки от 100 до 700 литров



AF 90T

- Многофункциональный автомат для наполнения капсул
- Производительность: до 90 000 капсул в час

EMPTY HARD CAPSULES

- Широкий спектр желатиновых и целлюлозных капсул
- 14 размеров и возможность четырехцветной печати



Офис в России:

«Техностар»

119049 Москва ул. 26 Бакинских
Коммиссаров, д.9, офис 134

Телефон (оф.): +7 495 434 12 56

Телефон (моб.): +7 916 116 27 28

www.tech-star.ru

PACKAGING FILMS & FOILS

- Инновационный подход в области упаковочных материалов: упаковочная пленка и фольга
- Обеспечение защиты от подделок, высокобарьерные свойства



CARTOBLIS + K120i

- Высокоскоростная линия для упаковки фарм. продукции в блистер и картонную пачку
- Производительность до 300 блистеров в минуту и до 120 картонных пачек в минуту



Посетите наш стенд на выставке



PHARMTECH 2014
Павильон 75-А
стенд № **A102**
ВВЦ, Москва, Россия

Чтобы назначить встречу или получить более подробную информацию, напишите нам: int.response@acg-world.com

Покрытие таблеток оболочкой – обеспечение эффективности и качества

Первое упоминание о процессе покрытия таблеток оболочкой связано с персидским химиком Rhazes (Разесом) (850 – 932 г.г. н.э.). Известный как «отец покрытия таблеток», он ввел в применение растительную слизь и оболочки листьев подорожника для покрытия горьких таблеток. Через века, в 1866 г., таблетки в сахарной оболочке были впервые произведены фармацевтом из Филадельфии Ворнером



Сегодня тип материалов, используемых для покрытия таблеток, является неотъемлемой частью процесса производства. Для процесса покрытия таблеток оболочкой используются такие субстанции, как натуральные или синтетические полимеры, смолы, инертные и нерастворимые наполнители, сахар, смягчитель, многоатомные спирты, парафины, красящие и ароматизирующие вещества. Эти ингредиенты обычно применяют в форме раствора или суспензии при условиях, обеспечивающих быстрое испарение. Другим важным фактором для прохождения процесса является оборудование. Широко применяются перфорированные барабаны, которые обеспечивают более быстрый процесс сушки в сравнении с цельностенными барабанами, обычно используемыми для покрытия сахарной оболочкой.

Преимущества и типы покрытия оболочкой

За последние годы покрытие таблеток оболочкой стало больше искусством, нежели наукой. Таблетки покрываются оболочкой не только для защиты активных лекарственных компонентов от разрушения желудочным соком, но также для улучшения их внешнего вида и узнаваемости бренда.

Преимущества применения технологии покрытия таблеток оболочкой:

- Маскировка неприятного или горького вкуса таблетки

- Гладкая поверхность, что облегчает глотание
- Увеличение срока хранения компонентов, чувствительных к влаге и кислороду, содержащемуся в воздухе (окисляемые)
- Нестандартные покрытия (например, с эффектом перламутра), что улучшает внешний вид и облегчает узнаваемость бренда
- Контроль скорости растворения лекарственного препарата в пищеварительном тракте
- Физико-химическая защита от внешних факторов (свет, влага, воздух), что исключает процесс образования пузырьков.

В зависимости от технологических требований и других пожеланий заказчика покрытие может быть разным.

Покрытие сахарной оболочкой помогает замаскировать горький, неприятный вкус или вкус рыбьего жира, наличием которого характеризуются некоторые лекарственные средства. Успешно применяется технология покрытия таблеток оболочкой на основе тростникового сахара. При испарении воды из сахарного сиропа толстый слой сахара обволакивает каждую таблетку. Сахарное покрытие чаще всего глянцевое и имеет светлый цвет.

Покрытие пленкой является очень распространенным методом покрытия таблеток оболочкой. Применение данного метода

позволяет нанести на таблетку различные цвета, обеспечить устойчивость поверхности и скрыть неприятный вкус. Покрытие пленкой осуществляется путем распыления тонкой однородной пленки полимера вокруг поверхности таблетки. В сравнении с покрытием сахарной оболочкой данный метод характеризуется более высокой надежностью, он нуждается в меньшем количестве компонентов и меньшей продолжительности времени.

Энтеросолюбильное покрытие таблетки (нанесение кишечнорастворимой оболочкой) применяется для лекарственных препаратов, которые разрушаются под воздействием кислоты или могут нарушить целостность слизистой оболочки желудка. В этих случаях оболочка является кислотостойкой и медленно растворяется в тонком или толстом кишечнике. Гарантировано достижение таблеткой необходимой точки в организме перед ее диспергированием.

Трудности процесса покрытия таблеток оболочкой и методы их устранения

Развитие и инновации процесса покрытия таблеток оболочкой сопряжены также с усложнением процесса и высокими требованиями к качеству. У идеальной таблетки должны отсутствовать видимые и функциональные дефекты. Она должна быть устойчивой, чтобы выдержать дальнейшую обра-

ботку, в процессе покрытия таблетки не должны прилипать друг к другу, а очертание знаков и логотипов на поверхности таблетки должно быть идеальным и четким.

Дефекты, которые проявляются в процессе покрытия: неравномерность и помутнение пленки, ямки, покраснение, трещины или расщепления, неровности (эффект «апельсиновой корки»). Все вышеперечисленные дефекты можно свести к минимуму, если раствор для покрытия таблетки оболочкой отвечает следующим требованиям: верный состав, нужное количество, целесообразность и постоянный контроль дозировки и температуры раствора, установление баланса между скоростью вращения барабана и распылением, сбалансированность системы сушки.

- **Образование пузырьков:** вследствие перегрева при распылении возможна задержка газов, что может привести к образованию пузырьков на поверхности таблеток. Этого можно избежать при проведении сушки в мягких условиях.
- **Отслаивание:** иногда в результате недостаточной флюидизации воздуха или скорости вращения барабана некоторые фрагменты покрывающей пленки могут отслоиться. Если таблетки в процессе предварительного нагрева не пересушены, этого дефекта можно избежать.
- **Дефекты поверхности:** часто таблетки прилипают друг к другу, когда слой оболочки мокрый. Когда эти таблетки разъединяются, небольшие кусочки пленки могут отрываться от таблетки. Этого можно избежать при повышении температуры сухого воздуха или сокращении объемов жидкости.
- **Слипание:** распространенный дефект для таблеток, имеющих форму капсулы. Дефекта можно избежать при балансировании скорости вращения бункера и соблюдении интенсивности распыления вещества для покрытия оболочкой.
- **Несоответствие цвета:** изменение частоты и продолжительности нахождения таблеток в зоне распыления может



привести к изменению цвета. Пересмотр состава субстанции для покрывающего раствора (пластификаторы, другие добавки) может решить эту проблему.

Умная конструкция коатера SmartCoater™ (ACG Pharma Technologies, член ACG Worldwide) помогает устранить вышеперечисленные дефекты. SmartCoater™ является идеальным воплощением принципа Quality by Design (качество на этапе разработки) и предлагает гибкий размер партии (от 100 до 700 л), систему мойки на месте (wash-in-place – WIP) и возможность 100%-й визуальной инспекции с полным доступом к барабану. Это позволяет фармацевтическим компаниям экономить значительные средства и время процесса (до 40 %). Вдобавок ко всему SmartCoater™ поставляется с форсунками X.One производства компании Schlick – ведущего производителя форсунок.

Тенденции

За последние годы в улучшении качества систем покрытия таблеток оболочкой был достигнут большой прогресс. Успехи в си-

стемах транспортировки теплоты и энергии, распределении пленки, эффективности сушки и непрерывности процесса рассматриваются как значительное развитие в процессе покрытия таблеток оболочкой. Однако высокая производительность в сочетании с отличным качеством остается приоритетом для будущих исследований в области покрытия таблеток оболочкой. □

ACG-pam

Контактная информация:

Для получения более подробной информации, пожалуйста, свяжитесь с нами по телефону **91-22-3078-0701/02** или отправьте письмо на электронный адрес **int.response@acg-world.com**. Также приглашаем посетить наш интернет-сайт **www.acg-pam.com**.

Офис в России:

«Техностар»,
Россия, 119049, г. Москва,
ул. 26 Бакинских Комиссаров, 9,
офис 134.
Тел. (офис): +7 (495) 504-86-53,
тел. (мобильный): +7 (916) 116-27-28.
www.tech-star.ru



Компания Bonfiglioli Engineering: решающее влияние на эффективность и безопасность процессов упаковки

Компания Bonfiglioli Engineering является мировым лидером в производстве оборудования для контроля качества. Начиная с 1974 г. компания установила более 4500 единиц оборудования во многих странах и оказывает решающее влияние на эффективность и безопасность процессов упаковочной отрасли всего мира

Компания Bonfiglioli Engineering осуществляет поставки технических решений и оборудования, такого как **детекторы утечек** (функционирующие без разрушения образца), **системы визуальной инспекции** и **газоанализаторы свободного пространства (HGA)**, применяемого для лабораторного и производственного тестирования целостности контейнера, контролирующего как качество, так и безопасность всех типов контейнеров, которые наполняют стерильными фармацевтическими продуктами.

Технологии новейшего поколения реализованы в новой серии оборудования для газового анализа свободного пространства, представляющего собой высокотехнологичные лазерные аппараты для лабораторных и поточных производственных мощностей. HGA – это бесконтактный, неинтрузивный метод (без разрушения образца) проверки поддержания в свободном пространстве контейнера условий, которые были установлены в ходе производственной фазы, предназначенный специально для лиофилизованных и чувствительных к воздействию кислорода жидких продуктов. Для соблюдения требований заказчика весь ассортимент оборудования изготавливают индивидуально с использованием платформ, соответствующих высочайшим стандартам качества, и в соответствии с проверенными технологиями. Команда профессионалов компании разрабатывает протоколы валидации для подтверждения соответствия инспекционного оборудования требованиям регуляторных органов и ожиданиям конечно-



го пользователя. Являясь активным членом научно-экспертных советов, тематических обществ и специальных комитетов, компания гарантирует безупречное качество продукции благодаря применению интегрированной системы управления качеством, соответствующей стандарту ISO 9001.

Процесс расширения мирового присутствия компании сопровождается непрерывным увеличением объема услуг, предлагаемых сервисной службой главного офиса: сеть специалистов службы технической поддержки со своих рабочих мест, расположенных по всему миру, осуществляет взаимодействие с клиентами с момента начала сотрудничества и в течение всего жизненного цикла оборудования.

Bonfiglioli Engineering – это подразделение одной из крупнейших в мире групп компаний TASI GROUP world Class, World Wide, специализирующейся исключительно на производстве оборудования для проведения испытаний на герметичность, контроля и инспекции. ■

Контактная информация:

Bonfiglioli Engineering S.r.l.
Via Rondona, 33
44049 Vigarano Pieve (Ferrara)
Italy
Тел.: +39 0532 715 631,
Факс: +39 0532 715 625.
info@bonfiglioliengineering.com
www.bonfiglioliengineering.com





Статья компании Bosch Packaging Technology посвящена тому, как производители фармацевтических препаратов и изделий медицинского назначения могут обеспечить безопасность потребителей благодаря внедрению технологий видеообнаружения и штрихового кодирования на упаковочных линиях

Расширение возможностей горизонтальных упаковочных линий. Как защитить больных

Крейг Коллетт,
Bosch Packaging Technology

Мы часто не осознаем, насколько уязвимы, пока не заболеем. При любом состоянии, от легких приступов головной боли до угрожающих жизни приступов бронхиальной астмы, каждый из нас надеется, что лекарства и медицинские аппараты помогут вновь обрести здоровье, а иногда, что еще важнее, – выжить. Производители лекарственных средств и изделий медицинского назначения вынуждены решать ряд серьезных задач, связанных с упаковкой продукции. Учитывая, что такая продукция требует высокой степени защиты, крайне важно, чтобы каждая единица продукции была надежно упакована с использованием надлежащих средств обеспечения безопасности потребителя. Существует ряд технологий, которые могут быть внедрены на горизонтальных упаковочных линиях для обеспечения безопасности потребителей, включая контрольное оборудование и устройства для герметичной упаковки. Эти технологии помогут защитить не только потребителей, но и производителя от дорогостоящих отзывов продукции и судебных исков, а также сохранить репутацию компании.

В нескольких ключевых местах вдоль упаковочной линии,

начиная с точки верификации продукции, может быть размещено оборудование видеоконтроля. Систему видеоконтроля можно использовать для того, чтобы убедиться, что в каждой подающей секции конвейера содержится стандартная продукция. Поскольку в упаковку фармпрепаратов и изделий медицинского назначения обязательно должны быть вложены инструкция и другие документы, камера видеоконтроля может также сканировать кодовую матрицу сопроводительного документа и проверять его соответствие содержанию упаковки. Производители также могут использовать и третью камеру для контроля нанесения правильного кода даты / партии на пленку, в которую будет обернуто изделие, и сопоставлять все три кода с целью валидации.

Все три системы видеоконтроля могут быть связаны со встроенным механизмом отбраковки, который будет удалять пустые или не полностью укомплектованные упаковки, упаковки без сопроводительной документации или с некорректной документацией и упаковки с неверными кодами этикеток. Например, горизонтальные упаковочные автоматы со встроенными системами видеоконтроля и отбраковочными станциями могут самостоятельно удалять

продукцию, не соответствующую стандартам. Выбор производителя упаковочных технологий, который обладает необходимым опытом и хорошо знает деятельность поставщиков-посредников, имеет первостепенное значение для эффективной интеграции контрольного оборудования и конвейеров отбраковки в горизонтальную упаковочную линию непрерывного действия.

Кроме того, для эффективной защиты продукции, чувствительной к кислороду и свету, и создания упаковок с индикацией признаков вскрытия могут быть использованы упаковочные автоматы с технологией герметизации. Например, система герметизации с длительной задержкой гарантирует постоянное время герметизации независимо от скорости машины, что имеет особо важное значение во время работы конвейера в режиме ускорения или замедления. Это позволяет создавать качественный блистер даже из толстой непрозрачной фольги, часто используемой для упаковки светочувствительной продукции.

Защищая как потребителя, так и производителя, технологии контроля и герметизации являются гарантией того, что люди, здоровье и жизнь которых зависят от работы фармацевтической и медицинской промышленности, получат действительно качественную продукцию. ■

www.boschpackaging.com



Будущее технологий покрытия таблеток оболочкой за нами. Представляем Вам технологию **Smart Coater™**

Ключевые особенности

- Простое и дружелюбное управление с помощью ПК
- Соответствие требованиям 21 CFR Part 11
- Быстрое и равномерное нанесение покрытия на каждую таблетку
- Существенное повышение выхода (5-25% отработанных материалов в сравнении с 25% в традиционных случаях) и сбережение времени процесса (до 40%)
- Простота мойки и 100%-ая доступность к визуальной инспекции

Чтобы увидеть оборудование в действии,
посетите наш стенд на выставке

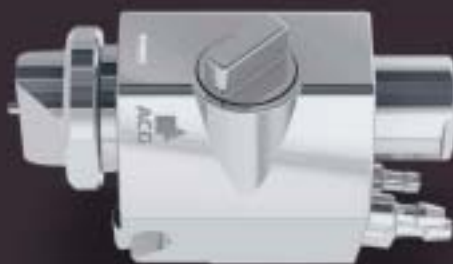


Павильон 75-А, стенд № А102
ВВЦ, Москва, Россия

Чтобы назначить встречу или
получить более подробную
информацию, напишите
нам: int.response@acg-world.com

Офис в России:
«Техностар»
119049 Москва ул. 26 Бакинских
Коммиссаров, д.9, офис 134
Телефон (оф.): +7 495 434 12 56
Телефон (моб.): +7 916 116 27 28
www.tech-star.ru

Член ассоциации



Инновационные распылительные форсунки X.One (производитель Schlick) эксклюзивно для Smart Coater™ Ключевые особенности

Ключевые особенности

- Повышенная интенсивность распыления (300 г/мин.)
- Меньшее количество уплотнительных колец обеспечивает существенную экономию средств
- Отдельное расположение головной части дока и распылительной форсунки позволяет осуществить быструю мойку при переходе на новую партию

Разработка более безопасных и удобных стеклянных шприцев предварительного наполнения

Шприцы предварительного наполнения (PFS) позволяют сделать выполнение инъекций проще и безопаснее как для медицинских работников, так и для пациентов, но непрерывный рост масштабов их применения в фармацевтической индустрии объясняется не только этим фактом. В ближайшие годы спрос на них будет только увеличиваться, так как более половины разрабатываемых потенциальных лекарств являются биотехнологическими и, как правило, вводятся исключительно инъекционным путем

Анил-Кумар Бусими (Anil-Kumar Busimi),

руководитель корпоративного отдела продакт-менеджмента, подразделение по производству шприцев

Однако возможно возникновение проблем при прямом контакте некоторых сложных и чувствительных фармацевтических препаратов с материалами или компонентами PFS. Кроме того, высокая вязкость многих биотехнологических лекарств создает сложности для разработчиков, так как при введении препарата пациенты могут испытывать дискомфорт. В ответ на вызов, с которым столкнулся фармацевтический рынок, производители упаковки выпустили шприцы предварительного наполнения и продолжают разрабатывать новые решения, например, шприцы SCHOTT syriQ™ InJentle, представляющие собой более безопасную и экономичную упаковку, идеальную для многих разрабатываемых чувствительных препаратов.

Растущая потребность в шприцах предварительного наполнения

Шприцы предварительного наполнения помогают решить целый ряд актуальных проблем в сфере здравоохранения. Например, у пациентов после недавно проведенной операции или при хронической болезни

все чаще возникает потребность во введении необходимых препаратов в домашних условиях. В таком случае PFS достаточно удобны в использовании и могут упростить жизнь не только пациентам, но и медицинскому персоналу.

Для многих лекарств ненадежную процедуру набора препарата в шприц из стеклянного флакона или ампулы можно заменить применением более точных и экономичных шприцев предварительного наполнения. Такой способ гарантирует, что пациент всегда получит правильную дозу препарата. Кроме того, в сравнении с флаконами, PFS являются более выгодными для фармацевтических компаний благодаря гораздо меньшему переполнению, что особенно важно, если речь идет о ценных биотехнологических препаратах. Наконец, шприцы предварительного наполнения идеальны для применения в набирающих популярность автоинъекционных системах. Все эти свойства сочетаются в шприце, который соответствует стандартам FDA и других органов фармацевтического контроля по минимизации риска ошибки при использовании медицинских технических устройств [1, 2].

С точки зрения производителей, шприцы предварительного наполнения также открывают новые возможности сбыта, поскольку все больше фармацевтических компаний, особенно про-

изводителей генерических препаратов, уверены, что упаковка позволит им выделиться на фоне конкурентов.

Учет потенциально опасных реакций

Наряду с преимуществами у шприцев предварительного наполнения есть и несколько слабых мест. Фармацевтические компании обязаны обеспечить безопасность пациента, доказав, что ни один из компонентов или материалов первичной упаковки, в том числе экстрагируемые и вымываемые вещества, не вступит в нежелательное взаимодействие с препаратами. Некоторые из экстрагируемых и вымываемых веществ могут взаимодействовать с молекулами препарата и снижать эффективность лекарственного средства, что в худшем случае может нанести вред здоровью пациента. В ампулах и флаконах препарат контактирует только со стеклом и резиной, в то время как в PFS он соприкасается с большим количеством материалов и компонентов, что создает дополнительные возможности для взаимодействия, экстрагирования и вымывания. Поэтому конструкция, производитель, качество и выбор PFS, подходящего для определенной области медицины, очень важны.

Вольфрам

Одной из причин взаимодействия между стеклянным шприцем и препаратом, например, является вольфрамовая игла, применяемая производителями шприцев в процессе производства [3]. Термостойкие вольфрамовые иглы обычно используются для создания люэровского канала в цилиндре шприца. По результатам многочисленных исследований установлено, что

остаток вольфрама может взаимодействовать с чувствительными биотехнологическими препаратами, что приводит к скоплению белков. Это не только дестабилизирует фармацевтический препарат, но также может привести к возникновению нежелательной иммунной реакции у пациента после инъекции [4].

Клей

Другой потенциальной причиной взаимодействия между стеклянными шприцами с иглой и препаратами является клей, используемый для прикрепления иглы к стеклянному цилиндру. Клей в PFS является возможным источ-

ником экстрагируемых и вымываемых веществ. Безопасный клей обычно состоит из органических полимеров и обрабатывается ультрафиолетовым излучением. Многие акриловые связующие материалы и другие вещества, широко применяемые в качестве клеев, были исключены из состава PFS, предлагаемых большинством производителей [5]. Тем не менее состав клея – не единственная потенциальная причина экстрагирования и вымывания веществ, поскольку не менее важное значение имеет и способ, применяемый производителем шприца при нанесении, активации и обработке клея [6]. Если весь процесс не был проведен правильно или не подходит для конкретного лекарственного средства ввиду его химического состава, то клей может взаимодействовать с препаратом и влиять на его эффективность.

Силиконовое масло

Силиконовое масло, используемое в качестве смазки внутренней поверхности стеклянного PFS, считается «необходимым злом», которого невозможно избежать. С одной стороны, силикон необходим для обеспечения функциональности, поскольку способствует более легкому и плавному нажатию поршня. Благодаря силиконовому маслу шприц можно использовать даже после длительного периода хранения. С другой стороны, силикон может содержать экстрагируемые и вымываемые вещества или частицы, при определенных условиях способные влиять на чувствительные белки, приводя к их скоплению или изменению их формы. С 80-х годов прошлого столетия было опубликовано немало исследований на эту тему [7–12].

Для производителей фармацевтических средств использование силиконового масла в шприцах предварительного наполнения также означает другую проблему. Масло, проникающее в препарат, может образовывать там невидимые частицы. Обычно их размер не превышает 100 мкм и их нельзя рассмотреть невооруженным глазом, однако «невидимый» не означает «безвредный».

Шприцы предварительного наполнения (PFS) позволяют сделать выполнение инъекций проще и безопаснее как для медицинских работников, так и для пациентов, но непрерывный рост масштабов их применения в фармацевтической индустрии объясняется не только этим фактом. В ближайшие годы спрос на них будет только увеличиваться, так как более половины разрабатываемых потенциальных лекарств являются биотехнологическими и, как правило, вводятся исключительно инъекционным путем

По этой причине регулирующие органы требуют от производителей фармацевтических средств контролировать количество и размер этих частиц как критерий качества [13–16].

Иглы

В PFS много важных компонентов, однако игла заслуживает особого внимания, так как находится в контакте с препаратом во время хранения и является единственным компонентом шприца, с которым контактирует пациент во время введения лекарства. Правильный выбор материала, размера и формы иглы очень важен для наилучшего введения препарата и безопасности пациента. Необходимо учесть различные аспекты конструкции иглы, например, наружный и внутренний диаметр, форму острия, длину и силиконизацию для предполагаемого использования. Вязкость препарата и время введения также влияют на выбор иглы. Чтобы сделать инъекции более комфортными для пациента, используют тонкие иглы.

Для шприцев предварительного наполнения существует несколько критериев качества, позволяющих сделать инъекции более комфортными и эффективными для пациента. Ниже приведены некоторые ключевые факторы:

- 1) Знание требований фармацевтических компаний и конечных пользователей. Учет человеческого фактора на ранней стадии разработки PFS.
- 2) Использование меньшего количества контактных материалов или материалов с низкими характеристиками экстрагирования и вымывания, чтобы обеспечить стабильность препарата.
- 3) Жесткие размерные допуски, необходимые для:
 - i. оптимальной обработки при прохождении наливочных линий;
 - ii. сборки компонентов, таких как пальцевой упор или ограничитель обратного хода;
 - iii. предотвращения сбоя устройства при использо-

вании PFS в сочетании с защитными приспособлениями и автоинъекционными системами;

- iv. уменьшения остаточного объема, особенно при введении ценных биотехнологических препаратов.
- 4) Для шприцев с укрепленными иглами: выбор острых игл, позволяющих сделать инъекции более комфортными для пациентов.
- 5) Равномерная силиконизация цилиндров шприцев для наилучшей функциональности без взаимодействия с препаратом.
- 6) Важнейшим условием, конечно, является качество стекла. Производители должны избегать повреждений, царапин, трещин, опилок и других косметических дефектов стекла, которые могут повредить функциональности или применению PFS.

Консультация с производителем упаковки

Учитывая все приведенные факторы, фармацевтические компании могут подобрать подходящий тип упаковки для своих продуктов, особенно для чувствительных биофармацевтических препаратов. В свою очередь, компания SCHOTT объединила все перечисленные качественные характеристики и прочие параметры при разработке шприца syriQ™ InJentle. Этот шприц предварительного наполнения отвечает растущему спросу на системы, обеспечивающие повышенную стабильность чувствительных препаратов, а также более безопасное и комфортное выполнение инъекций.

Уникальная конструкция шприцев InJentle с пробкой на конце шприца гарантирует отсутствие контакта препарата с металлической иглой или клеем шприца во время хранения, что предотвращает взаимодействие чувствительных препаратов с данными потенциальными загрязнителями.

Особая форма стеклянного цилиндра шприца не требует использования вольфрамовых игл при формовании стекла, что полностью избавляет шприц от содержания вольфрама. Кроме

Учитывая все приведенные факторы, фармацевтические компании могут подобрать подходящий тип упаковки для своих продуктов, особенно для чувствительных биофармацевтических препаратов. В свою очередь, компания SCHOTT объединила все перечисленные качественные характеристики и прочие параметры при разработке шприца syriQ™ InJentle. Этот шприц предварительного наполнения отвечает растущему спросу на системы, обеспечивающие повышенную стабильность чувствительных препаратов, а также более безопасное и комфортное выполнение инъекций

того, цилиндр шприца поставляется с термообработанным силиконом, что позволяет снизить содержание свободного силикона и существенно уменьшить содержание частиц без риска для функциональности PFS.

В экране иглы имеется прочная пробка с контролем вскрытия, позволяющая врачу или пациенту легко определить, был ли шприц уже использован. Благодаря уникальной конструкции InJentle игла не касается экрана, что позволяет минимизировать риск искривления. Более острые одноразовые иглы позволяют сделать инъекции менее болезненными для пациентов. Кроме того, шприцы InJentle можно использовать с особенно тонкими иглами – до 32-го калибра, покрытыми силиконом для большего комфорта пациентов.

В шприцах InJentle много новых элементов, но они поставляются в стандартных гнездах и ваннах, поэтому их можно наполнять на стандартных линиях розлива, что упрощает использование InJentle для фармацевтических компаний.

Профессиональный опыт производителей упаковки так же важен, как и ее конструкция. Включение производителей упаковки в работу над проектом на ранней стадии помогает уменьшить продолжительность разработки, про-

Ссылки

- [1] FDA Guidance (DRAFT): Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices to Optimize Safety and Effectiveness in Design, June 2011.
- [2] FDA Guidance: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics, May 1999.
- [3] Liu W., Swift R., Torraca G., Nashed-Samuel Y., Wen Z.-Q., Jiang Y., Vance A., Mire-Sluis A., Freund E., Davis J., Narhi L., Root Cause Analysis of Tungsten-Induced Protein Aggregation in Pre-filled Syringes, PDA J. Pharm. Sci. Technol. 2010, 64 (1), 11–19.
- [4] Rosenberg AS., Effects of Protein Aggregates: An Immunologic Perspective. AAPS J. 2006, 8 (3), E501-E507.
- [5] Nashed-Samuel, Y., Extractable and Leachable Implications on Biological Products in Prefilled Syringes. PDA/FDA Joint Regulatory Conference, September 13–16, 2010.
- [6] Adler, M., Challenges in the development of pre-filled syringes for biologics — a formulation scientist’s point of view. Presented at the 2011 PDA Europe The Universe of Pre-filled Syringes and Injection Devices, Basel, Switzerland, November 7–11, 2011.
- [7] Baldwin RN., Contamination of insulin by silicone oil: a potential hazard of plastic insulin syringes. Diabet Med. 1988; 5 (8): 789–790.
- [8] Chantelau EA., Berger M., Pollution of insulin with silicone oil, a hazard of disposable plastic syringes. Lancet. 1985; 1 (8443): 1459.
- [9] Chantelau EA., Berger M., Bohlken B.. Silicone oil released from disposable insulin syringes. Diabetes care. 1986; 9 (6): 672–673.
- [10] Jones LS., Kaufmann A., Middaugh CR., Silicone oil induced aggregation of proteins. J. Pharm. Sci. 2005, 94, 918–927.
- [11] Thirumangalathu R., Krishnan S., Speed Ricci M., Brems DN., Randolph, T W., Carpenter JF., Silicone oil- and Agitation-Induced Aggregation of a Monoclonal Antibody in Aqueous Solution, J. Pharm. Sci., 2009, 98 (9), 3167–3181.
- [12] Britt K.A., Schwartz D.K, Wurth C., Mahler HC, Carpenter JF, Randolph TW., Excipient Effects on Humanized Monoclonal Antibody Interaction with Silicone Oil Emulsions, J. Pharm. Sci., 2012, 101 (12), 4419–4432.
- [13] European Pharmacopeia. 2010. 2.9.19. Particulate Contamination: Sub-visible Particles. 7th ed. Supplement 7.2: 3333–3335.
- [14] United States Pharmacopeia and National Formulary (USP29NF24) 1007. <788> Particulate Matter injections 28 (6): 1930.
- [15] Felsovalyi F., Janvier S., Jouffray S., Soukiassian H., Mangiagalli P., Silicone-Oil-Based Sub-Visible Particles: Their Detection, Interaction and Regulation in Prefilled Container Closure Systems for Biopharmaceuticals, J. Pharm.Sci., 2012, 101 (12), 4569–4583.
- [16] Cherney B, 2011; Current regulatory considerations for the assessment of sub-visible particles, WCBP CMC strategy forum, Washington DC, 9. Januar, <http://www.casss.org/associations/9165/files/Cherney%20WCBP%202011.pdf>.

цессов согласования и в конечном итоге – срока вывода продукта на рынок. В качестве одного из примеров можно привести решение вопроса, шприцы из какого материала лучше использовать – стеклянные или полимерные, например из циклоолефиновых сополимеров (COC).

От свойств соответствующего состава препарата и специальных требований, которые он предъявляет к производству и доставке лекарств, зависит оптимальный способ упаковки. По этой причине фармацевтическим компаниям рекомендуется с самого начала разработки препарата сотрудничать с производителем, предлагающим как стеклянные, так и полимерные шприцы, чтобы получить объективную информацию, осно-

ванную на богатом опыте разработки соответствующих решений. Так как спрос на шприцы предварительного наполнения продолжает расти, фармацевтические компании, изначально сотрудничающие с производителем шприцев, обеспечивают идеальное соответствие первичной упаковки составу препаратов и более безопасное, комфортное и эффективное лечение для пациентов. ■



Контактная информация:

Сергей Соколов,
директор по продажам
в России и СНГ,
sergey.sokolov@schott.com

ООО «ШОТТ Фармасьютикал Пэккэджинг»
Россия, 606524, Нижегородская обл., г. Заволжье,
ул. Железнодорожная, 1,
строение 45, литер П.
Тел.: +7 (831) 612-13-13,
факс: +7 (831) 612-13-28,
pharmaceutical_packaging@schott.com,
www.schott.com/pharmaceutical_packaging

Подразделение «ШОТТ Фармасьютикал Пэккэджинг» в Москве
Россия, 117198, г. Москва,
Ленинский проспект, 113/1,
офис Е 210.
Тел.: +7 (495) 933-51-53

Изготовление BFS-контейнеров малого объема на оборудовании SYFPAC®

SYFPAC® – это сокращение от **S**ystem for **F**illing **P**arenterals **A**septically into **C**ontainers of plastic materials (система для наполнения парентеральных растворов в асептической среде в пластмассовые емкости). **SVP** означает **S**mall **V**olume **P**arenterals (емкости для парентеральных растворов малого объема).

Машина SYFPAC® SVP разработана специально для емкостей объемом от 0,25 до 50 мл с целью первичной упаковки в асептических условиях внутривенных растворов, офтальмологических препаратов, ушных капель, препаратов для аэрозольной терапии, продуктов для ингаляций, дезинфицирующих веществ, разбавителей,

антибиотиков и укрепляющих средств.

Кроме того, можно установить наполнительные системы для упаковки паст, кремов, тиксотропных веществ, суспензий и других средств, которые необходимо защищать от воздействия света и кислорода, содержащегося в атмосфере.

Как правило, температура жидкости во время наполнения составляет от 4 до 30 °С. Однако в случае необходимости возможна поставка системы, позволяющей упаковывать жидкости при более высокой температуре.

Пластиковый резервуар для небольших объемов, произве-

денный по технологии BFS («выдувание–наполнение–запаивание»), имеет различные преимущества по сравнению со стеклянными сосудами или ампулами. Применение пластиковых емкостей более экономично и надежно: они не бьются и при открывании не создают режущих краев. Поскольку такие емкости легкие и не бьются, их просто перевозить без риска повреждения. Для производства такой тары используют в основном полиэтилен или полипропилен – нетоксичные материалы, совместимые с различными фармакологическими веществами, в соответствии с требованиями Фармакопеи. Оба материала являются экологически чистыми и





Technocom Engineering GmbH

могут быть подвергнуты вторичной утилизации.

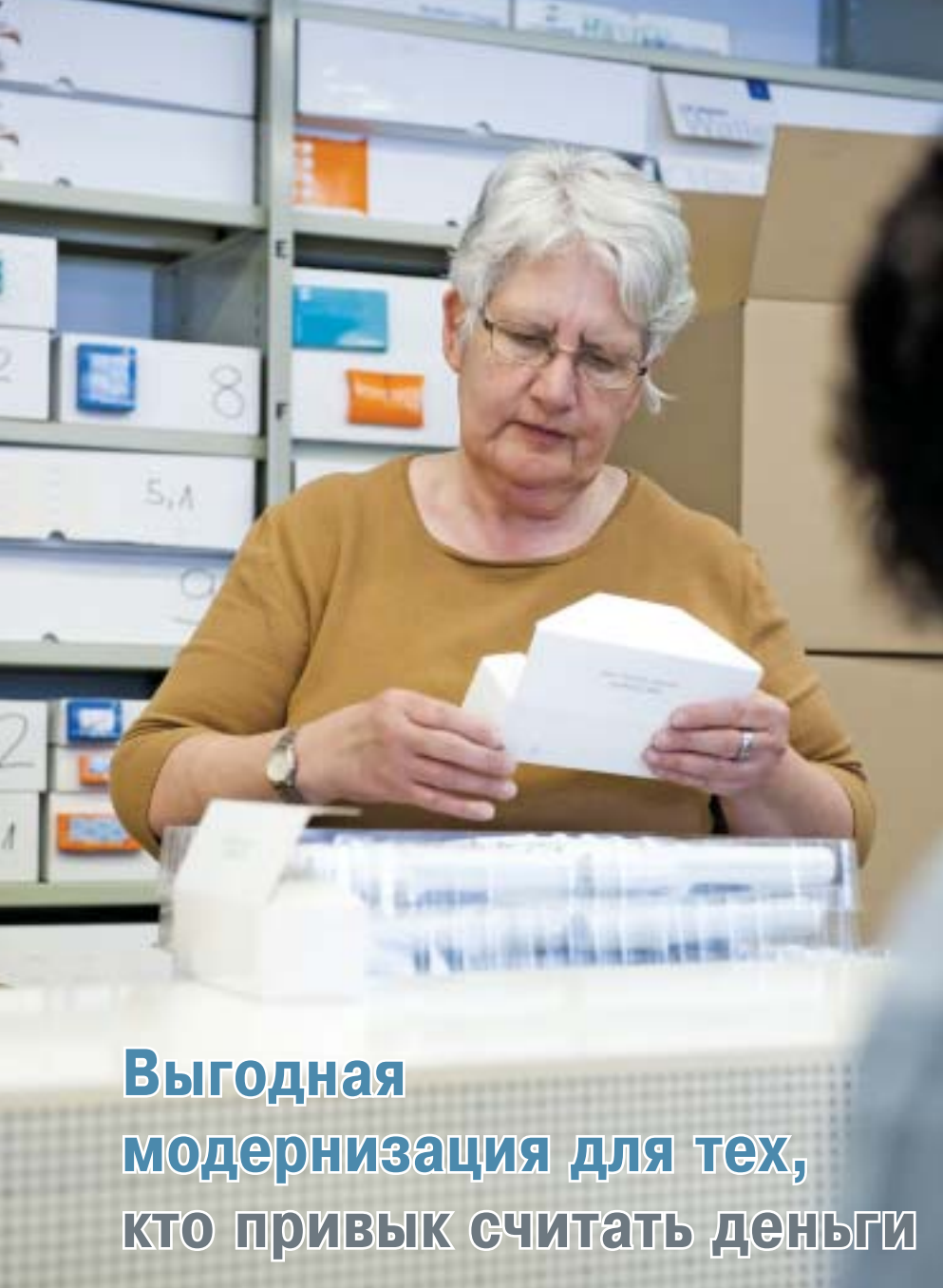
Характеристики пластика во время формовки позволяют производить сложные формы, выполняя различные конфигурации головки в зависимости от области применения. Приведем несколько примеров:

- емкости с соединением Luer Lock или с переходником Luer fit позволяют выполнить соединение и прямую аспирацию вещества с помощью шприца;
- емкости с длинным и узким наконечником, оборудованные колпачком, открываемым поворотом на 1/4 окружности, можно использовать для глазных и ушных капель;
- калиброванные капли могут выливаться по каплям при помощи пластиковых переходников, помещаемых внутрь перед запаиванием;
- специальные закрывающиеся колпачки, открываемые поворотом на 1/4 окружности, позволяют повторно использовать емкость;
- также можно производить емкости, содержащие несколько доз препарата, используя резбовую головку для навинчивания колпачка;
- применение одноразовых глазных и ушных капель, аэрозолей и впрыскиваемых препаратов постоянно возрастает. Большая часть этих одноразовых емкостей производится по технологии BFS. ■

Контактная информация:

Technocom Engineering GmbH – представительство Brevetti Angela s.r.l в России и других странах СНГ
 Московский офис:
 Тел./факс: +7 (495) 502-79-09.
info@technocom.at,
www.technocom.at





Выгодная модернизация для тех, кто привык считать деньги

Решение о приобретении чего-то нового, будь то новая мебель для дома или же, в производственных масштабах, замена старого оборудования на более эффективное либо же радикальный переход от ручного труда к автоматическому – всегда связано с тщательным анализом и, просто по-житейски, с расчетом целесообразности таких изменений. Правильно учесть все факторы, разумно все взвесить и принять в конечном счете наиболее оптимальное решение – не самая простая задача

Юлия Саенко,
продукт-менеджер,
Dividella AG

Маркетинговые отделы совместно с финансовыми департаментами анализируют и просчитывают, в зависимости от условий и возможностей рынка в той или иной стране, основные показатели, которые впоследствии закладываются в стратегию развития компаний и дальнейших инвестиций в производство.

В данной статье речь пойдет о том, как подобрать упаковочное оборудование с учетом реальных текущих и возможных будущих потребностей (появление новых продуктов, увеличение объема производства). Также освещены основные показатели, которые помогут существенно экономить средства на фармацевтическом предприятии, на котором используется ручной процесс вторичной упаковки медикаментов.

Очень важно изначально решить вопрос непосредственно об упаковочном материале. Следует определить, в каком виде упакованный продукт будет наиболее надежно защищен, удобен и физически доступен к использованию конечным потребителем; будут ли гарантированы условие первого вскрытия, защита от вскрытия детьми и соответствие всем стандартам GMP; будет ли упаковка экологичной и легко перерабатываемой, да и просто достаточно ли будет отображена информация о продукте и условиях его применения на самой упаковке (производитель, номер партии, дата выпуска, срок годности, дозировка, условия приема, противопоказания, условия хранения, информация для слабовидящих пациентов). Все эти свойства упаковки непосредственно несут важную информацию конечному потребителю-пациенту о ее содержимом.

Несомненно важна стоимость самого упаковочного материала, а она, в свою очередь, зависит от уровня сложности упаковки, толщины картона, его качества, лакирования и, конечно же, от его количества.

Всем известно, что приобретение нового оборудования связано с достаточно серьезными инвестициями, которые всегда должны быть оправданными. В стандартном расчете бизнес-плана финансисты все сводят к определению показателя ROI (Return on Investment) – коэффициента окупаемости инвестиций. Этот показатель является одним из основных способов определения эффективности вложений. Важным параметром в принятии решения о закупке нового упаковочного оборудования является существующий или предполагаемый объем производства. Если количество упаковок медицинских объектов (шприцы, ампулы, инъекционные ручки, иглы, ингаляторы, флаконы, тубы) в различных комбинациях составляет от 100 000 до 1 000 000 штук в год, то имеет смысл говорить о целесообразности использования ручного труда. Если же объемы производства изначально ориентированы на выпуск и упаковку продуктов объемом более 1 млн упаковок в год, то тут однозначно



DIVIDELLA
KÖRBER SOLUTIONS

ЭКОНОМЬТЕ НА ОБЩЕЙ СТОИМОСТИ УПАКОВКИ



Приглашаем Вас
посетить наш стенд A302

Повышайте свою производительность посредством инновационных решений.

Картонажная система NeoTOP производства компании Dividella увеличила в четыре раза пропускную способность упаковочной линии с производительностью 800 шприцев в минуту после замены старой.

Общая эффективность оборудования (OEE) при этом увеличилась в два раза: с 35% до 70%. Оборудование NeoTOP компании Dividella может упаковывать практически все виды фармацевтических продуктов на одной линии.

+7(495)9786919 (многоканальный)

E-mail: info@pharmamixt.ru



www.dividella.ch





имеет смысл говорить о покупке полуавтоматической упаковочной линии. Принцип работы полуавтоматической линии состоит в том, что формирование и склеивание упаковки будет происходить в автоматическом режиме, а закладывание медицинских продуктов – осуществляться вручную. Частичная замена ручного труда полуавтоматической упаковочной системой позволит путем небольших инвестиций гарантировать воспроизводимое качество упаковок, увеличить количество упаковок, сократить расходы на персонал, повысить эффективность производства.

Если же изначально планы по фармацевтическому производству достаточно амбициозны и ожидаемый объем производства находится в диапазоне от 3 до 5 млн упаковок в год, то тут уже не обойтись без автоматической упаковочной линии. Такие объемы производства трудно обеспечить, имея только персонал упаковщиков.

Воспроизводимое качество тоже будет под большим вопросом, поскольку человеческий фактор однозначно будет существенно влиять на эффективность упаковочного производства, расходы на персонал будут значительными, также возрастут и дополнительные затраты.

Рассмотрим в качестве примера фармацевтический рынок Индии и проанализируем, как, даже при условии достаточно низкой оплаты труда (рабочий на фармацевтическом предприятии зарабатывает в среднем EUR 1200 в год), производственная модерни-


зация и замена ручного труда машинным имеет позитивные экономические показатели. При этом инвестиции в качественное европейское оборудование окупаются за 5 – 7 лет, принимая во внимание только замену ручного труда и уменьшение конечной стоимости упаковки, без расчета экономического эффекта от реализации продуктов и влияние на ROI стоимости самого продукта.

Если же говорить о европейских фармацевтических предприятиях, то упаковочное оборудование, предназначенное для выпуска больших объемов, позволяет значительно снизить затраты на персонал и на упаковку. Упаковочные линии, в зависимости от интенсивности и объема их загрузки, окупаются (Break Even) в течение 1 года – 5 лет, т.е. инвестиции в упаковочное оборудование себя оправдывают и линия начинает приносить прибыль.

В случае, когда объем производства составляет от 5 млн до 24 млн фармацевтических упаковок в год, обеспечить упаковку продуктов данного производства может только полная автоматическая высокоскоростная упаковочная линия. Окупаемость данного оборудования будет в конечном счете сводиться к покрываемым объемам производства, уменьшению стоимости упаковочного материала и, конечно же, снижению затрат на персонал, что позволит экономить, в зависимости от страны, от сотен тысяч до миллионов евро в год. А это уже серьезные цифры, требующие более глубокого анализа и расчета.

Из всего вышесказанного следует, что существует несколько особо важных параметров, которые необходимо учитывать при расчете общих производственных расходов, затрат на производство и упаковку, а также окупаемость оборудования:

- стоимость упаковочного материала (влияет на окупаемость самого упаковочного оборудования);
- объем предполагаемого или существующего фармацевтического производства (количество упаковок в год);
- затраты на персонал (основные и дополнительные).

Выбор и решение – за Вами, а мы, производители упаковочного оборудования, компетентно и аргументированно поможем Вам его сделать. 




DIVIDELLA
KÖRBER SOLUTIONS

PHARMAMIXT

Контактная информация:

Юлия Саенко,
продукт-менеджер,
Dividella AG,
Верденштрассе 76, 9472 Грабс,
Швейцария
Тел.: +41 81 750 32 30
y.sayenko@dividella.ch

ООО «ФАРМАМИКСТ»
+7 (495) 978-69-19 (многоканальный)
info@pharmamixt.ru 

Tooling. Let us do our job.

30 лет опыта

в разработке и производстве высококачественных инструментов и запасных частей для таблеточно-формирующих машин, а также для линий по производству блистерной упаковки.



ADAMUS HT
MACHINE FACTORY GROUP



GL Systems Certification

Польша:

Anastazja Liktoras

тел. +48 91 45 99 134

факс +48 91 45 99 139

E-mail: anastazja.liktoras@adamus.com.pl

Украина:

Vira Gryb

тел. +38 067 466 81 38

факс +38 044 463 69 34

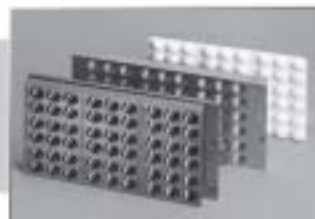
E-mail: arita2004@ukr.net

Россия:

Masha Afanasieva

тел.: +7 926 211 22 48

E-mail: masha.afanasieva@mail.ru



ADAMUS HT Sp. z o.o., ul. Robotnicza 3a, 71-712 Szczecin POLAND
Phone +48 91 45 99 100, Fax +48 91 45 99 139, E-mail: marketing@adamus.com.pl

www.adamus.com.pl

Шприцы Omri Nexa Syringe

Создание биотехнологических препаратов напрямую связано с открытием ДНК в 1953 г. С тех пор были проведены многочисленные исследования, основанные на понимании строения ДНК, целью которых было создать модифицированные и улучшенные цепочки для лечения определенных заболеваний. Наиболее важные события, произошедшие за время проведения этих исследований: открытие в 1973 г. учеными Калифорнийского университета технологии рекомбинирования и разрешение к применению первого биотехнологического препарата – инсулина, выданное FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) в 1982 г.



Шприц Omri Nexa

Основными отличительными особенностями биотехнологических препаратов являются размер и сложность молекул. Эти специфические аспекты представляют риск для стабильности продукта, поэтому первичная упаковка, используемая для хранения препарата, крайне важна: к поверхности, взаимодействующей с лекарственным средством, могут предъявляться особые требования в зависимости от состава и структуры белка. По этой причине чрезвычайно важно подобрать оптимальные упаковочные решения и разработать программу обеспечения стабильности еще до начала продажи лекарственного препарата.

Научные исследования в области разработки лекарственных форм в настоящее время сводятся к тому, что все большее количество продуктов на основе белков для удобства пациента применяются в жидком виде. Предварительно наполненные шприцы и автоматические инъекторы на сегодняшний день являются наиболее предпочтительными решениями, дающими пациентам возможность самостоятельно применять препарат.

Шприц Omri Nexa Syringe

На основе данных, полученных в ходе работы над различными научно-техническими проектами, касающихся разработки лекарственных препаратов, компания Omri собрала воедино все полученные сведения и выпустила новый шприц под названием Omri Nexa Syringe для введения биотехнологических и чувствительных продуктов. Это нестандартное ре-

шение представляет собой готовый к использованию стеклянный контейнер и является последним достижением в области фармацевтической упаковки, обеспечивающим самый высокий уровень качества, безопасности и технологии, в том числе для препаратов с наиболее жесткими требованиями к хранению.

Основные преимущества:

- Улучшенная совместимость препарата и материала контейнера.
- Минимальный риск ошибочной отбраковки наполненных шприцев.
- Улучшенная совместимость с автоматическим инъектором.
- Превосходные характеристики скольжения.

Улучшенная совместимость препарата и материала контейнера

Шприцы Omri Nexa Syringes разработаны для оптимизации следующих параметров:

- Низкое содержание вольфрама благодаря использованию нового особого процесса формования.
- Низкое содержание выщелачиваемых из клеевого состава веществ в результате применения усовершенствованного процесса присоединения иглы.
- Низкое содержание частиц вследствие использования инновационного процесса мытья цилиндров шприцев.

Минимальный риск ошибочной отбраковки наполненных шприцев

Соответствие упаковки высоким требованиям к отсутствию кос-

метических дефектов в настоящее время является уже не желательным, а необходимым условием. Если качество шприцев невысокого уровня, то фармацевтические компании могут столкнуться с некоторым количеством брака, обусловленного наличием вторичных дефектов. Это оказывает непосредственное влияние на производственную стоимость, поскольку является причиной убытков и дополнительных расходов, а также снижает эффективность производственного процесса.

Новые шприцы Omri Nexa Syringe изготавливают с использованием специфических производственных процессов, которые сводят к минимуму вероятность какого-либо контакта стекло-стекло или стекло-металл. Видеокамеры автоматических инспекционных систем непрерывно контролируют качество продукта и весь производственный процесс. Результаты затем сохраняют и анализируют для выпуска в продажу серии шприцев.

Улучшенная совместимость с автоматическими инъекторами

Совместимость с медицинскими приборами или сложными автоматическими инъекторами – еще один важный аспект, который следует учитывать при применении контейнеров, используемых в качестве шприцев. Имеется множество причин, по которым фармацевтическая компания принимает решение о применении шприца в сочетании с инъекционным устройством. Вот некоторые из них:

- помощь в преодолении страхов перед уколами и меры, направленные на предотвращение травм от инъекций;
- упрощение процедуры введения препарата (например, при артрите, когда использование шприцев вручную без применения специальных устройств может вызывать некоторые сложности);
- повышение повторяемости и эффективности некоторых видов лечения;
- улучшение управления жизненным циклом лекарственного препарата;

- дополнительная возможность конкурировать на фармацевтическом рынке (например, производители дженериков и биоаналогов хотят, чтобы их препарат имел определенную особенность, которая отличала бы его от оригинального лекарственного средства).

Совместимость устройства для введения и контейнера влияет не только на размеры, но также на механическую надежность: благодаря особому процессу формования, осторожному обращению в ходе производственного процесса и работе видеокамер инспекционной системы конструкция шприцев Omri Nexa Syringe гарантирует оптимальную размерную и функциональную совместимость с автоинъекторами различных типов, представленными на рынке (более жесткие требования к допускам фланцев и выступов).

Более того, инновационный процесс производства, как указано выше, гарантирует отсутствие косметических дефектов на стеклянной поверхности, что является преимуществом не только при осуществлении контроля наполненных шприцев, но также для получения наилучших механических характеристик, особенно при необходимости введения вязких препаратов за короткое время.

Превосходные характеристики скольжения

При использовании шприцев Omri Nexa Syringe гарантируются прекрасные характеристики скольжения вследствие оптимизации распределения силикона внутри цилиндра. Благодаря умеренной силиконизации продукция компании Omri обеспечивает улучшенное и однородное распределение, постоянную силу трения скольжения, отсутствие страгивающей нагрузки и низкое содержание частиц.

Цель внедрения шприцев Omri Nexa Syringe на фармацевтический рынок – гарантирование безупречной доставки биотехнологических препаратов, представляющих собой очень сложные и часто высокочувствительные соедине-



Камера для 100% инспекции косметических дефектов

ния. С такой разработкой компания Omri в состоянии гарантировать высококачественный внешний вид, оптимизировать выход продукции и эффективность производства в течение всего срока изготовления препарата, благодаря высочайшей надежности минимизировать полную стоимость владения, а также обеспечить успешный и своевременный выпуск новых и уже существующих продуктов. ▣



Контактная информация:

Nuova Omri
Via Molinella, 17,
35017 Piombino Dese (PD), Italy
Тел.: +39 049 9318111
Факс: +39 049 9366151
info@ompipharma.com
www.ompipharma.com

Эксклюзивным дистрибьютором и официальным представителем Nuova Omri в Российской Федерации и в Республике Беларусь является ООО «Эректон»:
РФ, 125080, г. Москва,
ул. Сурикова, д. 24.
Тел: +7 (499) 158-63-18, 158-89-69,
198-23-42,
факс: +7 (499) 198-75-84.
info@erecton.ru
www.erecton.ru





pharmtech

Вы находитесь в поиске решений для доставки чувствительных лекарственных средств, антикоагулянтов, вакцин, контрастных веществ или гиалуроновой кислоты? Посетите стенд компании BD (стенд D144, павильон 75А) на выставке «Фармтех», которая состоится в Москве 25 – 28 ноября 2014 г.

Компания **BD Medical – Pharmaceutical Systems** предлагает широкий ассортимент инновационных систем для доставки лекарственных средств, в том числе предварительно наполненные шприцы, автоинъекторы, защитные и предохранительные устройства, а также технические решения, касающиеся игл для шприцев, предназначенные для удовлетворения текущих и потенциальных потребностей фармацевтической промышленности. Какие бы вопросы у вас не возникли, у нас есть различные решения для защиты, упаковки и доставки вашего лекарственного препарата

BD SterifillAdvance™ 50, 20, 10 и 5 мл – это новые полимерные предварительно наполненные шприцы, предназначенные специально для внутривенного введения лекарственных средств. **BD SterifillAdvance™ 20 и 50 мл** имеют уникальную конструкцию, позволяющую улучшить рабочие характеристики поршня шприца и облегчить введение лекарственных препаратов большого объема, применяемых для анестезии, обезболивания, проведения терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях, а также препаратов для парентерального питания или контрастных веществ. Такие шприцы обеспечивают потребность медицинских учреждений в готовых к применению растворах, способствуя сведению к минимуму количества врачебных ошибок, снижению риска контаминации и уменьшению общей стоимости лекарственных препаратов.

BD Нупак™ For Biotech и **BD Неорак™** – это стеклянные предварительно наполненные шприцы, созданные специально для введения чувствительных биологических препаратов и предназначенные для решения проблем фарма-

цевтической отрасли, касающихся разработки, производства и продажи биологических препаратов. **BD Неорак™** – это новейшая разработка компании BD, представляющая собой стеклянные предварительно наполненные шприцы экстра класса.

Стеклянные предварительно наполненные шприцы **BD Нупак™ For Vaccines** – это оптимальное решение для обеспечения более высокого и безопасного уровня применения вакцин. Внедрение новых технологий и улучшенных программ управления на наших производственных предприятиях гарантирует стабильные, постоянные и надежные поставки шприцев для удовлетворения различных рыночных потребностей. Выбор **BD Нупак™ For Vaccines** обеспечивает снижение общей стоимости владения, улучшение эксплуатационных характеристик и возможность управления рисками.

BD UltraSafe Passive™ и **BD UltraSafe Plus™** – это устройства защиты для предварительно наполненных шприцев, которые обеспечивают удобную в использовании автоматическую активацию одной рукой. **BD UltraSafe Plus™** являются новейшей разра-

боткой, завершающей широкий ряд предохранительных и защитных устройств, выпускаемых компанией BD. Данное решение характеризуется улучшенной эргономичностью, облегчающей самостоятельное инъекционное применение, возможностью введения высоковязких препаратов и повышенной видимостью лекарственного средства.

Приходите на наш **стенд D144 в павильоне 75А** и ознакомьтесь с широчайшим ассортиментом продуктов и дополнительных возможностей для промышленного производства!

Одноразовый автоинжектор **BD Physioject™**, одноразовая шприц-ручка **BD Vystra™**, а также другие системы доставки, разработанные компанией BD, помогут выделить ваш препарат среди всех остальных! **□**

Контактная информация:
BD Medical – Pharmaceutical Systems
 Danby Building, Edmund Halley Road,
 Oxford, OX4 4DQ, UK
 Тел.: +44 75 00 441200
 veronika_krehahn@europe.bd.com
 www.bd.com/pharmaceuticals



INTERNATIONAL



Холдинговая компания

Luxun International – интегратор фармтехнологий с более чем 10-летним опытом работы. Мы постоянно развиваемся, и сегодня Luxun International – это уже группа компаний, связанных одной целью. Мы предлагаем комплексный подход к решению задач наших клиентов, осуществляя инжиниринг и поставку технологического оборудования, создание новых и реконструкции существующих фармацевтических производств.

Также мы поставляем оборудование для фармацевтической промышленности, запасные части и расходные материалы.

Среди основных особенностей компании необходимо отметить:

- наличие собственной высокопрофессиональной группы проектировщиков
- российские сертификаты на всю продукцию
- наличие собственных строительной и проектной компаний

За более чем 10-летний опыт работы нами поставлено свыше 100 линий технологического и упаковочного оборудования, построено 7 фармпредприятий «под ключ». Головной офис компании находится в Пекине. Есть представительства в Москве, Киеве и Ташкенте.

Тел./факс: +7 (495) 935 7209
luxun@mail.ru
www.lun.ru

LUXUN

Многодозовые контейнеры для назальных и офтальмологических лекарственных средств: будущее без консервантов?

(Окончание, начало в № 4 (45), сентябрь 2014 г., стр. 74 – 79)

**Дегенхард Марк
и Маттиас Биркхофф,**
компания Aptar Pharma,
подразделение продуктов
для здоровья,
Германия

4. Контейнеры

Контейнеры или бутылочки являются неотъемлемой частью диспенсерного устройства и также влияют на общий внешний вид конечного продукта. Для придания отличительных признаков продукту по отношению к аналогам конкурентов возможно использование специальных форм для контейнеров. Контейнеры из стекла более инертны и будут хорошей защитой для лекарства даже при длительном хранении. В некоторых случаях стекло влияет на стабильность препарата (изменение pH, вымывание металлов). Конечно, это зависит от качества стекла, которое характеризуется его гидролитическим классом (обычно для фармацевтической продукции используется стекло I – III гидролитического класса). К недостаткам стеклянных контейнеров можно отнести большую массу и более высокий риск разрушения в случае падения.

Для назальных спреев иногда используют контейнеры, сделанные из полимерных материалов (например, полиэтилена, полипропилена, полиэтилентерефталата). Однако офтальмологические капли обязательно должны быть в полимерных контейнерах, поскольку для закапывания необходимо сдавливание контейнера. Производители помп, скорее всего, не будут заниматься сами выпуском контейнеров, поскольку для этого используется совершенно иная технология. Компоненты

помп для спреев или офтальмологических капельниц эксклюзивно изготавливаются методом инъекционного литья, что обеспечивает высокую степень точности. Производители полимерных контейнеров используют процесс, называемый «формование выдуванием» (blow-molding), общий принцип которого заключается в изготовлении полой заготовки с последующим выдуванием ее до окончательных размеров. Общим недостатком всех контейнеров, сделанных из полимерных материалов, является потеря массы содержимого вследствие испарения вещества. Полимерные контейнеры не являются идеальным барьером для предотвращения испарения газа или влаги. С этой проблемой можно попытаться справиться, используя более дорогие ламинированные материалы. Необходимо также учитывать другой потенциальный риск: чернила и клеящие материалы этикеток через стенку контейнера могут проникать в раствор препарата.

Для всех видов контейнеров крайне важна простая механика: горлышко контейнера должно точно соответствовать размерам дозирующего устройства. Это необходимо проверять при проведении контроля размеров, поскольку отклонения от заданных значений могут привести к протеканию или к разрушению корпуса емкости в ходе окончательной сборки. Во избежание проблем настоятельно рекомендуется проведение консультаций с поставщиком дозирующего устройства, поскольку эти компании имеют опыт управления процессом согласования критических размеров. Поставщик дозирующего устройства должен порекомендовать перечень подходящих контейнеров от поставщиков, обеспечивающих надежное качество. В случае со-

трудничества с новым поставщиком контейнеров, а также перед переходом на другой тип контейнера следует заранее проверить их совместимость с дозирующим устройством.

5. Использование консервантов в многодозовых устройствах

Многодозовые диспенсеры широко используются для жидких назальных, офтальмологических и дерматологических лекарственных средств, поскольку такие устройства удобны и экономически выгодны. Для предотвращения деградации компонентов лекарственного средства, а также во избежание размножения потенциально опасных микроорганизмов содержимое емкости диспенсера должно оставаться стерильным как при хранении, так и при его использовании пациентом или потребителем. Это требование в большинстве случаев выполняется за счет тщательного контроля процессов производства и фасовки, а также посредством добавления в препарат соответствующего консерванта или сочетания нескольких консервантов. Бензалкония хлорид, несомненно, является наиболее широко используемым консервантом, однако в препаратах местного действия применяются тимеросал, хлоргексидин, хлорбутанол и фенилэтанол, а также парабены (Freeman и Kahook, 2009).

С использованием этих консервантов связаны две проблемы общего характера. Одна из них, имеющая первостепенное значение для производителя, – это выбор материалов. Традиционные стеклянные емкости не взаимодействуют с консервантами. Однако все большее распространение пластиковых контейнеров и диспенсерных устройств приводит к возникновению таких

проблем, как проникновение консервантов в материал контейнера или взаимодействие консервантов с полимерными материалами, использованными для изготовления контейнеров. Резина также вступает во взаимодействие с консервантами, однако ее по-прежнему используют для изготовления пробок. В таком случае пробки необходимо предварительно обработать консервантами для минимизации их последующего поглощения в процессе хранения.

Для пациентов и потребителей большое значение имеет частота проявления местных побочных эффектов, связанная с консервантами. По этому вопросу ведется дискуссия, а опубликованные результаты доклинических и клинических испытаний не всегда согласуются. Очевидно, что кратковременное использование препаратов, содержащих консерванты в низких концентрациях, должно хорошо переноситься. Однако при длительном применении наличие консервантов может привести к возникновению серьезных воспалительных явлений, которые могут проявиться в виде химического раздражения, гиперактивности, а также истинной аллергии (Hong и Bilory, 2009). В 2003 г. немецкие

регуляторные органы (Федеральный институт по лекарственным препаратам и медицинской продукции Германии – BfArM) рассмотрели проблемы использования бензалкония хлорида в назальных спреях (уведомление BfArM, 2003). Это дало толчок развитию бесконсервантных систем для данного способа введения препаратов. Только недавно европейские регуляторные органы приняли меры, способствующие внедрению бесконсервантных многодозовых диспенсеров также и для офтальмологических препаратов (публичное заявление EMEA, 2009).

Использование систем, позволяющих производить многодозовые средства без консервантов, дает возможность решить некоторые проблемы, с которыми сталкиваются производители лекарственных препаратов (например, проблема совместимости), а также предлагает значительные выгоды пациентам, нуждающимся в длительном лечении. Эта технология становится широко известной как бесконсервантные многодозовые (БКМД; preservative free multi dose – PFMD) устройства.

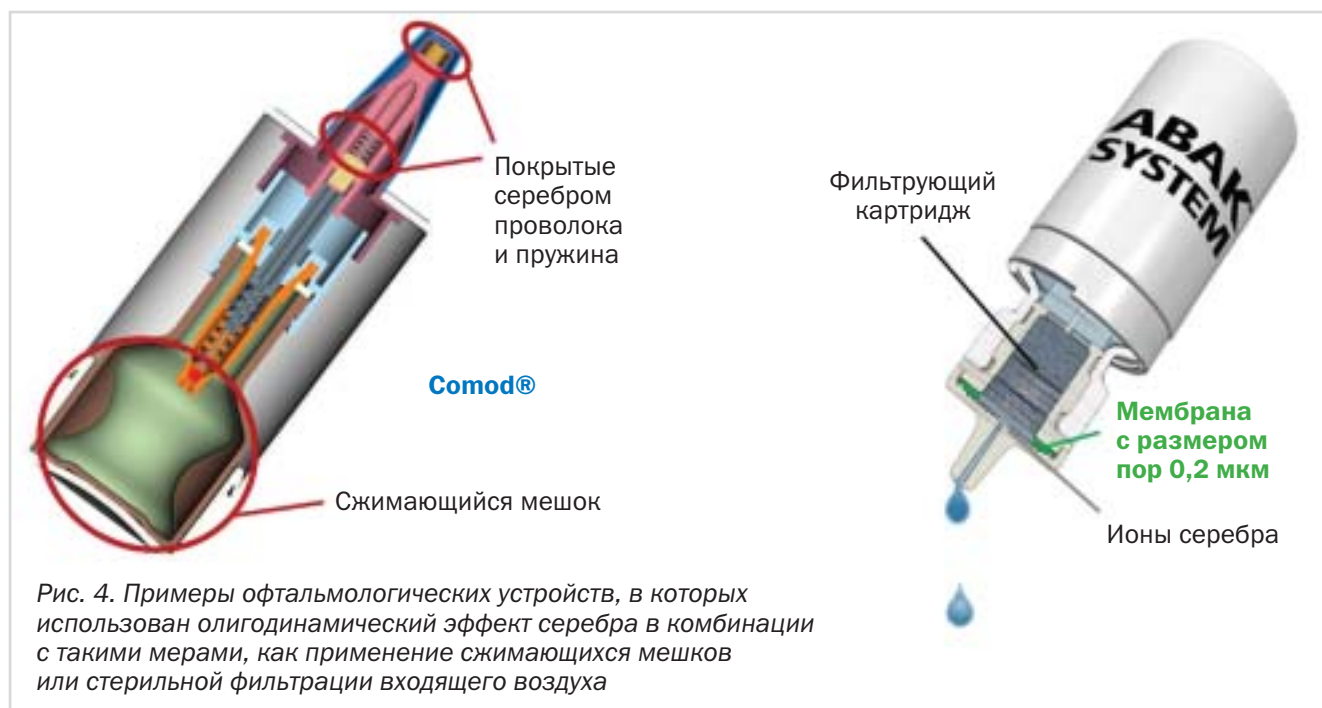
При многодозовом использовании препарата с консервантами или без них существуют три

пути попадания микроорганизмов в систему:

- через дозирующее отверстие, и
- с входящим воздухом, который замещает распыляемую из контейнера жидкость, или
- вследствие недостаточной стыковки контейнера с диспенсером.

В препаратах, содержащих консервант и распыляемых с помощью стандартных систем, добавляемый консервант контролирует рост микроорганизмов. Поэтому в данном случае нет необходимости в принятии дополнительных мер по предотвращению микробиологической контаминации через отверстие или входящий воздух. Если же препарат не содержит консервантов, то устройство должно быть способно предотвратить попадание микроорганизмов в систему.

На сегодня существует ряд технических решений данной проблемы (микробиологической контаминации). Наивысший риск контаминации, очевидно, возникает в области отверстия, поскольку именно эта область может контактировать с кожей и слизистой оболочкой, а также инфицированными биологическими жидкостями. В некоторых системах, существующих на рын-



ке, используются олигодинамические свойства серебряной проволоки в наконечнике, а также покрытых серебром пружины и шарика (Groß, 2000). Эти компоненты высвобождают в раствор ионы серебра, причем данный процесс имеет временную зависимость. В таких системах подавление роста микроорганизмов происходит в течение длительных промежутков времени между приемом препарата, даже если отверстие дозирующего устройства погружено в бактериально контаминированную жидкость (Bagel и Wiedemann, 2004). Анти-септические свойства ионов серебра широко используются даже для перевязки ран – данный способ обеззараживания безопасен и не дает побочных эффектов. При этом необходимо, конечно, учитывать одно серьезное ограничение: ионы серебра могут взаимодействовать с лекарственным препаратом (например, ионами хлора) и образовывать микропреципитаты. Этот эффект может остаться незамеченным, поскольку он проявляется в основном в течение 6 – 12 ч после использования диспенсера. Такой режим применения диспенсера часто не тестируют в период его разработки.

Поэтому в самых последних моделях безконсервантных систем использован исключительно механический подход для минимизации взаимодействия компонентов устройства с лекарственным средством. Одно из технических решений, направленное на предотвращение контаминации через отверстие, называется технологией «герметизации отверстия» («tip-seal»), применяемой как в помпах для назальных спреев, так и в офтальмологических капельницах. Пружинный клапан расположен непосредственно под дозирующим отверстием дозатора, что не позволяет микроорганизмам мигрировать с поверхности или из контактирующих с устройством жидкостей в систему. Таким образом, отверстие «герметизировано» в условиях, когда помпа не используется. Заслонка держит систему закрытой, пока к ней не будет приложено определенное

давление при нажатии пускового механизма системы (для назальных спреев давление должно быть выше 3 бар). Затем система открывается и препарат подается через отверстие под давлением, более высоким, чем необходимо для открытия клапана. Когда в конце периода срабатывания давление снижается, заслонка осуществляет обратное движение и немедленно закрывает отверстие. Благодаря этому исключается возможность обратного потока потенциально контаминированного лекарства или иной жидкости. В зависимости от вида насосной системы поток раствора препарата может даже не соприкасаться с металлом. Это значит, что пружина, необходимая для работы устройства, не вступает в контакт с препаратом. Для предотвращения попадания загрязнения в лекарственное средство из потока входящего воздуха применяются различные технологии. Самой простой из них является стерильная фильтрация входящего воздуха с использованием отдельных фильтров или прокладок из фильтров. Для препаратов, чувствительных к кислороду, применяют так называемые сжимающиеся мешки или системы с пониженным давлением.

Препарат наполняют в специальный мешок, непроницаемый для микробиологического загрязнения, который для дополнительной защиты помещают в контейнер. При распылении препарата мешок сжимается и не дает содержимому контактировать с внешним воздухом. Некоторые насосы сконструированы таким образом, что вся система является воздухо-непроницаемой, а в процессе использования в контейнере образуется вакуум (вплоть до –300 бар). Такие системы даже можно продувать инертными газами для снижения содержания кислорода в свободном пространстве контейнера.

Данные подходы, позволяющие избежать использования консервантов, кажутся сложными, однако это хорошо разработанные и признанные технологии. Для методик краткосрочного лечения в качестве альтернативы можно применять одноразовые контейнеры без консервантов. Такие контейнеры чаще всего представлены емкостями, изготовленными по технологии «выдувание – наполнение – запайвание» (Blow – Fill – Seal; BFS). Недостатки одноразовых контейнеров связаны с довольно сложной технологией их наполнения,

Таблица 4. Меры / технические решения для многодозовых устройств без применения консервантов

Предотвращение контаминации через отверстие	
Олигодинамические компоненты в активаторе или внутри насоса	Отверстие открыто, однако ионы серебра высвобождаются в раствор препарата и уничтожают микроорганизмы. При этом ионы серебра могут взаимодействовать с лекарственным средством
Технология «герметизации отверстия»	Механическая барьерная система для предотвращения бактериальной контаминации
Предотвращение контаминации через входящий воздух	
Стерильный фильтр, встроенный в систему доставки	В системах со сбалансированным давлением внешний воздух подается через стерильные фильтры с размерами пор менее 0,2 мкм. Мембраны фильтра обычно обладают гидрофобными свойствами, что предотвращает протекание жидкости из контейнера через систему забора воздуха
Сжимающийся контейнер, содержащий лекарственное вещество	Лучше всего подходит для препаратов, чувствительных к кислороду, поскольку воздух окружающей среды не контактирует с лекарственным веществом. Эта технология также позволяет распылять лекарство под разными углами
Замкнутая система контейнер / насос	Герметичная компоновка контейнера и насоса предотвращает поступление внешнего воздуха в контейнер. При этом достигается вакуум до –300 мбар

необходимостью наполнения с избытком, а также с расходом материала на упаковку дозы. Поэтому все большее число пациентов, испытавших неудобства при использовании лекарственных средств, которые содержат консерванты, определенно оценят любую попытку создания надежных многодозовых систем без консервантов.

5.1. Офтальмологические устройства без использования консервантов

Старение населения обуславливает все большую потребность в лечении хронических заболеваний, таких как синдром «сухого глаза» или глаукома (отчет ВОЗ, 2009). В данных случаях актуальны многодозовые устройства без консервантов. Постоянное использование препаратов, содержащих консерванты, не все пациенты хорошо переносят. Именно поэтому организация ЕМА способствует разработке многодозовых устройств, в которых отсутствуют консерванты (заявление ЕМЕА, 2009). Это сложная задача, и для производителей она несет некоторые риски. Стандарты качества для офтальмологических препаратов очень высоки. Это сделано для того, чтобы ни один пациент или потребитель не «рисковал своими глазами». Регуляторные органы требуют соблюдения требований в отношении стерильности лекарств, отсутствия частиц и микробиологической стабильности препаратов. Обычно выявление роста микрофлоры в одном из образцов продукции приводит к отбраковке всей партии, что наносит значительный ущерб производителю.

Производство и наполнение офтальмологических препаратов является сложным высокотехнологическим процессом. Поэтому производители лекарственных средств неохотно идут на изменение устоявшихся процессов или на существенные инвестиции в новые технологии наполнения, что, очевидно, потребует дальнейшей квалификации процесса.

Учитывая эти трудности, на рынке офтальмологических лекарственных средств имеется очень ограниченное число мно-



Рис. 5. Слева: визуализированное изображение офтальмологического дозатора нажимного типа (Ophthalmic Squeeze Dispenser – OSD), где заслонка в отверстии дозатора и система фильтрации входящего воздуха окрашены в голубой цвет. Справа: система после наполнения, а также со снятым защитным колпачком

годозовых устройств. В большинстве из них использованы олигодинамические свойства ионов серебра.

Пациенты и потребители стремятся получить удобную многодозовую систему, в которой не содержатся консерванты. В одинаковой степени это относится к таким «простым» лекарствам, как искусственные слезы, и к более сложным препаратам, например простагландинам, или к средствам для лечения таких серьезных заболеваний, как глаукома.

Примером успешного подхода может быть офтальмологический дозатор нажимного типа (OSD), в котором использована технология механической «герметизации отверстия» совместно с системой стерильной фильтрации входящего воздуха, которая известна из технологии насосов для бесконсервантных назальных спреев. Дозатор OSD-типа приводится в действие простым сжатием бутылочки из полиэтилена низкой плотности (low density polyethylene – LDPE), в результате чего подается капля лекарства объемом около 35 мкл. Устройство может быть легко настроено в определенном диапазоне вязкости, чтобы сила сжатия оставалась в разумных

пределах и лекарство подавалось равными порциями. Не только сама капельница, но и контейнер являются достаточно сложными устройствами. Толщина стенки контейнера определяется в результате компромисса между минимизацией потери влаги путем испарения через стенки и обеспечением приемлемой силы сжатия, необходимого для срабатывания устройства. Конечно, соединение контейнера и капельницы должно хорошо стыковаться для предотвращения контаминации этим путем. Поскольку некоторые офтальмологические препараты не сочетаются с металлом, дозаторы OSD-типа предлагают возможность подачи жидкости без контакта с металлом.

6. Тесты на целостность устройства и его устойчивость к микробной контаминации

Для успешного выхода на рынок с бесконсервантным многодозовым устройством необходимо убедительно продемонстрировать потребителям и регуляторному органу его устойчивость к микробиологической контаминации. И хотя имеются руководства для многодозовых устройств с использованием консервантов и

для одноразовых контейнеров без консервантов, нет руководства по тестированию на устойчивость к микробной контаминации многодозовых устройств, в которых не содержатся консерванты. Поэтому производители должны создать свою убедительную методику такого тестирования. Хорошо известна процедура, называемая тестом Видемана (Wiedemann test), которая была создана для описания системы ЗК / Comod (Bagel и Wiedemann, 2004). Для назальных спреев данный тест направлен на определение микробиологической нагрузки каждой следующей дозы лекарства перед распылением. В соответствии с разработанной методикой в раствор препарата высвобождается требуемое количество ионов серебра. Для контроля принят кри-

терий менее 100 КОЕ на 1 мл доставляемой дозы (согласно Фармакопее ЕС) при отсутствии контаминации содержимого контейнера. Подобные тесты были разработаны с использованием очень подвижного микроорганизма *Pseudomonas aeruginosa* для проверки заслонки дозирующего отверстия и небольшие устойчивые споры *Bacillus subtilis* для анализа целостности упаковки в целом. Такие тесты могут быть использованы для характеристики бесконсервантных многодозовых устройств для назальных спреев (Vommer et al., 2004), а также для офтальмологических устройств (Marx et al., 2010). Чаще всего для проведения квалификационных тестов устройства заполняют питательной средой, что создает оптимальные условия

для роста микроорганизмов при наличии какой-либо микробной контаминации. Образец, который будет препятствовать росту микроорганизмов в большей мере, и будет обеспечивать большую защиту.

7. Резюме

Безопасный и простой назальный путь введения лекарств может быть использован для широкого спектра показаний. При этом следует учитывать, что разработка препарата для назального введения и выбор соответствующего устройства являются сложными процессами. В процессе выбора системы доставки лекарства и определения соответствующих технических условий сотрудничество с опытным производителем помп для спреев и со специализированными

Квалификационное тестирование устройства на герметичность заслонки отверстия (Tip Seal Integrity Test – TSIT)



Заполнение контейнера стерильной пептонной водой, установка стерилизованной капельницы и проверка микробиологического состояния



Проведение инкубации после последнего испытания в течение 3 дней при температуре 36 °С. Проверка микробиологического загрязнения содержимого бутылочки. Прозрачная среда означает отсутствие доступа бактерий

Микробиологический статус доставляемых доз

Анализ капли доставляемого лекарства на наличие микроорганизмов выполняется:

- до проведения испытания,
- через 4 ч после первой микробиологической нагрузки (в течение 1-го дня),
- на 3-й день после микробиологической нагрузки, а также на 8-й день

Подготовка питательной среды, содержащей 10^7 КОЕ *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027). Ежедневное двукратное приведение в действие капельницы с погружением герметичной заслонки отверстия в течение 5 дней; в промежутках – инкубация при температуре 36 °С



Прозрачная среда



Рис. 6. Микробиологический тест для проверки герметичности заслонки отверстия и загрязненности дозы лекарства, доставляемой при помощи бесконсервантной офтальмологической капельницы

лабораториями в целях проведения тестирования может сэкономить ресурсы и повысить вероятность достижения успешного результата. Неверный выбор помпы для спрея или контейнера может стать причиной неудачи всего проекта. Поэтому на ранних этапах процесса разработки необходимо опробовать целый набор насосов.

В этом разделе мы сосредоточились на многодозовых устройствах для жидкостей, поскольку очевидно, что они преобладают на рынке. В будущем будет появляться все больше так называемых устройств с монодозами, которые доставляют одну порцию лекарства в одну или обе ноздри, после чего их будут выбрасывать. Такие устройства могут быть использованы для доставки контролируемых регуля-

торными органами средств (таких как наркотический анальгетик фентанил) для снижения риска применения не по назначению, а также с целью вакцинации (Marx et al., 2011). На рынке есть также устройства, в которых содержатся пропелленты под давлением (например, для назальных стероидов), однако дискуссия относительно их воздействия на окружающую среду может ограничить успех данных средств на фармацевтическом рынке. В будущем появятся также и порошки для назального применения. Однако все известные проекты, посвященные этой теме, еще находятся на различных этапах клинических испытаний. Не менее важным является появление электронных устройств, таких как счетчики или элементы блокировки,

что может обеспечить преимущества и дополнительные возможности для назального способа доставки лекарственных препаратов. Конечно, такие усовершенствования не должны приводить к удорожанию данных устройств.

Бесконтактный способ доставки лекарственных средств для использования в офтальмологии до сих пор является самым распространенным для лечения таких заболеваний, как глаукома, и для самостоятельного облегчения состояния при синдроме «сухого глаза». Альтернативным методикам, таким как импланты или интравитреальные инъекции, в последнее время уделяется больше внимания. Однако в связи с осложнениями, связанными с этими способами введения, можно сделать доста-

Квалификационное тестирование устройства на герметичность укупорки и системы циркуляции воздуха (Closure and Ventilation Integrity Test – CVIT)



Заполнение контейнера стерильной питательной средой, установка стерилизованной капельницы и проверка микробиологического статуса



Экспозиция контейнера во влажном аэрозоле спор *Baccillus subtilis* в течение определенного промежутка времени и затем приведение устройства в действие



Инкубация в течение 3 – 5 дней.
Проверка микробиологической контаминации.
Прозрачная среда означает отсутствие доступа бактерий

Прозрачная среда

Рис. 7. Микробиологический тест для испытания системы циркуляции воздуха и герметичности укупорки бесконсервантной многодозовой системы. В процессе экспозиции в аэрозоле спор микроорганизмов система приводится в действие путем нагнетания давления внутри емкости

Ссылки

- Bagel S, Wiedemann B. Extension of in-use stability of preservative-free nasal. *Europ J Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2004, (57): 353–358
- Bommer R, Kern J, Hennes K, Zwisler W. Preservative-free nasal drug-delivery systems. *Med Dev Technol*. 2004 (10): 2–5
- Bescheid des Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für benzalkoniumchlorid-haltige Arzneimittel zur Anwendung in der Nase, A 37489/38186/03 Bonn, Dezember 2003
- Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. London: European Medicines Agency; 2006
- EMA Public statement on antimicrobial preservatives in ophthalmic preparations for human use. London: European Medicines Agency, Dezember 2009, Doc-Ref. EMA/622721/2009
- Guideline on plastic immediate packaging Materials. London: European Medicines Agency; May 2005
- Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products – Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Rockville, MD; 2002
- Guidance for Industry (draft guidance): Bioavailability and Bio-equivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action, US FDA April 2003
- Foo MY, Cheng YS, Su WC, Donovan MD. The influence of spray properties on intranasal deposition. *J Aerosol Med*. 2007, 20(4): 495-508
- Freeman DP, Kahook MY. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol*. 2009; 4(1): 59–64
- Groß D. The COMOD-System – a preservative free drug therapy against glaucoma. 321-328, in Orgül/Flammer (Editors): *Pharmacotherapie in glaucoma*, Bern 2000
- Hong J, Bielory L. Allergy to ophthalmic preservatives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9(5): 447–453.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline, Pharmaceutical Development Q8; Step 4 version, November 2005
- Leary AC, Dowling M, Cussen K, O'Brien J, Stote RM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal insulin spray (Nasulin) administered to healthy male volunteers: influence of the nasal cycle. *J Diabetes Sci Technol*. 2008, 2(6): 1054-60
- Marx D and Birkhoff M. New Devices for Dispensing Ophthalmic Treatments May Be the Key to Managing the Life Cycles of Established Products. *Drug Delivery Technology* 2010, 10 (9): 16-21
- Marx D, Leitz M, Fagot C. Do We Need New Devices for Intranasal Vaccination? *Drug Development & Delivery*. 2011, 11 (3): 54–59
- Stuart BO. Deposition and clearance of inhaled particles. *Environ Health Perspect*. 1984; 55: 369–390
- Suman JD, Laube BL, Lin TC, Brouet G, Dalby R. Validity of in vitro tests on aqueous spray pumps as surrogates for nasal deposition. *Pharm Res*. 2002;19(1): 1–6
- Wen MM. Olfactory targeting through intranasal delivery of biopharmaceutical drugs to the brain – current development. *Discov Med*. 2011 Jun;11(61): 497–503
- WHO Fact Sheet No. 282. Visual impairment and blindness. May 2009

точно уверенный вывод, что в отношении многодозовых капельниц для глаз существует многообещающее будущее. Избегать использования или, по крайней мере, сократить содержание консервантов в офтальмологических препаратах является одним из путей сохранения либо продления срока годности существующих лекарств и облегчения продвижения на рынок новых препаратов. Однако при этом следует учитывать привычки пациентов и потребителей относительно ухода за глазами.

С самого начала был задан вопрос: можно ли отказаться от использования консервантов в назальных и офтальмологических средствах, используемых

многократно при помощи многодозовых контейнеров? Ответ не столь прост, как казался, поскольку аспекты культуры потребления так же важны, как и требования регуляторных органов, вопросы безопасности или результаты клинических испытаний. Однако, как это наблюдается сегодня в Европе, появляется тенденция к использованию бесконсервантных многодозовых препаратов и, следовательно, систем их доставки, что соответствует ожиданиям пациентов. И в любой разработке инновационного лекарства или при исследовании возможностей влияния на срок годности препарата следует обязательно учитывать этот фактор. ■



Контактная информация:

Петрович Игорь Леонидович
Тел./факс: +7 (495) 393-35-47;
+7 (495) 390-46-08;
тел. моб.: +7 (916) 179-02-10
i.petrovich.st@gmail.com

Данил Елагин
Региональный менеджер Aptar Pharma по странам СНГ и Балтии
Россия, г. Москва, ул. Тверская 16.
Тел.: +7 (495) 737-65-97,
факс: +7 (495) 737-65-88,
моб. тел.: +7 (910) 423-91-54.
danil.elagin@aptar.com



ROLSTECH



АВТОМАТ НАНЕСЕНИЯ ЭТИКЕТКИ ROLS-300

- ✓ Скорость до 300 фл/мин
- ✓ Система автоматической настройки без потери флакона и этикетки
- ✓ Программная и механическая возможность доукомплектации опциями в дальнейшем



КАРТОНАЖНАЯ МАШИНА JC-СТМ

- ✓ Компактность
- ✓ Универсальность:
флаконы, блистеры, тубы, стрипы
- ✓ Простота и надежность



141305, Московская обл., г. Сергиев Посад,
ул. Центральная, д. 1, тел. 8 (496) 549-11-72, 8 (495) 231-49-51

www.rolstech.ru
rolstech@rolstech.ru



Компания «Глатт» уже много лет является надежным партнером ОАО «Фармак» как по проектированию производств по выпуску готовых лекарственных средств (ГЛС), так и по поставкам фармацевтического (технологического) оборудования

Сотрудничество компании «Глатт Инженертехник ГмбХ» с ОАО «Фармак»



При этом следует отметить, что ОАО «Фармак» всегда отличается четким представлением о своих планах и разрабатывает задание по проектированию, которое отражает реальные возможности фирмы и соответствует технологическим целям проекта. ОАО «Фармак» является одним из тех наших заказчиков в странах СНГ, который использует современный подход к проектированию в виде проведения рабочих совещаний для согласования промежуточных результатов, что дает возможность вовремя подкорректировать принятые решения и получить оптимальный результат.

Поскольку компания «Глатт» уже многие годы осуществляет проектирование фармацевтических производств и приобрела большой опыт в данном вопросе, около года назад ОАО «Фармак» пригласило «Глатт» разработать концептуальный проект по созданию таблеточного произ-

водства, а также логистического центра на территории завода ОАО «Фармак».

Данный проект по таблеточному производству для компании «Глатт» является «стандартным», в то время как создание логистического центра имеет особое значение и призвано решить сложные логистические задачи по развитию новых и существующих площадей завода в целом.

В соответствии с требованиями GMP логистический центр должен обеспечивать все цеха сырьем для производства, выступать промежуточным складом для хранения продуктов без упаковки или промежуточных продуктов с производства, быть во взаимосвязи со всеми цехами. Для реализации такого проекта нужно проанализировать все логистические процессы завода и разработать единую философию, которая могла бы обеспечить развитие завода на десятки лет вперед.

Приступив к выполнению этой задачи и организовав первое рабочее совещание по выяснению задания на проектирование, компания «Глатт» на примере других проектов сначала продемонстрировала, как другие фармацевтические компании решают подобные задачи.

При этом возникает масса вопросов, которые необходимо решить:

- Сколько паллетомест должно быть на складе, какую степень автоматизации должен иметь склад?
- Какие температурные режимы нужно выдерживать?
- Какой паллетооборот существует между цехами, за сколько часов / дней производственный цех заказывает у отдела логистики / склада сырье и материалы?
- Какие дополнительные функции, такие как централизованное взвешивание сырья, автомати-



зированный вход и выход материалов и пр., должен выполнять логистический центр?

Ответы были не всегда однозначными, но в этом плане ОАО «Фармак» является одним из тех заказчиков, который отличается умением принимать обоснованные решения.

В результате логистический центр будет не только оснащен автоматическим складом, но и автоматизирован для прихода и выдачи сырья и материалов, в нем будут располагаться автоматизированные кабины для взятия проб и выполнения других вспомогательных функций, вплоть до изменения внутривозовского грузового транспорта, соответствующего стандартам GMP.

Ввиду того, что свободная площадь на территории ОАО «Фармак» весьма ограничена, особой задачей было размещение этого центра таким образом, чтобы соблюдались все требования к логистике и безопасности, а также сохранялись перспективы для развития завода в целом.

Таковыми решениями явились возможность соединения склада через мосты – галереи и паллетолифты с близлежащими производ-

ственными цехами, автоматизация транспортировки паллет посредством роликовых транспортеров, а также переоснащение пунктов приема-выдачи материалов, сырья и готовой продукции удаленных от склада цехов.

При разработке данного проекта была учтена перспектива расширения логистического центра в будущем посредством увеличения автоматического склада до 12 000 паллетомест, а также возможность размещения централизованного упаковочного цеха для всего завода. При этом, с одной стороны, в существующих цехах освободились бы площади для технологического процесса, а с другой – основной грузопоток перемещался бы в логистический центр, поскольку именно упаковка ГЛС имеет самый большой грузооборот в фармпроизводстве.

В результате мы остановились на создании многофункционального логистического центра, задачами которого будут одновременно не только решение логистических проблем, выполнение в перспективе технологических функций в соответствии с требованиями GMP, но и рациональное размещение офисов на территории завода. Такой центр может сократить время от заказа ма-

териалов и сырья по инициативе производственного цеха до получения материала в нужном количестве для технологического процесса до 1 ч, существенно уменьшить внутрицеховые промежуточные склады и тем самым сократить производственные издержки.

Компания «Глатт» еще раз хотела бы выразить ОАО «Фармак» благодарность за возможность участвовать в данных проектах и желает своему партнеру дальнейшего успешного развития в это непростое для Украины время. ■



Посетите наш стенд на выставке «Фармтех» 25 – 28 ноября 2014 г., Россия, Москва, ВДНХ, павильон 75А, стенд А306.

Контактная информация:

«Глатт Инженертехник ГмБХ»
РФ, 117630, г. Москва,
ул. Обручева, 23, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 787-42-89
info@glatt-moscow.com
www.glatt.ru



6 основных признаков того, что вам необходимо починить либо заменить пипетки

- 1 Пипетки больше не удовлетворяют потребностям пользователя.
- 2 Пипетки более не точны либо их объем перестал быть стабильным.
- 3 Лаборанты постоянно травмируются тяжелыми либо неэргономичными пипетками при часто повторяемых стереотипных движениях.
- 4 Посадочный конус пипетки выглядит изношенным и наконечники надеваются не плотно.
- 5 Поверхность поршня изношена либо корродирована.
- 6 Батарейки в электронной пипетке больше не держат заряд.

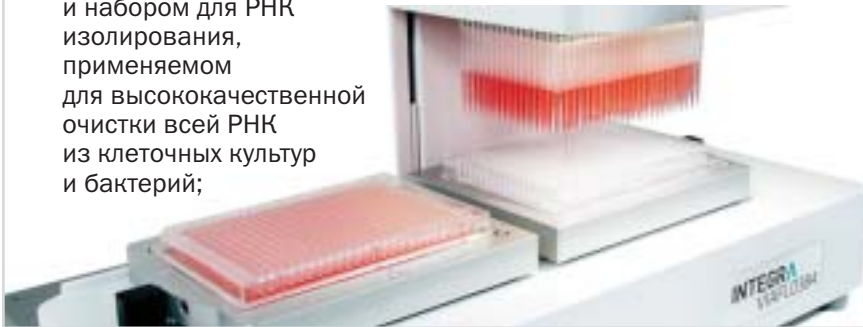
5 основных вопросов, которые необходимо задать при покупке пипетки

- 1 Чем отличается эта пипетка от предложенных по производительности и эргономичности?
- 2 Совместима ли она с другими расходными материалами (наконечниками) производителя?
- 3 Какие виды сервиса предлагаются к данному продукту? Калибровка? Ремонт?
- 4 Предлагает ли компания методическую и техническую поддержку по телефону до и после приобретения продукта?
- 5 Каков предполагаемый срок эксплуатации изделия? Каков гарантийный срок? Если данное изделие будет снято с производства, то как долго будет продолжаться производство расходных материалов и запчастей?

Недавно выпущенные пипетки

VIAFLO 384 ручная электронная пипетка

- может быть использована совместно с вакуумным насосом, 96-луночной микроплашкой для твердофазной экстракции (ТФЭ) и набором для РНК изолирования, применяемом для высококачественной очистки всей РНК из клеточных культур и бактерий;
- обладает всеми преимуществами увеличенной пропускной способности, в том числе такими, как снижение расхода образца и реагента,



без финансовых затрат, необходимых на покупку роботизированной системы работы с жидкостями.

INTEGRA
www.integra-biosciences.com



Система пипетирования F1-CLIPTIP

- характерными для этой системы являются: легкость присоединения наконечников, мягкий ход поршня для безопасного и удобного пользования пипеткой, уменьшение риска травмирования при часто повторяемых стереотипных движениях;
- облегченная конструкция способствует уменьшению утомляемости во время длительной работы с пипеткой;
- имеет 150-процентное усиление пневматического выталкивания, что гарантирует эффективное дозирование микрообъемов и предотвращает капиллярные воздействия на образцы малых объемов;
- взаимозаменяющаяся конструкция надежно фиксирует наконечники.



Thermo Fisher Scientific
www.thermoscientific.com

Пипет-дозатор серии MICROLAB 300

- позволяет пользователям дозировать от 0,5 до 1000 мкл не меняя пипетки;
- требуются всего одна пипетка и наконечники двух размеров;
- дает лабораториям возможность достичь превосходных результатов с помощью воспроизводимых и прослеживаемых методов;
- программное обеспечение позволяет лаборантам легко создавать, сохранять и выполнять алгоритмы работы с пипеткой от начала и до конца.

Hamilton
www.hamiltoncompany.com







SARPETTE® M и E

- доступен в одно-, 8- и 12-канальной конфигурации;
- для пипеток модификации M характерен плавно настраиваемый объем, как кнопкой поршня дозатора, так и колесиком-регулятором, что позволяет достичь высокой точности и правильности дозирования;
- электронные пипетки модификации E контролируются высокоточным мотором и микропроцессором, что обеспечивает одинаковое и точное пипетирование;
- наконечники пипеток предложены в разнообразных вариантах упаковки и классах чистоты.

Sarstedt
www.sarstedt.com

Если хотите получить больше информации о пипетках, включая полезные статьи и списки производителей, посетите сайт www.labmanager.com/pipettes

Производители пипеток

BrandTech	www.brandtech.com
CAPP	www.capp.dk
Cole-Parmer	www.coleparmer.com
Drummond Scientific	www.drummondsci.com
Eppendorf	www.eppendorf.com
Gelcompany	www.gelcompany.com
Gilson	www.gilson.com
Globe Scientific	www.globescientific.com
Hamilton	www.hamiltoncompany.com
Hirschmann	www.hirschmann-inc.com
INTEGRA Biosciences	www.integra-biosciences.com
Jencons Scientific	www.jenconsusa.com
Labnet International	www.labnetlink.com
Nichiryo America	www.nichiryo.com
Oxford Instruments	www.oxford-instruments.com
Rainin Instrument Company	www.rainin.com
Sarstedt	www.sarstedt.com
Sartorius	 www.sartorius.com
Thermo Fisher Scientific	 www.thermoscientific.com
USA Scientific	www.usascientific.com
VistaLab Technologies	www.vistalab.com
Wheaton Science Products	www.wheatonsci.com

Вы являетесь потенциальным покупателем... ПИПЕТОК?

Наиболее распространенные проблемы с пипетками, с которыми сталкиваются пользователи, согласно результатам опроса, проведенного Lab Manager Magazine:

Ошибки оператора («человеческий фактор»)	27 %
Вязкость, влияющая на точность	16 %
Жидкость прилипает к наконечнику	15 %
При погружении наконечника в жидкость она самопроизвольно в него набирается	13 %
Поверхностное натяжение снижает точность	10 %
Пипетка набирает лишнюю жидкость	7 %
Жидкости испаряются	4 %
Другое	4 %
Температура жидкости	3 %

Время, которое ежедневно проводят сотрудники лабораторий, работая с пипетками

Менее 1 ч	29 %
1 – 2 ч	29 %
2 – 3 ч	17 %
Более 3 ч	26 %

Типы пипеток, которые используют или планируют покупать для своих лабораторий

Типы пипеток	Используют	Планируют покупать
Ручные: одноканальные	28 %	4 %
Ручные: многоканальные	16 %	2 %
Ручные: с фиксированным объемом	11 %	2 %
Электронные: одноканальные	8 %	3 %
Электронные: многоканальные	7 %	2 %
Электронные: с фиксированным объемом	1 %	1 %
Репитер	12 %	2 %
Другие	1 %	0 %

ПОДГОТОВКА ПРОБ ДЛЯ ХРОМАТОГРАФИИ AGILENT TECHNOLOGIES

The Measure of Confidence

За дополнительной информацией обращайтесь: 8 (800) 500 9227; agilentRU@agilent.com

Надежное извлечение аналитов из сложных матриц и концентрация проб

Подготовка проб имеет решающее значение для успеха хроматографического процесса. Правильная пробоподготовка продлевает срок службы колонок, снижает необходимость повторного отбора проб и сводит к минимуму помехи, которые могут стать причиной некачественного разделения, обнаружения и количественного определения аналита.

Agilent предлагает самый полный спектр продукции для подготовки проб в различных областях. Сюда входят следующие продукты.



- сорбенты **Bond Elut** для ТФЭ позволяют выборочно удалить помехи и (или) экстрагировать аналиты из сложных матриц. Тройное связывающее действие обеспечивает дополнительную надежность, а трехуровневый процесс контроля качества позволяет подтвердить соответствие размера частиц. На сегодняшний день под наименованием **Bond Elut** предлагается самый полный ассортимент сорбентов на рынке.
- готовые наборы Agilent для метода **QuEChERS** позволяют проводить пробоподготовку быстрее, проще и надежнее. В ассортимент входят наборы для экстракции с навесками безводных солей в герметичной упаковке, наборы для дисперсии, которые содержат аликвотные объемы, предписанные действующими методиками AOAC и EN, и керамические гомогенизаторы, способствующие единообразию экстракции и количественного выхода аналитов.
- **продукция для фильтрации** повышает производительность системы и качество анализа, а также исключают попадание в пробы экстрагируемых веществ и других загрязнений. Широкий выбор из самого большого в отрасли ассортимента типов мембран и размеров пор, которые подойдут для вашего применения.
- **карточки для получения сухой матрицы** Agilent Bond Elut производятся по новейшей технологии без применения целлюлозы, что обеспечивает надежность при сборе образца и упрощает использование, а также значительно повышает аналитическую чувствительность и воспроизводимость.

Вы можете задать интересующие вопросы и заказать **электронную версию раздела «Пробоподготовка»** каталога расходных материалов Agilent **на русском языке** обратившись к нам в офис по телефону: 8(800) 500 9227; +7 (495) 664 7300 или на e-mail agilentRU@agilent.com.

This information is subject to change without notice.

© Agilent Technologies, Inc. 2014
Published in Russia, October 1, 2014
5991-5218RU01



Agilent Technologies

11 вопросов, которые следует задать при покупке анализатора размера частиц

- 1** Какой диапазон размеров вам необходимо измерять? К сожалению, ни один метод не позволяет измерить все возможные размеры частиц, потому что необходимый диапазон будет тесно связан с теми системами, которые потенциально могут быть использованы. Если вам требуется очень широкий диапазон размеров, попробуйте свести его к фракциям тех диапазонов, которые наиболее важны (например, наиболее важными являются наименьшие или наибольшие частицы?) Конкретизируйте выбор системы, основываясь на той, которая лучше всего справляется с наиболее важной частью (фракцией) из всего диапазона размеров частиц.
- 2** Что именно вы хотите определять и почему? Анализаторы частиц используют множество различных методов проведения измерений. Чтобы определить, какой из методов наиболее соответствует вашим потребностям, вам надо знать, что вы будете измерять и почему. Это поможет подобрать определенный метод в соответствии с вашими требованиями.
- 3** Пытаетесь ли вы охарактеризовать разные размеры частиц в одном образце? Подавляющее большинство анализаторов частиц используют только для определения размера частицы, основываясь на сигнале, пропорциональном объему частицы. Это в сочетании с допущением о том, что все частицы являются сферическими, дает нам в результате одно число, эквивалентный сферический диаметр (ESD), как меру каждого «размера» частицы. С помощью методов визуализации определяют множество различных форм частиц, чтобы автоматически различать типы частиц в гетерогенной смеси.
- 4** В какой форме должны проводиться измерения? Во множестве случаев определение частиц в исходной форме невозможно; например, взвесь из частиц с высоким содержанием твердых веществ очень тяжело разделить с помощью большинства методов. Если требуется суспендирование частиц, то при выборе жидкости надо обратить внимание, инертна ли жидкость по отношению к исследуемым частицам и не изменяет ли их при разведении. Тот факт, что сырье является сухим порошком, вовсе не обязательно означает, что изучение его в сухом виде является всегда наилучшим методом, т. к. возможны преимущества анализа, предусматривающего суспендирование сухих частиц в инертной жидкости.
- 5** Важным ли является подсчет количества или определение концентрации (два различных измерения!) частиц вместе с измерением размеров / формы частиц? Если необходимо знать абсолютное количество частиц или их концентрацию, то некоторые методы моментально исключают. Любой «групповой» либо другие методы, в которых рециркулируют частицы, могут быть использованы только для очень относительного сравнения, но не для определения точных концентраций. Если важно знать концентрацию, убедитесь, что производитель использует твердо установленную процедуру измерения концентрации (например, путем использования стандартов).
- 6** Насколько легко получать достоверные данные? Подумайте о своих пользователях и определите, что потребуется для проведения специфической экспертизы, для настроек системы и для рутинного использования. Соответственно, попросите провести измерения, чтобы оценить это в процессе выбора.
- 7** Может ли прибор без проблем справиться со всеми вашими образцами? Проверьте диапазон размера частиц и возможность их эффективного диспергирования для анализа суспензий, эмульсий и сухих порошков.
- 8** Существуют ли какие-то методы, использование которых будет способствовать повышению продуктивности? Спросите о длительности процесса измерений, проверьте легкость переключения между типами образцов и оцените требования к материально-техническому обеспечению.
- 9** Насколько безопасна данная система для людей и окружающей среды в сравнении с аналогичными системами? Хорошее устройство для сухого диспергирования минимизирует потребность во влажных измерениях, что, в частности, способствует снижению потребности в диспергирующем агенте. Если необходимо проконтролировать этот пункт (безопасность для окружающей среды), то проверьте характеристику прибора в отношении данного критерия.
- 10** Насколько легко приспособить анализы именно под ваши потребности? Проверьте интерфейс программного обеспечения и процессы, требуемые для создания методики и представления ваших данных в желаемом для вас виде.
- 11** И наконец, какой тип поддержки предоставляется сейчас и в будущем, если возникнут какие-либо нарушения, или если появятся новые требования?

Недавно выпущенные анализаторы размера частиц

FLOWCAM

- сочетает скоростной сбор данных, типичный для анализа размера частиц, и детализованную индивидуальную информацию о частицах, что характерно для микроскопического метода;
- автоматически делает цифровые снимки частиц в диапазоне от 2 мкм до 2 мм;
- сохраняет и индексирует каждую картинку согласно данным 32 отдельных измерений (например, длина, ширина, прозрачность и округлость);
- программное обеспечение распознает тонкие различия между частицами, позволяя автоматически их идентифицировать и классифицировать.



Fluid Imaging
www.fluidimaging.com

NANOPLUS

- характеризуется расширенным диапазоном анализа, интуитивно понятным программным обеспечением и наличием всевозможных ячеек для образцов – все это направлено на удовлетворение различных потребностей пользователя;
- может измерять размеры частиц в диапазоне от 0,6 нм до 10 мкм в суспендированных образцах с концентрацией от 0,00001 до 40 % и дзета-потенциал в суспендированных образцах от -200 до +200 мВ в диапазоне концентраций от 0,001 до 40 %.



Micrometrics
www.micrometrics.com

Анализаторы размера частиц Delsamax

- Delsamax PRO обеспечивает точное измерение размеров, структуры и заряда частиц диаметром от 0,4 до 10000 нм всего за 1 с;
- инструменты этой линейки используют две независимые системы детектирования, работающие параллельно – конфигурация, которая значительно упрощает рабочие процессы, применяемые в биологии, химии и науке о материалах и полимерах.



Beckman Coulter
www.beckmancoulter.com

NANO DS

- объединяет измерение динамического и статистического рассеивания света в одной оптической системе, делая ее более эффективной при анализе наночастиц;
- позволяет пользователю выбирать различные углы измерения;
- обеспечивает отличную точность и повторяемость на протяжении всего диапазона размеров от 0,3 нм до 10 мкм;
- компактный, портативный, простой в использовании.



Cilas Particle Size
www.particle-size.com

Производители анализаторов размеров частиц

Agilent	www.agilent.com	Hach	www.hach.com
AimSizer Scientific	www.aimsizer.com	Horiba Instruments	www.horibalab.com
Ankersmid B.V.	www.ankersmid.com	JM Canty	www.jmcanty.com
Beckman Coulter	www.coultercounter.com	Malvern Instruments	www.malvern.com
Brightwell	www.brightwelltech.com	Micromeritics	www.micromeritics.com
Brookhaven Instruments	www.bic.com	Microtrac	www.microtrac.com
CILAS Particle Size	www.particle-size.com	NanoSight	www.nanosight.com
ClemexTechnologies Inc.	www.clemex.com	New Star Environmental	www.newstarenvironmental.com
Dispersion Technology	www.dispersion.com	Particle Sizing Systems	www.pssnicomp.com
Fluid Imaging	www.fluidimaging.com	Shimadzu	www.ssi.shimadzu.com
Formulation	www.formulation.com	Sympatec	www.sympatec.com
Fritsch	www.fritsch.de	TSI	www.tsi.com

Аналитическое оборудование

- УФ-ВИД спектрофотометры
- ИК-Фурье спектрометры
- оптические денситометры
- спектрофлуориметры
- атомно-абсорбционные спектрометры
- атомно-эмиссионные спектрометры с искровым возбуждением
- атомно-эмиссионные спектрометры с индуктивно-связанной плазмой
- газовые хроматографы и масс-спектрометры
- жидкостные (включая ионные) хроматографы и масс-спектрометры
- времяпролетные масс-спектрометры с блоками MALDI
- атомно-силовые микроскопы
- системы аналитического электрофореза
- анализаторы общего углерода и азота
- рентгеновские дифрактометры
- энергодисперсионные рентгеновские флуоресцентные спектрометры
- волнодисперсионные рентгеновские флуоресцентные спектрометры
- дифференциальные сканирующие калориметры и DTG-анализаторы
- гранулометрические анализаторы
- аналитические и платформенные весы, гравиметрические влагомеры
- твердомеры и оборудование для механических испытаний материалов

Генеральный дистрибьютор
аналитического оборудования SHIMADZU
в Украине и Республике Молдова:

ООО «ШимЮкрайн»

Украина, 01042, г. Киев,
ул. Чигорина, 18, офис 428/429.
Телефоны/факсы:
+380 (44) 284-24-85,
+380 (44) 284-54-97,
+380 (44) 390-00-23.
shimukraine@gmail.com
www.shimadzu.ru
www.shimadzu.com



Определение высокотоксичных органических соединений с помощью новых моделей газовых хромато-масс-спектрометров с тройным квадруполом производства SHIMADZU

Благодаря высоким техническим характеристикам и надежности в эксплуатации аналитических приборов, разработанных в последние годы японской приборостроительной корпорацией SHIMADZU, появилась возможность выполнять анализ различных матриц на определение содержания высокотоксичных органических соединений, в том числе полихлорированных дибензо-п-диоксинов (PCDD) и дибензофуранов (PCDF), с помощью относительно простых и удобных в работе и при этом доступных по цене газовых хромато-масс-спектрометров с тройным квадруполом.

Легитимность применения этих приборов для количественного определения указанных токсикантов недавно была подтверждена европейским нормативным документом – Commission Regulation (EU) No 589/2014 of 03 June 2014 repealing Regulation (EU) No 252/2012

А. Б. Сухомлинов,
директор компании
«ШимЮкрейн»

Известно, что современные моноквадрупольные газовые хромато-масс-спектрометры во многих случаях позволяют не только надежно установить природу определяемого органического соединения, но и выполнить точные количественные измерения. В частности, моноквадрупольный прибор SHIMADZU модели GCMS-QP2010Ultra успешно используется для идентификации и измерения низких концентраций наркотических средств.

В то же время для ряда соединений, обладающих высокой токсичностью, часто называемых супертоксикантами, выполнить надежное количественное измерение с использованием моноквадрупольных систем не представляется возможным вследствие крайне низких значений их предельно допустимых концентраций. К категории супертоксикантов относятся полихлорированные дибензо-п-диоксины и дибензофураны, прежде всего 2, 3, 7, 8-тетрахлор-дибензо-п-диоксин и 9 других наиболее близких ему по токсичности

(коэффициент эквивалентной токсичности – в пределах от 0,1 до 1) дибензо-п-диоксинов и дибензофуранов), количественное определение которых вплоть до июня нынешнего года было предписано проводить с помощью сложных и очень дорогих приборов, используемых для высокоразрешающей масс-спектрометрии (HRMS). Существовавшее до недавнего времени требование основывалось на том, что уверенность в надежном выделении сигнала малой величины может быть достигнута только при использовании прибора категории HRMS. Однако возможности новейших масс-спектрометров с тройным квадруполом (TQ), в том числе приборов SHIMADZU моделей GCMS-TQ8030

и особенно GCMS-TQ8040 (фото № 1), позволяют получать результаты анализа, по надежности не уступающие таковым, полученным с помощью метода HRMS. После проведения нескольких серий специальных сравнительных испытаний комиссия по проектам нормативов пришла к выводу о равноправности применения приборов TQ и приборов HRMS. В июне этого года новый норматив вступил в силу. Таким образом, в настоящее время нормативно закреплена правомерность использования хромато-масс-спектрометров с тройным квадруполом для проведения подтверждающего анализа различных матриц на содержание диоксинов и других высокотоксичных органических соединений.

Высокие аналитические возможности хромато-масс-спектрометра GCMS-TQ8040 явились следствием сочетания ряда прогрессивных разработок в методологии и конструкции прибора, большая часть которых защищена патентами. В этом приборе, например, успешно реализована новая патентованная система управления скоростью сканирования ASSP (аббревиатура от ее английского названия Advanced Scanning Speed Protocol), позволяющая проводить сканирование диапазона масс со скоростью до 20 000 а.е.м. / с. Эта система за



Фото № 1. Газовый хромато-масс-спектрометр с тройным квадруполом SHIMADZU модели GCMS-TQ8040



Фото № 2. Устройство прямого ввода пробы в масс-спектрометр SHIMADZU модели DI-2010

счет автоматической оптимизации напряжения на стержнях квадруполя обеспечивает быстрое сканирование спектра без резкого снижения чувствительности, что в обычных приборах происходит уже при скорости 10 000 а.е.м. / с. Новая патентованная технология UFsweeper дополнительно ускоряет ионы в соударительной ячейке, что обеспечивает высокую эффективность соударительной диссоциации (CID) и быстрый транспорт ионов во второй анализатор масс без потерь, препятствует накоплению продуктов фрагментации в ячейке и тем самым минимизирует уровень перекрестных помех (cross-talk). Это позволяет с высокой точностью определять следовые количества целевых соединений. Благодаря комбинации технологий ASSP и UFsweeper удается достичь высочайшего уровня производительности tandemного масс-спектрометрического анализа: максимальная скорость GCMS-TQ8040 в режиме регистрации MRM переходов составляет более 800 MRM переходов в секунду с паузой между регистрациями менее 0,5 миллисекунды. Чувствительность анализа в режиме регистрации MRM достигает впечатляющей величины: значение соотношения сигнал / шум составляет более 8000 : 1 при ионизации EI, 100 фг OFN, m/z 272→222.

Программное обеспечение имеет удобную для пользователя функцию автоматического пересчета времени удерживания целевых компонентов AART

(Automatic Adjustment of Retention Time) при изменении условий анализа или замене хроматографической колонки.

Прибор оснащен сверхмощной системой вакуумирования с дифференциальным турбомолекулярным насосом суммарной производительностью 364 л / с. Вследствие этого скорость потока газа-носителя через аналитическую колонку может достигать 15 мл / мин. Такое значение скорости потока позволяет использовать капиллярные колонки любого типа, в том числе и так называемые «широкие» колонки с внутренним диаметром 0,53 мм. Благодаря высокой скорости потока можно также одновременно подключать к интерфейсу масс-спектрометра две колонки для реализации режима TwinLine MS. Это во многих случаях удобно для пользователя, особенно если есть необходимость анализировать пробу с использованием колонок с различной полярностью.

Хромато-масс-спектрометр GCMS-TQ8040 помимо традиционной системы ионизации может быть оснащен электронным ударом (EI), а также блоками положительной (CI) и отрицательной (NCI) химической ионизации. При этом важно отметить, что масс-спектрометр за счет фронтальной дверцы обеспечивает удобный доступ к источнику ионизации для проведения профилактического обслуживания. В программном обеспечении прибора предусмотрена специальная функция MS-NAVIGATOR с пошаговой инструкцией для пользователя по проведению техобслуживания.

В ряде случаев удобно выполнять масс-спектрометрический анализ пробы без стадии хроматографического разделения. Прибор GCMS-TQ8040 предоставляет пользователю такую возможность благодаря наличию устройства прямого ввода пробы в масс-спектрометр DI-2010 (фото № 2). Данное устройство работает в широком интервале температур – от комнатной до 500 °С. Поэтому оно удобно как для анализа проб, разлагающихся при повышении температуры, так и для анализа нелетучих соединений. При исполь-

зовании устройства DI-2010 оператор легко может переключить режим работы прибора на обычный с использованием хроматографической колонки.

Значительную помощь пользователю прибора в практической работе оказывают созданные корпорацией SHIMADZU программные пакеты серии Quick Data Base, которые являются тематическими и направлены на решение конкретных прикладных задач. В настоящее время существуют пакеты «Pesticide Quick Data Base», «Environmental Quick Data Base», «Forensic Quick Data Base» и «Metabolite Mass Spectral Data Base». Каждый из указанных программных пакетов включает сохраненные условия анализа (методы), а первые два из перечисленных – содержат еще и калибровочные графики для всех соединений, включенных в пакет.

Таким образом, благодаря высокой чувствительности и надежности результатов анализа с помощью хромато-масс-спектрометра с тройным квадруполем модели GCMS-TQ8040, его преимущества проявляются прежде всего при идентификации и количественном определении таких соединений, наличие которых в пробе необходимо точно фиксировать даже при крайне низких их концентрациях. Это относится, в первую очередь, к высокотоксичным органическим соединениям. Характеристики данного прибора позволяют также эффективно его использовать при проведении терапевтического лекарственного мониторинга. ■

 **SHIMADZU**
Excellence in Science

Контактная информация:

ООО «ШимЮкрейн»

Украина, 01042, г. Киев,
ул. Чигорина, 18, офис 428/429.

Телефоны/факсы:
+380 (44) 284-24-85,
284-54-97,
390-00-23.

shimukraine@gmail.com,
www.shimadzu.ru,
www.shimadzu.com.



ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

- Входной контроль и контроль качества лекарственных средств
- Разработка новых фармацевтических препаратов
- Оценка подлинности



Спектрометры комбинационного рассеивания (Раман)



ИК-Фурье спектрометры



БИК-анализаторы



Атомно-абсорбционные спектрометры
Атомно-эмиссионные спектрометры
с ИСП и ИСП-МС



Спектрофотометры видимой и
УФ-области

● Поставка оборудования ● Методическая поддержка ● Сервисное обслуживание

Украина: г. Киев +38 (044) 230-2373

intertech@utel.net.ua

г. Донецк +38 (062) 382-6099

intdon@intertech.donetsk.ua

Россия: 8-800-200-4225 (звонок бесплатный по РФ)



POWX 2014 BULK POWDER EXPO RUSSIA – итоги успешной премьеры выставки

Первая в России международная выставка по технологиям и переработке сыпучих и порошковых материалов прошла с 3 по 5 сентября в Москве в ЦВК «Экспоцентр»

Выставку посетили более 1000 специалистов, которые смогли подробно и основательно ознакомиться с различными достижениями отрасли. Были обсуждены такие значимые темы, как производство и хранение сыпучих и порошковых материалов, вопросы безопасности, экологии, транспорта и логистики, а также многое другое. «На выставке в рамках деловой программы выступили известные и признанные эксперты отрасли. Мы также позаботились о том, чтобы представители отрасли познакомились с самыми новыми тенденциями и технологиями», – объяснил Бернд Фихтнер, управляющий директор компании OWP Ost-West-Partner GmbH, организатора выставки POWX BULK POWDER EXPO RUSSIA 2014.

Специалисты, деятельность которых связана с техникой и технологиями по переработке дисперсных материалов, смогли ознакомиться с мировым современным уровнем техники и технологий переработки сыпучих и порошкообразных материалов,

узнать тенденции их развития, установить прямые контакты с производителями оборудования, пообщаться с крупными специалистами и учеными. На выставке свою продукцию представили 43 экспонента из 12 стран, среди них – ведущие российские и международные компании, такие как Allgaier Process Technology GmbH, DMN-WESTING HOUSE, Haver Niagara GmbH, Rembe GmbH Safety + Control, WAM Moscow, Schenck Process GmbH и многие другие.

Деловая программа форума впервые в России представила широкий диапазон современного оборудования и технологий по переработке дисперсных материалов, являющегося одним из самых востребованных в промышленности. Прежде всего в пищевой, химической и фармацевтической отраслях, в производстве строительных материалов, энергетике, стекольной, целлюлозно-бумажной, металлургической промышленности, экологии, переработке отходов и др.

На конференции, состоявшейся в рамках выставки, выступили более 60 докладчиков, представлявших не только фирмы-экспоненты, но и компании, которые пока не экспонировали продукцию, но уже заявили о своих достижениях.

В первый день форума были заслушаны доклады на темы переработки сыпучих и порошковых материалов. Данный раздел не смог включить выступления всех докладчиков по столь обширной тематике: измельчение, классификация, смешивание, гранулирование, сушка и др. Некоторых из них можно было услышать в смежных секциях, особенно в разделе «Стендовые доклады».

«Стендовые доклады» в зоне Experts Lounge создали своеобразный интеллектуальный клуб. Здесь были представлены работы научных работников ведущих научных школ. Участники форума ознакомились с новыми разработками, обсудили интересующие их вопросы, установили личные контакты с представителями научной элиты страны.

POWX – это новое мероприятие на российском рынке, которое посвящено исключительно технологиям обработки сыпучих и порошковых материалов в сфере первичной и вторичной переработки сырья. POWX охватывает все технологии по погрузке, разгрузке материалов и их транспортировке, складированию, контролю, сушке, сортировке, фильтрации, разделению, дроблению, измельчению и упаковке. ■

Пресс-релиз организаторов



«Панацея – 2014»

XV Юбилейный конкурс профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея – 2014» встретил коллег семейной атмосферой деловой жизни.

Пятнадцать лет подряд фармацевтическое сообщество накануне своего профессионального праздника – Дня фармацевтического работника – награждает коллег на ежегодном конкурсе профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея»

Церемонию награждения победителей конкурса «Панацея-2014» торжественно открыли: председатель подкомитета по вопросам законодательного обеспечения развития фармации, осуществления фармацевтической деятельности, производства и оборота изделий медицинского назначения, развития современных медицинских технологий Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения **Андрей Шипко**, заместитель министра здравоохранения по вопросам европейской интеграции **Юрий Савко** и председатель Государственной службы Украины по лекарственным средствам **Михаил Пасечник**.

В круговороте нынешних событий профессия фармацевта раскрылась для всех своей многогранностью, важностью и ответственностью.

Среди победителей были отмечены военные коллеги-фармацевты в следующих номинациях:

• **«Аптека года»** – аптека **Главного военно-медицинского клинического Ордена Красной Звезды центра «Главный военный клинический госпиталь»**.

• **«Аптекарь года»** – начальник аптеки отдела медицинского снабжения военно-медицинского клинического центра Центрально-

го региона, майор медицинской службы **Виктор Релицкий**.

Пример преданности профессии продемонстрировало национальное фармацевтическое предприятие **«Фитофарм»** – компания, которая расположена и продолжает работать в зоне АТО. Только благодаря мужеству, слаженным действиям и усилиям коллектива производство лекарственных препаратов в этих сверхсложных условиях ни разу не было остановлено. Компания «Фитофарм» была отмечена в номинации **«Компания года»**.

В номинации **«Проект года»** победил проект **«Система оценки технологий здравоохранения»** общественного союза «Украинское агентство по оценке технологий здравоохранения».

В номинации **«Путем ответственного бизнеса»** отмечена компания **«Такеда Украина»** за **«Социально-экономическую политику компании сдерживания цен»**.

В номинации **«Социальный проект года»** признаны:

• социально-образовательный проект компании Actavis в Украине «Диагностика и лечение болезни Альцгеймера».



Образовательные программы для врачей и пациентов»;

• проект по комплексному подходу к решению проблем детского сахарного диабета в Украине «Диабет. Поможем вместе» компании «Санофи-Авентис Украина».

Фармацевтическая профессия требует постоянного повышения квалификации и уровня знаний, умения быстро принимать решения и работать на стыке традиционных и новых жизненных направлений и процессов, при этом проявляя ответственный подход.

Именно конкурс «Панацея» является школой профессионализма и современного подхода к фармацевтической деятельности.

Большая благодарность и уважение всем коллегам фармацевтического сообщества, успехов в будущем, надежного партнерства и честной конкуренции. ■



Концерн SCHOTT представил последние новинки в рамках «Дня покупателя» на заводе в г. Заволжье

В начале октября концерн SCHOTT, ведущий производитель стеклянной и полимерной фармацевтической упаковки, на своем заводе, расположенном в г. Заволжье Нижегородской области, провел «День покупателя». Гостям мероприятия – представителям ведущих фармацевтических компаний России – были продемонстрированы инновационные продукты SCHOTT: флаконы с контролем деламинации Vials DC, готовые к использованию флаконы adaptiQ и серия шприцев syriQ InJentle. Ранее новинки были презентованы на различных всемирных фармацевтических выставках, а теперь с ними смогли ознакомиться потенциальные заказчики

Преимущество продукции SCHOTT состоит в высоком качестве используемых для ее изготовления материалов, что обеспечивает безопасность для конечных потребителей фармацевтических препаратов. Так, флаконы Vials DC обеспечивают защиту от отслоения стекла с внутренней стеклянной поверхности в результате взаимодействия с лекарственным средством, что значительно повышает его химическую стабильность.

SCHOTT adaptiQ позволяет безопасно зафиксировать 100 флаконов в специальном гнезде упаковки и обеспечить их доставку в фармацевтическую компанию в стерильном контейнере. Благодаря патентованному дизайну все действия по обработке могут быть выполнены без извлечения флаконов из упаковки, даже если речь идет о сублимационной сушке, взвешивании и закрывании.

Стеклянные шприцы предварительного наполнения syriQ InJentle

являются превосходной системой доставки для чувствительных биотехнологических препаратов. В них препарат контактирует только со стеклом и резиной, как и при хранении во флаконах, что снижает риск взаимодействия сложного состава компонентов препарата с упаковкой и способствует повышению безопасности пациентов.

На открытой конференции, приуроченной к «Дню покупателя», участники могли обсудить с представителями завода тенденции фармацевтического рынка и общие принципы производства фармацевтической упаковки. Директор завода Абелардо Риверон поделился достигнутыми успехами и планами развития предприятия, а его коллеги – директор по развитию Ирина Нуждина и директор производства Денис Никитин – рассказали присутствующим о деятельности компании, особенно о фармацевтическом подразделении.

«Концерн SCHOTT использует в производстве передовые техноло-

гии, – комментирует директор завода Абелардо Риверон. – Теперь и клиенты, которые сделали выбор в пользу нашей продукции, смогли в этом убедиться. Когда вы видите все стадии изготовления того или иного вида фармацевтической упаковки, доверие к бренду повышается, что очень важно и ценно для нас».

Для гостей «Дня покупателя» была организована подробная экскурсия по предприятию, в ходе которой можно было увидеть и оценить большинство процессов по производству стеклянной фармацевтической упаковки. Также участники могли задать вопросы о продукции SCHOTT и об используемых стандартах качества и получить на них квалифицированные ответы. «День покупателя» помог SCHOTT укрепить контакты с потребителями и вывести отношения с заказчиками на новый уровень, что, как считает руководство предприятия, обеспечит надежный рост компании даже в непростой экономической ситуации. ■

SCHOTT
glass made of ideas



Организатор конференции
 Международная Фармацевтическая
 Ассоциация Уполномоченных Лиц
www.qp-association.ru



VI Международная конференция

Обеспечение качества лекарственных средств

2015

16-19 июня

Тбилиси. Грузия

Тематика конференции:

- » Проблемные вопросы и новые требования GMP/GDP
- » Практические и правовые аспекты деятельности Уполномоченных Лиц на отечественных фармацевтических предприятиях

Партнеры конференции:



Информационная поддержка:



**СОБИРАЙ
 В КОПИЛКУ!**

www.pharm-quality.org
 Детали на сайте



Валерий Васильевич Береговых

Фарма День 2014: «ФармУпаковка – 21 век»

25 сентября в Москве в гостинице «Аэростар» состоялось очередное важное событие для российской фармацевтической промышленности – компания «Эректон» в третий раз провела свой традиционный Фарма День. Это мероприятие по праву можно считать днем профессионального общения, в течение которого происходят встречи и дискуссии между техническими и коммерческими специалистами российских фармацевтических компаний и зарубежных поставщиков фармацевтической упаковки

В рамках Фарма Дня с докладами выступили представители международных производителей фармуупаковки Datwyler Pharma Packaging, SGD S.A., OMPI, ABA и НРТ. Основной целью всех выступлений была демонстрация инноваций в производстве широкого ассортимента фармацевтической упаковки, которая существует в настоящее время и которую можно использовать для различных форм лекарственных средств. Отличительной особенностью данного Фарма Дня стало проведение тренинга по укупорочным резиновым изделиям, организованного для российских технических специалистов совместными усилиями компаний «Эректон» и Datwyler Pharma Packaging. По этим причинам данное мероприятие получило название «ФармУпаковка – 21 век».

Форум начался со вступительного слова руководителя группы компаний «Эректон» Любови Лазаревны Гурарий, которая сердечно приветствовала гостей и партнеров «Эректона» и пожелала всем присутствующим успешной работы. Также она подчеркнула особую значимость

просветительской работы, которую наряду с коммерческой деятельностью проводит ООО «Эректон».

В докладе члена-корреспондента РАН, заместителя академика-секретаря РАН Валерия Васильевича Береговых большое внимание было уделено развитию российского фармацевтического рынка в условиях сложившейся политической ситуации и перспективам этого развития. Особо были подчеркнуты задачи производителей лекарственных средств в свете выполнения программы «Фарма 2020».

Научную программу форума открыл доклад директора по маркетингу компании SGD S.A. Винсента Ланглада. В своей первой презентации он ознакомил присутствующих с профилем фармацевтического подразделения компании SGD S.A. Докладчик подробно рассказал о ключевых показателях деятельности этой структуры, о ее сотрудниках, акционерах, о предлагаемом ассортименте продукции из литого стекла для использования в фармацевтической и косметологической промышленности. Также г-н Ланглад уделил внимание уникальному географическому

присутствию фармацевтического подразделения SGD S.A., которое имеет 10 торговых представительств и 6 производственных площадок, что позволило сформировать надежную систему поставок и качественно обеспечивать клиентов разной продукцией. Кроме этого, он подробно рассказал о европейских заводах по производству фармацевтической упаковки из литого стекла, расположенных в Сюси-ен-Бри, Мер-ле-Бен (Франция) и Кипфенберге (Германия), которые оснащены новейшим производственным оборудованием. Присутствующие специалисты также узнали об инновационной политике SGD S.A.: их ознакомили с проектом нового фармацевтического завода и с последней разработкой компании – линейкой флаконов «EasyLyо». Во втором докладе Винсент Ланглад акцентировал внимание на проблеме деламинации (микроотслаивании стекла), которая может возникать при наполнении стеклянных флаконов некоторыми лекарственными препаратами. Он подробно рассказал об исследованиях этого вопроса и решениях, предлагаемых компанией SGD S.A. для минимизации риска деламинации.

В презентации Рено Янссена (Datwyler Pharma Packaging) речь шла о разных форматах эластомерных укупорочных изделий. В частности, докладчик рассказывал о резиновых пробках таких видов, как «готовые к стерилизации» и «готовые к использованию». В своем выступлении он ознакомил всех присутствующих с особенностями каждого из указанных типов пробок, детально описал форматы упаковки, в которую может быть расфасована такая продукция, а также основные преимущества каждого формата.



Екатерина Лысенко, Рено Янссен,
Любовь Лазаревна Гурарий, Винсент Ланглад



Во второй части форума г-н Янссен блестяще провел тренинг, впервые организованный конкретно для технических специалистов российских компаний. Основной целью этого обучающего мероприятия было стремление к более глубокому ознакомлению всех присутствующих с продукцией компании Datwyler Pharma Packaging и выдача рекомендаций по использованию данной фармацевтической упаковки в производстве. Первая часть тренинга была посвящена резиновым компаундам производства компании Datwyler Pharma Packaging и продукции со фторполимерным покрытием. Рено Янссен подробно рассказал о том, какие стандартные компаунды применяются при производстве резиновой укупорки, а также объяснил, для каких видов лекарственных средств подходит каждый из компаундов. Он уделил особое внимание продукции со фторполимерным покрытием (группа «Омнифлекс»), которое позволяет снизить взаимодействие между лекарственным препаратом и резиновой укупоркой. Докладчик также ознакомил российских специалистов с резиновыми компонентами для предварительно наполненных шприцев и картриджей, которые предлагает компания Datwyler Pharma Packaging. Он подробно рассказал о том, какие компаунды используются для изготовления таких комплекующих и о нанесении фторполимерного покрытия на них. Кроме этого Рено Янссен детально описал сферы применения таких изделий в медицинской практике.

В основной части форума Андреа Чекетто, представитель компании OMPI, входящей в Stevanato Group, сделал доклад о современных тенденциях в производстве стеклянной фар-

мацевтической упаковки. Он ознакомил российских специалистов с особенностями деятельности компании OMPI и с последними трендами в изготовлении упаковочной фармацевтической продукции. Затем г-н Чекетто уделил внимание процессу производства фармуупаковки компании OMPI: стерильных картриджей, флаконов и EZ-fill шприцев. Во время доклада он не только рассказывал о каждой стадии изготовления таких продуктов, но и демонстрировал их с помощью видеоматериалов.

К сожалению, не все представители зарубежных производителей первичной фармацевтической упаковки смогли прибыть на форум ввиду сложившейся политической ситуации. Поэтому презентации компаний ABA и НРТ были проведены сотрудниками фирмы «Эректон», достаточно хорошо владеющими текущими бизнес-вопросами наших партнеров.

Айнаш Жармагамбетова, руководитель отдела закупок ООО «Эректон», подробно рассказала о польской компании ABA, которая занимается производством пластмассовых укупорочных изделий для лекарственных средств (крышки, мензурки, дозировочные ложки, капельницы, кисточки и пипетки). Она также акцентировала внимание на том, что производство на заводе осуществляется на современном оборудовании с соблюдением всех европейских и международных стандартов качества.

Доклад о немецкой компании НРТ, входящей в группу Heinz, сделал старший менеджер ООО «Эректон» Олег Подзоров. В его презентации были рассмотрены профиль организации, ассортимент выпускаемой продукции и особенности производственной деятельности. Благодаря данному выступлению российские специалисты

больше узнали о производстве в чистых помещениях пластмассовой фармацевтической упаковки, а также о внедрении стандартов GMP в данный производственный процесс.

Научно-практическая часть программы форума была завершена оживленной дискуссией между зарубежными докладчиками и присутствующими российскими специалистами. Обсуждались как общие, так и специфические вопросы производства и применения современной фармацевтической упаковки.

Окончание Фарма Дня ознаменовалось благодарственными словами в адрес компании-организатора «Эректон». Зарубежные и российские гости поблагодарили «Эректон» за проведение такого интересного и профессионального мероприятия и высоко оценили его значение и качество организации.

В завершение хотелось бы привести отзыв Рено Янссена, присланный им из Бельгии по окончании форума: «Всегда приятно принимать участие в Фарма Дне, организованном компанией «Эректон». В программе мероприятия в этом году, как обычно, было большое разнообразие тем, связанных с фармуупаковкой и технологиями. Оценивая то внимание, которое было оказано всем докладам, я думаю, что присутствующей аудитории снова понравился Фарма День. Для гостей это хорошая возможность оставаться в курсе того, чем живет сфера фармацевтической упаковки, в то время как для выступающих компаний, участвующих в форуме, это превосходный шанс оставаться в контакте с российским рынком. Действительно, хорошая инициатива компании «Эректон» проводить такое мероприятие!» ■

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

www.promoboz.com

Подписка-2015

Объективный информационный канал для профессионалов отрасли

Ведущее русскоязычное издание о/для фармацевтической промышленности. В нем представлена информация об исследованиях и разработках, оборудовании, технологиях, упаковке, новых препаратах, бизнес-решениях для предприятий фармацевтической промышленности, законодательных актах в области фармацевтики, новости отрасли, интервью, обзоры рынков, исторические данные, практические кейсы и многое другое.

Тираж:

6000 экземпляров

Журнал в электронной версии

www.promoboz.com

Периодичность:

1 раз в 2 месяца (6 номеров в год)

Объем издания:

120+ полноцветных страниц формата А4

Целевая аудитория:

руководители и технические специалисты компаний, лабораторий и регуляторных органов, занимающихся производством лекарств

География присутствия:

Украина, Россия и другие страны СНГ

Распространение:

подписка, адресная рассылка, профильные мероприятия – выставки, конференции, семинары, симпозиумы

Журнал является партнером/участником ведущих профильных мировых выставок – АСНEMA, CPhI, Interpack, P-MEC, Powtech, Pharmintech, «Аналитика Экспо», «Фармтех», фармацевтических мероприятий Института Адама Смита



Редакционная подписка по Украине

http://www.promoboz.com/ru/view_link?id=2
+380 (44) 390-32-80
+380 (93) 426-15-89
office@promoboz.com

Skype: promoboz.office

<http://www.linkedin.com/company/pharmaceutical-industry-review-magazine>



На территории РФ и других стран СНГ на печатную версию журнала «Фармацевтическая отрасль» можно подписаться

- объединенный каталог «Пресса России» **42314**.

ООО «Пресс Импорт»

РФ, 107392, г. Москва,
ул. Хромова, д. 36, стр. 3
Кравчук Сергей
+7 (495) 560-49-01, +7 (499) 393-30-91
sales.pressimport@gmail.com



Виталий Ковалинский

В 1842 г. в уездном городе Орловской губернии Брянске родился известный общественный деятель, благотворитель и меценат Семен Семенович Могилевцев. Он происходил из семьи местных лесопромышленников, имевших в своих корнях крестьянское начало. Окончил в г. Новгород-Северском, что в соседней Черниговщине, гимназию, в которой в разные годы учились выдающийся украинский ученый-энциклопедист М. А. Максимович (1804–1873), один из основоположников педагогической науки К. Д. Ушинский (1824–1870), историк, этнограф, писатель П. А. Кулиш (1819–1897) и другие известные люди. Потом поступил на юридический факультет Санкт-Петербургского университета, однако полного курса не закончил и вернулся в родной Брянск. Здесь он в 1872–1877 гг. служил нотариусом, был избран мировым судьей (1873–1876).

В родном городе глава семьи Семен Васильевич Могилевцев и его сыновья Семен (1842–1917) и Павел (1844–1909) были известны своими многочисленными добрыми делами. Благодаря их пожертвованиям Брянск получил больницу, родильный приют, мужскую и женскую гимназии, торговую школу, ремесленное училище, а также водопровод и электрическое освещение. Все это они построили на свои средства и передали в дар. Признательные земляки в 1906 г. присвоили братьям звание почетных граждан города Брянска.

Это было через 30 лет, а пока, в 1876 г., Семен Семенович перевел свою коммерцию в Киев. Здесь, а также в Орловской и Нижегородской губерниях он раз-

Меценаты киевской медицины

(Продолжение, начало в №№ 2 (43) – 4 (45) 2014 г.)



Больница на улице Лабораторной. 1910-е гг.

вернул широкую торговлю лесом. В следующем году открыл на берегу Днепра первый в Киеве паровой лесопильный завод. И поселился Могилевцев тоже на Подоле – в 2-этажном доме по улице Хоревой, 46. Лесопильня же входила в состав «Торгового дома Фатеев, Могилевцев и Роговцев» и располагалась в принадлежавшей Фатеевым усадьбе на углу улиц Набережно-Крещатицкой и Туровской.

В 1880 г. Могилевцев был избран членом Киевского сиротского суда – учреждения, которое осуществляло опеку над малолетними сиротами и вдовами, их имуществом и денежными средствами, проверяло правильность опекунских отчетов, готовило предложения по продаже имущества, находящегося под опекой. Через три года Семен Семенович становится гласным (депутатом) городской думы, а еще через три – и на десять лет – директором-казначеем Киевского кредитного общества.

С первых же дней пребывания в Киеве Могилевцев, как и в Брянске, участвовал в самых разно-

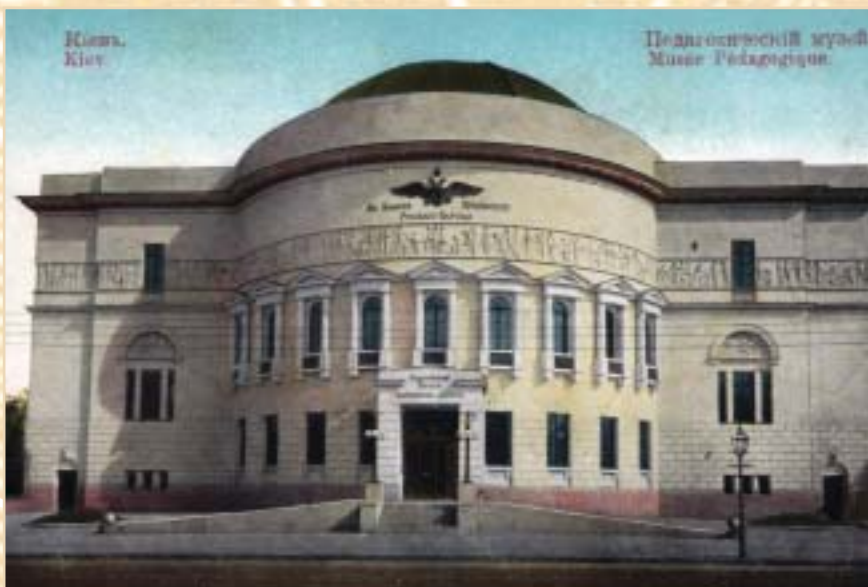


С. С. Могилевцев (1842–1917)

образных формах благотворительной и просветительской деятельности. Наибольшую активность он продемонстрировал в последние 25 лет жизни. Семен Семенович председательствовал в строительных комитетах Бактериологического института и женской торго-



Спасательная станция Общества скорой медицинской помощи в г. Киеве. Улица Владимирская, 33. 1911 г.



Педагогический музей цесаревича Алексея. 1912 г.

вой школы имени П. Г. Терещенко, руководил строительством доходного дома Киевского благотворительного общества, вместе с Л. И. Бродским (1852–1923) возглавлял строительный комитет лечебницы для хронических больных детей Императорского благотворительного общества.

Она располагалась на живописном днепровском откосе, по которому теперь проходит Парко-

вая дорога. Место это называлось прежде Провальем и Козловкой – Козловская улица, 3–5, носившая имя одного из здешних домовладельцев 1860-х годов отставного губернского секретаря Деметрия Козловского. Здесь и решило построить свою больницу Общество лечебниц для хронически больных детей.

Эта благотворительная организация возникла в Киеве

в 1899 г. по инициативе баронессы А. А. Розен и работала под руководством жены управляющего Киевским удельным округом С. А. Лихаревой. Сначала Общество устроило свою лечебницу на 12 кроватей в наемном помещении на Андреевском спуске, но количество больных возрастало, и надо было думать о собственном здании. Строительная комиссия довольно быстро договорилась о долгосрочной аренде земельного участка, принадлежавшего военному ведомству на Козловке, и в октябре 1903 г. здесь состоялась закладка больничного корпуса по проекту архитектора М. Г. Артынова (1853–1913). Затраты на строительство составили 74 тыс. руб., из которых 50 тыс. внес Лев Бродский.

В освященном 31 октября 1904 г. двухэтажном здании на первом этаже было пять палат по 6–8 кроватей и две палаты по 2 кровати, операционная, стерилизационная, гидропатическое отделение с ваннами, душами и лечебными грязями, столовая, буфетная. На втором этаже размещались лаборатория, аптека и комнаты для врачей. В подвальном этаже были квартира для служащих и прачечная. Министерство внутренних дел удовлетворило ходатайство Общества лечебниц для хронически больных детей и присвоило новой лечебнице имя Софии Лихаревой, а операционному отделению – имя Льва Бродского.

В следующем году на соседнем участке открылась вторая лечебница. Она, как и первая, была бесплатной и предназначалась для 12 детей с длительными сроками пребывания под врачебным присмотром. Через 6 лет рядом с основным зданием построили еще один двухэтажный корпус с подвальным этажом. Благодаря этому количество кроватей увеличилось до 80. В больнице работали опытные специалисты: главным врачом был профессор К. Г. Тритшель (1841–1914), консультировали профессора Н. М. Волкович (1858–1928), Л. А. Малиновский (1854–1915), И. А. Сикорский (1942–1919) и др.

В последние годы своего существования лечебное заведение

находилось под пристальным вниманием Софьи Александровны Лихаревой, имя которой носило. В 1909 г., в связи с переводом мужа в Петербург, она уехала из Киева и возвратилась после его смерти весной 1913 г. Поселилась в больнице, всецело посвятив себя заботам о больных. Лихарева поставила перед собой две задачи: открыть глазное отделение и устроить санаторий в Крыму. Первую она выполнила, а вторую не успела – в апреле 1917 г. умерла от туберкулеза легких.

Но плоды ее милосердной деятельности, соединенной с пожертвованиями Льва Бродского и участием других благотворителей, в том числе и Семена Могилевцева, долгие годы служили киевлянам. В 30-х годах здесь работали Институт травматологии и ортопедии и Институт переливания крови, потом располагалась больница Печерского района, известная в народе как «Козловка», завершившая свою работу в 1982 г. Ее на недолгое время сменило лечебно-оздоровительное учреждение.

О многом говорит перечень общественных должностей, на которые избирался Могилевцев: член комитета по устройству Киевского политехнического института, председатель совета Коммерческого института, почетный попечитель Киевского художественного училища, член правления Общества распространения коммерческого образования, Общества содействия академической жизни учащихся в высших учебных заведениях, Киевского управления Общества Красного Креста и Киевского благотворительного общества, член-покровитель Общества скорой медицинской помощи, почетный блюститель Киево-Подольской женской гимназии, казначей Общества древностей и искусств, почетный член Лукьяновского Дамского попечительства о бедных при церкви св. Феодора... За сухим перечислением должностей стоят значительные пожертвования на нужды всех этих организаций.

Семен Семенович полностью за свой счет построил хирургический корпус на 40 кроватей в



Бывшая больница Общества лечебниц для хронически больных детей. 1994 г.

усадебной больницы Киевского благотворительного общества имени графини С. С. Игнатьевой на Лаботорной улице, оборудовал рентгеновский кабинет в детской лечебнице и кабинет учебных пособий в здании Общины сестер милосердия Красного Креста, помог при покупке усадьбы для станции скорой помощи по улице Владимирской, 33 и в строительстве больницы на 30 кроватей в Никольской Слободке на левом берегу Днепра.

И еще вот такой подарок Семёна Семеновича киевлянам: в июле 1895 г. он сделал электрическую иллюминацию на кресте памятника святому князю Владимиру на Владимирской горке. Можно представить, как это было красиво и впечатляюще на фоне ночного неба!

Купец Могилевцев никогда не состоял на государственной службе, но в 1909 г. получил чин сразу 5-го класса – статского советника. Он был ему пожалован, как подчеркивалось, «вне правил, за выдающуюся деятельность на пользу народного образования». А в 1911 г. Семен Семенович стал уже действительным статским советником, что соответствовало званию генерал-майора.

Будучи в течение многих лет членом Попечительного совета 1-го Коммерческого училища, Мо-

гилевцев в 1899 г. дал 10 тыс. руб. на учреждение пяти стипендий его имени. В Положении о них говорилось, что «стипендиаты назначаются преимущественно из обедневших семейств купечества, а затем и других сословий, причем круглым сиротам отдается преимущество».

А вот пример конкретной поддержки благотворительности со стороны государства. Семен Семенович принес в дар Коммерческому училищу ценную коллекцию монет, обращавшихся в то время в европейских странах. Она была важным учебным пособием для учащихся. Потом Могилевцев решил закупить недостающие экземпляры, и училище обратилось в Министерство торговли и промышленности с просьбой разрешить беспрошленный ввоз 109 монет других государств. Разрешение таможенной службы на это было немедленно получено.

И наконец – здание Педагогического музея имени цесаревича Алексея, построенное на ул. Владимирской, 57 по проекту архитектора П. Ф. Алешина (1881–1961) и торжественно освященное 28 августа 1911 г. при участии Митрополита Киевского и Галицкого Флавиана, председателя Совета министров П. А. Столыпина, министра народного просвещения Л. А. Кассо, началь-



Шоколадный домик. 2013 г.

ника Юго-Западного края Ф. Ф. Трепова и др. С. С. Могилевцев израсходовал на его строительство 500 тыс. руб.

Через год, 5 октября 1912 г., состоялось открытие Педагогического музея. Основные задачи этого практически нового учреждения определялись так: признание государственного значения народного образования, укрепление союза педагога с врачом и юристом, закаливание воли и развитие самостоятельности учащихся. Здание Музея, в котором теперь размещается Дом учителя, можно однозначно считать памятником Семёну Могилевцеву.

Он умер 10 августа 1917 г. в своем особняке на углу улиц Левашовской и Елизаветинской (Шелковичная и Пилипа Орлика), который теперь известен киевлянам как «Шоколадный домик»,



Один из залов Шоколадного домика. 2013 г.

а в нем находится Детская картинная галерея Киевского музея русского искусства. Могилевцев не был женат и родственников в Киеве не имел; все свое состояние он завещал многочисленным племянникам и их детям, а также

благотворительным и учебным заведениям, основанным им в Брянске и Киеве. Похоронили Семёна Семеновича в Брянском Петропавловском монастыре. ▣

Продолжение следует



PHARMA ASI

INNOVATIVE DRUG R&D RUSSIA 2014

18-19 ноября 2014

Отель «Интерконтиненталь Тверская»
Москва, Россия

Tel: +44 20 7017 7444 / +7 495 232 6852

events@adamsmithconferences.com

www.drug-research-russia.com



НОВЫЕ ТЕМЫ В 2014 ГОДУ

- Анализ эффективности источников инновационных разработок
- Ускорение поиска инноваций в России: прогрессивное значение партнерств и совместных исследований по проведению научных проектов
- Challenging Pharma Minds – инновационные подходы к поиску новых препаратов
- Оценка потенциала российской науки
- Практическое использование и применение инструментов федеральной целевой программы Фарма 2020

19 НОЯБРЯ

ДВА ОБУЧАЮЩИХ СЕМИНАРА:

- Доклинические открытия новых лекарств: Идентификация цели и подтверждение эффективности
- Комплексный подход к управлению командой на всех стадиях процесса – от разработки молекулы до создания конечного инновационного продукта



**Скидка
10%**

VIP код AS2323PRMA*



*Внимание: скидка не действительна для лиц, уже зарегистрировавших своё участие в конференции и/или семинарах. Скидки предоставляются только на момент регистрации и не могут быть совмещены с другими предложениями по скидкам. Все скидки подлежат дополнительному рассмотрению при регистрации.

К СОЖАЛЕНИЮ, ЭТА МАШИНА
НЕ УМЕЕТ НАПОЛНЯТЬ КАПСУЛЫ



ЗАТО ОНА ДЕЛАЕТ ОТЛИЧНЫЕ ТАБЛЕТКИ
ПОПРОБУЙТЕ !



МЕДБИОПАК

ООО «МедБиоПак» - 129085, Москва, Годовикова, д. 9, стр. 12
+7 (495) 980-6870, 258-8557, 721-2906, 721-2935 - info@medbiopack.ru

КОАТЕР-МАТРЕШКА

Thomas Flex 500®

Сменные барабаны от 40 до 920 л по технологии Accela-Cota®. Непревзойденный диапазон возможностей!



Посмотрите видео и узнайте больше о Thomas Flex 500®, перейдя по ссылке



ПЕРЕДОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОКРЫТИЯ ТАБЛЕТКИ И ПРОИЗВОДСТВА ПРЕСС-ИНСТРУМЕНТА

ROLSTECH
141305, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ,
г. Сергиев Посад, ул. Центральная, д.1

TEL +7 495 231 4951
+7 496 549 1172
rolstech@rolstech.ru

THOMAS ENGINEERING INC. EUROPE
KORTE LOZANASTRAAT 28
2018 ANTWERPEN,
BELGIUM

sales@thomaseng.com

THOMAS ENGINEERING INC.
575 West Central Rd.
Hoffman Estates, IL, 60192
USA

sales@thomaseng.com

WWW.THOMASENG.COM

ТАБЛЕТочный ИНСТРУМЕНТ ПРЕМИУМ-КЛАССА ЗА 3 НЕДЕЛИ





sartorius stedim
biotech

Новое семейство мешков Flexsafe.
Новая плёнка. Новый стандарт качества.

Новая пленка Flexsafe гарантирует неизменно стабильные и высокие показатели роста даже для самых чувствительных клеточных линий.

Cell Growth

turning science **into solutions**

ООО «Сарториус ИЦР»
Россия, 199155,
г. Санкт-Петербург,
ул. Уральская 4, литера Б
Тел.: +7.812.327.5.327
Факс: +7.812.327.5.323
e-mail: Russia@sartorius.com
www.sartorius.ru