

## Свежий взгляд на непрерывное производство

**П**роизводственные предприятия будущего должны работать эффективно, быть ориентированы на пользователя и соответствовать стандартным требованиям, принятым в фармацевтической промышленности. Такие предприятия должны в сжатые сроки разрабатывать новые продукты с минимально необходимым содержанием АФИ, переходить от разработки к производству напрямую, без масштабирования и обеспечивать гибкость размеров выпускаемых партий с интегрированной системой контроля качества. Непрерывное производство твердых лекарственных форм для перорального применения пользуется большим спросом. Однако, как пояснил Фритц-Мартин Шольц, менеджер по продуктам компании Bosch Packaging Technology, «ситуацию нужно рассматривать с разных точек зрения».

Твердые лекарственные формы (ТЛФ) для перорального применения, такие как таблетки, капсулы и пакеты «саше», составляют примерно 60 % общего рынка фармацевтической продукции. Несмотря на появление новых жидких биопрепаратов и лекарственных средств для парентерального введения, ТЛФ будет и впредь отводиться важная роль на мировом фармацевтическом рынке. Растущее ценовое давление и жесткие требования, предъявляемые к качеству, требуют создания эффективных, модульных и гибких процессов. Тенденция к разработке сильнодействующих и персонализированных лекарственных средств будет оказывать существенное влияние на требования, предъявляемые к производству и процессам, что, в свою очередь, повлечет за собой создание гибких производств, выпускающих небольшие партии товаров с минимальным сроком выхода на рынок.

Что касается серийного производства ТЛФ, то здесь фармацевтическая промышленность традиционно использует технологические процессы, которые совершенствовались в течение многих десятилетий. Соответственно, такие процессы на предприятиях уже были оптимизированы, поэтому они не в состоянии обеспечить большой задел для дополнительного повышения эффективности. Как следствие, в последние годы все крупные и средние фармацевтические производственные компании сосредоточили свое внимание на непрерывном производстве. Компании, выпускающие генерики, и контрактные производители также проявляют растущий интерес к непрерывным технологическим процессам, которые уже давно находят применение на практике, например, в химической промышленности. На этом фоне в настоящее время происходит смена парадигмы, что в ближайшие годы повлечет за собой фундаментальные изменения в инфраструктуре, а также во внутренних производственных процессах на предприятиях фармацевтической промышленности.

### От серийного производства к непрерывному

При серийном производстве заданное количество сырья подается в систему в начале определенной партии, а в конце каждого технологического этапа снова выводится из процесса. Это приводит к появлению операций загрузки и выгрузки, не создающих добавленной стоимости, необходимости в дополнительных площадях для промежуточного хранения, увеличению территории заводов и росту энергозатрат. В непрерывном же производстве, в отличие от серийного, процессы подачи исходных материалов и выгрузки готовой продукции происходят параллельно.



*Фритц-Мартин Шольц,  
менеджер по продуктам компании  
Bosch Packaging Technology*

Обычно разделенные производственные этапы осуществляются последовательно, друг за другом, без каких-либо перерывов, что позволяет сократить общую продолжительность производственного цикла, отказаться от промежуточного хранения, уменьшить площадь заводов, оптимизировать производственные затраты и сделать все процессы более гибкими. Объемы производства контролируются через сроки изготовления. Затраты на разработку также уменьшаются, по мере того как масштабирование становится неактуальным, а это, в свою очередь, сокращает время разработки и уменьшает использование АФИ. Более того, оптимальный контроль качества гарантирует неизменно высокое качество продукции.

Окупаемость непрерывного производства зависит от ряда параметров, среди которых действующее вещество, требуемые объемы производства и статус продукта (был ли он уже одобрен или все еще находится на этапе разработки). Производители фармацевтической продукции и поставщики оборудования должны учитывать эти факты в каждом конкретном случае.



Платформа Xelum



Установка псевдооживленного слоя



### Какое место в современной индустрии занимает непрерывное производство?

Непрерывное производство не является новинкой в фармацевтической отрасли. Даже в серийном производстве некоторые отдельные технологические этапы осуществляются непрерывно, например, сухое гранулирование с применением роликовых прессов или таблетирование. Другие процессы, такие как дозирование, перемешивание и влажное гранулирование, выполняются серийно и должны быть адаптированы под непрерывное производство. В процессах влажного гранулирования современных систем непрерывного производства, как правило, используются двухшнековые грануляторы непрерывного действия. Последующая сушка в псевдооживленном слое обычно осуществляется в отдельных камерах последовательно, друг за другом: это делается, помимо прочего, для того, чтобы контролировать время выдержки и

обеспечивать передачу каждой частице одинаковой энергии сушки.

### Современные вызовы

Самая большая проблема, которая возникает на современных непрерывных производствах, касается точности дозирования исходных веществ. Действующие вещества и вспомогательные субстанции должны подаваться в виде непрерывной дозированной массы со скоростью несколько миллиграммов в 1 с. Учитывая то, что во всех существующих системах дозирования со временем возникают отклонения от достигнутой скорости массового расхода, необходимо обязательно проверять количество действующего вещества в режиме реального времени с помощью технологии аналитического процесса (PAT). Обратное перемешивание – это, по сути, единственная возможность компенсировать данные отклонения, что, в свою очередь, увеличивает диапазон времени выдержки продукта в системе и

усложняет его прослеживаемость. Кроме того, до момента достижения устойчивого режима работы такой системе требуется пусковой этап, приводящий к потерям при запуске и остановке.

Изменение характеристик гранулята в результате работы двухшнекового гранулятора – это еще одна проблема в сравнении с серийным производством, поскольку плотность гранулята отличается. Кроме того, в нем часто происходит бимодальное распределение частиц по размеру. Такая ситуация может привести к сегрегации и при определенных обстоятельствах оказать негативное влияние на свойства таблеток. Поэтому при трансфере технологий производители должны учитывать данный фактор. В этой связи можно говорить о том, что возможности для оптимизации непрерывного производства еще есть. Для решения этого вопроса сотрудники компании Bosch Packaging

Technology изучают процессы и системы, которые способны устранить данные проблемы. Производители фармпрепаратов смогли ознакомиться с новой платформой Xelum на стенде Bosch в рамках предварительной демонстрации на выставке interpack 2017 в Дюссельдорфе.

### Упрощение производственного процесса

Наиболее существенным отличием платформы Bosch Xelum является способ дозирования: действующие вещества и вспомогательные субстанции дозируются в форме дискретных масс, а не в виде непрерывного массового потока. Это означает, что даже при дозировании мельчайших концентраций действующих веществ можно достичь высочайшего уровня точности. Система шаг за шагом дозирует и смешивает отдельные порции, так называемые "X-ключи", которые непрерывно проходят по технологической цепочке и последовательно выводятся из процесса. Таким способом можно уменьшить не только трудоемкость процесса, но и снизить чувствительность системы к отказам, что повышает точность и качество конечного продукта.

В то же время необходимые измерения критических качественных параметров можно выполнять с помощью более простых методов, в частности с использованием датчиков. Система Xelum не требует выхода на стабильный режим и не нуждается в пусковом этапе, что позволяет снизить до минимума потери при запуске и остановке. Все исходные материалы в производственной линии можно проследить и четко согласовать с полученной лекарственной формой, поскольку обратное перемешивание происходит только внутри каждого X-ключа.

### Преимущества технологии псевдооживленного слоя

Платформа Xelum имеет еще одно важное преимущество: в то время как в большинстве систем, имеющих на рынке, установлены двух-

шнековые грануляторы, в системе Xelum предусмотрен процессор псевдооживленного слоя, работающий на основе проверенной временем технологии, которую разработала дочерняя компания Bosch Hüttlin. В псевдооживленном слое гранулирование и сушка происходят в одной и той же технологической камере. Это исключает необходимость перемещения влажного гранулята, что, в свою очередь, положительно сказывается на надежности системы. В процессе грануляции в псевдооживленном слое производители лекарственных препаратов получают гранулы, имеющие необходимые характеристики, включая одномодалное распределение частиц по размеру, превосходные свойства подачи и таблетирования, а также увеличенный выход продукции.

При использовании проверенного временем процесса грануляции в псевдооживленном слое в отношении существующих продуктов можно отказаться от трансферта технологий и значительно сократить объем мероприятий, необходимых для перехода к непрерывному производству. Такой же принцип дозирования (в форме дискретных масс) применяется и к внешней фазе. На заключительном технологическом этапе выполняется таблетирование во встроенном таблеточном прессе Xelum. Подключение к органам управления линией и гибкий контроль уровня заполнения обеспечивают бесперебойность технологического процесса. Оптимальное расположение форсунок для промывки на месте (WIP) позволяет производить очистку системы в короткие сроки и со значительной степенью автоматизации.

### Готов к будущему

Когда речь заходит о традиционных процессах серийного производства, например, с верхним распылением, перенос лабораторных процессов на производство зачастую становится крайне сложной задачей для производителей фармпрепаратов. Благодаря последовательной обра-

ботке в системе Xelum отсутствует этот, по определению, рискованный этап, требующий выполнения незамедлительных действий. Новые продукты могут быть разработаны с использованием подходящего НИОКР оборудования или с интегрированной автоматической функцией DoE (моделирования эксперимента) в системе Xelum, включающей в себя программное обеспечение с соответствующими функциями поддержки автоматизации тестирования.

Одно можно сказать точно: в производстве ТЛФ непрерывное производство будет и впредь играть важную роль наряду с серийным. Решение о том, какой процесс необходимо использовать для конкретного продукта, следует принимать на индивидуальной основе. Тем не менее уже сейчас очевидно, что это производство не будет ограничиваться каким-то одним непрерывным процессом. Благодаря платформе Xelum, выпущенной компанией Bosch Packaging Technology, теперь появилась экономически выгодная альтернатива непрерывному производству ТЛФ, готовая к Индустрии 4.0. Для того чтобы соответствовать будущим требованиям, платформу постоянно дорабатывают и совершенствуют, поэтому она не ограничивается лишь влажной грануляцией и таблетированием и предназначена также для других целей, например, процесса прямого прессования. □

**Вы сможете получить интересующую Вас информацию о всех последних инновациях компании Bosch Packaging Technology на выставке «Фармтех» (Москва, 20 – 23 ноября 2018 г.)**

**Наш стенд В607 расположен в зале 8.**

[www.boschpackaging.com](http://www.boschpackaging.com)



**BOSCH**

Разработано для жизни

