

Стр. 22

Тема номера: асептическое  
наполнение жидких  
лекарственных форм

Стр. 81

Спецвыпуск  
«Ингредиенты для фармации»

№ 1 (48)

ФЕВРАЛЬ

2015

www.promoboz.com

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

Обработка  
стеклянных контейнеров:  
бесконтактная  
транспортировка  
без давления

Стр. 32

We *fill* Visions with Life.

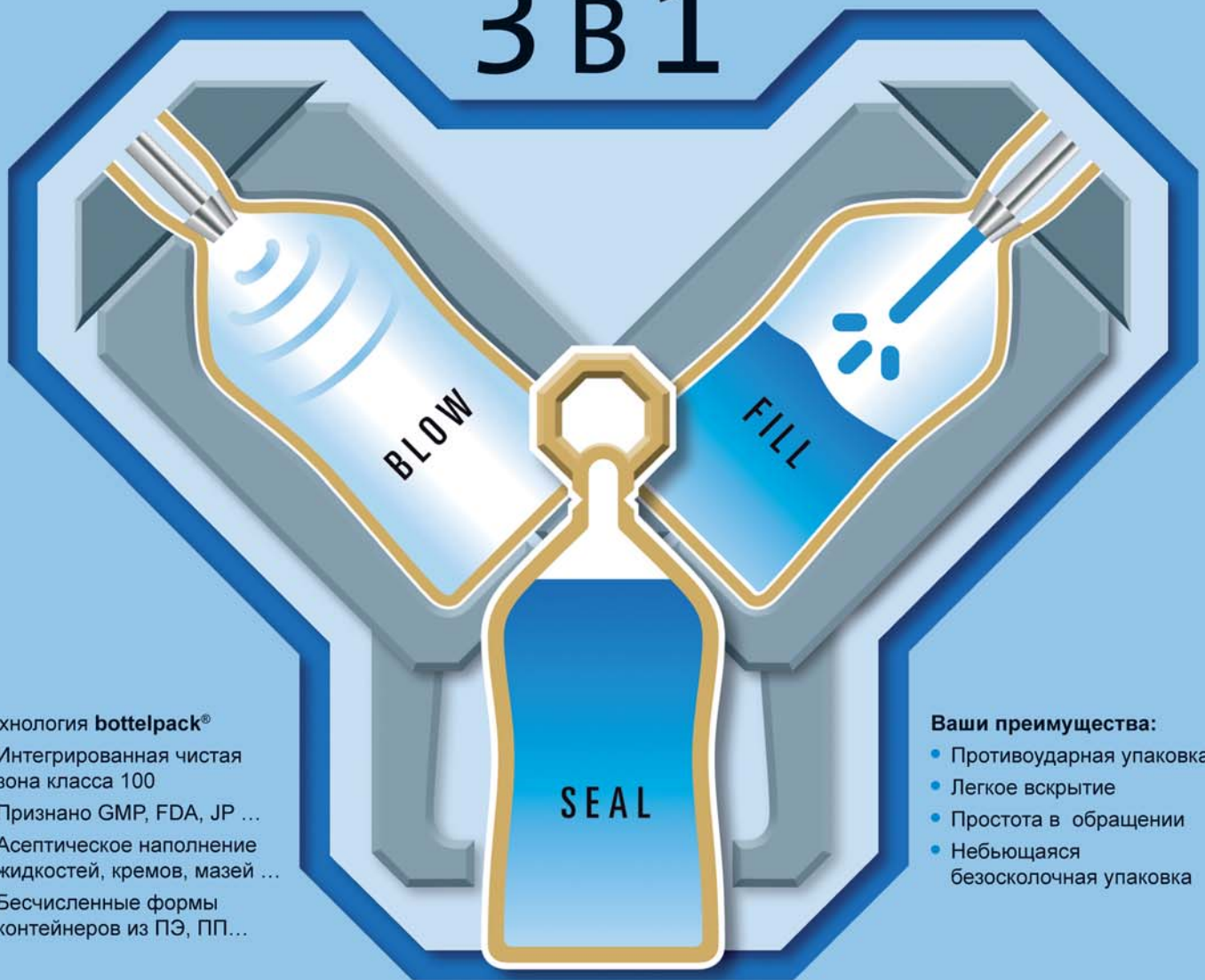
 **groninger**

# bottelpack®

## ТЕХНОЛОГИЯ ВЫДУВА-НАПОЛНЕНИЯ-ЗАПАЙКИ

Передовое асептическое наполнение  
за один операционный цикл  
Надежно – Просто – Экономично

# 3 в 1



### Технология **bottelpack®**

- Интегрированная чистая зона класса 100
- Признано GMP, FDA, JP ...
- Асептическое наполнение жидкостей, кремов, мазей ...
- Бесчисленные формы контейнеров из ПЭ, ПП...

### Ваши преимущества:

- Противоударная упаковка
- Легкое вскрытие
- Простота в обращении
- Небьющаяся бесшкворная упаковка



**rommelag®**

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

### rommelag ag


P. O. Box · CH-5033 Buchs, Switzerland  
Phone: +41 62 834 55 55 · Fax: +41 62 834 55 00  
E-mail: [mail@rommelag.ch](mailto:mail@rommelag.ch)

### Представительство в России

Textima Export Import GmbH  
Prospekt Wernadskowo 103, 119526 Moscow  
Phone: +7 495 937 53 50  
E-mail: [sales@textima.ru](mailto:sales@textima.ru)

### Представительство в Украине

Textima Export Import GmbH  
ul. Predslawinska 31/11 A 03150 Kiev  
Phone: +380 44 569 20 04 Fax: +380 44 569 20 06  
E-Mail: [kiev@textima.de](mailto:kiev@textima.de)



«Готовые решения?  
Нет, спасибо. В конце  
концов, наши клиенты —  
это что-то особенное».

**Даниэль Дроссель**

Машиностроитель  
(Конструкторское бюро)

У каждого клиента есть свои особые требования. Поэтому на предприятии OPTIMA мы производим установки для расфасовки, разработанные с учётом индивидуальных потребностей заказчика. Являясь линиями «под ключ», мы предлагаем абсолютно полный ассортимент машин, стандартную документацию и, в придачу к этому, идеальные решения в области программного обеспечения. И всё это можно приобрести у одного поставщика, который позаботится о любой мелочи. Особое, как известно, всегда остаётся особым.

**OPTIMA**  
EXCELLENCE IN PHARMA



OPTIMA pharma GmbH | Otto-Hahn-Strasse 1 | 74523 Schwaebisch Hall | Germany  
Telefon +49 791 9495-0 | E-Mail [info@optima-pharma.com](mailto:info@optima-pharma.com) | [www.optima-pharma.com](http://www.optima-pharma.com)

Member of

**PACKAGING VALLEY**  
Germany

**6 Key Sections and Articles of # 1 (48) 2015**

**8 Новости**

**11 Новости компаний**

**14 Специальный репортаж**

14 VII Украинский фармацевтический форум

**18 Портрет компании**

18 «БИОФАРМА» – мировое качество лекарственных средств в Украине

**22 Тема номера: асептическое наполнение жидких лекарственных форм**

22 Современное производство стерильных лекарственных средств: GMP-аспекты.  
*Петр Шотурма, Евгений Аргунов*

32 Качество нового уровня на этапе разработки. Обработка стеклянных контейнеров. Бесконтактная транспортировка без давления – необходимость, тенденция или всего лишь уловка?

36 Перспективы производства стерильных препаратов изменились

40 STERIFILL SMART устанавливает новые стандарты для процесса наполнения в асептических условиях

42 Современная упаковка жидких лекарственных средств.  
*Юлия Саенко*

45 Флаконы для инъекционных и инфузионных растворов. Большие объемы, точное дозирование, высокая производительность

48 Аппарат OPTIMA H4 для наполнения контейнеров трех типов. Сочетание универсальности и соответствия стандартам

49 Система упаковки в асептических условиях bottelpack®bp 430



Стр. 18



Стр. 22



Стр. 36



Стр. 42



Стр. 45



Стр. 62

49 Концепция Pharma Suite компании Holopack® – экономичные решения для контрактного производства

50 Комплексное решение от мирового лидера в области перистальтического наполнения: теперь в России

51 Компания i-Dositesto – многолетний опыт в наполнении жидких и пастообразных продуктов

52 LAST Technology s.r.l.

54 Новые концепции разработок биопрепаратов.  
*Николай Кодряну*

56 Автоматизация финальной фильтрации и наполнения – новый шаг в GMP

58 Технические решения для производства жидких лекарственных форм от ЧП «Фарммаш»

**61 Оборудование**

61 Однопатронные фильтродержатели из стали марки AISI 316L для жидких лекарственных форм в санитарном исполнении

61 Автоматический реактор для приготовления инъекционных растворов

**62 Технологии: свехкритическая флюидная экстракция**

62 Свехкритическая флюидная экстракция растительного сырья: перспективная технологическая платформа для фармацевтической промышленности.  
*Валентин Могилюк, Александр Добровольный*

**70 GMP**

70 Основные аспекты экспертизы и квалификации проектов производственных участков фармацевтических компаний.  
*Никитюк В. Г., Шакина Т. Н.*



**DIVIDELLA**  
KÖRBER SOLUTIONS

# ЭКОНОМЬТЕ НА ОБЩЕЙ СТОИМОСТИ УПАКОВКИ

**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](http://www.dividella.ch)



**Fluzone**

For 36

**81 Спецвыпуск «Ингредиенты для фармации»**

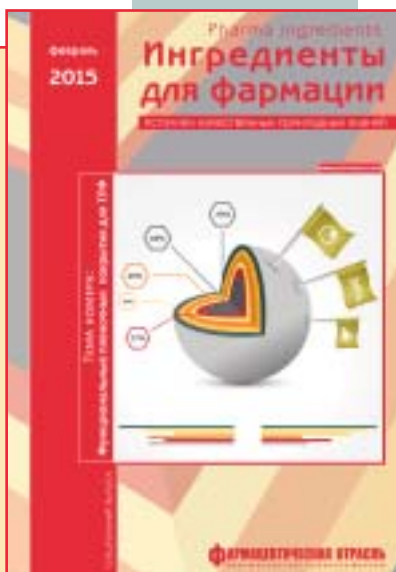
**81** Прогнозы экспертов CPhI WW для фармацевтической отрасли на 2015 г.: позитивные, негативные и неприятные

**85** Эффективные модели работы – залог быстрого развития: автоматическая разработка рецептур экономит время и снижает затраты

**88** Обзор функциональных пленочных покрытий для пероральных твердых лекарственных форм.  
*Валентин Могилюк*

**94** Пленкообразующий полимер VIVAPHARM® HPMS и готовые пленочные покрытия VIVACOAT® от JRS PHARMA

**98** Пробиотики, используемые при заболеваниях пищеварительного тракта и респираторной системы.  
*Arthur Ouwehand*



Стр. 81



Стр. 109



Стр. 117

**103 Аналитический контроль**

**103** Новые жидкостные хроматографы SHIMADZU интегрированной конструкции серий LC-2030 и LC-2040.  
*А. Б. Сухомлинов*

**106 Аналитический контроль: в фокусе – спектрофотометры**

**106** Спектрофотометры: атомно-абсорбционные, ИК-Фурье, Рамановские и УФ-Вид

**109** Самый быстрый ИСП-ОЭС спектрометр Agilent 5100 – это идеальное решение для элементного анализа в фармацевтических лабораториях.  
*Бойчук В. В., Лубкина Е. В., Василенко А. П*

**110 Аналитический контроль: в фокусе – титраторы**

**112 Маркетинг**

**112** Реформа здравоохранения в Китае

**114 События**

**114** «Фармбизнес: выводы-2014, ожидания-2015»

**117 История**

**117** Подарок Елены Молоховец.  
*Виталий Ковалинский*

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ**  
Pharmaceutical Industry Review

Февраль № 1 (48) 2015

**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

**Менеджер проекта «Ингредиенты для фармации»**

Валентин Могилюк

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 (966) 056-42-65  
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.

## JRS PHARMA Ассортимент:

### Вспомогательные

#### Семейство высокофункциональных вспомогательных веществ

Все в одном, готово к использованию вспомогательные вещества

#### PRO SOLV® EASYtab NUTRA

Микрокристаллическая целлюлоза, Коллоидный диоксид кремния, Кроскармеллоза Натрия, Насаживание гуляемое масло, DIBEM

Универсальное комплексирование вспомогательных веществ

#### PRO SOLV® EASYtab SP

Микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, гликолят натрия красочный, стеарил фумарат натрия

ODT таблетки из вспомогательных веществ

#### PRO SOLV® ODT

Микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, маннитол, фруктоза, кросполон

Высокофункциональные вспомогательные

#### PRO SOLV® SMCC

Синкатионовая микрокристаллическая целлюлоза

### Связующие

#### VIVAPUR®

Микрокристаллическая целлюлоза

#### EMCOMPRESS®

Гидрофосфат кальция безводный  
Двуокисный фосфат кальция дегидрат

#### ANHYDROUS EMCOMPRESS®

Гидрофосфат кальция безводный  
Двуокисный фосфат кальция безводный

#### EMDEX®

Декстрин

### Супердезинтегранты

#### VIVASTAR®, EXPLOTAB®

Гликолят натрия красочный, натрий парбониметилархидат

#### VIVASOL®

Кроскармеллоза натрия

### Лубриканты

#### PRUV®

Стеарил фумарат натрия

#### LUBRITAB®

Гидрогенизированное растительное масло

### Функциональные наполнители

#### ARBOCEL®

Пермановая целлюлоза

### Загуститель + стабилизатор

#### VIVAPUR® MCG

Микрокристаллическая целлюлоза и КМЦ

### Носители

#### VIVAPUR® MCC SPHERES

Пеллеты из микрокристаллической целлюлозы

#### NON-PAREIL SEEDS

Сахарные сферы

### Покртия

#### VIVACOAT®

Готовая система пленочного покрытия

#### VIVA PHARM® HPMC

Гидрометилцеллюлоза

### Технология

Совместная разработка  
активных веществ

#### PRO SOLV. TECHNOLOGY

Совместная разработка  
активных веществ

Контрактные исследования  
Контрактное производство  
биотехнологических веществ

celonic Project  
Pharmaceuticals

JRS PHARMA **JRS** FAMILY  
A member of the JRS Group

• Excipients • Coatings  
• Biopharmaceuticals • Contract Services

# JRS PHARMA семейство вспомогательных

## Ваш Поставщик Комплексных Решений

- Высококачественные вспомогательные
- Инновационные высокофункциональные продукты

а также дополнительные преимущества -  
цена и удовлетворенность наших клиентов

## 3 центра технологической поддержки



СОБСТВЕННЫЙ ФИЛИАЛ JRS PHARMA - КОМПАНИЯ  
"РЕТЕНМАЙЕР РУС"

ООО РЕТЕНМАЙЕР РУС



Природные  
волокна  
Технология JRS

115280,  
ул. Ленинская Слобода,  
д. 19, стр. 1, Москва, Россия

контакты  
Телефон: +7(495) 276-06-40  
www.retenmaier.ru - info@retenmaier.ru

**Key Sections and Articles # 1 (48) 2015**

**WITH A FOCUS ON:**

**Aseptic Filling of Liquid Dosage Forms**

- 22** Modern Production of Sterile Liquid Dosage Forms: GMP aspects  
*By Petr Shoturma, Evgeniy Argunov*
- 32** New Level of Quality by Design. Glass Containers Processing. Contact Free Transportation without Pressure: Necessity, Trend or Just a Trick?
- 36** The Horizon of Sterile Has Changed
- 40** STERIFILL SMART is Setting New Standards in Aseptic Filling
- 42** Modern Packaging of Liquid Dosage Forms.  
*By Julia Saenko*
- 45** Injection and Infusion Bottles. Large Volumes, Accurate Dosing, High Output
- 48** OPTIMA H4 for Three Container Types. Flexibility and Standardization Combined
- 49** bottelpack® bp 430 Aseptic Packaging System
- 49** Pharma Suite Concept from Holopack® – Economic Solutions for Contract Manufacturing
- 50** Integral Solutions from World Leader in Peristaltic Filling: Now Available in Russia
- 51** i-Dositecno – Long-Term Experience in Filling of Liquid and Paste Products
- 52** LAST Technology s.r.l.
- 54** New Concepts for Biological Drugs Development.  
*By Nikolay Codryanu*
- 56** Automation of Finishing Filtration and Filling – New Step Forward in the Field of GMP
- 58** Farmmash Offers Technological Solutions for Manufacturing of Liquid Dosage Forms



**Special Commentary**

- 14** VII Ukrainian Pharma Forum

**FEATURES**

- 18** **Company Profile**
- 18** BIOPHARMA – Ukrainian Medicines Comply with Global Quality Requirements
- 62** **Technology: Supercritical Fluid Extraction**
- 62** Supercritical Fluid Extraction of Vegetable Raw Materials: Advanced Technological Platform for Pharma Industry.  
*By Valentyn Mohylyuk and Alexandr Dobrovolnyi*
- 70** **GMP**
- 70** Major Aspects of Expertise and Qualification of Pharmaceutical Companies' Production Areas.  
*By Valeriy Nikityuk and Tatiana Shakina*
- 103** **Analytical Control**
- 103** New Liquid Chromatographs by SHIMADZU – Integrated Pattern of Series LC-2013 and LC-2040.  
*By Aleksandr Sukhomlinov*
- 106** **Analytical Control: With a Focus on Spectrophotometers: AA, FTIR, Raman and UV-VIS**
- 110** **Analytical Control: With a Focus on Titrators**
- 112** **Marketing**
- 112** Healthcare Reform in China

**Special Supplement: Pharma Ingredients**

- 81** CPhI Worldwide Experts Make Pharma Predictions for 2015: The Good, the Bad and the Ugly
- 85** Efficient Structures – Rapid Development: Automated Formulation Development Saves Time and Reduces Cost
- 88** Overview of Functional Film Coatings for Oral Solid Dosage Forms.  
*By Valentyn Mohylyuk*
- 94** Filmforming Polymer VIVAPHARM® HPMC and Finished Film Coating VIVACOAT® from JRS PHARMA
- 98** Probiotics for Intestinal and Respiratory Health.  
*By Arthur Ouwehand*



**REGULARS**

- 8** **News**
- 61** **Equipment**
- 114** **Events**
- 117** **History**

“Как провести время, когда Octet HTX делает всю работу? - Заняться спортом!”

## 96 измерений титра за 2 минуты

Проводите анализ титров клонов каждый день? Новая система Octet HTX позволяет количественно определить титр на 96-луночном микроплашете менее, чем за 2 минуты.

Способны ли системы ELISA или HPLC на такие рекорды?

Wolfgang теперь реже находится в лаборатории и все чаще занимается спортом. А на что Вы потратите освободившееся время?



**fortéBIO**  
A Division of Pall Life Sciences

**PALL** Life Sciences

[www.fortebio.com](http://www.fortebio.com) | [InfoRussia@europe.pall.com](mailto:InfoRussia@europe.pall.com) | +7 495 787 7614

**Быстрота. Точность. ПРОСТОТА.**

Дорогие читательницы, коллеги и партнеры,  
поздравляем вас с праздником весны – 8 марта!  
Мира, счастья, добра, здоровья,  
благополучия и оптимизма! ☺



С уважением  
редакция журнала  
«Фармацевтическая отрасль»

### Украинские фармпроизводители укрепили позиции на местном рынке

По данным исследовательской компании SMD, в 2014 г. украинские фармацевтические компании укрепили свои позиции на отечественном рынке.

Так, ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница» поднялось в рейтинге на 5-е место с 7-го, которое занимала в 2013 г. Корпорация «Артериум» переместилась с 9-й на 7-ю строчку. Занимавшая годом ранее 14-е место группа «Здоровье» в 2014 г. смогла подняться на 10-е место в рейтинге. Лидерство, по данным SMD, по-прежнему удерживает компания «Фармак».

В целом в сравнении с 2013 г. в прошлом году розничный рынок препаратов сократился на 14 % – до USD 2,6 млрд.

«Дарница» сократила продажи на 11 % (до USD 83 млн), «Фармак» – на 10 % (до USD 122 млн), «Артериум» – на 9 % (до USD 75 млн). В то же время группа «Здоровье» продемонстрировала рост на 11 % (до USD 71 млн). ▣

[www.pharma.net.ua](http://www.pharma.net.ua)

### Итогом 2014 года стал рост фармрынка России на 9,3 % в рублях и спад в упаковках на 3,6 %

Итогом 2014 г. стал рост фармацевтического рынка России в целом на 9,3 % в рублях, но в упаковках наблюдается небольшой спад: –3,6 % (в сравнении с аналогичным периодом 2013 г.). Если рассматривать сегменты, то прирост в рублях по госпитальным закупкам и коммерческому сегменту ГЛС практически одинаковый: +10 и +10,8 % соответственно. Чуть меньший прирост – у парафармацевтики (+8 %). Рынок ДЛО показывает небольшой спад: на уровне 0,9 %. В натуральном объеме ситуация менее позитивна. В сравнении с аналогичным периодом 2013 г. отмечен небольшой рост только в госпитальном аудите (+1 %). Коммерческий сегмент ГЛС и рынок ДЛО по объему упаковок демонстрируют спад: 4,5 и 7,6 % соответственно. ▣

[www.dsm.ru](http://www.dsm.ru)

### Мировая фарминдустрия переходит на непрерывное производство

Ряд фармацевтических компаний, в т. ч. GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson и Novartis, при поддержке FDA и других регуляторных органов переходят на непрерывный процесс производства в надежде сэкономить время и средства, а также сократить операционные расходы на 50 %. По словам руководителя FDA Маргарет Гамбург (Margaret Hamburg), фарминдустрия медлила с переходом на непрерывное производство, которое давно практикуется в других областях промышленности, но время для этого уже наступило.

Как отметил директор Исследовательского центра непрерывного производства Novartis-MIT Бернхардт Траут (Bernhardt Trout), компании за счет применения новой методики производства смогут сэкономить до 30 % средств. В 2013 г. расходы на R & D 30 крупнейших фармкомпаний составили USD 112 млрд. Они превысили показатели 2012 г. на USD 723 млн на фоне выведения на рынок новых ЛС и обнародования результатов последних стадий клинических испытаний. ▣

[www.pharma.net.ua](http://www.pharma.net.ua)

### ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ» подтвердил соответствие стандартам GMP

16 – 19 декабря 2014 г. Государственная служба Украины по лекарственным средствам провела инспектирование участка по производству мягких и жидких лекарственных форм ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ». Результатом проверки стало подтверждение соответствия

производственного участка требованиям GMP и получение Сертификата соответствия нормам Надлежащей производственной практики (№ 125 / 2014 / SAUMP / GMP от 26.12.2014). ▣

<http://bcpp.com.ua>

# L & P ab harma

Имплементация комплексных проектов для  
фармацевтической и медицинской промышленности



ООО «ЛАБ И ФАРМА ИНЖИНИРИНГ»  
Украина  
Тел.: +380 44 577 18 00  
labpharma@labpharma.ua

Lab & Pharma, spol. s r.o.  
Czech Republic  
Тел.: +420 272 101 411  
labpharma@labpharma.cz

[www.labpharma.ua](http://www.labpharma.ua)

Пять компаний фармсектора вошли в ТОП-100 самых дорогих публичных компаний России

**Закончившийся 2014 г. стал достаточно тяжелым для большинства российских компаний: ухудшение финансовых показателей и снижение производства было зафиксировано по многим эмитентам. Негативный внешний фон, ухудшение макроэкономической ситуации и отток капитала и инвесторов с российского рынка существенно сказались и на оценках стоимости российских компаний. Причем внешние факторы и динамика курса национальной валюты определяли снижение стоимости российских компаний на рынке в гораздо большей степени, чем фундаментальные показатели непосредственно самих конкретных предприятий и холдингов**

Среди самых дорогих публичных компаний России в 2014 г. наблюдалось сокращение доли компаний нефтегазового сектора, а также сектора финансовых услуг и ИТ. Усилили свои позиции в рейтинге компании металлургического сектора. Также заметно поднялись компании, добывающие драгметаллы и алмазы. Неплохо на общем фоне выглядели и представители торгов-

ли. При этом самыми дорогими компаниями страны остаются представители нефтегазодобычи. Об этом свидетельствует рейтинг 100 самых дорогих публичных компаний России, подготовленный агентством «РИА Рейтинг» по итогам 2014 г.

Фармацевтический сектор в ТОП-100 представили: **ОАО АФК «Система», ОАО «Отисифарм», ОАО «Фармстандарт», ОАО «ПРОТЕК», ОАО «Верофарм».**

ОАО АФК «Система» занимает 40-е место в рейтинге, ее капитализация на конец 2014 г. составила USD 1916 млн, изменение капитализации за год: -86,7%. ОАО «Отисифарм», созданная в 2013 г. путем выделения безрецептурного бизнеса компании «Фармстандарт» в самостоятельное юридическое лицо, занимает в рейтинге 55-е место с капитализацией USD 655,3 млн. ОАО «Фармстандарт» на 58-м месте, капитализация на конец года составила USD 614,7 млн, изменение капитализации за год: -53%. ОАО «ПРОТЕК» занимает 77-ю строку рейтинга, капитализация – USD 375,7 млн, изменение капитализации за год: -52,7%. ОАО «Верофарм» на 94-м месте с капитализацией

USD 223,1 млн, капитализация за год также уменьшилась на 22,6%. В целом же стоимость 100 самых дорогих компаний России за год сократилась на 47% – до USD 430,7 млрд. При этом только 12 из 100 компаний смогли за год нарастить свою капитализацию. □

<http://riarating.ru>  
[www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru)  
[www.gmpnews.ru](http://www.gmpnews.ru)

«Нижфарм» стал первым обладателем российского сертификата GMP

Компания «Нижфарм» (STADA CIS) получила российский сертификат №1 GMP (Good Manufacturing Practice), разработанный и утвержденный Минпромторгом России. Об этом сообщил заместитель гендиректора по развитию компании Stada CIS Иван Глушков. □

[www.pharmvestnik.ru](http://www.pharmvestnik.ru)

### Система одноразового использования Allegro™ MVP

#### Система одноразового использования Allegro™ MVP

обеспечивает гибкость автоматизации различных технологических процессов. Подразделение Pall Life Sciences разработало систему Allegro™ MVP – новую полностью автоматизированную платформу, которая может быть использована от начала и до конца производственного биотехнологического процесса, что делает ее ценным инструментом на любом этапе производства. Среди областей применения можно выделить следующие: стерилизующая фильтрация, предварительная фильтрация, глубинная фильтрация, фильтрация / дезактивация вирусов, подготовка питательных сред и буферных растворов, мембранная

хроматография, регулирование pH, окончательное приготовление лекарственного средства и розлив. Гибкость разработанной системы одноразового использования облегчает выбор датчиков, разъемов, типов трубок, фильтров и префильтров. Интуитивно понятные и легко читаемые этикетки на комплектах трубок обеспечивают удобную и безошибочную установку. Полностью автоматизированная система MVP позволяет осуществлять надежный контроль условий технологического процесса и мониторинг всех технологических параметров, а использование автоматизированных клапанов системы дает возможность проводить более сложные операции технологического процесса, которые упрощены благодаря



автоматизированной последовательности. Современная конструкция обеспечивает безопасную и надежную работу, минимизируя ошибки оператора; высокая степень автоматизации гарантирует точную и устойчивую эксплуатацию, контроль основных параметров и сводит к минимуму вмешательство оператора. ■

### Одноразовые иглы Allegro™



**Одноразовые иглы Allegro™** – это готовое к применению решение одноразового использования в соответствии с требованиями конечного розлива, устраняющее риск перекрестной контаминации и не требующее затрат времени на валидацию отмытки. Эта армированная игла из PEEK может быть легко

интегрирована в широкий диапазон розливочных линий либо поставляться как часть системы одноразового использования, предстерилизованная гамма-излучением. Подходит для широкого диапазона объемов розлива. Эти иглы доступны с внутренним диаметром 0,8; 1,6; 3,2; 4,0; 5,0 и 6,0 мм. ■

### Стерильный коннектор Kleenpak™ II с высокой пропускной способностью

#### Стерильный коннектор Kleenpak II

является надежным и простым в использовании стерильным коннектором одноразового использования, имеющим высокую пропускную способность. Доступен с соединением «под шланг»  $\frac{3}{4}$  дюйма или 1 дюйм и соединением Tri-clamp 1 –  $1\frac{1}{2}$  дюйма, идеально подходит для использования в различных производственных операциях, обеспечивает безопасное, постоянное стерильное соединение крупногабаритных систем одноразового использования ( $\geq 100$  л), а также гибридных систем (одноразовых систем совместно с оборудованием из нержавеющей стали) даже в неконтролируемой среде. Стерилизация в автоклаве или с помощью гамма-излучения



без применения дополнительного оборудования. Простое 4-ступенчатое соединение

Kleenpak II позволяет быстро и легко применять его в любых условиях. ■

**Импортозамещение:  
«Микроген» начинает производство  
нового поликомпонентного  
пробиотического препарата**

**В** феврале 2015 г. специалисты Пермского НПО «Биомед», филиала НПО «Микроген», получили регистрационное удостоверение на лекарственную форму. Лиофилизат нового эффективного пробиотика

Бифилакт-Билс, в состав которого включены три штамма лакто- и бифидобактерий, хорошо зарекомендовавших себя в терапевтической практике. Специально подобранная композиция сочетает совместимые штаммы, совокупность которых обеспечивает высокие качественные характеристики лекарственного средства, предназначенного для коррекции микрофлоры пищеварительного тракта человека в комплексной терапии инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Препарат успешно прошел клинические испытания, и в ближайшее время планируется производственный выпуск двух лекарственных форм: твердых желатиновых капсул и лиофилизата (сухой биомассы бактерий) во флаконе.

Пермское НПО «Биомед» – старейшее в России предприятие, которое разрабатывает и производит широкий спектр иммунобиологических препаратов и вакцин. Филиал занимает лидирующее положение в стране по переработке плазмы крови человека. ■

[www.gmpnews.ru](http://www.gmpnews.ru)

**Инновационные вспомогательные вещества для прямого прессования  
и готовые системы пленочных покрытий**



**13 – 15 апреля 2015 г.** немецкий концерн JRS Pharma приглашает технических специалистов фармацевтических предприятий России и других стран СНГ в свой головной офис в г. Холцмюле (Германия) для участия в практическом семинаре **«Инновационные вспомогательные вещества для прямого прессования и готовые системы пленочных покрытий».**

В программе семинара – теоретические лекции по вспомогательным веществам и системам пленочных покрытий. Мы продемонстрируем вам практическое применение наших продуктов на конкретных производственных примерах.

**Место проведения семинара:** Holzmuehle 1, 73494 Rosenberg, GERMANY.

Логистическую поддержку в организации поездки на семинар оказывает **ООО «Реттенмайер Рус»** – российский филиал немецкого

концерна JRS Pharma, специализирующегося на производстве и продаже различных вспомогательных веществ для фармацевтической промышленности, в том числе готовых пленочных покрытий.

**Для участия в семинаре необходимо зарегистрироваться до 27 февраля 2015 г., чтобы мы могли вовремя оформить вам визу в Германию и забронировать гостиницу.**

Участие в семинаре бесплатное, необходимо только оплатить билеты до Германии и проживание в гостинице. ■

По всем вопросам участия в семинаре, пожалуйста, обращайтесь в офис ООО «Реттенмайер Рус»: Александра Гайченко [Alexandra.Gaychenko@rettenmaier.ru](mailto:Alexandra.Gaychenko@rettenmaier.ru) Анна Волчкова [Anna.Volchkova@rettenmaier.ru](mailto:Anna.Volchkova@rettenmaier.ru) Тел.: +7 (495) 276-06-40 Факс: +7 (495) 276-06-41

**Компания Marchesini Group: увеличение оборота на 11 % в 2014 г.  
и новые инвестиции в фармацевтическую упаковку**



**В** довольно нестабильной экономической ситуации, сложившейся в 2014 г., результаты компании Marchesini

Group идут вразрез с общим положением дел и, особенно, с тенденциями в сфере производства. Консолидированный оборот компании (включая иностранные филиалы), которая производит упаковочное оборудование для фармацевтической и косметической отраслей промышленности, вырос с EUR 222 млн в 2013 г. до EUR **247 млн**, то есть **на 11 %**.

Рост оборота в течение года, который наблюдался явно не в период расцвета экономики Италии, происходил также благодаря положительным тенденциям на фармацевтическом рынке Италии: фармацевтические компании занимают лидирующие позиции среди производственных предприятий Италии с точки

зрения конкурентоспособности, эффективности, объемов научно-исследовательской деятельности и экспорта. В 2013 г. **объем экспорта Италии вырос на 14 %, а за последних 5 лет – на 64 %** в сравнении с ростом объемов производства в среднем по фармацевтической отрасли в ЕС на 7 % и на 29 %. Рост оборота компании сопоставим с повышением ее эффективности в заключении контрактов: **EUR 217 млн** в сравнении с EUR 189 млн 2 года назад (+15 %). Увеличение количества заказов от клиентов произошло прежде всего в результате **возросшего спроса на оборудование для асептической упаковки препаратов, применяемых в онкологии.** Данный сектор является одним из наиболее быстро развивающихся в последние годы (согласно данным опроса, проведенного компанией *Markets and Markets*), оборот в 2011 г. составил EUR 900 млн, в 2018 г. ожидается EUR 1,5 млрд, благодаря контрак-

там, заключенным, в частности, с компаниями из России, стран Востока и Китая. Генеральный директор компании Marchesini Group и председатель Итальянской федерации промышленников (Italian Industrial Federation) региона Эмилия-Романья **Маурицио Марчезини (Maurizio Marchesini)** отметил: «Мы довольны такими результатами, так как они оправдали наши ожидания, касающиеся увеличения оборота в 2014 г., а также потому, что перед нами открываются прекрасные перспективы в будущем. Крупный производитель мог бы быть остановлен страхом в такое кризисное историческое время, как сейчас, однако самый лучший выход из положения – исследовать новые рынки и инвестировать в людей, в их персональный и профессиональный рост. Это задачи, к решению которых мы хотим быть готовыми». ■

Пресс-служба Marchesini Group

Системы дозирования и экструдеры для фармацевтической отрасли от Three-Tec GmbH (Швейцария)



Компания Three-Tec – теперь на рынках Украины и стран СНГ. Швейцарская компания предлагает своим клиентам фармацевтической отрасли системы дозирования по волюметрическому и гравиметрическому

принципу, шнековые дозаторы, как одинарные, так и двойные, мини-экструдеры (шнек 5 – 32 мм) и другие системы дозирования



в соответствии с требованиями заказчика. ■

Больше информации – по запросу или на сайте: [www.three-tec.ch](http://www.three-tec.ch)

COMAS Srl выпустила новую линию для наполнения пробирок RTS10



Итальянская компания Comas Srl представила новую линию для наполнения и укупорки пробирок RTS10. Данная установка позволяет

наполнять минимальные дозы требуемого продукта и производить вакуумную укупорку пробирок для последующего забора крови в лабораториях. Как и другое оборудование производства компании Comas Srl, данная модель выпускается в соответствии

с индивидуальными требованиями клиента в отношении производительности, размеров пробирок, уровня наполнения, маркировки и степени автоматизации процесса. ■

[www.comas.com.ua](http://www.comas.com.ua)

Компания Butler & Partner расширяет линейку предлагаемого промышленного оборудования



Компания Butler & Partner с недавнего времени предлагает своим клиентам

промышленное оборудование из боросиликатного и кварцевого стекла, производимого итальянской компанией Soffieria Sestese Srl. Спектр представленного оборудования охватывает стеклянные реакторы, дистилляционные установки со стеклянными

реакторами, стеклянные емкости и крышки, нучт-фильтры, а также различные вспомогательные части. Это могут быть как отдельные стеклянные части, так и установки «под ключ». ■

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

FUCHS AG (Швейцария) представляет новый смеситель Mixomat C-SE



Швейцарская компания FUCHS AG сообщает о замене классической версии смесителя Mixomat CM

на обновленный вариант Mixomat C-SE, который обладает дополнительными преимуществами для клиента, включая электропривод, панель с сенсорным управлением и ряд новых функций. При этом

предлагается вариант более дешевой версии Mixomat C-SE2LC с меньшим количеством функций, но с тем же высоким качеством исполнения. ■

Посетите наш сайт: [www.fuchsag.com](http://www.fuchsag.com)



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 (499) 340-72-03

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





## VII Украинский фармацевтический форум

В Киеве 10 – 11 декабря 2014 г. Институт Адама Смита провел VII Украинский фармацевтический форум, в котором приняли участие более 150 представителей отечественной и зарубежной фарминдустрии, государственных регуляторных органов, экспертов по правовым вопросам. Два дня участники форума обсуждали насущные проблемы фармацевтического рынка, делились опытом и давали рекомендации

**В** рамках сессии «Государственное регулирование фармацевтического рынка: анализ реформирования и дальнейшие перспективы раз-

вития в новой экономической и политической реальности» Михаил Пасечник, глава Государственной службы Украины по лекарственным средствам (Гослек-

служба), рассказал о работе ведомства. Среди дальнейших направлений деятельности Гослекслужбы важнейшими являются взаимное признание (Украиной и ЕС) результатов проверок производителей, реализация положений Конвенции о противодействии фальсификации медицинской продукции и аналогичным преступлениям MEDICRIME, гармонизация Государственной Фармакопеи Украины с Европейской Фармакопеей, сокращение разрешительных процедур при проведении лицензирования, созда-



Михаил Пасечник



Татьяна Талаева



Сергей Пономаренко



Ольга Баула

ние электронного офиса заявителя с возможностью обмена информацией с регулятором в режиме онлайн, передача функций по лицензированию розничной торговли лекарственными средствами в регионы, усиление роли профессиональных ассоциаций, создание системы саморегулирования в фармсообществе.

**Татьяна Талаева**, заместитель генерального директора ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины», проанализировала вопросы регистрации биосимиляров в Украине.

**Сергей Пономаренко**, начальник управления валютных операций и анализа финансовых рынков Национального банка Украины, рассказал о ситуации, сложившейся на валютном рынке Украины, прогнозах на 2015 г., а также остановился на инструментах хеджирования валютных рисков. Он высказал свое мнение о возможных причинах девальвации гривни в 2014 г., среди которых можно выделить накопленный за предыдущие годы дефицит счета платежного баланса, общемировую тенденцию к укреплению доллара США относительно других валют, «торговую войну» с Россией (отмена квот на беспошлинную поставку труб, признание всех украинских товаров рискованными, назначение дополнительных проверок на таможене и т. п.), аннексию АР Крым и военный конфликт в Донецкой и Луганской областях. Свою роль сыграл и поведенческий фактор: отток депозитов из банковской

системы, увеличение доли вкладов в иностранной валюте за счет конвертации гривневых вкладов, отсутствие притока инвестиций (как внешних, так и внутренних), а также ограничение возможностей украинских компаний-заемщиков рефинансировать свои долги.

Доклад **Ольги Баулы**, председателя научно-экспертного совета МЗ Украины, был посвящен концепции дерегуляции, которая, в частности, предполагает сокращение количества лицензий, разрешений, регламентов, сертификатов, предписаний и снижение частоты проверок, а также ликвидацию некоторых государственных регуляторных органов или их подразделений.



Раджив Гупта

**Владимир Курпита**, глава экспертной группы по реформированию системы здравоохранения Украины, рассказал об основных направлениях стратегии реформирования. Драфт соответствующего документа на данный момент представлен для обсуждения. Реформа включает шесть основных блоков, касающихся сферы оказания медицинских услуг, финансирования системы здравоохранения, изменения подходов к управлению в данной сфере, к подготовке кадров, информатизации, а также проблем и потребностей фармацевтического сектора.

Финансовая сессия «**Проблематика инвестиционной привлекательности и финансирование в современных условиях**» включала презентации как представителей финансового сектора (Европейский банк реконструкции и развития – ЕБРР, управляющая компания HorizonCapital), так и реально работающего бизнеса.

Презентация **Раджива Гупты**, директора компании «Кусум Фарм», была посвящена стратегиям антикризисного управления. Сегодня Украина переживает многопрофильный кризис: финансово-экономический (снижение деловой активности, гипердевальвация национальной валюты), военно-политический (военный конфликт с Россией, отсутствие доверия к власти), социальный (конфликт идей и ментальности в обществе) и психологический (стресс, страх и ощущение незащищенности). Во время кризиса население остро нуждается в ле-



Константин Магалецкий

карственных средствах, и задача операторов фармрынка – продолжать обеспечение их качественными препаратами, не забывая при этом о снижении покупательной способности населения. Поэтому как никогда необходимы новые идеи и подходы, свежие решения как внутри организации, так и в отношении партнеров и клиентов. Однако все решения должны быть взвешенными.

По мнению докладчика, во время кризиса наблюдается общая тенденция: в попытке сэкономить каждый пытается переложить свои риски на клиентов и партнеров, в связи с чем возникает необходимость обеспечения максимально правильной коммуникации с ними.

Государственная поддержка национального фармпроизводителя не менее важна, чем поддержка оборонной промышленности страны и армии, поскольку наличие и доступность качественных медикаментов – это вопрос безопасности страны.

**Константин Магалецкий**, партнер компании HorizonCapital Advisors, остановился на макроэкономических показателях Украины, отметив в числе негативных трендов уменьшение объема розничных продаж лекарственных средств в натуральном выражении в течение 2014 г. Тем не менее, по мнению докладчика, даже во время поликомпонентного кризиса можно найти новые

возможности. Учитывая, что девальвация национальной валюты в большей степени сказалась на импортируемых товарах, отечественные производители получили возможность укрепить свои позиции на рынке лекарственных средств. Уменьшение объема розничных продаж в зоне проведения АТО и на территории АР Крым частично компенсировалось за счет увеличения спроса в районах, прилегающих к ним, а также в столице. Девальвация гривны способствовала повышению экспортного потенциала Украины. Докладчик отметил, что украинский фармрынок по-прежнему имеет потенциал для роста, поскольку объем розничных продаж лекарственных средств в гривневом выражении продолжает увеличиваться.

### Заседание круглого стола «Изделия медицинского назначения: перспективы роста рынка и стратегии развития компаний в этом направлении»

**Павел Харчик**, президент Ассоциации «Операторы рынка медицинских изделий», затронул вопрос ценового регулирования изделий медицинского назначения (ИМН). **Дарья Дорожук**, исполнительный директор Ассоциации «Операторы рынка медицинских изделий», обратила внимание на то, что в этом году трижды изменялся перечень

ИМН, облагаемых НДС по сниженной ставке в размере 7 %. Выборочное обложение НДС привело к увеличению количества ИМН, попадающих под полную ставку налога. Механизм налогообложения проведения переоценки ИМН операторам рынка не ясен. Существует еще много вопросов без вразумительного ответа. Учитывая нестабильность ситуации в отношении налогообложения ИМН, компаниям сложно планировать свою работу. **Александр Цимбалистый**, директор по стратегическому развитию представительства ООО «Джонсон & Джонсон» в Украине, и **Вадим Соляр**, руководитель департамента маркетинга и регистрации представительства Vogt Medical в Украине, рассказали о своем видении проблем, связанных с декларированием цен на ИМН. **Елизавета Волобуева**, глава подкомитета по медицинским изделиям Европейской Бизнес-Ассоциации, осветила проблемы, связанные с техническими регламентами.

Работа второго дня форума началась с нового формата – **бизнес-завтрака и семинара** с ЕБРР на тему «Как преодолеть разрыв между реальностью бизнес-среды фармацевтического сектора и созданием благоприятного инвестиционного климата?» Специальным гостем мероприятия была **Филия**



Заседание круглого стола «Изделия медицинского назначения: перспективы роста рынка и стратегии развития компаний в этом направлении»



*Бизнес-завтрак и семинар с ЕБПР на тему «Как преодолеть разрыв между реальностью бизнес-среды фармацевтического сектора и созданием благоприятного инвестиционного климата?»*

**Жебровская**, Генеральный директор компании «Фармак».

Отдельная сессия второго дня форума была посвящена проекту программы стратегического развития фармотрасли Украины **VISION 2020**.

**Тарас Качка**, исполняющий обязанности президента Американской торговой палаты в Украине, представил разработанные в рамках проекта VISION 2020 рекомендации в отношении совершенствования системы регистрации лекарственных средств, проведения клинических исследований, организации непрерывного обучения специалистов здравоохранения, обеспечения лечебно-профилактических учреждений препаратами, населения – льготными лекарствами, защиты прав интеллектуальной собственности.

VISION 2020 соответствует программе деятельности Кабинета Министров Украины в сфере здравоохранения, предусматривая устранение коррупционных схем при проведении тендерных процедур. В числе рекомендаций проекта для повышения прозрачности государственных закупок названы заключение прямых долгосрочных контрактов с производителями лекарств, принятие закона «О государственно-частном партнерстве» и внесение изменений в Закон Украины «Об осуществлении государственных закупок».

Участники сессии обсудили рекомендации по проекту VISION 2020 по нескольким направлениям: инвестиционная привлекательность фармотрасли, финансирование системы здравоохранения, клинические исследования, защита прав интеллектуальной собственности.

**Ключевой доклад «Новые партнерства и инициативы» Ричарда Бергстрема** (Richard Bergstrom), генерального директора Европейской федерации фармацевтических предприятий и ассоциаций (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations – EFPIA), был посвя-

щен продолжению реализации инновационно-медицинского проекта (Innovative Medicines Initiative – IMI), созданного EFPIA и Европейской комиссией. Бюджет проекта, рассчитанного на 10 лет (2014 – 2024 гг.), составляет USD 3,3 млрд, его задача заключается в поддержке сотрудничества между производителями лекарственных средств, университетами и регуляторными органами с целью ускорить проведение исследований по изучению безопасности и эффективности новых препаратов.

По словам Ричарда Бергстрема, EFPIA выступает за интегрированный подход к развитию биологических наук в Европе. Поэтому в этом году организация обнародовала Манифест (Manifesto for an Integrated Life Sciences Strategy for Europe), в котором содержатся такие основополагающие принципы, как улучшение состояния здоровья населения, поддержка стабильной и предсказуемой системы здравоохранения в целях ускорения обеспечения доступа к лекарственным средствам, построение стремительно развивающегося сектора биологических наук.

Работу форума завершили дискуссии «Сотрудничество как ключ к выживанию – создание эффективной цепочки взаимодействия фармпроизводителей, дистрибьюторов и аптечных сетей» и «Перспективы развития биоаналогов в Украине». ■



Тарас Качка



Ричард Бергстрем



# «БИОФАРМА» – мировое качество лекарственных средств в Украине

**Новое производство в г. Белая Церковь обеспечит украинских пациентов доступными лекарствами**



**Ч**АО «БИОФАРМА» в течение последних 2-х лет осуществляло значительные инвестиции в программу модернизации основных производственных площадей и научно-исследовательской базы. Программа по масштабному инвестиционному проекту рассчитана до 2017 года. Цель преобразования – производство препаратов, качество которых соответствует международным стандартам, а также внедрение европейских принципов ведения бизнеса, обязательная сертификация GMP всех участков производства, и увеличение доли присутствия предприятия на фармацевтическом рынке Украины.

Большую часть задуманного удалось осуществить уже сегодня путем возведения новой высоко-

технологичной производственной площадки и освоения новых для предприятия лекарственных форм, в том числе, в пластиковых флаконах, инъекционных растворов в преднаполненных шприцах, а также усовершенствование систем маркетинга и логистики.

Так, в 2014 году ключевым событием в новейшей истории ЧАО «БИОФАРМА» стал запуск первой очереди современного биофармацевтического научно-производственного комплекса (НПК) «Биофарма» в г. Белая Церковь (Киевская область). Благодаря этому компания значительно увеличит производственную мощность и обеспечит потребителей отечественными препаратами международного уровня качества в таких терапевтических направлениях как

онкология, педиатрия, иммунология, гематология, гинекология, нефрология и др.

«Комплекс построен «с нуля» и работает по европейским стандартам качества. В открытие первой очереди инвестировано около USD 40 млн, и сегодня это одно из самых высокотехнологичных фармацевтических производств в стране. Запуск предприятия позволит сократить долю импортных лекарственных средств (ЛС) на внутреннем рынке и сделать современные препараты более доступными для украинцев», – заявил соинвестор ЧАО «БИОФАРМА» Василий Хмельницкий.

Комплекс общей площадью в 5 га спроектирован при участии специалистов немецкой инженеринговой компании Linde Engineering, построен в соответствии с государственными строительными нормами и с учетом правил Надлежащей производственной практики (GMP).

Сегодня в состав комплекса входят:

- Фармацевтический завод «Биофарма»:



Оборудование для розлива и запайки стеклянных ампул, Marchesini GROUP S.p.A (Италия)

- участок производства стерильных ЛС в стеклянных флаконах;
- участок производства стерильных ЛС в ампулах;
- участок производства стерильных ЛС в шприцах;
- участок производства стерильных ЛС в пластиковых флаконах;
- участок производства мазей и суппозиторий;
- участок упаковки.
- Лабораторный корпус контроля качества ЛС:
  - лаборатория химического контроля;
  - лаборатория биологического контроля;
  - лаборатория молекулярно-биологических методов.
- Центр научных исследований, разработок и технологий:
  - аналитическая лаборатория;
  - технологическая лаборатория.
- Склад сырья.
- Склад хранения готовой продукции.
- Административный корпус.
- Корпус энергосистем.

Общая площадь производственных площадей составляет 15 000 м<sup>2</sup>.

Завод оснащен современным фармацевтическим оборудованием и комплексными линиями таких ведущих мировых производителей, как Marchesini GROUP

S.p.A, Stilmas S.p.A., Criofarma s.a.s (Италия), GEA Group (Германия), BMT Group Ltd (Великобритания) и др.

Центр научных исследований, разработок и технологий ЧАО «БИОФАРМА» работает над созданием и внедрением в практику новых технологий по таким направлениям:

- модернизация технологических процессов при производстве препаратов крови;
- генерирование новых форм рекомбинантных препаратов;
- разработка технологий глубокого культивирования пробиотических микроорганизмов (как споровых, так и неспоровых).

Сегодня на стадии разработки находится целый ряд инновационных продуктов, которые будут доступны по стоимости и не уступающие по эффективности и безопасности зарубежным аналогам. Например, стоимость рекомбинантных ЛС ЧАО «БИОФАРМА» (факторы роста клеток костного мозга, интерфероны, гормоны) в разы доступнее иностранных аналогов.

Одновременно идет строительство второй очереди предприятия – цеха по производству пробиотиков, общей площадью 2500 м<sup>2</sup>, который будет введен в эксплуатацию в апреле 2015 года. Отличительной особенностью

этого производства является использование оборудования швейцарского производства, что позволит наладить выпуск новых форм высококачественных пробиотиков в соответствии с современными требованиями. В ближайших планах – начало строительства в мае текущего года третьей очереди – производства препаратов из плазмы донорской крови человека, открытие которой намечено на 2017 год.

Первая очередь комплекса обеспечила работой около 200 человек, преимущественно молодых кадров из данного региона. Состав ведущих специалистов комплекса был подготовлен в Италии, на производственных площадях поставщика оборудования. Запуск производства на полную мощность позволит трудоустроить еще не менее 150 человек.

Эффективность, качество и безопасность – основные требования, которые ЧАО «БИОФАРМА» предъявляет к ЛС.

На предприятии внедрена система менеджмента качества в соответствии с международным и национальным стандартами ISO серии 9000.

Производственные участки сертифицированы с учетом требований GMP.

Контроль качества препаратов на предприятии обеспечивает современная испытательная лабо-

## Портрет компании

«Фармацевтическая отрасль», февраль № 1 (48) 2015



Машина для вставки штока и этикетирования преднаполненных шприцев, Marchesini GROUP S.p.A (Италия)

ратория, отвечающая европейским стандартам Надлежащей лабораторной практики (GLP). Контроль осуществляется на всех этапах производства: от анализа сырья до готовых ЛС.

Производственные процессы биофармацевтического НПК «Биофарма» полностью гармонизованы с требованиями европейских стандартов относительно экологического безопасного управления предприятием, что подтверждено действующей Политикой качества ЧАО «БИОФАРМА».



### Справка о компании

#### Общие сведения:

Полное наименование компании:  
ЧАСТНОЕ АКЦИОНЕРНОЕ  
ОБЩЕСТВО «БИОФАРМА»

Сокращенное наименование:  
ЧАО «БИОФАРМА»

Юридический адрес:  
03680, Украина, г. Киев,  
ул. Николая Амосова, 9

Почтовый адрес: 03680, Украина,  
г. Киев, ул. Николая Амосова, 12,  
БЦ «Горизонт Парк», 2-е здание  
Тел.: +38 (044) 277-36-10  
Факс: +38 (044) 275-80-24

www.biofarma.ua

Год основания: 1896

Руководство: Глава Правления –  
Маковский Александр  
Анатольевич

Численность работающих: 600

ЧАО «БИОФАРМА» – ведущее современное украинское фармацевтическое предприятие в области разработки и производства инновационных высокотехнологических препаратов, произведенных из плазмы донорской крови человека, рекомбинантных препаратов и препаратов на основе спорообразующих бактерий.

Миссия предприятия – донести биофармацевтические инновационные отечественные разработки до ведущих специалистов здравоохранения и, соответственно, до каждого пациента, открывая новые перспективы лечения тяжелых заболеваний.

ЧАО «БИОФАРМА» занимает лидирующие позиции по объему продаж в аптечном и госпитальном сегментах\*:

№1 Препараты крови – 90,62 %  
доля рынка

№1 Рекомбинантные препараты –  
34,97 % доля рынка

№1 Органопрепараты – 62,60 %  
доля рынка

\*Данные аналитической программы «Морион» за 3 квартала 2014 года.

Продуктовый портфель ЧАО «БИОФАРМА» насчитывает более 130 препаратов в 11 терапевтических группах. Из них: 85 % – рецептурные препараты (Rx), 15 % – безрецептурные препараты (OTC).

Перечень препаратов постоянно расширяется благодаря значительным инвестициям в развитие научного-производственного потенциала.



Машина для инспектирования флаконов, Brevetti S.E.A. (Италия)

Производство и дистрибуция лекарственных препаратов соответствует европейским стандартам GMP и GDP.

ЧАО «БИОФАРМА» работает с крупнейшими украинскими дистрибьюторами фармацевтической продукции и участвует в национальных и региональных тендерах, которые проводят Министерство здравоохранения Украины, областные и городские управления здравоохранения, крупные лечебные учреждения. Помимо внутреннего рынка, ЧАО «БИОФАРМА» экспортирует свою продукцию на фармацевтические рынки Казахстана, Беларуси, Грузии, Армении, Азербайджана, Узбекистана и других стран Центральной Азии. Также началась регистрация лекарственных препаратов компании в Российской Федерации, Индии и Китае.

Инвесторами и акционерами ЧАО «БИОФАРМА» являются Константин Ефименко, Василий Хмельницкий, фонд Horizon Capital и банк FMO. Стороны не раскрывают финансовых деталей сотрудничества.

Константин Ефименко является Главой Наблюдательного совета ЧАО «БИОФАРМА», Главой Благоотво-

рительного фонда Константина Ефименко, деятельность которого направлена на системную поддержку исторического и культурного наследия г. Белая Церковь и его жителей. Константин Ефименко также является мажоритарным акционером ООО «Белоцерковский завод «Трибо» – одного из лидеров на территории СНГ по производству фрикционных изделий к автомобильному, ж/д транспорту, с/х и спецтехники, буровым и шахтным установкам.

Василий Хмельницкий является мажоритарным акционером девелоперской компании UDP (www.udr.ua), управляющей крупными инфраструктурными проектами в области недвижимости. Василий Хмельницкий также инвестирует средства в масштабные программы развития ЧАО «БИОФАРМА», аэропорта «Киев», инновационного парка BIONIC Hill.

Horizon Capital (www.horizoncapital.com.ua) управляет частными фондами прямого инвестирования и осуществляет инвестиции в компании средних размеров с высоким потенциалом роста и прибыльности в Украине, Беларуси и Молдове. В настоящее

время Horizon Capital управляет тремя фондами – Emerging Europe Growth Fund II (EEGFII), Emerging Europe Growth Fund (EEGF) и Western NIS Enterprise Fund (WNISEF), совокупный капитал которых составляет более USD 600 млн.

FMO (www.fmo.nl) – голландский банк развития, который ведет активную деятельность в Украине. Имея инвестиционный портфель в размере USD 6,2 млрд, FMO является самым крупным европейским банком развития для частного сектора. ■

Материал подготовлен  
ЧАО «БИОФАРМА»

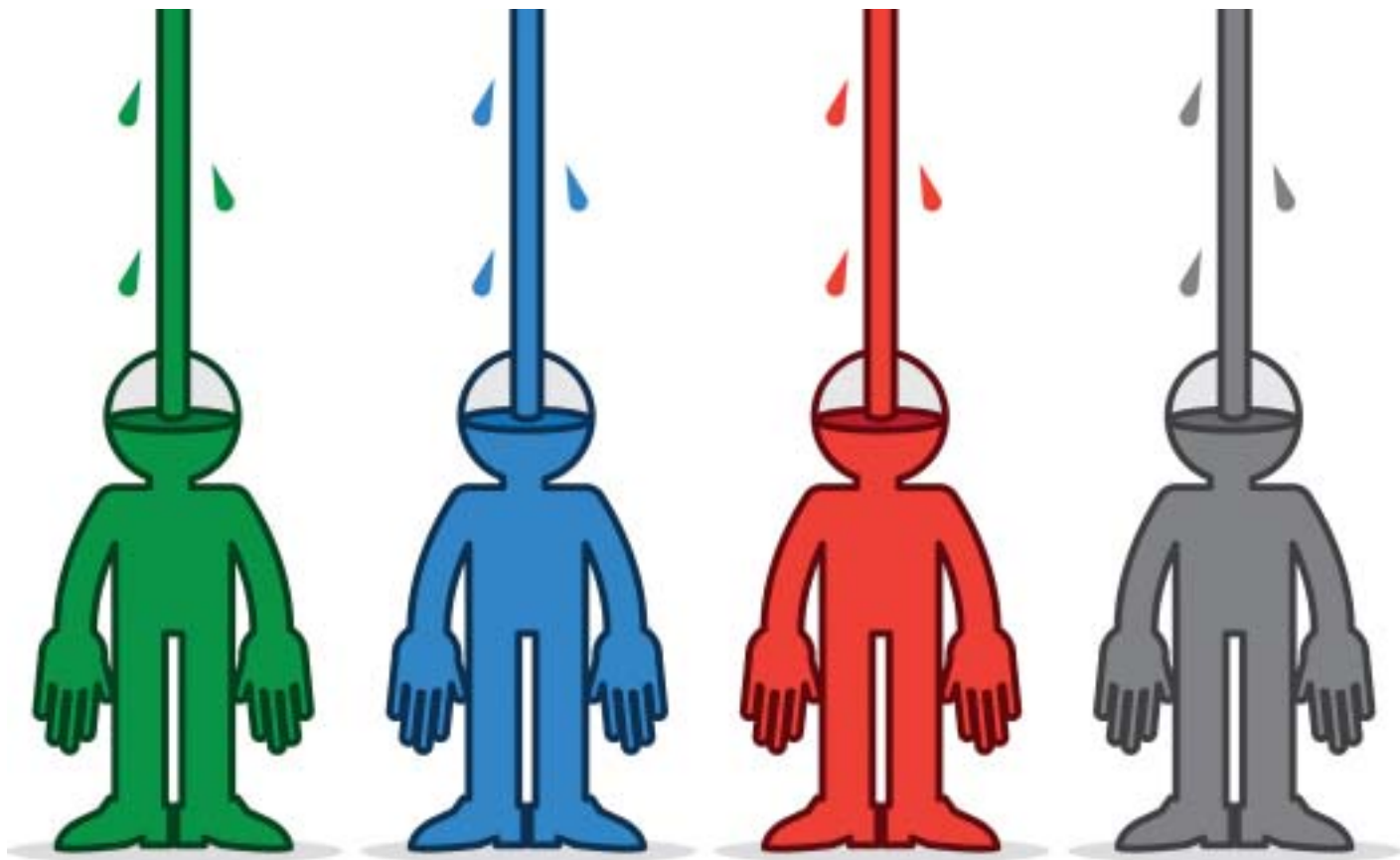


**Контактная информация:**

За дополнительной информацией о деятельности ЧАО «БИОФАРМА» обращайтесь, пожалуйста, к менеджеру по внешним коммуникациям Кристине Кривошеиной:  
Тел.: +38 (044) 277-36-01  
kvk@biofarma.ua



## Современное производство стерильных лекарственных средств: GMP-аспекты



**Допустим, что предприятие планирует производство высокоактивного биологического стерильного лекарственного средства в ампулах, флаконах и шприцах. Находится предприятие в Украине. Готовую продукцию поставляет на рынки Украины, России и Беларуси. В будущем также предполагается выход на рынки некоторых стран ЕС. Каким образом разработать технологию получения стерильного препарата в такой ситуации? Чем следует руководствоваться предприятию, чтобы проектируемое производство соответствовало требованиям GMP каждой из стран? Попробуем разобраться в этом проблемном вопросе<sup>1</sup>**

**Петр Шотурма,**  
инженер-технолог фармацевтической промышленности, эксперт по вопросам GMP в компании FAVEA

**Евгений Аргунов,**  
главный инженер ТМ Rhinoceros aqua

**О**дной из важнейших задач фармацевтического производителя является обеспе-

чение выпуска качественных лекарственных средств (ЛС), а когда речь идет о парентеральном введении, то критичным показателем качества будет стерильность.

Определяющим фактором выбора нормативной базы для проектирования и строительства нового производства являются нормы и правила страны, в которой находится производственное предприятие, наравне с нормами

и правилами стран, куда поставляются лекарственные препараты. Все страны для экспорта ЛС из нашего условного предприятия принимают за основу правила Надлежащей производственной практики (НПП), действующие в странах ЕС [1] и, соответственно, гармонизированные в Украине, России и Беларуси варианты этих правил. Необходимо применить требования специализированных разделов Правил, в частности Приложений № 1 «Производство стерильных лекарственных средств» и № 2 «Производство биологических лекарственных средств».

Спецификация качества препарата и технология получения стерильного продукта должны быть составлены с учетом требований Европейской Фармакопеи (EP) [2].

<sup>1</sup> Для удобства использованные термины и определения приведены после основного текста данной статьи

Методы изготовления стерильных продуктов описаны в разделе 5.1.1 ЕР. При этом необходимо проверить, есть ли ограничения в технологии получения стерильного продукта. Затем следует обратиться к Фармакопеям других стран и проверить существующие ограничения (табл. 1).

Таким образом, государство устанавливает предметом выбора № 1 методы стерилизации продукта в конечной упаковке, что предписывается Фармакопеей Европейского Союза.

Наш условный препарат НРАРІ, кроме всего прочего, относится к биологическому соединению, нестабильному при воздействии высокой температуры. В случае невозможности стерилизации препарата в конечной упаковке ЕР и правила НПП позволяют уйти от стерилизации в конечной упаковке, но при этом следует выбрать асептическое производство и рассмотреть термическое воздействие некоторой степени (например, нефармакопейные методы стерилизации, нагревание водой, тиндализация или пастеризация). Эти вопросы необходимо решить на этапе фармацевтической разработки препарата с изучением стабильности готового продукта на протяжении срока годности.

В асептике основными факторами, влияющими на достижение стерильности конечного продукта, являются: персонал, компоненты ЛС, оборудование, методики производства и контроля, а также факторы окружающей среды.

Теоретически, чтобы исключить риски влияния нестерильности на потребителя, необходимо установить надлежащий уровень контроля над всеми факторами, которые могут оказать негативное влияние на достижение стерильности ЛС. Легче это сделать для препаратов, которые подвергаются стерилизации в конечной упаковке. Будучи сложными химическими и биологическими соединениями, многие из них нестабильны при высокой температуре, многие не выдерживают длительного контакта с растворителем (именно жидкость попадает преимущественно в кровяное русло во время укола иглой). Эти факторы обуславливают развитие асептической технологии

**Таблица 1. Выписка из требований Фармакопей**

Способ достижения стерильности	ЕР [2], ГФ Украины [7]
<b>Конечная стерилизация</b>	Во всех случаях, когда это возможно, стерилизацию продукта необходимо проводить в контейнере (конечная стерилизация)
<b>Асептическое производство и стерилизующая фильтрация</b>	В тех случаях, когда невозможно осуществить конечную стерилизацию, используют фильтрацию через фильтры, способные задерживать бактерии
<b>Асептическое производство из стерильных компонентов</b>	В тех случаях, когда невозможно осуществить конечную стерилизацию,... используют производство в асептических условиях

**Таблица 2. Выписка из требований НПП ЕС и Фармакопей**

Показатель качества продукта / процесса	ЕР [2] ГФ Украины [7]	НПП ЕС [1]
<b>Стерильность</b>	Тест каждой серии. Препарат должен быть стерильным	Тест стерильности должен пройти валидацию. Образцы для контроля стерильности должны быть репрезентативными
<b>Бактериальные эндотоксины</b>	Тест каждой серии	Уровень бактериальных эндотоксинов необходимо мониторировать там, где это необходимо
<b>Пирогенность</b>	Нет требований	Не применимо
<b>Бионагрузка перед стерилизацией (фильтрацией)</b>	Адекватные меры предосторожности для минимизации бионагрузки; использование компонентов с низким уровнем загрязнения	Бионагрузка каждой серии (раствор перед стерилизующей фильтрацией)

производства, как правило, с фильтрацией жидких компонентов. Невозможность фильтрации приведет к тому, что понадобится применение асептического процесса из стерильных исходных компонентов.

Риск нестерильности сопряжен с неопределенностью. Человеческая неопределенность связана с невозможностью точного предсказания поведения людей в процессе выполнения возложенной на них работы в асептической зоне. Это обусловлено тем, что люди отличаются друг от друга уровнем образования, опытом, творческими способностями, интересами. При этом индивидуальные реакции людей меняются изо дня в день в зависимости от самочувствия, настроения, контактов с другими людьми и т.д.

Техническая неопределенность связана с надежностью оборудования, уровнем автоматизации, объемом производства, темпами обновления и т.п., и всегда значительно меньше человеческой неопре-

деленности. Тем более, что научный прогресс не стоит на месте и появляются все новые методы достижения и сохранения стерильности с высоким уровнем автоматизации и включением элементов роботизации. В этом случае GMP необходимо применять совместно с GAMP.

Снова обратимся к требованиям ЕР и правилам НПП ЕС и проверим, какие ограничения существуют (табл. 2).

Таким образом, микробиологические показатели должны быть приняты на основе действующей Европейской Фармакопей [2]. Для мониторинга бионагрузки раствора необходимо учесть правила НПП ЕС (Приложение № 1). Следует отметить, что показатель «пирогенность» по российской ГФ [6] в ЕР преимущественно заменен на «бактериальные эндотоксины».

### **Чистые зоны для асептического производства**

Следующим блоком идут вопросы о том, каким образом должны быть спроектированы, построены,

**Таблица 3. Выписка из требований Приложения 1 НПП ЕС**

Описание требования	Применимо к производству	
	Асептика	Конечная стерилизация
Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые персонала и (или) поступление оборудования, исходного сырья и упаковочных материалов должен осуществляться через воздушные шлюзы. В чистых помещениях (зонах) должен поддерживаться требуемый уровень чистоты, в них необходимо подавать воздух, который прошел через фильтры соответствующей эффективности	Да	Да
Трубопроводы для воды очищенной, воды для инъекций и, при необходимости, другой воды следует подвергать санитарной обработке в соответствии с письменными инструкциями, в которых указаны пределы микробной контаминации и предпринимаемые меры в случае их превышения	Да	Да
Зона класса А – локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, в частности, зоны наполнения, укупорки, зоны, где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях	Да	Да
Наполнение продуктами, подлежащими конечной стерилизации, должно проводиться в помещениях, по крайней мере, класса С	Нет	Да
При повышенном риске контаминации продукта вследствие воздействия факторов производственной среды, в частности, если операции наполнения проходят медленно, или упаковки имеют широкое горло, либо их необходимо держать открытыми в течение нескольких секунд и более до герметизации, наполнение должно проводиться в зоне класса А с окружающей средой, по крайней мере, класса С	Нет	Да
Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед конечной стерилизацией необходимо осуществлять в производственной среде, как правило, класса С	Нет	Да
Приготовление и наполнение стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий необходимо осуществлять в зоне класса А, находящейся в производственной среде класса В, если продукция содержится в открытых емкостях и в дальнейшем не подвергается стерилизующей фильтрации	Да	Нет
Асептическое приготовление и наполнение в классе А. Обработку и наполнение продукции, приготовленной в асептических условиях, необходимо проводить в рабочей зоне класса А с окружающей средой класса В	Да	Нет
Приготовление растворов, которые в ходе технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, должно проводиться в помещении класса С	Да	Нет
Если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовка материалов и производство продукции должны осуществляться в рабочей зоне класса А с производственной средой класса В	Да	Нет
Подготовка компонентов первичной упаковки и других материалов и производство большинства видов продукции должны проводиться в производственной среде, по крайней мере, класса D, чтобы обеспечить достаточно низкий риск контаминации частицами и микроорганизмами, подходящий для фильтрации и стерилизации. Если микробная контаминация представляет высокий или особенно высокий риск для продукции (в частности, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов либо ее стерилизации предшествует длительный период времени, либо технологический процесс осуществляется преимущественно в открытых емкостях), приготовление следует проводить в производственной среде класса С	Нет	Да
Передачу (транспортировку) не окончательно укупоренных первичных упаковок с продукцией, например, лиофилизованной, до завершения процесса укупорки необходимо осуществлять или в зоне класса А, находящейся в производственной среде класса В, или в герметичных передаточных контейнерах в производственной среде класса В	Да	Нет

введены в эксплуатацию, а также поддерживаться асептическая зона и асептические коммуникации для жидких сред. Технологические операции делятся на две категории: первая, при которой продукцию подвергают конечной стерилизации (в первичной упаковке), и вторая, когда операции на нескольких или всех стадиях выполняют в асептических условиях. Эти вопросы регулируются правилами надлежащего производства ЛС. Приведем некоторые выдержки из правил НПП ЕС (табл. 3) [1].

**Система приготовления растворов асептического производства**

Важным вопросом является предотвращение роста микроорганизмов в жидкой среде, которые могут стать причиной увеличения числа бактериальных эндотоксинов в готовом растворе.

Водные системы наиболее восприимчивы к микробиологической контаминации, особенно в том случае, если оборудование находится в статичном режиме в периоды отсутствия движения жидкости в при-

стеночном пространстве. Определение механизмов управления микробиологической чистотой жидкой среды и периодичности стерилизации (или санитизации, если допустимо) систем приготовления, хранения и распределения является чрезвычайно важным [3 – 5, 9].

Для обеспечения микробиологической чистоты в системе приготовления, хранения и распределения жидкой среды важно учитывать целый ряд факторов:

- поддержание постоянного потока воды через оборудование;

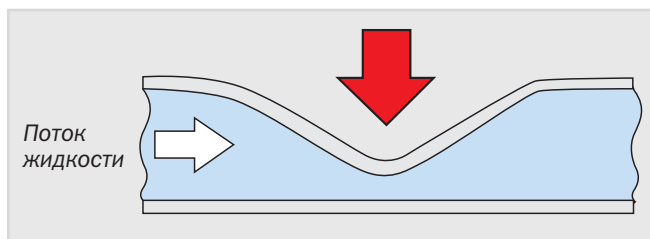


Рис. 1. Передавливание шланга

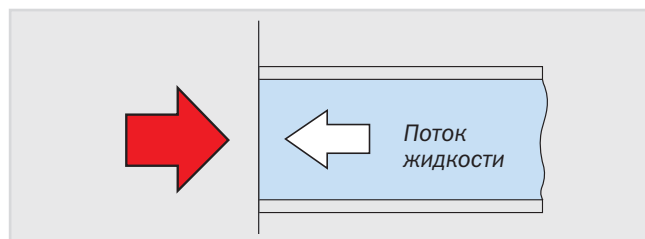


Рис. 2. Препятствие потоку жидкости

- управление температурой в системе путем применения теплообменника;
- выбор на этапе проектирования компонентов системы, которые могут быть термически санитизированы; и / или применение метода химической санитизации.

Перечисленные далее методы управления биологической контаминацией могут быть использованы как отдельно, так и в комбинации, что встречается гораздо чаще [10]:

- поддержание непрерывной циркуляции в системе распределения жидких сред снижает предрасположенность системы к формированию биопленок (при хранении эмульсий, суспензий в течение времени наполнения циркуляцию применяют также для предотвращения расслоения среды);
- проект системы должен обеспечить максимально короткую протяженность трубопроводов;
- для систем, в которых поддерживается температура раствора, холодная или равная температуре окружающей среды, трубопроводы должны быть термоизолированы от расположенных рядом горячих труб;
- «мертвые» зоны в трубопроводах должны быть минимизированы, необходимо использовать мембранные клапаны гигиенического образца (см. также раздел «Запорная арматура для асептического производства»);
- манометры должны быть отделены от жидкой среды мембранами;
- трубопроводы должны быть проложены так, чтобы обеспечивать слив жидкости из них. Это же относится к гигиениче-

скому исполнению днищ емкостей и донных вентиляей;

- рост микроорганизмов может быть ингибирован путем: поддержания системы в нагретом (охлажденном) состоянии; санитизации системы на периодической основе с использованием горячей воды; стерилизации SIP либо санитизации системы перед приготовлением или наполнением с использованием перегретой воды либо чистого пара. При использовании химического метода санитизации важно доказать, что агент был полностью удален из системы до начала применения системы;
- хранение системы под давлением, созданным атмосферой инертного газа (как правило, азота).

Полировка внутренних поверхностей помогает избежать шероховатостей и каверн внутри. Каверны зачастую являются тем местом, где может начинаться коррозия. При использовании нержавеющей стали может быть использована техника механической и электрополировки, что повышает сопротивляемость нержавеющей стали к коррозии поверхностей. Средняя арифметическая шероховатость ( $R_a$ ) внутренних поверхностей должна быть снижена путем применения указанных технологий, конечное значение обычно составляет менее 0,8 мкм [10].

### Запорная арматура для асептического производства

Прежде всего следует отметить, что в асептических процессах (как и в других фармацевтических производствах) мы не можем использовать клапаны, которые физически не изолируют механизм клапана и транспортируемую жидкость. Таким образом, шаровые, «бат-

терфляи», пробковые, угловые, игольчатые и другие клапаны независимо от их конструктивных особенностей не могут быть применены для регулирования потоков в асептических процессах. Клапаны, пригодные для применения, можно разделить по принципу действия на две большие группы. Для иллюстрации принципа действия и различий между клапанами представим себе обычный гибкий шланг. Для того чтобы перекрыть в нем движение жидкости, мы можем либо передавить его (рис. 1), либо на срезе шланга установить препятствие потоку жидкости (рис. 2).

Эти два схематических рисунка иллюстрируют различие в принципе управления потоком жидкости между мембранными (диафрагменными) и радиальными клапанами. Оба типа клапанов изолируют механизм привода от транспортируемой среды и пригодны для применения в фармацевтических производствах.

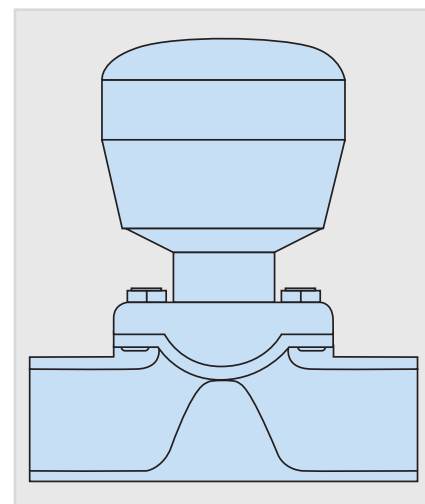


Рис. 3. Современный мембранный клапан

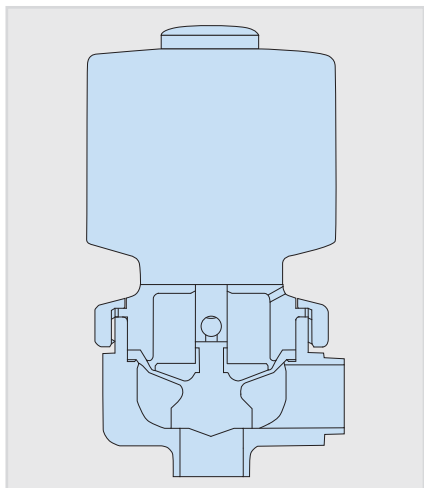


Рис. 4. Радиальный клапан 3-го поколения

Общий принцип устройства клапанов представлен на рис. 3 и 4. Для того чтобы продолжить сравнение этих двух типов клапанов, нам необходимо ввести понятие «асимптотически сужающееся уплотнение» (AS – от англ. asymptotic seal) (рис. 5).

Это такое уплотнение, которое образует с внутренней поверхностью клапана сужающуюся полость. Размеры этой полости достаточно малы в сравнении с внутренним диаметром трубопровода, что приводит к тому, что в AS скорость потока жидкости снижается по мере уменьшения размера и на определенном участке сужения равна нулю. Это означает, что во время транспортирования жидкости че-

рез трубопровод в месте AS возникнет так называемая застойная зона. Во время мойки трубопровода участки с AS не могут быть эффективно очищены с помощью СІР-мойки (на таких участках скорость моющей жидкости равна нулю). Для достижения результата необходимо разобрать трубопровод и вымыть клапаны вручную, что само по себе не гарантирует постоянного надлежащего качества очистки. При стерилизации паром участки AS, в силу низкой скорости движения среды в них, становятся местами конденсации пара. Это приводит к локальному снижению температуры стерилизации, что может привести к нестерильности производственных трубопроводов. Таким

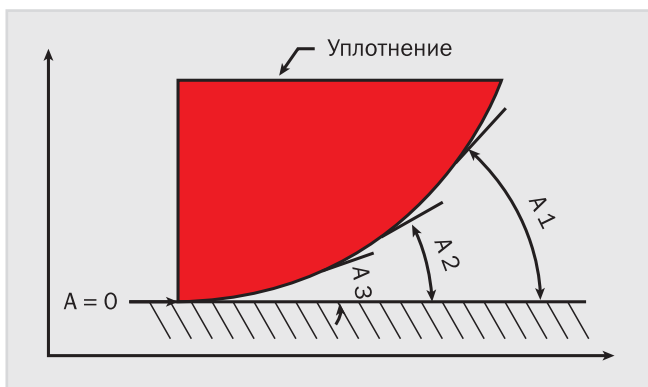


Рис. 5. Асимптотическое уплотнение

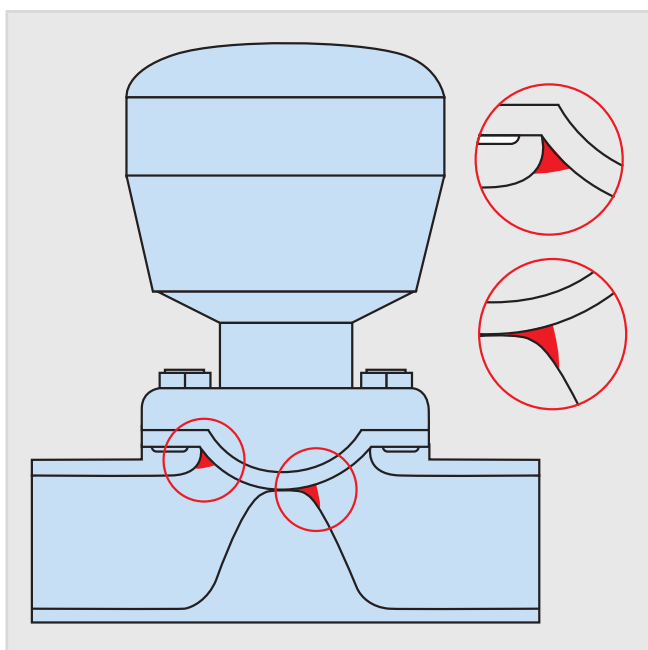


Рис. 6. Места AS в мембранных клапанах

Термины и определения	
Сокращение	Определение
AS / асу	Asymptotic seal / Асимптотически сужающееся уплотнение
bar / бар	Единица измерения давления
BFS	Blow-Fill-Seal / Выдув – Наполнение – Запайка
DN	Номинальный диаметр
EPDM / ЭПДМ	Материал для изготовления мембраны
cRABS	Closed Restricted Barrier Systems / Закрытые системы ограниченного доступа
GMP	Good Manufacture Practice / Правила надлежащего производства лекарственных препаратов
GAMP	Good Automated Manufacture Practice
HPAPI	High Potent Active Pharmaceutical Ingredient / Высокоактивное действующее вещество
Мк / мкм	Micron / микрометр
RABS	Restricted Barrier Systems / Закрытые системы ограниченного доступа
PDA	Parenteral Drug Association
SIP	Sterilization in Place / Стерилизация в линии

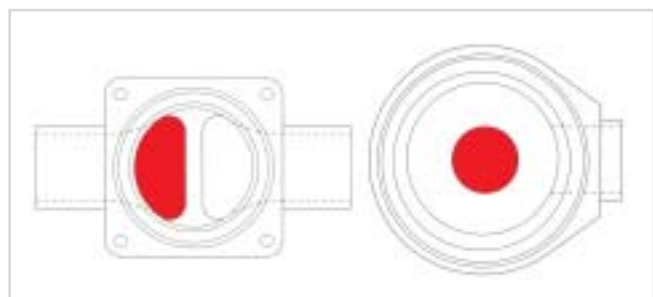


Рис. 7. Сравнение площадей закрытых клапанов для трубопровода одного и того же диаметра

# Учебный центр компании FAVEA приглашает посетить семинар «Фармацевтическое производство в свете изменяющихся требований GMP ЕС»

Только один курс обучения в Киеве, состоящий из блока четырех тематических семинаров, в целях освещения актуальных нововведений в правила GMP ЕС и предоставления рекомендаций по их внедрению

С 24 по 27 марта 2015 г.  
четыре тематических семинара в одном блоке:

- 24 марта 2015 г. «Обзор изменений в правилах GMP ЕС и тенденций регулирования фармацевтического производства»
- 25 марта 2015 г. «Система качества и персонал фармацевтического предприятия в свете изменяющихся требований GMP ЕС»
- 26 марта 2015 г. «Контроль качества в свете изменяющихся требований GMP ЕС»
- 27 марта 2015 г. «Совмещение и выделение производства – предотвращение риска перекрестного загрязнения лекарств»

Принять участие можно как в 4-дневном блоке семинаров, так и в любом семинаре на выбор из данного блока!



7 – 9 июля 2015 г.

Украина, г. Киев

## Международная конференция «Производство стерильных лекарственных средств»



с участием Parenteral Drug Association при поддержке Государственной службы Украины по лекарственным средствам



### Тематика:

- Стерильные препараты, современное стерильное и асептическое производство
- Достижение требований на основе GMP ЕС
- GMP-сертификация стерильного производства (импортеры / локальные производители)

Приглашаем производителей и импортеров стерильной продукции принять участие в конференции.

Генеральный партнер:



Партнеры:



Медиа-партнеры:



### ПРИЕМ ЗАЯВОК ДЛЯ УЧАСТИЯ:

Украина, Беларусь, Грузия

Юлия Васильева  
[Vasilyeva@favea.org](mailto:Vasilyeva@favea.org)  
Тел. в Украине: +38 (067) 219-04-54

Россия, Казахстан, Молдова, Армения и др.

Алиса Мельникова  
[Melnikova@favea.org](mailto:Melnikova@favea.org)  
Тел. в России: +7 (499) 550-68-30  
Тел. в Чехии: +420 222-265-407

[www.faveacenter.ru](http://www.faveacenter.ru)



Вода - основа всего живого

 **STILMAS**  
PURE WATER SYSTEMS

Проекты водоподготовки “под ключ”



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

образом, AS в производственных трубопроводах служит источником микробной и перекрестной контаминации, причиной увеличения затрат времени на подготовку производственных трубопроводов и дополнительных финансовых затрат на обслуживание производств.

AS в трубопроводах появляются в уплотнениях круглого сечения фитингов, приборов и т.д., а также AS есть в клапанах (рис. 6).

Ситуация с AS усложняется в случае применения эластичных мембран (EPDM и силиконовых), так как в процессе работы клапана мембрана деформируется, что приводит к затягиванию перекачиваемой среды под мембрану.

Следующим важным различием между современными мембранными клапанами и радиальными клапанами 3-го поколения является рабочее давление. Давно стало стандартом, что мембранные клапаны надежно работают при давлении до 10 бар (независимо от материала мембраны), причем, чем больше площадь мембраны, тем на меньшее давление рассчитаны клапаны. В случае использования радиальных клапанов рабочее давление в зависимости от диаметра диафрагмы составляет от 99 бар для клапана DN ½" до 16 бар для клапана DN 4". Сравним площади диафрагм обоих типов клапанов в закрытом положении (рис. 7). Невооруженным глазом видно, что при использовании мембранного клапана площадь, на которую оказывается давление, как минимум в два раза больше, чем аналогичный показатель для радиального клапана. Более того, запирающее усилие механизма радиального клапана диаметрально противоположно направлению давления. Для мембранного клапана давление перпендикулярно диафрагме, но под углом к запирающему усилию, что не позволяет мембранным клапанам работать при давлении выше 10 бар.

### **Стерилизующая фильтрация**

Фильтрация жидкого продукта, как правило, применяется для управления биоконтаминацией и достижения стерильности гото-

### **Литература**

1. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, регулирующие лекарственные препараты в Европейском Союзе. – Том 4. – Правила ЕС по Надлежащей производственной практике лекарственных препаратов для человека и применения в ветеринарии).
2. European Pharmacopeia, 8th edition, 2014.
3. EMEA: Note for Guidance on Quality of Water for Pharmaceutical Use, Document CPMP / QWP/158 / 01; Revision EMEA / CVMP / 115/01; London, 2002.
4. «Руководство по качеству воды для применения в фармации. Методические рекомендации», Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ, 2009.
5. СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013 «Лекарственные средства. Качество воды, применяемое в фармации», МЗ Украины, 2013.
6. Государственная Фармакопея РФ, издание XII, Москва, 2007.
7. Государственная Фармакопея Украины, изд. 1, с дополнениями, 2001.
8. US Pharmacopeia, 37-е издание.
9. WHO Good Manufacturing Practices, Annex 2: Water for Pharmaceutical Use. WHO Technical Report Series, No. 970, 2012.
10. Baseline Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 4, «Water and steam systems», ISPE, 2010.

вого ЛС перед розливом в контейнер в асептических условиях. Правилами GMP допускается проведение стерилизующей фильтрации, но сама по себе эта операция не является достаточным условием стерилизации, если возможно проведение стерилизации продукции в конечной упаковке.

Если продукция не может быть простерилизована в конечной упаковке, то жидкость можно подвергнуть фильтрованию через стерилизующий фильтр с номинальным размером пор 0,22 мкм (или менее) либо через фильтр с аналогичной способностью задерживать микроорганизмы в предварительно простерилизованные контейнеры (упаковки). Такие фильтры в состоянии удалить большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы или микоплазмы. Учитывая, что во время проведения стерилизующей фильтрации в сравнении с другими процессами стерилизации существует потенциальный дополнительный риск, непосредственно перед розливом осуществляют повторную фильтрацию через дополни-

тельный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию осуществляют, как правило, на машине наполнения жидкости в контейнеры.

### **Машины наполнения**

Конструкция машины наполнения зависит от потребительской упаковки. Традиционной упаковкой в Украине считают ампулы и флаконы. Стекло может отрицательно влиять на ряд продуктов. Для их защиты ведущие поставщики стеклянной тары прибегают к нанесению защитных пленок на внутреннюю часть флакона. Для традиционной упаковки обычно применяется шприцевой метод наполнения. В последнее время также наблюдается тенденция к замене стекла на пластик. При работе с пластиковой упаковкой предметом выбора часто становится технология Blow-Fill-Seal, которая хорошо себя зарекомендовала, в частности, для парентеральных растворов асептического наполнения.

Отдельным направлением является совершенствование упаковки и упрощение ее применения

в клинической практике (преднаполненные шприцы, комбинированные упаковки порошок-жидкость и пр.). Все это влияет на рынок оборудования для асептического наполнения контейнеров. Разработка высокоактивных препаратов (HPAPI) способствует появлению новых способов защиты операторов при наполнении опасных для человека веществ. Такие способы защиты человека, как RABS, изоляторы и роботизированные системы внутри RABS / cRABS, получают все большее распространение.

Важными опциями машины асептического наполнения являются системы CIP / SIP, без которых очень сложно обеспечить транспортирование стерильных деталей машины и сборку в асептических условиях. Без таких функций влияние человеческого фактора на стерильность продукта очень значимое и, соответственно, возрастает риск в отношении качества продукта.

Для высокоактивных субстанций, кроме производства в асептических условиях, необходимо также обеспечить защиту персонала от воздействия частиц субстанции, вдыхаемой с воздухом и контактирующей с кожными покровами.

**Первостепенной задачей предприятия является определение способа производства стерильного препарата, особенно технологии достижения стерильности и гарантирование при этом степени надежности стерилизации. Предметом нашего выбора должно стать техническое решение, направленное на защиту продукта от основного источника микробного загрязнения – человека, а также защита человека от воздействия высокоактивного сырья. Поставщики предлагают различные варианты усовершенствованного дизайна и автоматизации асептических операций, соответствующих нашим задачам, вплоть до роботизированных машин. Производителю остается выбрать наиболее оптимальную технологию, правильно ее внедрить и эксплуатировать для достижения гарантии качества. □**

## Современные тенденции

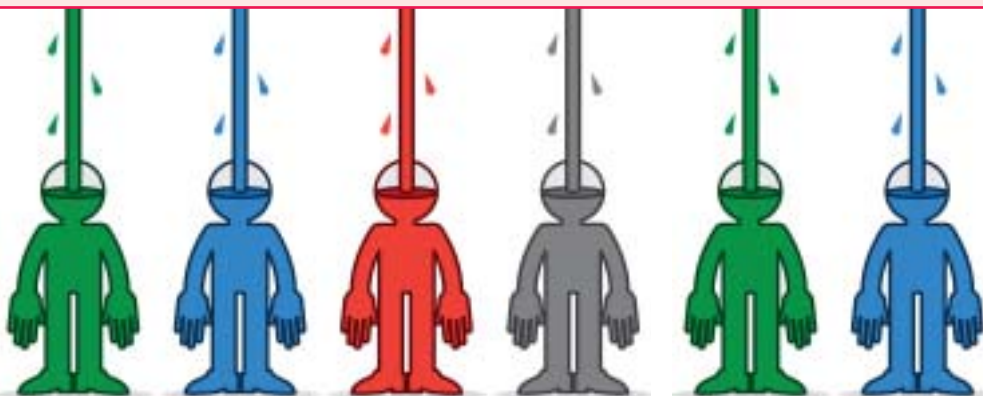


*Георг Росселинг,  
Ассоциация производителей  
парентеральных препаратов  
(PDA Europe),  
старший вице-президент*

С докладами выступили представители известных компаний-поставщиков оборудования для фармацевтического производства, которые рассказали о последних разработках для удовлетворения усложняющихся запросов фармацевтических компаний. Ниже приведен обзор некоторых докладов.

В докладе «Роботизированные технологии в асептическом производстве» **Серджио Маури** (компания Fedegari) представил новинку компании в области работы с HPAPI – «GMP-робот». Новый робот сконструирован для возможности работы в RABS, обеспечивает изгиб в семи точках и покрыт нержавеющей полированной сталью марки 316L, благодаря чему нивелируется влияние человека на асептический процесс и опасного вещества – на человека.

**Андреа Симонетти** (компания Bonfiglioli) рассказал о линейке оборудования для тестирования целостности контейнеров и выявления механических включений в целях обеспечения качества и безопасности парентеральных препаратов. На вопрос автора статьи о будущем применении красителя (напри-



мер, раствора синьки) для обнаружения негерметичных контейнеров докладчик ответил, что данную технологию не рассматривают как перспективную и постепенно перестают использовать в связи с недостатками данного метода в сравнении с таким методом, например, как снижение вакуума.

Вопросы усовершенствования первичной стеклянной упаковки осветил **Андреа Замбон**, менеджер по продукции EZ Fill компании OMPI. Использование предварительно подготовленных стерильных флаконов, шприцев и картриджей в стандартной упаковке позволяет уменьшить капитальные инвестиции фармацевтической компании на приобретение моечных машин, стерилизационных туннелей и создание чистых комнат для их установки. В концепте компании OMPI все предварительные операции мойки, стерилизации и депирогенизации контейнеров осуществляются на отдельном предприятии. Работая с такой тарой, производители решают также задачу диверсификации первичной упаковки с использованием одной и той же машины наполнения.

В своем докладе «Мониторинг процессов лиофилизации» **Роман Лоретц** (компания Ellab) представил новинку компании в области высокоточных измерений для валидации – беспроводные датчики температуры и вакуума, а также рассказал о программном обеспечении, которое позволяет не только выполнять валидационные измерения, но и интегрировать их в SCADA-систему предприятия для мониторинга каждой партии про-

#### ДЛЯ СПРАВКИ

Ассоциация **PDA** была основана в 1946 г. и на сегодняшний день признана ведущей и самой авторитетной организацией в области парентеральной науки и техники. PDA обладает большим опытом и огромными знаниями о технологиях и регламентах производства парентеральных препаратов. Членами некоммерческой организации PDA являются более 10 000 специалистов, среди которых представители таких компаний, как Bayer, Amgen, Roche, Sanofi, Novartis, J & J, Merck & Co, Merck, Pfizer, Bracco, Bosch, IMA, Groninger, Bausch & Stroebel, Optima, Ompi, Fedegari, Terumo, Weiler, Rommelag, Schott, Gerresheimer и др.

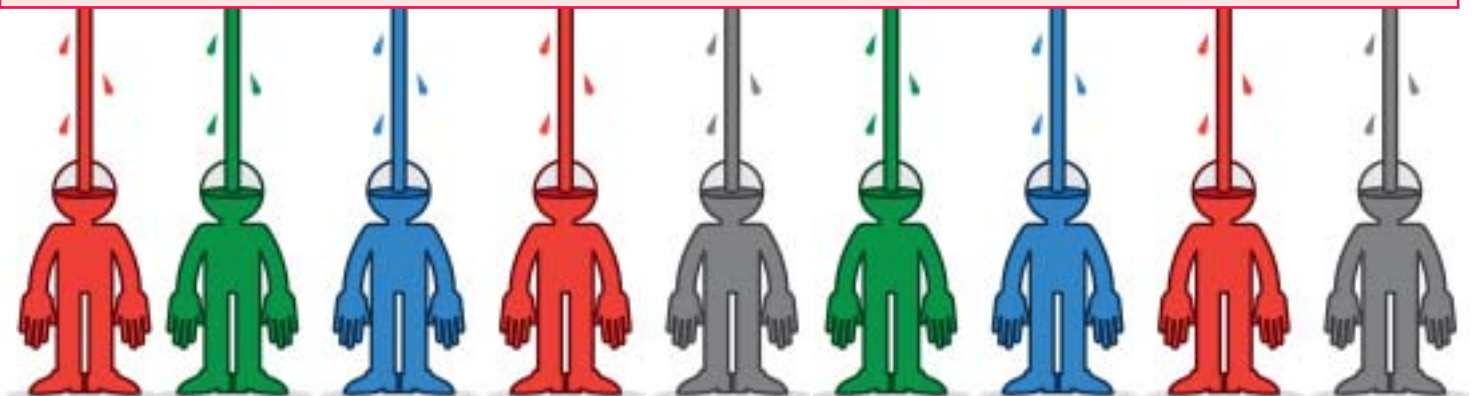
7 – 9 июля 2015 г. в Киеве планируется участие профессионалов PDA в международной конференции «Производство стерильных препаратов». На конференцию приглашаются производители и импортеры стерильных лекарственных средств. Организатором конференции выступает инжиниринговая компания FAVEA.

Данное мероприятие является актуальным как для производителей стерильных лекарственных средств, так и для импортеров, поскольку позволит обменяться новыми идеями и опытом в использовании современных подходов к организации производственного процесса. Также будут освещены требования, предъявляемые к стерильному производству и, в частности, к продукции.

Также будут освещены вопросы проведения GMP-сертификации импортеров стерильных лекарственных средств и рассказано о влиянии изменений в законодательстве, регулирующем фармацевтический сектор Украины. Кроме представителей международной организации PDA, докладчиками выступают ведущие специалисты фармацевтической отрасли как Украины, так и Европейского Союза, а также представители Гослекслужбы Украины.

дукции. Особенности процесса лиофилизации являются низкие температуры, высокий вакуум и длительность процесса, что представляет сложности для измерительного оборудования. Но-

винки в области мониторинга компании Ellab были рассмотрены на практическом примере реализации на производственной площадке крупного фармпредприятия. ■



# Качество нового уровня на этапе разработки Обработка стеклянных контейнеров

## Бесконтактная транспортировка без давления – необходимость, тенденция или всего лишь уловка?

### Описание этапов процесса

На протяжении многих лет стекло является самым часто используемым и неизменным материалом для упаковки жидких лекарственных средств, таких как капли, сиропы и препараты для парентерального введения. Несмотря на то, что использование стеклянных контейнеров имеет много недостатков, одним из которых является хрупкость материала, имеется также много неоспоримых преимуществ. Одно из них заключается в том, что стекло абсолютно герметичное, не имеет вкуса, в значительной степени инертное и изготовлено из натурального сырья или сырья, идентичного натуральному. В любом случае, стекло является наиболее оптимальным материалом в отношении безопасности и стерильности продукта. Уполномоченные органы во всем мире на протяжении многих лет обращают особое внимание на этот факт, говоря об «отсутствии дефектов на рынке». Однако наблюдается регулярный воз-

врат фармацевтических препаратов в связи с наличием дефектов на данном упаковочном материале, таких как микротрещины, частицы стекла или даже бой стекла, что создает потенциальную угрозу безопасности пациента. Замена стекла другим, более механически прочным материалом подходит не для всех фармацевтических препаратов с особыми характеристиками продукта. В связи с этим на рынке доступно много альтернативных решений, но ни одно из них не имеет такого практичного применения, как стекло. Следовательно, наиболее целесообразное решение данной проблемы – изменение или даже модификация обработки стекла (контейнеров) как на производственных линиях, так и на линиях розлива. Непременной составляющей является систематический анализ рисков на всех этапах производства – от формования стекла до окончательной упаковки, чтобы определить, где может возникнуть риск боя стекла.

### Изготовлено из песка

Человечество использует стекло уже в течение более 9000 лет. Сведения о том, когда стекло было впервые изготовлено, отсутствуют, но результаты ранних археологических исследований указывают на то, что это было приблизительно в 7000 г. до н.э. Изготовление стеклянных ювелирных украшений и небольших сосудов стало популярным приблизительно в 3000 г. до н.э. на территории Египта. С тех пор в производстве стекла многое изменилось: сырье изготавливают из кварцевого песка, по химическому составу это кремния диоксид, в котором содержатся добавки, используемые, например, для окрашивания стекла или для достижения наивысшей устойчивости к химическому воздействию. Автоматический процесс формовки стекла, во время которого обычно используется температура в диапазоне от 1200 до 1300 °С, напоминает ручной процесс выдувания стекла. Начиная от расплавленного стекла, трубки формируют с помощью непрерывно и плавно вращающегося стержня. Исходные трубки разделяют на сегменты посредством нанесения насечки с последующим многократным нагревом и охлаждением для достижения натяжений на стеклянном корпусе («температурный удар»). Вопреки расхожему мнению, стекло не является твердым материалом, оно представляет собой недоохлажденную жидкость, и все последующие этапы процесса обусловлены его вязкостью. Нагрев и свободный процесс придания формы приводит к формированию, например, дна бутылки, фланца или кромки шприца либо флакона. На данном этапе производства необходимо уменьшить степень натяжения. Хотя после этого осуществляют отжиг, оставшееся натяже-

### Этапы производства

- Подача
- Очистка
- Силиконизация
- Сборка
- Стерилизация
- Промежуточная упаковка

Опциональный этап обработки объектов готовых к розливу/ в кассетах на заводе

Этапы обработки объектов в кассетах на фармацевтическом предприятии

- Распаковка и внешняя деконтаминация
- Подача на линии
- Розлив
- Управление и укупорка
- Эtiquетирование
- Упаковка

Рис. 1. Этапы производства для фармацевтических контейнеров (обработка нерасфасованных объектов + дополнительные этапы для объектов в кассетах)

# 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



[www.ima.it](http://www.ima.it)



Ингредиенты



Готовые  
лекарственные формы



Биофармацевтика



Контрактные  
работы



Технологии



Упаковка

# Новые горизонты для развития вашего бизнеса



mix with the world of pharma

27-29 апреля 2015, ВДНХ (ВДЦ), 75 павильон, зал А, Москва



За подробной информацией  
обращайтесь:  
Тел: +7 (812) 303-88-67  
Email: pakhruev@restec.ru

[www.ipheb.ru](http://www.ipheb.ru)

Совместно с IPhEB&CPhI Russia



Контрактные  
работы



Технологии  
и оборудование



Упаковка, доставка,  
медицинские изделия

Информационные партнеры





Рис. 2. Обработка флаконов без давления – процесс розлива

ние и микротрещины, а также включения или воздушные линии от самого процесса формования уменьшают прочность и снижают качество стеклянного изделия. Для отбраковки дефектных продуктов необходимо наличие надежных систем контроля качества на месте.

**Малыми ударами  
валят большие дубы  
(пословица)**

По завершении процесса формования контейнеры обрабатывают, чтобы, например, удалить производственные остатки, стерилизовать контейнеры или добавить сборочные единицы, такие как экраны игл и т.п. После выполнения данного этапа производят окончательный розлив, укупорку и упаковку. Стеклянные контейнеры проходят различные этапы процесса. Обычно они поворачиваются и передаются с ленточного конвейера на карусели и шнековые транспортеры. Их нагревают и во время стерилизации снова охлаждают. На всех этих этапах

происходит множество контактов стекла со стеклом. Повторяющиеся контакты стекла со стеклом и шероховатости на производственной линии могут в итоге привести к возникновению таких внешних дефектов, как царапины, трещины, сквозные трещины и даже разбитие стекла. Обработку стеклянных контейнеров всегда начинают с этапа обработки нерасфасованных объектов, даже если контейнеры далее доставляются в кассетах. Этапы процесса типичной производственной линии представлены на рис. 1. Существуют незначительные различия между этапами обработки нерасфасованного материала и материала в кассетах. Выявление процедур обработки, создающих давление, и их уменьшение или даже исключение, где это возможно, является одной из мер обеспечения соответствия требованиям, предъявляемым уполномоченными органами. В итоге это способствует созданию новых подходов к обработке контейнеров на производственной линии.

**«Я бы сказал, что его самым большим грехом является то, что он считает себя безгрешным»  
(Томас Карлейль)**

Как было указано выше, 'отсутствие дефектов' в производстве является недостижимым требованием не только в фармацевтической индустрии. Учитывая данный факт, очень важно проводить тщательный анализ рисков для выявления источников ошибок. Некоторые ошибки не могут быть гарантированно устранены либо вследствие существующих законов физики, либо в связи с отсутствием альтернативных процедур обработки. Контроль объектов должен осуществляться в соответствии с оцениваемым риском. Поскольку стекло является материалом, который с трудом поддается контролю, выявление контаминации со сколами на стекле или порошка, образующегося в результате боя стекла, является достаточно сложной задачей (пожалуйста, не путайте расслоение, химическое воздействие растворами с высоким рН, с механиче-



Рис. 3. Обработка шприцев без давления

ским воздействием под действием движущей силы). Кроме того, некоторые дефекты покрывают монтажным материалом, таким как обжимные колпачки, что не способствует уменьшению степени выраженности дефектов. Существует всего несколько систем автоматического выявления дефектов, и практически все они основаны на использовании камер. Несмотря на то, что такие системы работают очень быстро, они все же обладают рядом се-

рьезных недостатков. Осознавая данный факт, особенно в фармацевтической индустрии, «контроль определенных точек, осуществляемый человеком» достаточно широко применяется и является прочно укрепившимся методом.

Учитывая недавние случаи возврата продуктов, необходимо проведение дальнейших усовершенствований в данном вопросе:

- в Q1/2014 в Германии и США на флаконах были обнаружены

трещины (после этого еще 4 из данных флаконов проходили внутреннюю проверку);

- в Q4/2013 на флаконах, произведенных в США, были выявлены трещины непосредственно под обжимным колпачком. Это представляло риск микробиологической контаминации самого продукта, что очень трудно обнаружить.

Необходимо максимально избегать подобных возвратов с целью защиты здоровья пациентов и обеспечения их безопасности, а также для сохранения репутации фармацевтической компании. В свою очередь это является обоснованным с экономической точки зрения.

### **«Не ищите проблему, ищите решение» (Генри Форд)**

Помимо тщательного контроля качества и программ мониторинга, необходимо устранить источник напряжения и, как следствие, повреждения стекла. Поскольку это вопрос, касающийся производственной линии, а не фармацевтического продукта, машиностроительные компании разработали различные системы и концепции для решения данной проблемы. Стратегия groninger & co. gmbh направлена на то, чтобы избежать любого давления на стекло на каждом этапе процесса путем исключения каких-либо контактов стекла со стеклом. В определенных зонах, где манипуляций нельзя избежать, применяют, например, вакуумную транспортировку. Каждое соответствующее движение между стеклом и оборудованием должно быть сокращено до абсолютного минимума. На всех этапах розлива и укупорки объекты следует обрабатывать непосредственно в транспортировочных сегментах (форматных частях), где они надежно закреплены. Их помещают в данные сегменты сразу после очистки (где это необходимо) и вынимают только при необходимости, во-первых, для IPC (контроль в процессе производства) после розлива и, во вторых, для касетирования в конце линии. Другим основным преимуществом этой концепции для объектов в кассетах явля-

ется так называемая U-образная версия оборудования: многоконтейнерные линии для шприцев, картриджей и флаконов в сочетании со 100% IPC больше не являются вымыслом. Модульная конструкция позволяет осуществлять очень быструю переналадку между различными типами контейнеров в кассетах, а модуль розлива зависит только от выбранной системы розлива. Только блок укупорки должен быть адаптирован к типу обрабатываемого контейнера. Встроенные в линию точки отбора проб позволяют производить их дополнительный отбор во время обработки без остановки машины. В качестве дополнительной характеристики для поддержки обнаружения неисправностей машина оснащена позиционным анализом ошибок. Очень похожа концепция сборки линий для нерасфасованных объектов, таких как шприцы и картриджи, при которой силиконизацию, а также последующие этапы сборки выполняют только при условии, что объекты надежно закреплены в сегментах. Даже во время очистки объекты должны быть разделены полимерными захватами. Дополнительные блоки оптического мониторинга и контроля качества встроены в линию без уменьшения скорости машины и снижения ее производительности.

### Резюме

Для сотрудников современной машиностроительной компании очень важно обладать гораздо более обширными знаниями, чем знанием самой машины. Сегодняшние сложные процессы, а также взаимодействия между контейнерами, процессами и оборудованием требуют от производителя оборудования знать все нюансы процессов. Следует учитывать, что высокая безопасность и прекрасное качество нашей продукции достигаются не только за счет использования самого оборудования, но и благодаря его удачному проектированию. Многолетний

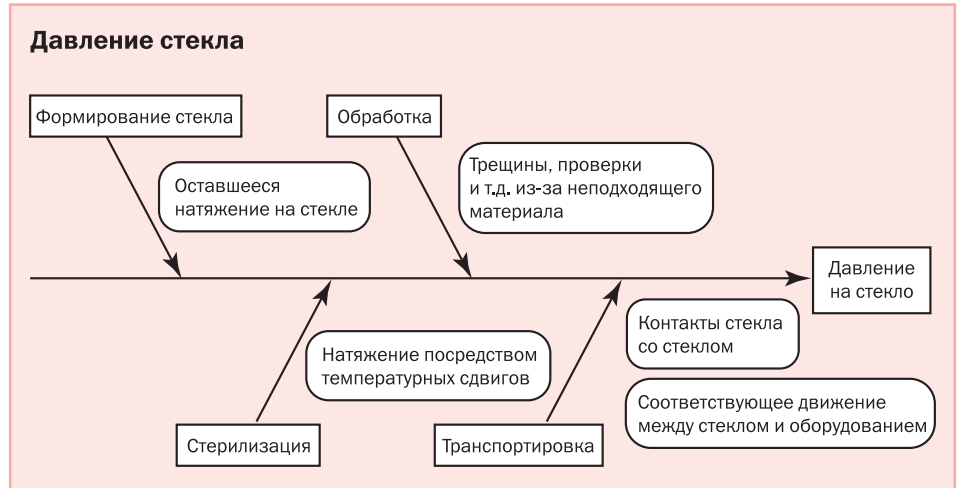


Рис. 4. Важные этапы процесса, влияющие на повреждение стекла

опыт работы, достигнутый в области производства оборудования в последние десятилетия, позволяет компании groninger & co. gmbh оценить все «за» и «против» различных стратегий. При тщательном рассмотрении существующих стратегий, применяемых для минимизации риска повреждения стекла, что может повлиять на безопасность пациента, сделаны два важных вывода.

1. Проверка повреждений, трещин и поломок важны, но никогда не обеспечат необходимый уровень качества.
2. Гораздо более эффективно избегать любого повреждения настолько, насколько возможно влиять на важные этапы процесса.

Следование общим правилам обусловит соответствие формальным требованиям, предъявляемым регулируемыми органами, но никогда не снизит риск какого-либо повторения. QbD («Качество на этапе разработки») означает проектирование всех процессов таким образом, что проверка требуется только для подтверждения качества, но не для его обеспечения. Проверка является дополнительной мерой по отношению к качеству и не должна быть необходимостью для его обеспечения.

Таким образом, проектирование обработки без давления или даже бесконтактной обработки является важным этапом для обеспечения лучшего качества и более высокой безопасности продукта для пациента.

Лучшее впереди: уже нет пределов выполнения или типов контейнеров. Могут быть интегрированы совершенно новые процессы и валидации. Переналадка проста и может быть выполнена уже сегодня. ■



### Контактная информация:

**groninger & co. gmbh**

Hofäckerstrasse 9  
74564 Crailsheim  
Germany  
www.groninger.de

**Manfred Krohe**

Tel.: +49 7951 495 3241,  
m.krohe@groninger.de

**ООО «Фармамикст»**

Россия, 119415, г. Москва,  
ул. Удальцова, 19, стр. 1,  
Тел.: +7 (495) 978-69-19  
(многоканальный),  
info@pharmamixt.ru



## Перспективы производства стерильных препаратов изменились

Специалисты в сфере производства лекарственных средств, изготавливаемых в асептических условиях, отмечают растущий спрос на вакцины и противораковые препараты, а также интенсивно обсуждают соответствующие изменения в законодательных актах, которые все более ужесточаются в вопросе гарантирования абсолютно стерильных условий во время производства и упаковки таких продуктов. Как следствие, это повлекло за собой повышение в последние годы спроса на изолированные линии для наполнения

также в результате **интуитивных знаний человека**, который разрабатывает и интегрирует такие нормы и технологии, чтобы создать продукт, полностью удовлетворяющий запросы заказчика.

Такого компромисса достичь нелегко, но нам вполне удалось это сделать на предприятии **Corima**. Благодаря решению **полностью обновить ассортимент машин для наполнения и упаковки в асептических**

**А**нализируя результаты **Aseptic Live Show**, которое посетили заказчики и специалисты отрасли на предприятии Corima (подразделение группы компаний, специализирующихся на изготовлении автоматических и асептических упаковочных машин для фармацевтической отрасли), **мы убедились, что ситуация в этом сложном мире меняется коренным образом.** Это обуславливает противостояние между старыми и новыми принципами в машиностроении, а с учетом роботизации и новых законодательных и нормативных актов старые технологии, используемые на сегодняшний день, необходимо пересмотреть или даже навсегда отказаться от их применения.

В конце концов, как это часто бывает, перемены происхо-

дят не только благодаря появлению новых нормативных актов и новейших технологий, но



условиях мы создали впечатляющие технологические и нестандартные решения, которые соответствуют требованиям действующего законодательства, принятого в различных странах во всем мире. Наше оборудование имеет и другие преимущества, такие как простота в очистке и техническом обслуживании машин наряду с более коротким временем мойки, дезинфекции и сушки.

Результат внедрения этой стратегии обусловил возрастающий спрос на отдельно стоящие машины и комплексные линии для наполнения и упаковки в асептических условиях. В связи с этим компания решила организовать Aseptic Live Show на предприятии **Corima** в Монтериджони, которое планируется расширить, чтобы еще более существенно увеличить производственные мощности. Несколько машин, предназначенных для упаковки флаконов, контейнеров небольшого размера и шприцев, разработанных и изготовленных для итальянских фармацевтических компаний и известных транснациональных корпораций этой отрасли, были наглядно продемонстрированы во время мероприятия.

Одной из «жемчужин» шоу, которое стало очень точным



отображением нашего образа мышления, была **изолированная технологическая линия для производства препаратов, используемых в онкологии, которая предназначена как для жидких, так и лиофилизированных спиртовых продуктов и разработана для компании Chemifarma**. С помощью этой линии можно обрабатывать от 6 до 24 тыс. единиц в 1 ч. Линия состоит из роторного загрузочного стола для флаконов, куда загружаются контейнеры небольшого размера, роторной моечной машины

**WR 16**, которая моет внутреннюю поверхность контейнеров, туннеля депирогенизации **DEPYR 901** производства компании **NERI**, машины для наполнения флаконов в асептических условиях **STERY LC**, лиофилизационной сушилки **LYOMEGA 100ST** производства компании **Telstar**, машины для укупоривания алюминиевыми колпачками **CAPSY** и роторной моечной машины для дезинфекции наружной поверхности контейнеров **WRE**.

### Как работает изолированная технологическая линия для производства препаратов, применяемых в онкологии?

#### Стадия 1

Процесс стерилизации начинается внутри роторной моечной машины **WR16**, которая дезинфицирует **до 400 единиц продукции в 1 мин** и гарантирует уменьшение количества загрязняющих веществ на три порядка (в 1000 раз). В результате перед началом следующего этапа – депирогенизации продукта – контейнер идеально чистый как внутри, так и снаружи.

#### Стадия 2

После мытья контейнеры загружают в туннель **DEPYR 901**. Благодаря уменьшению количества загрязняющих веществ на три порядка это исключает



Роторная моечная машина WR 16



Туннель депирогенизации DEPYR 901



Машина для наполнения флаконов в асептических условиях STERY LC

попадание каких-либо инородных частиц, например бактериальных токсинов, которые могут стать причиной повышения температуры тела. Этот туннель оборудован системами динамической балансировки и стерилизации сухим жаром в охлаждающей зоне и имеет разветвленную циркуляцию. Он работает с противодавлением величиной 75 Па, как того требуют соответствующие стандарты FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

и EMEA (Европейское агентство по лекарственным средствам). Давление в каждой зоне можно регулировать отдельно для создания идеального градиента в ходе процесса.

### Стадия 3

После загрузки контейнеров в накопительный стол с внешним приводом, отделенным от туннеля клапаном / переключателем, они перемещаются в линейную машину для наполнения непрерывного действия **STERY LC**, которая работает с исполь-

зованием принудительной транспортировки каждого контейнера отдельно.

Во время стадии наполнения флаконы оптимально расположены относительно ламинарного потока воздуха, центрированы и не соприкасаются с направляющими или любыми другими механическими деталями, таким образом сохраняя свое стерильное состояние. Флаконы наполняют при помощи перистальтических или объемных насосов непрерывного действия (оба типа насосов можно использовать в одной машине) посредством балансира, приводимого в движение другим асинхронным двигателем. Различные фазы движения балансира могут быть запрограммированы: это означает, что верхние и нижние наклонные направляющие и скорости можно задавать с учетом вида продукта, флакона и других факторов, которые могут влиять на процесс наполнения, что будет обеспечивать максимальную адаптированность линии к потребностям заказчика.

### Стадии 4 и 5

По окончании стадий наполнения и укупоривания контейнеры загружают в лиофилизационную сушилку **TELSTAR LYOMEGA 100ST**. Этот блок имеет автоматическую систему загрузки push-in / push-out. Из лиофилизационной сушилки, которая работает при минимальной температуре  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  с возможностью загрузки предварительно охлажденных пластин при  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ , контейнеры попадают в машину для укупорки алюминиевыми колпачками **CAPSY LC**. Для повышения уровня защиты продукта зона подачи алюминиевых колпачков расположена дальше по ходу линии, чем укупорочная головка, то есть в зоне, в которой предполагается запаивать флаконы.

Новое устройство предварительной подачи алюминиевых колпачков позволяет производить наполнение загрузочной воронки непосредственно из стерильных пакетов со стороны

оператора без необходимости каких-либо промежуточных стадий. Более того, во время процесса укупоривания колпачками осуществляется контроль сжимающего усилия, воздействующего на алюминиевые колпачки (при помощи статического регулятора), а также положения сжатия и скорости обкатки алюминиевого колпачка на диске (при помощи асинхронного двигателя), чтобы обеспечить высочайшую воспроизводимость результатов процесса.

Аппараты Stery и Capsy гарантируют **абсолютный и безопасный доступ ко всем критическим зонам** с использованием перчаток, простоту в работе с запасными частями и обслуживании; кроме того, в них заранее предусмотрена возможность интегрирования закрытой системы RABS (барьеры ограниченного доступа) или изолятора. Благодаря своему **модульному дизайну**, который обеспечивает **оптимальное расположение относительно вертикального ламинарного потока воздуха и, как следствие, сокращает время мойки, сушки и дезинфекции на 50 % в сравнении с аналогичным показателем при использовании традиционных машин**, в этих машинах достигается высочайшая степень эффективности ламинарного потока для защиты области, в которой продукт подвергается его воздействию, и безупречной изоляции данной области с контролируемым загрязнением от той, в которой расположены механические компоненты. Получаемый раствор полностью соответствует требованиям положений регуляторных органов в отношении лекарственных средств для инъекционного применения.

#### Стадия 6

В ходе заключительной стадии контейнер помещают в роторную моющую машину **WRE**, где происходит дезинфекция, а затем сушка наружной поверхности контейнеров. Защищая контейнеры от воздействия



Машина для укупоривания алюминиевыми колпачками CAPSY



Роторная моющая машина для дезинфекции наружной поверхности контейнеров WRE

окружающей среды, аппарат дезинфицирует их наружные поверхности и гарантирует уменьшение количества загрязняющих веществ как минимум в 1000 раз. Абсолютно стерильный контейнер затем отправляется в машину для укладки в лотки, где завершается процесс упаковки. □





## STERIFILL SMART устанавливает новые стандарты для процесса наполнения в асептических условиях

**Непрерывное улучшение – это один из наиболее важных аспектов процесса наполнения в асептических условиях, все чаще выдвигаемый в качестве требования фармацевтическими компаниями. Необходимость в нем возникла вследствие увеличения на рынке количества узкоспециализированных и дорогостоящих лекарственных препаратов, которые зачастую производят сериями небольшого размера и в различных форматах; для таких препаратов фармацевтической промышленностью установлены очень высокие производственные требования и стандарты качества**

**С** точки зрения производственных нужд, вышеуказанное требует применения более сложного оборудования, производительность которого является лишь одной из основных характеристик, но не самой главной. При этом важными характеристиками являются быстрая смена формата, компактные общие размеры и улучшенный контроль над процессом.

**STERIFILL SMART – новая концепция оборудования, которая соответствует этим требованиям**

Разработанная с учетом многолетнего опыта компании **IMA S.p.A. (подразделение IMA LIFE)** в области асептического наполнения, установка SMART характеризуется наличием технологических решений, благодаря которым она

и получила свое название. SMART – это машина для наполнения и укупоривания пробками и колпачками с периодическим движением флаконов, в которой можно обрабатывать флаконы от SVP (препараты для парентерального введения малого объема) до LVP (препараты для парентерального введения большого объема) объемом до 500 мл.

Машина может быть оборудована 100 % системой IPC (система межоперационного контроля); каждый отдельный флакон взвешивают до и после наполнения, чтобы система могла рассчитать и проконтролировать чистую массу продукта, которым наполняют контейнер.

Для абсолютной гарантии качества процесса все движе-

ния машины контролируют сервоприводы. Дозирование продукта может осуществляться при помощи различных систем наполнения, таких как волюметрическая или перистальтическая.

Аппарат разработан для возможности индивидуального подбора параметров наполнения, что гарантирует максимальную точность и скорость в соответствии с особенностями продукта, который необходимо разлить.

Операция укупоривания осуществляется при помощи устройства pick & place, движения которого также контролируются сервоприводами и автоматически корректируются при помощи панели управления (HMI – интерфейс «человек / машина»), в соответствии с составом продукта и выбранным форматом препарата. Транспортировка флаконов производится при помощи двойной комбинированной системы: нижняя часть движется горизонтально для перемещения контейнеров, а верхняя часть служит центрирующим устройством для флаконов на каждой станции машины. Это означает, что транспортная система с принудительным действием имеет две особенности: полный контроль позиционирования каждого отдельного флакона и очень высокую точность движения машины.

Аппарат STERIFILL SMART оборудован контроллером SoftPLC для контроля HMI, изготовленного на базе ПК с сенсорным экраном производства B & R с программным обеспечением XIMA, разрешенным к использованию в соответствии с частью 11 раздела 21 свода федеральных правил. Для каждого отдельно взятого флакона отслеживают серию данных, таких как, например, дата и время производства, масса, в том числе величины, рассчитанные при помощи датчиков массы и введенных данных, определяют причины отбраковки и т. д. Все

эти данные затем собирают и хранят в конечных протоколах серий наряду с другой информацией о производственном процессе. Кроме того, есть возможность загрузки этих данных при помощи ПК или серверов для сбора информации.

Другие особенности системы контроля, а также гибкость применения аппарата SMART стали возможными благодаря инновационной концепции машины и ее конструкции: установка встроенной или отдельно стоящей станции укупоривания колпачками; установка почти любого типа систем наполнения, среди которых – новейшие, запатентованные компанией IMA волюметрические насосы, гарантирующие высочайшую точность и чрезвычайно качественную ручную или автоматическую очистку; установка автоматических систем CIP/SIP (мойка / стерилизация на месте), возможность установки дозатора для порошкообразных веществ вместо дозатора для жидких продуктов; полная интеграция с системами RABS (барьерная система ограничения доступа) открытого и закрытого типа, а также изоляторами.

На практике смена формата машины для флаконов различного объема – это операция, требующая большого количества времени, что может значительно влиять на производительность оборудования. В связи с этим фармацевтические компании требуют от производителей машин постоянно находить новые решения, направленные на уменьшение времени простоя.

Гибкость, характеризующая данную модель машины для наполнения, наглядно представлена в целом ряде разнообразных конфигураций.

Наполнение и укупоривание флаконов диаметром от 14,75 до 88 мм может представлять сложность в случае, если система транспортировки флаконов и перемещение движущихся блоков разработаны и скон-

струированы недостаточно тщательно: аппарат имеет различные величины шага для того, чтобы работать с флаконами различного диаметра на одном транспортном устройстве, а также двойные шаги, позволяющие достигать производительности до 120 шт./ мин.

Изящный и компактный дизайн, возможность монтажа вплотную к стене, а также правое и левое исполнение дают возможность использовать аппарат STERIFILL SMART в любых планировочных условиях, даже при наличии проблемы ограниченного пространства, как в случае применения отдельно стоящего аппарата, так и при интеграции в комплексные производственные линии.

На международном рынке представлены различные предложения для соответствия упаковочных линий для фармацевтических препаратов в применении к новым ужесточающимся требованиям в отношении отслеживания продуктов в цепи поставок.

Не существует единого решения, которое будет удовлетворять всем требованиям законодательства и заказчиков. Оптимальный подход – выяснить, поставки каких линий в настоящее время необходимы на рынке, и в результате определить минимальные требования, которым должен соответствовать продукт. ■

**Более подробная информация представлена на нашем сайте: [www.ima-pharma.com](http://www.ima-pharma.com)**



#### **Контактная информация:**

**«ИМА ЭСТ Киев»**  
Тел.: +38 (063) 442-56-48  
[bubalo@imakiev.com.ua](mailto:bubalo@imakiev.com.ua)  
[office@imakiev.com.ua](mailto:office@imakiev.com.ua)  
[www.ima.it](http://www.ima.it)  
[www.ima-pharma.com](http://www.ima-pharma.com)



# Современная упаковка жидких лекарственных средств

**Все, о чем еще несколько десятилетий назад только говорилось как о технологии будущего, сегодня стало частью нашей повседневной жизни, например, IT-технологии. В медицине – это понимание, анализ и предупреждение многих генетических заболеваний. В материаловедении – использование новых материалов и программируемых свойств, в космическом машиностроении – абсолютно невероятные открытия и достижения**



**Юлия Саенко,**  
продукт-менеджер,  
Dividella AG

**Б**иотехнологии так же стремительно развиваются, как и многие другие отрасли промышленности. Современную европейскую медицину трудно представить без биопрепаратов. Человек научился, используя такую науку, как бионика, изучать естественные природные процессы, воспроизводить их и более рационально использовать сырьевые ресурсы.

Если говорить об успехах в биофармакологии, то здесь эволюция также налицо. Вакцины, препараты крови, аллергены, соматические клетки, ткани и рекомбинантные белки все чаще используют для лечения многих заболеваний. Сегодня 45 % новых препаратов, которые разрабатываются в мировых фармацевтических гигантах и

впоследствии будут заявлены на получение разрешений в FDA, являются биопрепаратами. В течение следующих лет мировой рынок биопрепаратов пополнится новинками, которых ожидают десятки тысяч пациентов во всем мире. На сегодняшний день, даже по скромным оценкам, заявлено о 200 новых биопрепаратах.

Производство биопрепаратов является очень сложным процессом вследствие нестабильности активных ингредиентов, поэтому их достаточно трудно производить в твердой лекарственной форме. Известно, что 90 % этих продуктов выпускают в жид-

кой форме и упаковывают, соответственно, в преднаполненные шприцы, ампулы и флаконы. Себестоимость биомедицинских продуктов достаточно высока, поэтому необходимо соблюдать особый режим технологического производства, упаковки, хранения и их транспортировки к конечному потребителю. Следует отметить, что весь процесс – от производства до получения препарата пациентом – должен протекать с соблюдением температурного режима (условие холодной цепи). Многие производители данных продуктов ориентированы на мировой рынок, поэтому для обеспечения гибкости в производстве и в дальнейшем упаковочном процессе крайне важно применение «умной упаковки», гарантирующая пациенту сохранность продукта и соблюдение температурного режима, при этом одновременно она должна быть эргономичной, компактной и экологичной. В свою очередь, при производстве биопрепаратов важно соблюдать непрерывность процесса, должен быть расширенный производственный спектр – от единичных партий до серийного производства с минимальными затратами на упаковочные материалы, систему контроля и регистрации, современную печатную технику, а также гарантированные минимальные потери в ре-





зультате простоя оборудования во время ремонта и смены форматов.

Производство в целом должно соответствовать стандартам GMP. Это же соответствие касается и упаковочного оборудования. Требования к упаковочному оборудованию и, в частности, к упаковке непрерывно возрастают. Упаковка должна гарантировать безопасность продукта во время всей логистической цепи, а также содержать всю необходимую информацию для корректного применения препарата пациентом. Каждая упаковка является важным звеном между производителем и пациентом – это неперенная составляющая конечного продукта.

Возьмем, к примеру, преднаполненный шприц с продуктом особого значения, который в свою очередь должен находиться в полной сохранности в течение всего срока хранения, будучи готовым к аккуратному использованию в случае необходимости.

Правильный выбор упаковки и особое внимание к ее дизайну создают преимущества продукту в дополнение к выполнению его основных функций. Шприц, как конечный продукт, «не жизнеспособен» без основной упаковки.

Упаковка должна обеспечивать быстрый доступ к содержанию, к каждому из преднапол-

ненных шприцев, находясь в неповрежденном состоянии вплоть до использования последнего шприца, который должен оставаться полностью защищенным.

Упаковка для многократного применения (мультипак) должна гарантированно защищать каждый продукт, обладать функцией «повторного закрытия», и, что самое главное, продукты должны быть зафиксированы таким образом, чтобы содержимое, в случае изменения давления во время транспортировки, ни в коем случае не контаминировалось самой упаковкой. Уменьшение объема упаковки эффективно снижает затраты на хранение и транспортировку.

На основании всего вышеизложенного можно сделать вывод, что разработку самой упаковки для биопрепаратов, а также других жидких лекарственных средств следует доверять только компетентным партнерам. Компания Dividella уже больше 30 лет работает на фармацевтическом рынке. Варианты упаковок из мономатериала (картона), создаваемые специалистами инженерного отдела, по достоинству оценили многие мировые лидеры фарминдустрии. Создавая те или иные образцы упаковок, мы всегда учитываем все требования заказчика, предлагая несколько вариантов, из которых специалисты фармпредприятия выбирают самый подхо-

дящий. Впоследствии сотрудники отдела проектирования создают упаковочную машину для всех продуктов заказчика. Таким образом, имея одну технологическую упаковочную линию, можно качественно упаковать все продукты, снизить расходы на упаковочный материал, производить быструю смену форматов и эффективно эксплуатировать оборудование на полную мощность. Благодаря этому фармацевты получают упаковочное оборудование с широкими возможностями в отношении самой упаковки и, при необходимости, обладающее функцией технического оснащения в будущем. ■



**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

# 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](http://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](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 (966) 056-42-65  
sales.pressimport@gmail.com



Флаконы для инъекционных и инфузионных растворов

## Большие объемы, точное дозирование, высокая производительность

**Система разработана для удовлетворения особых требований производителей инфузионных препаратов и жидких лекарственных форм для инъекций. В данной установке происходит обработка водных и масляных растворов с использованием наиболее подходящего для продукта метода наполнения. В аппарате предусмотрено переключение между системой «время – давление» и системой весового дозирования. Более того, для обеспечения высокого качества продукта и его безопасности соблюдается требование к остаточному содержанию кислорода на уровне 0,5 %**

Контейнеры очищаются в туннельной моечной машине INOVA WM 12. Новая, управляемая сервоприводом загрузочно-транспортная система обеспечивает отсутствие контакта стекло – стекло. В моечную машину одно-

временно загружаются 15 контейнеров, которые затем подаются в контейнеродержатели и располагаются в линию. В таком порядке флаконы перемещаются в подъемник, переворачиваются по ходу движения вверх и

вставляются в «тюльпаны». Положение вверх дном идеально подходит для мытья контейнеров. За процессом мытья следует процесс стерилизации в туннеле INOVA SHT 19. Очищенные и стерилизованные контейнеры выходят из туннеля и загружаются на роторный поворотный стол. Три следующих друг за другом сегментных диска сервопривода обеспечивают плавное движение скребков шагового транспортера. Скребки транспортера перемещают контейнеры через станции машины для наполнения и укупоривания INOVA VFVM 18000, начиная с шестизначных весов для пустых флаконов.



## Высокая производительность даже для флаконов большого объема

Высокое качество продукта

Максимальная загрузка

### Оптимальные результаты для любого продукта: сменная система розлива, предупреждение перекрестной контаминации

В машине для наполнения и укупоривания INOVA установлены два вида систем розлива. Дозирование масляных эмульсий осуществляется при помощи системы весового дозирования, а система «время – давление» используется для дозирования водных растворов. В систему весового дозирования раствор для наполнения поступает из емкости объемом 1200 л. Дозирующая система «время – давление», напротив, соединена с промежуточной емкостью при постоянном давлении для достижения устойчивых точных результатов для всего объема серии.

Обе системы розлива имеют 12 дозирующих устройств. Иглы для наполнения, которые движутся вместе с флаконами вдоль

транспортера, также являются важным фактором в достижении высокой производительности. Преимущество такого метода заключается в том, что часть времени, необходимого для транспортировки контейнера, может быть использована в целях наполнения. Более того, процессы ускорения и замедления протекают более плавно, чем в традиционных системах, благодаря поддержанию практически постоянного уровня заполнения контейнеров. Во время розлива также происходит заполнение контейнера газом. Следующая станция – это станция определения общей массы 6 одновременно заполненных контейнеров, которая в сочетании со станцией взвешивания пустых контейнеров определяет чистую массу содержимого одного флакона. Происходит идентификация контейнеров, имеющих отклонения в массе, которые позднее отбрако-

вывают. Статистически обработанные величины массы содержимого используют для контроля динамики работы системы розлива. Осуществляют проверку массы содержимого всех контейнеров. Обе системы розлива обеспечивают высочайшую точность наполнения с относительным стандартным отклонением  $< 0,2\%$ , что означает небольшие потери и свидетельствует о максимальном коэффициенте использования продукта.

Контейнеры попадают в секцию укупоривания машины, не соприкасаясь с какими-либо поверхностями. Перед укупориванием пробками флаконы снова заполняют газом. Поворотный кронштейн обеспечивает станцию 6 пробками одновременно из вибрационного чашеобразного бункера. Благодаря вакуумному устройству для укупоривания пробками создается остаточное содержание кислорода, состав-



## Высокая надежность оборудования, незначительное количество брака

ляющее 0,5 %. В аппарат подается одновременно 6 крышек, после чего модуль обжима производит укупоривание фармацевтического продукта. Готовые флаконы подаются на выход из аппарата, а отбракованные – выгружаются при помощи отдельного устройства.

### Безопасная система производства

Линию монтируют с системой RABS (барьеры ограниченного доступа) открытого типа. Моечный и стерилизационный туннели располагаются в чистом помещении класса D, в то время как секции наполнения и укупоривания функционируют в условиях класса чистоты C. Для обеспечения соответствия установки жестким санитарным требованиям компания Optima Pharma также интегрировала технологии мойки на месте и стерилизации на месте для обеих систем роз-

лива, а также для станции вакуумного укупоривания пробками, благодаря чему на всей линии обеспечиваются воспроизводимые и подтверждаемые санитарные условия.

При помощи установки компании Optima Pharma заказчик может производить препараты во флаконах 20Н, 50Н, 100Н, 50ИЛ и 100ИЛ. Полностью укомплектованная система обеспечивает производительность до 10 200 контейнеров в 1 ч для флаконов формата 20Н. Производительность для форматов 50Н и 50ИЛ составляет примерно 9500 контейнеров в 1 ч, для форматов 100Н и 100ИЛ – примерно 6000 контейнеров в 1 ч. Смена формата, включая переключение системы розлива, длится всего около 45 мин. Оборудованная сменной системой розлива линия обеспечивает максимальную загрузку оборудования при эксплуатации в режиме 24 / 7. ■

**ОПТИМА**  
EXCELLENCE IN PHARMA

### Контактная информация:

**ОПТИМА 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 ОПТИМА 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**

Коллекция технических решений ведущих мировых производителей



## Аппарат OPTIMA H4 для наполнения контейнеров трех типов Сочетание универсальности и соответствия стандартам

**Н**овый тип машин для наполнения и укупоривания: возможности аппарата OPTIMA H4 охватывают большое количество различных областей применения. В то же время установка OPTIMA H4 полностью соответствует пожеланиям заказчиков в отношении простоты в эксплуатации, легкости доступа, надежности и компактности. Высокотехнологичные функции внедряются в случае, если они в целом способствуют повышению гибкости в качестве фундаментальной концепции системы. Обширные меры по стандартизации, использованные при разработке аппарата OPTIMA H4, позволяют предварительно изготавливать отдельные модули, благодаря чему заказчики получают финансовую выгоду. В аппарате можно обрабатывать уложенные в кассеты флаконы, шприцы и картриджи. Установка OPTIMA H4 будет впервые представлена на выставке Interphex.

Открытие лотков и удаление пленки Tyvek® может выполняться, при необходимости, автоматическим устройством. Робот уже установлен в зоне машины наполнения, тем самым обеспечивая экономию пространства. В аппарате также могут быть интегрированы полуавтоматические системы. Кроме того, имеется возможность выбора системы защиты от воздействия окружающей среды: любые системы – система RABS (барьеры ограниченного доступа) открытого или закрытого типа или изолятор – можно с небольшими затратами комбинировать со стандартизированной базовой конструкцией ма-

шины. Блок наполнения представляет собой десятиместную систему. Для гибкости наполнения и простой смены формата можно в любое время добавить роторно-поршневые насосы, а также перистальтические насосы или системы дозирования по времени и давлению.

Транспортная система аппарата OPTIMA H4 разработана на базе конструкций высокопроизводительных машин. Она была упрощена механически, но, тем не менее, обеспечивает равномерную и очень бережную обработку контейнеров. Аппарат имеет высокую производительность, составляющую до 24 000 единиц в 1 ч. Модернизация машины может увеличить объем выпуска до 36 000 единиц в 1 ч. То же самое касается дальнейшей модернизации систем межоперационного контроля (IPC), вакуумного наполнения и укупоривания пробками. Эти процессы могут быть добавлены позднее, без необходимости внесения каких-либо изменений в базовую конструкцию машины. На выставке будет организована «живая» презентация установки OPTIMA H4. Как ведущий поставщик технологий «под ключ», компания Optima Pharma также предлагает технологические ноу-хау в других областях. Помимо блоков наполнения и укупоривания здесь будут представлены идеально совместимые друг с другом системы взаимодействующих технологических процессов: например, моечные машины, стерилизационные туннели, изоляторы и другие системы защиты от воздействия окружающей среды. Фарма-

цевитические лиофильные сушки и робототехника для обработки продуктов дополняют широкий ассортимент компании Optima Pharma. ■

**Компания Optima Pharma  
на выставке Interphex, Нью-Йорк,  
21 – 23 апреля 2015 г.,  
стенд № 310**

**OPTIMA**  
EXCELLENCE IN PHARMA

### 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

## Система упаковки в асептических условиях bottelpack® bp 430

Компания rommelag®, изобретатель технологии «выдув – наполнение – запайка» (BFS), представляет свою недавно разработанную полностью электрическую систему упаковки в асептических условиях bottelpack® bp 430

Основным преимуществом непрерывно работающей системы bp 430 BFS является конструкция с одной пресс-формой без резки заготовок. Место заполнения в заготовке полностью герметизировано от воздействия факторов окружающей среды. Кроме того, система разделена на две секции, темную (обслуживания) и светлую (наполнения), что обеспечивает стерильность среды. Машина bp 430 предназначена для использования в стандартном процессе производства, а также для мелкосерийного выпуска. Таким образом, процесс наполнения осуществляется с помощью системы дозировки при соблюдении стандартного времени и давления или с применением одноканальной си-



Установка bottelpack® тип 430

стемы наполнения с перистальтическими насосами. Одноканальную систему наполнения используют в производстве дорогостоящей продукции. Эта технология не требует валидации системы CIP и гарантирует производство практически без потерь продукции. ■

### Контактная информация:

**rommelag**  
 Fabrikweg 16  
 P.O. Box  
 CH-5033 Buchs, Switzerland  
 Phone: +41 62 834 55 55  
 Fax: +41 62 834 55 00  
 mail@rommelag.ch  
 www.rommelag.com



**bottelpack®**

**rommelag®**

## Концепция Pharma Suite компании Holopack® – экономичные решения для контрактного производства

Концепция Pharma Suite позволяет уменьшить расходы в области контрактного производства с использованием систем упаковки в асептических условиях bottelpack®

Сократите свои капитальные затраты и установите собственную систему упаковки в асептических условиях bottelpack® в одном из помещений (Pharma Suites) Holopack® в зоне класса С. Вам не потребуется инвестировать в здания, инфраструктуру, а также в создание соответствующих условий окружающей среды. У Вас не будет никаких расходов на техническое обслуживание. Ваше производство будет соответствовать стандартам GMP, так как опытные сотрудники компании Holopack обеспечат производственный процесс на самом высоком уровне. Благодаря кон-



цепции Pharma Suite производители смогут управлять производственными мощностями с учетом требований рынка. ■

### Контактная информация:

**Holopack Verpackungstechnik GmbH**  
 74429, Зульцбах-Лауфен, Германия



## Комплексное решение от мирового лидера в области перистальтического наполнения: теперь в России

### Особенности

- Упрощение процедуры валидации процесса наполнения.
- Исключение риска возникновения перекрестной контаминации.
- Простая процедура смены продуктов.
- Высокая точность наполнения.



**A**septic su™ – это стерильные одноразовые системы, являющиеся совершенным решением для асептического наполнения. Компания WM Flexicon – мировой лидер в сфере систем для перистальтического наполнения – работает на рынке более 25 лет. Сочетание Aseptic su™ и перистальтической технологии Flexicon снижает риск загрязнения и обеспечивает высокую точность наполнения.

Благодаря использованию перистальтического оборудования WM Flexicon совместно с системой Aseptic su™ улучшается гибкость и повышается производительность многих процессов, что позволяет получить выгоду для различных департаментов компании. Кроме того, что более важно, сокращаются риски и уменьшаются затраты, связанные с процедурами валидации и осуществления асептического розлива. **□**



Руководитель проекта	«Время выхода на рынок нового продукта становится короче. Стоимость оборудования, процедур валидации, конструирования и временных затрат может быть существенно снижена»
Директор по качеству	«Отсутствует риск перекрестного загрязнения. Решения для наполнения Flexicon исключают вероятность дорогостоящего перелива»
Руководитель производства	«Наполнение жидкостей с коротким сроком хранения можно выполнять малыми партиями. Наше оборудование для наполнения может быть легко использовано для широкой номенклатуры продуктов и объемов дозирования»
Оператор системы	«Быстрая и простая смена партий делает работу более эффективной. Существенно снижается риск контакта с продуктом или чистящими средствами»
Руководитель службы материально-технического снабжения	«Использование одного номера при заказе системы Aseptic su™ позволяет нам быть уверенными, что мы получаем полный рабочий комплект для осуществления дозирования. Бесплатная система проверки гарантирует, что мой отдел обеспечения качества одобрит данный продукт»
Руководитель сервисной службы	«Благодаря перистальтической технологии наполнения у меня редко возникает необходимость в использовании запасных частей. Flexicon – опытный поставщик полных решений для наполнения»
Руководитель экологического отдела	«Отсутствует риск попадания остаточного продукта или чистящих средств в систему канализации. Снижен расход энергии»

**InterPharmTechnology®**

#### Контактная информация:

**InterPharmTechnology®**

Россия, 129085, г. Москва,  
ул. Годовикова, д. 9.  
Тел: +7 (495) 950-5665 (многоканальный)  
Факс: +7 (495) 988-3519.  
info@ift.ru  
www.ift.ru



## Компания i-Dositecno – многолетний опыт в наполнении жидких и пастообразных продуктов



Компания i-Dositecno была образована в результате слияния двух испанских компаний – IRTA, которая обладает многолетним опытом в упаковочной индустрии, и DOSITECNO, имеющей сотни референций и более чем пятнадцатилетний опыт в наполнении жидких и пастообразных продуктов

На данный момент компания i-Dositecno проектирует и производит оборудование для фармацевтической, косметической, химической и пищевой промышленности.

В производимую линейку машин входят полуавтоматические и автоматические лабораторные машины, моноблоки роторного и линейного типов, отдельные наполнительные и укупорочные машины.

Компания предлагает решения для розлива жидких продуктов, фасовки вязких продуктов и рассыпки порошков.

Конкурентные преимущества оборудования:

- Акцент на высокотехнологичных решениях, благодаря чему упрощается процедура и минимизируется время на смену формата, достигаются простота в обслуживании и высокая точность дозирования.
- Широкий диапазон дозирования: от 0,5 мл до 25 л.
- Широкая линейка машин для применения в фармацевтической промышленности и ветеринарии: лабораторные и промышленные машины для розлива инъекционных препаратов, лабораторные и промышленные машины для фасовки порошков, машины для розлива сиропов.
- Гибкость в подборе оптимальных систем дозирования: перистальтические насосы, массовые расходомеры, шнековые дозаторы, поршневые дозаторы.



- Строгое соответствие требованиям GMP и FDA: возможность валидации всех машин.

Одна из новинок компании i-Dositecno была представлена в Москве на выставке «Фармтех-2014». Это роторный моноблок розлива – модель XI-I, специально разработанная для наполнения инъекционных препаратов во флаконы объемом от 0,1 до 500 мл. Данная машина соответствует нормам и стандартам GMP, FDA и ЕС. Конструкционные детали машины выполнены из нержавеющей стали марки AISI 304, а все детали, контактирующие с продуктом, – из стали марки AISI 316L. В зависимости от исполнения производительность данной машины варьирует от 3000 до 9000 фл. / ч. Машина имеет до 8 наполняющих форсунок. Все операции в данной модели выполняются при помощи серводвигателей. Машина оснащена станцией Pick & Place для подачи резиновых пробок, станцией для подачи алюминиевых колпачков и вальцовочной головкой. Станция вальцовки может быть закрыта специальным коробом, вокруг нее можно создать пониженное давление, возможно осуществление отсоса пыли. Также

данная станция может быть вынесена из машины. Наполнение флаконов осуществляется с помощью одной из следующих систем: перистальтические насосы, поршневые бесклапанные насосы, керамические насосы, CIP / SIP-насосы, массовые / магнитные расходомеры.

За дополнительной информацией, пожалуйста, обращайтесь к нам или к нашему эксклюзивному представителю в России и странах СНГ – компании Geronik GmbH. □



### Контактная информация:

#### i-Dositecno

Тел.: 0034 (937) 96-26-68,  
www.i-dositecno.com

#### Geronik GmbH

#### Представитель по России и СНГ

Тел./факс: +7 (499) 793-18-90.  
info@geronik.ru,  
www.geronik.ru



**GERONIK**  
Machines&Service



**LAST Technology S.r.l. – производитель оборудования для мойки, дезинфекции, стерилизации и депирогенизации, а также лабораторного оборудования для розлива и барьерных систем**



### CPE

**Машины для мойки, силиконизации, стерилизации, сушки и охлаждения пробок, колпачков, плунжеров и других элементов закрытия контейнеров**

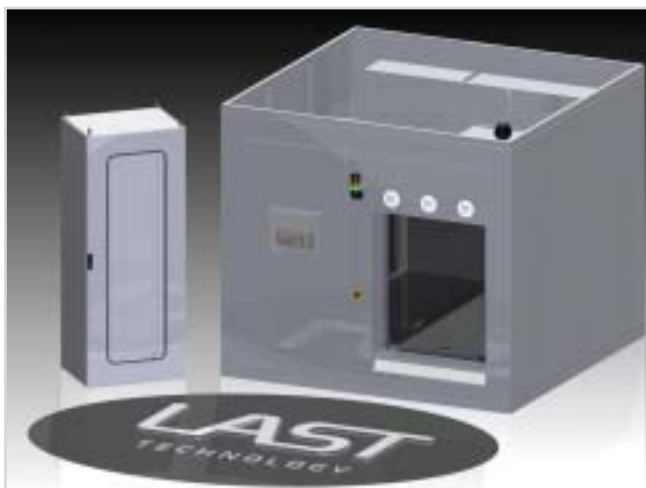
- Обработка резиновых пробок, алюминиевых колпачков, комбинированных колпачков в одной машине.
- Встроенная система SIP / CIP.
- Использование индивидуальных корзин.
- Увеличенная площадь обработки.
- Устранение механического напряжения.
- Отсутствие слипания или скопления во время процесса.
- Объем камеры от 700 до 3600 л.
- Полное соответствие требованиям GMP, 21 CFR, часть 11, GAMP 5.



### RSA

**Паровые автоклавы**

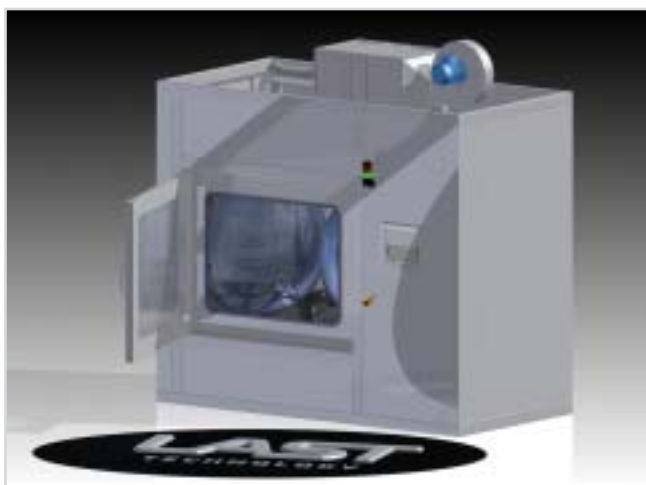
- Объем камеры от 250 до 4000 л.
- Равномерное распределение тепла ( $\pm 0,1$  °C).



### TS

**Терминальные стерилизаторы**

- Объем камеры от 250 до 12 000 л.
- Равномерное распределение тепла ( $\pm 0,5$  °C).



### UCW

**Машины для мойки инструментов и контейнеров**

- Обработка небольших предметов, стекла, игл, трубок, барабанов, клемм, бутылок, емкостей и др.
- Высокоточная CIP-система.
- Полностью автоматический контроль проводимости воды, содержания кислорода и уровня pH.
- Форсунки статического и телескопического типа.
- Экономия воды и электроэнергии.
- Объем камеры от 250 до 3500 л.
- Полное соответствие требованиям GMP, 21 CFR, часть 11, GAMP 5. ■

#### Контактная информация:

**ООО «ФАРМДОР»**  
 Эксклюзивный представитель  
 компании LAST Technology S.r.l.  
 в России и других странах СНГ  
 Тел. +7 (495) 134-01-46  
 mail@pharmdoor.ru

**LAST Technology S.r.l.**  
 Via Sagree, 9  
 1-33080 Prata di Pordenone  
 (PN) – Italy  
 Phone: +39 0434 1660006  
 Fax: +39 0434 1660102  
 www.lasttechnology.it





## Доступное

оборудование розлива и укупорки  
мягких и жидких  
лекарственных форм  
в различную тару.



**Gusta Obermeyer**  
Really **Made in Germany**

Gustav Obermeyer GmbH & Co. KG

Mühlstraße 18-20

D-08527 Plauen

[www.gustav-obermeyer.com](http://www.gustav-obermeyer.com)

email: [info@gustav-obermeyer.com](mailto:info@gustav-obermeyer.com)



## Новые концепции разработок биопрепаратов

**В последнее время все большее внимание привлекает к себе биотехнологическое направление в фармацевтических исследованиях. Это связано с тем, что на смену универсальным препаратам приходят персонализированные лекарственные средства**

**Николай Кодряну,**  
ООО «ФАРМАМИКСТ»

**Н**а стыке фармацевтики и биотехнологии возникло новое направление – фармакогеномика, которая позволяет проводить персонализированную терапию на уровне исследования генетики человека и предложить пациенту именно то лекарство, которое ему необходимо в данный момент. Этот подход позволяет снизить расходы на разработку новых лекарств, имеющих универсальное применение без учета индивидуальных особенностей пациента. Развитие фармации, вероятно, вернулось к первоначальным истокам, практически к провизорскому подходу, но уже на другом витке своего развития. Это, конечно, иная бизнес-модель работы, предполагающая совершенно новые технологии и другие приемы, нежели ее аптечные предшественники. Тем не менее это не громоздкие технологические решения, которые позволяют разливать по 40 000 объектов в 1 ч (если вести речь о жидких лекарственных средствах), а более гибкие линейки, дающие возможность оперативно перенастроить производство на выпуск совершенно новых препаратов, другие контейнеры розлива. Это решения, которые можно было бы условно назвать «пилотно-производственными». Такие концепции уже существуют на рынке фармоборудования.

В данной статье представлено краткое описание концепта такой линии. Ее важная особенность заключается в том, что она обладает гибкостью: быстро меняет свою оснастку и форматы, позволяя работать с флаконами, картриджами, предварительно стерилизованными

ми стеклянными и пластиковыми шприцами. Неоспоримым преимуществом такой линии является также производство партий небольшого и среднего объема. Одна из важных характеристик – возможность быстрого выхода продукции на рынок. Это обусловлено тем, что данное решение отвечает всем нормативным требованиям; обеспечивает абсолютную воспроизводимость процесса, поставляется с полным пакетом документации (OQ, IQ, PQ и т. д.) и целиком автоматизировано. Кроме того, разработчик гарантирует короткий срок изготовления и запуска линии на производственной площадке.

Для удобства заказчика разработчики выбрали путь интеграции оборудования в изолятор, что позволяет в несколько раз сократить время строительства и ввода в эксплуатацию производственного помещения.

Описываемая линия состоит из трех или более секционных изоляторов:

- секция загрузки изолятора,
- секция розлива,
- секция загрузки лиофильной сушки,
- секция закатки в / или вне изолятора.

Такая стандартизованная модель позволяет повторить:

- известные процессы,
- валидированные решения,
- качество продукта,
- безопасность продукта.

Позволяет сократить:

- производственные площади,
- сроки обучения (благодаря компактности решения),
- процесс квалификации и валидации,



Фото № 1. Схематичная концепция линии

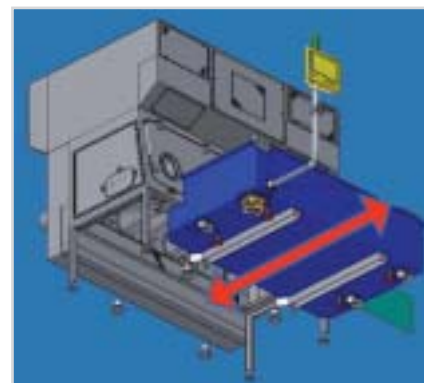


Фото № 2. Замена стандартных модулей в стандартном изоляторе (вид снизу)

- инвестиции в новый продукт:
  - модульная конструкция
  - инжиниринг проекта.

- Позволяет обеспечить:
  - гибкость при переходе на использование разных типов контейнеров (флаконов, картриджей, шприцев),
  - воспроизводимость процессов,
  - безопасность инвестиций (гарантированный результат с учетом наличия апробированных решений).

Самая стандартная модель – это машина для работы с предварительно стерилизованными объектами: шприцами, флаконами и картриджами. Смысл концепта – это замена стандартных модулей в стандартном изоляторе (фото № 2).

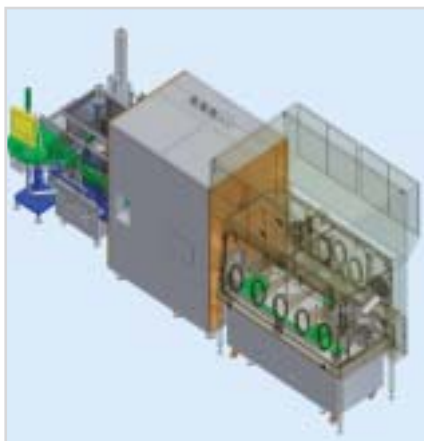


Фото № 3.

Один стандартный изолятор может стыковаться с разными модулями:

- модуль работы со шприцами,
- модуль работы с флаконами,
- модуль работы с картриджами.

По окончании процесса линия проходит полный цикл очистки. После завершения цикла модуль отстыковывается от изолятора. Его место занимает другой модуль, после чего система, предварительно загруженная всеми необходимыми инструментами, стерилизуется парами водорода пероксида.

По желанию заказчика линия может быть оснащена системой мойки и депирогенизации флаконов.

При работе с флаконами, особенно в момент их закатки, очень важно контролировать выделение частиц системой обкатки «юбки» алюминиевой крышки. Этот процесс был исследован в различных точках изолятора во время производства серии продукции (фото № 4 и 5).

Патентованная система закатки, произведенная компанией Groninger GmbH, гарантирует минимально возможное количество выделенных частиц в момент обработки флакона с использованием системы эксцентриковой закатки крышки.

Весь концепт линии без системы мойки и депирогенизации флаконов занимает площадь размером около 22 м<sup>2</sup>.



Фото № 4 и 5. Мониторинг выделяемых частиц

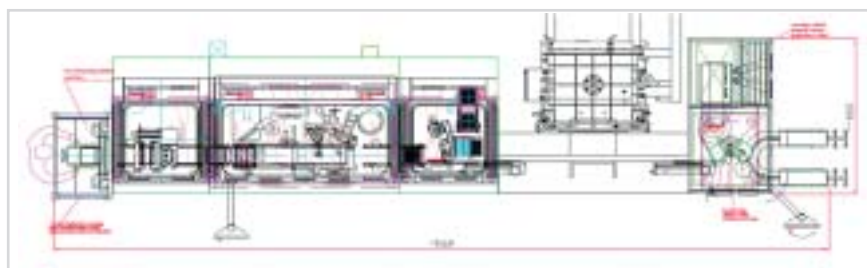


Фото № 6. Схематическое изображение линии

Параметры работы такой линии могут составить от 4000 объектов в 1 ч и более. Линия может работать с флаконами до 50Н, со шприцами объемом до 3 мл и картриджами 30R/Н.

Конечно же, такое решение предназначено для работы как с обычными лекарственными средствами на традиционном фармацевтическом производстве, так и с группой так называемых целевых препаратов.

Завершить свою статью хотелось бы словами известного аналитика мировой фармы Стивена Бюрелла: «Эра персонализированной медицины началась всего лет десять назад, но сама область растет как снежный ком. В последние не-

сколько лет ориентированные на персонализированную медицину компании, разрабатывающие тесты и лекарства, растут опережающими темпами. Мы получаем возможность пользоваться огромными массивами данных о геномах, мы начинаем понимать, чем один пациент отличается от другого, что позволяет назначать лечение индивидуально и переводит медицину на более высокий уровень».

Всех желающих ознакомиться с новейшими решениями в области фармтехнологий приглашаем посетить выставку АСНEMA-2015, которая пройдет с 15 по 19 июня 2015 г. во Франкфурте-на-Майне (Германия). ■

## Автоматизация финальной фильтрации и наполнения — новый шаг в GMP

**Автоматизация этапов обработки биологических препаратов уменьшает вероятность отклонений, возникающих во время проведения процесса, повышает производительность, предотвращает ошибки оператора и освобождает его рабочее время, а также способствует увеличению безопасности производства**



**В**опросы перехода в автоматический режим на финальной стадии асептической фильтрации обсуждались с Dr. Nick Hutchinson, Market Development Manager (Pharma & Biotech) at Parker domnick hunter.

Основная идея — использование разовых компонентов — дает возможность быстрого переноса новых технологий за счет минимизации времени, затрачиваемого на разработку, закупку и оценку возможных капиталовложений.

Очевидным преимуществом является быстрое переключение между сериями, которое происходит легко без использования очистки и паровой стерилизации оборудования. При этом риск перекрестной контаминации снижается за счет того, что растворы никогда не контактируют ни с каким посторонним продуктом.

Наш заказчик — компания FUJI FILM Diosynth Biotechnologies — имеет два предприятия в США и Великобритании для контрактного производства биофармацевтической продукции.

При проектировании на заводе в Великобритании новых мощностей для производства собственной культуры тканей млекопитающих необходимо было разработать концепцию финишной фильтрации и наполнения контейнеров для использования в новом производственном помещении.

Dr. Paul Bird, руководитель группы по развитию инженерных систем компании и руководитель проекта, отметил, что с маркетинговой точки зрения они с самого начала намерены осуществлять новые разработки и переносить их на производство в соответствии с требованиями GMP. Достижение этой цели является их

главным делом, требующим серьезного планирования.

При внедрении технологий, основанных на использовании разовых систем, возможен различный уровень их автоматизации — от операций, которые осуществляются вручную, через полуавтоматические системы, до полностью автоматического управления.

Уровень требуемой автоматизации определяется стоимостью их внедрения по отношению к получаемым операционным преимуществам и закладывается на стадии обсуждения технического задания.

Финишная фильтрация раствора и наполнение контейнеров являются конечным шагом в производственном процессе и предшествуют транспортировке продукта на производство, где его далее будут расфасовывать в небольшие флаконы.

Dr. Bird поясняет, что некоторые могут считать финишную фильтрацию и наполнение контейнеров очищенными растворами биопрепаратов относительно простыми процессами в сравнении, например, с хроматографическим разделением, однако большие усилия, прилагаемые к координации людей, материалов и методов, создают значительные операционные сложности в точке проведения процесса, в результате чего стоимость продукта резко возрастает.

Для создания необходимого уровня автоматизации системы специалисты компании Parker domnick hunter работали с заказчиком для устранения всех точек неопределенности, включая точное время, которое необходимо продукту для попадания в конечный контейнер. Была исследована пошаговая процедура работы, выполняемая в это время,

определено наличие обученных операторов, которые осуществляли рабочие процедуры вместе с представителями отдела обеспечения качества и отдела контроля качества, проверяющими их действия, при этом контролируя окружающую его зону работы.

Следует учитывать, что перед доставкой продукта от поставщиков компоненты разовых систем должны уже быть на производстве. Кроме того, отдел обеспечения качества должен утвердить и выпустить маркировку на контейнеры для наполнения.

В сотрудничестве с FUJI FILM Diosynth Biotechnologies мы разработали фильтрационную и распределительную систему **SciLog® SciFlex® Filter and Dispense System**, которая автоматически производит фильтрацию, проверку целостности по месту и наполнение контейнеров.

Учитывая высокую стоимость продукта в этой части процесса, система рассчитана на получение его максимального выхода и разработку для производственной команды стандартной процедуры работы на установке. Это может быть использовано для многократного повтора и масштабирования процесса.

Комбинация уникальной инновационной технологии SciLog® в сочетании с большим опытом в сфере фильтрации, интегрированная и гибкая система Parker domnick hunter с использованием разовых компонентов позволяют осуществлять полный контроль процесса при постоянном контроле качества биофармацевтического продукта.

Это сообщение, авторами которого являются Nick Hutchinson, Market Development Manager (Pharma & Biotech), Parker domnick

hunter Process Filtration, UK, базируется на техническом отчете Bird and Hutchinson's и опубликован в журнале Bio Process International Magazine.

Основываясь на нашем опыте работы как с коммерческими, так и с контрактными производителями биофармацевтической продукции, представляем 10 наиболее важных принципов для обсуждения при подготовке к автоматизации процесса. Кроме того, мы предлагаем использовать быстрый и простой вопросник для оценки уровня автоматизации Вашего производства.

### 1. Определение оборудования

При масштабировании оборудования – от разработки технологии с необходимым уровнем вариабельности через пилотную установку к промышленному производству в соответствии с требованиями GMP, где уже процесс налажен и отработан, автоматизация будет более выгодной.

### 2. Тип производственного оборудования

На производственном участке с фиксированной технологией производства одного продукта легче внедрять автоматизацию, нежели там, где выпускается несколько продуктов, однако при автоматизации можно сформулировать определенную последовательность действий, которая может быть применена для производства нескольких продуктов.

### 3. Частота переносов технологий на производство

От полной автоматизации выигрывает производство, на котором используется не очень большое количество переносимых технологий. Однако при автоматизации стадий биофармацевтического процесса, где происходит значительное количество переносов технологий (например, при контрактном производстве), можно добиться того, чтобы с самого начала производственные процессы проводились правильно.

### 4. Часть процессов, которые совпадают со стандартом

Необходимо указать, какая часть автоматизации работы на разовом оборудовании будет соответствовать стандартному процессу. Если

процессы значительно отличаются и требуют больших усилий при переналадке, то в этом случае проведение автоматизации будет затруднено.

### 5. Количество контролируемых параметров

Автоматизация при работе на разовом оборудовании особенно успешна при условии существования большого количества отслеживаемых и управляемых параметров. В случае небольшого количества таких параметров прогресс в осуществлении автоматизации будет не столь очевидным.

### 6. Частота ручного вмешательства в процесс

Там, где ручное вмешательство в процесс происходит редко, автоматизация работы на разовом оборудовании будет очень эффективна. Для эффективного завершения некоторые рабочие операции нуждаются в частом вмешательстве. Это обычно требует высокой квалификации оператора и может стать значительным стимулом к проведению автоматизации таких операций. Примером может служить лабораторное культивирование посевного материала.

### 7. Число производственных отклонений, которые можно расценить как ошибку оператора

Если отклонения от производственного процесса часто связывают с ошибкой оператора, то тогда автоматизация процесса может сыграть важную роль в их недопущении. «Ручные» ошибки могут происходить во время приготовления растворов, что вызвано постоянным повторением действий, или в том случае, если оператор перегружен информацией при проведении технически трудных и редко повторяемых действий.

### 8. Число операторов, подготовленных к работе

Проведение автоматизации процесса способствует уменьшению потребности в выполнении точных ручных операций, необходимых для успешной работы. В этом случае большее количество операторов смогут успешно выполнять рабочие операции, что будет способствовать уменьшению проблем при планировании рабочего рас-

писания, которые возникают во время работы.

### 9. Уровень подготовки, необходимый для проведения операций

Если для проведения операции требуется высокий уровень подготовки, то автоматизация может принести большую выгоду благодаря уменьшению числа производственных ошибок и достижению большей согласованности процесса. Если же производственные процессы не требуют особой квалификации, то автоматизация не гарантирует получение выгоды.

### 10. Частота изменений в процессе

Если природа изменений производственного процесса может быть предусмотрена с определенной долей вероятности, то эту вариабельность следует учесть в проекте системы, состоящей из разовых компонентов, особенно когда не требуется полная автоматизация. Если же процесс часто и существенно меняется, то автоматизация может быть неоправданной. □



*Данное сообщение было подготовлено Nick Hutchinson, Market Development Manager (Pharma & Biotech), Parker domnick hunter Process Filtration, UK.*

На нашем сайте вы найдете больше информации об использовании разовых технологий **Parker domnick hunter**: [www.parker.com](http://www.parker.com).

#### Контактная информация:

«ФТ Инжиниринг»,  
«Фильтрация плюс технологии»  
Официальный представитель компании  
**Parker domnick hunter** в Украине  
[www.Parker.com](http://www.Parker.com)  
Тел./факс: +380 (44) 575-10-42,  
моб.: +380 (67) 327-67-93.  
[rad.yuriy@gmail.com](mailto:rad.yuriy@gmail.com),  
[info@fplust.com](mailto:info@fplust.com),  
[www.fplust.com](http://www.fplust.com)

# Технические решения для производства жидких лекарственных форм от ЧП «Фарммаш»

**К оборудованию, которое используется в производстве жидких лекарственных форм, особенно в производстве стерильных лекарственных препаратов, предъявляются строгие требования, поскольку одним из потенциальных источников контаминации является именно технологическое оборудование. ЧП «Фарммаш» – отечественный производитель технологического оборудования, учитывающий требования GMP**

ЧП «Фарммаш» – это отечественное предприятие, основанное в 1997 г. За 17 лет упорной работы предприятие успешно заняло достойное место на рынке производителей технологического оборудования. Сегодня ЧП «Фарммаш» – одно из ведущих предприятий Украины в области проектирования, изготовления и обслуживания нестандартного технологического оборудования для фармацевтической промышленности. Работа предприятия основана на индивидуальном подходе к каждому заказчику, что обеспечивается собственным конструкторским бюро, способным найти наиболее рациональное решение для конкретного задания, а также высококвалифицированным техническим персоналом, воплощающим подобранное решение в жизнь.

Спектр производимого оборудования достаточно широк и включает в себя как емкостное оборудование (реактор для приготовления раствора, сборники, мерники), так и автоматическое оборудование (перегрузочные устройства, выгрузочные устройства, установки для нанесения этикеток, блистерные машины, фальц-аппараты, сушильные и ламинарные шкафы), а также производственную мебель (переходные скамьи, технологические кассеты, технологические столы, материальные шлюзы).

Емкостное оборудование изготавливается из нержавеющей

стали марки AISI 304L с шероховатостью поверхности, включая сварные швы,  $Ra \leq 1,6/0,8$  (поверхности, не контактирующие с продуктом), и AISI 316L с шероховатостью поверхности, включая сварные швы,  $Ra \leq 0,6$  (поверхности, контактирующие с продуктом). Оборудование выпускается как в виде стационарных емкостей объемом до 2000 л, так и мобильных объемом до 200 л, а также, при необходимости, с пароводяными, теплоизоляционными рубашками. На рис. 1



Рис. 2. Два типа мешалок в реакторе для приготовления раствора



Рис. 1. Реактор с подъемной крышкой объемом 50 л

представлен реактор для приготовления инъекционных растворов объемом 50 л.

Данный реактор изготовлен из нержавеющей стали марки AISI 316L в виде мобильной вертикальной цилиндрической емкости с нижним эллиптическим дном и верхней эллиптической крышкой. В верхней крышке предусмотрены загрузочный люк и смотровое окно, а также штуцеры для подвода необходимых технологических сред. Реактор оснащен двумя подъемными механизмами, управление которыми осуществляется при помощи пульта управления. Первый механизм выполняет подъем и отвод в сторону крышки реактора, а второй механизм способен



Рис. 3. Установка для нанесения самоклеющихся этикеток на ампулы / флаконы



Рис. 4. Разнообразие технологических тележек

поднять непосредственно сам реактор на высоту до 2-х метров. Также реактор оснащен двумя независимыми друг от друга мешалками: тихоходной рамной и скоростной пропеллерной (рис. 2). Приводы мешалок закрыты защитным кожухом, изготовленным из нержавеющей стали марки AISI 304L. Использование двух типов мешалок, а также их независимая друг от друга работа позволяют максимально интенсифицировать процесс перемешивания при приготовлении раствора.

Автоматическое оборудование рассмотрено на примере установки для нанесения этикеток на ампулы / флаконы. Установка предназначена для нанесения на ампулы объемом 1, 2, 5 и 10 мл, а также флаконы диаметром до 30 мм самоклеющихся этикеток и представлена на рис. 3. Производительность установки составляет до 15 000 шт. / ч.

Данная установка состоит из таких узлов, как накопительный бункер, в который загружаются ампулы, передаточного конвейера, узла подачи, наклеивания и обкатки самоклеющихся этикеток на ампулы, а также узла выгрузки ампул, посредством которого ампулы с наклеенными этикетками переворачиваются из горизонтального положения в вертикальное и поступают в технологические кассеты. Установка позволяет использовать как предварительно промаркированные

самоклеющиеся этикетки, так и этикетки, на которые необходимо наносить требуемую информацию (номер серии, срок годности). Информация на этикетки наносится при помощи принтера горячего теснения, смонтированного на узле подачи, наклеивания и обкатки самоклеющихся этикеток. Установка оснащена автоматическими системами контроля наличия / отсутствия самоклеющихся этикеток и ампул, а также пультом управления, позволяющим задавать, регулировать и контролировать основные технологические параметры (скорость подачи этикеток, скорость подачи ампул, количество промаркированных ампул и т.д.). Рама и основные узлы данной установки выполнены из нержавеющей стали марки AISI 304L с шероховатостью поверхности, включая сварные швы,  $Ra \leq 1,6$ .

Производственная мебель, выпускаемая предприятием, изготавливается из нержавеющей стали марки AISI 304L с шероховатостью поверхности (в том числе сварных швов),  $Ra \leq 1,6$  (рис. 4, 5).

Все оборудование, выпускаемое ЧП «Фарммаш», изготавливается в соответствии с учетом требований GMP, благодаря чему широко используется в производстве жидких лекарственных форм, в том числе стерильном производстве, на таких фармацевтических заводах, как АО «Лехим-Харьков»,



Рис. 5. Материальный шлюз для передачи материалов

ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», ООО «ХФП «Здоровье народу», ООО «Юрия-Фарм», ООО «Фармекс Групп», Корпорация «Артериум» и др.

Более детальную информацию можно получить на сайте предприятия или по телефону. ■



**Контактная информация:**

ЧП «Фарммаш»  
Украина, 61052, г. Харьков,  
Московский просп, 118  
Тел./факс: +38 (057) 732-89-04  
farmmash@bk.ru  
www.farmmash.kh.ua





Организатор конференции  
Международная Фармацевтическая  
Ассоциация Уполномоченных Лиц  
[www.qp-association.ru](http://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](http://www.pharm-quality.org)

Детали на сайте

## Однопатронные фильтродержатели из стали марки AISI 316L для жидких лекарственных форм в санитарном исполнении

Предназначены для работы при скорости фильтрации до 3 м<sup>3</sup>/ч с фильтроэлементами высотой 250, 500, 750 и 1000 мм.

Днище присоединяется к корпусу при помощи TRI-CLAMP Dn80.

Патрубки на нижней части корпуса:

- байонетный механизм для подсоединения фильтрующего элемента с уплотнительным элементом;
- патрубок подвода жидкости clamp Dn32;
- патрубок отвода фильтрованной жидкости Dn32;
- сливной кран Dn8.

Патрубки на верхней части корпуса:

- Dn40 для подсоединения манометра;
- кран для стравливания воздуха Dn4.

- Качество обработки поверхностей:
- внутренних – Ra < 0,4 – механическая полировка;
  - наружных – Ra < 0,4 – механическая зеркальная полировка.

Давление в корпусе, бар	-1 + 10
Рабочая температура, не более	150 °C
Стерилизация паром в линии	от 121 до 145 °C или автоклавирование

Материал изготовления:

- деталей, контактирующих с продуктами фильтрации – сталь марки AISI 316L;
  - остальное – сталь марки AISI 304.
- Могут иметь опоры, сваренные в основание, или кронштейны для крепления на раме для монтажа фильтрующей установки. ■



## Автоматический реактор для приготовления инъекционных растворов

Рабочий объем – 100 л.

Рабочее давление в корпусе – от 0,8 до 3 бар, в рубашке – до 4 бар.

Материал узлов, контактирующих с продуктом, – полированная нержавеющая сталь марки AISI 316L и силикон. Качество поверхности – Ra ≤ 0,4.

Материал узлов, не контактирующих с продуктом, – шлифованная сталь марки AISI 304.

Магнитная мешалка европейского производства.

Теплообменная рубашка поочередно заполняется двумя теплоносителями. Для оперативной смены теплоносителя нижняя подающая гребенка оснащена датчиком, информирующим о завершении слива теплоносителя.

Для подачи исходных компонентов, стерильного пара, моечного раствора в систему СИП, газа в барботер и выгрузки готового продукта реактор оснащен автоматическими клапанами GEMU.

Количество продукта контролируется гидростатическими датчиками уровня и тензодатчиками.

Для отбора проб смонтирован пробоотборник KEOFIT.

Пульт может размещаться на корпусе либо на отдельной стойке. Управление всеми клапанами и процессами выполняет контроллер SIEMENS. За ходом процесса можно наблюдать на активной панели SIEMENS или на дисплее ПК.

Реактор разработан и изготовлен в соответствии со стандартами ЕЕС, а также с учетом требований GMP и FDA. ■



### Контактная информация:

ТМ «ПРОМВИТ» (ООО «НПК «ПРОМФАРМ»)  
Украина, Черкассы.  
Тел.: +380 (472) 64-65-53, 64-74-04.  
www.promvit.com.ua





Валентин Могилюк,  
Александр Добровольный

## **Свежкритическая флюидная экстракция растительного сырья: перспективная технологическая платформа для фармацевтической промышленности**

**Для фармацевтических предприятий, планирующих либо занимающихся экстракцией растительного сырья, актуальным является вопрос выбора или оптимизации технологической платформы для улучшения качества экстрактов и повышения эффективности технологического процесса. За последние несколько десятков лет промышленное применение сверхкритических газов получило широкое распространение в экстракции сырья растительного происхождения. В частности, сверхкритическая флюидная экстракция растительного сырья углерода диоксидом достаточно широко используется в пищевой, косметической и табачной отраслях промышленности, но до сих пор не получила широкого применения в фармацевтической отрасли**

С одной стороны, это обусловлено невозможностью повторения качественного и количественного многокомпонентного состава экстракта, получаемого при помощи традиционных методов и сверхкритической флюидной экстракции, что, в свою очередь, обуславливает необходимость проведения сравнительных клинических исследований лекарственных средств (ЛС), полученных из экстрактов с использованием разных методов. Поэтому для компаний, которые применяют традиционные методы экстракции для производства уже существующих и обрабатываемых на рынке ЛС, переход к экстракции сверхкритическими газами несет ряд дополнительных затрат на внедрение новой технологической платформы и доказательство сравнительной эффективности и безопасности ЛС и соответствующие риски. С другой стороны, компании, располагающие существующими традиционными технологиями экстракции и соответствующими мощностями для производства, предпочитают использовать имеющуюся технологическую платформу, даже несмотря на ее невысокую эффективность из-за отсутствия необходимости инвестировать в новое оборудование. Представляется, что компании, производственные подразделения которых не исполь-

зуют традиционные технологии экстракции растительного сырья, могут принять решение о внедрении сверхкритической флюидной экстракции на основании данных экспериментальных исследований и в соответствии с расчетом экономической целесообразности.

На современных предприятиях традиционными способами выделения биологически активных веществ (БАВ) из растительного сырья являются разные виды экстракции с применением в качестве экстрагента органических растворителей и их смесей, которые потом удаляют на стадиях упаривания либо сушки извлечений с неизбежным их нагреванием. Техническое оснащение предприятий фармацевтической отрасли не всегда позволяет применять мягкие условия для удаления растворителей из экстракта, что приводит к потере летучих и разрушению термолабильных компонентов.

Традиционно методы экстрагирования на фармацевтических предприятиях базируются на равновесных процессах массопереноса (твердое тело – жидкость / жидкость – твердое тело) и осуществляются путем перколяции или мацерации растительного сырья в

батареях перколяторов либо настаивания в экстракторах. Существуют различные конструкции реакторов, в которых в основном задействованы такие технологические принципы, как противоточная и градиентная экстракция и др. [1]. Промышленное применение этих методов в производстве ЛС сопряжено с действием некоторых достаточно опасных и экологически вредных факторов. Особенно сложным является производство с использованием горючих (как, например, петролейный эфир и гексан) и галогенсодержащих углеводородов (метилена хлорид, хлороформ, дихлорэтан и др.). В этих случаях качество экстрактов, а затем и готовых ЛС следует определять с учетом наличия в них приведенных выше остаточных количеств токсичных растворителей. Именно эти растворители, от которых трудно избавиться, используют для экстрагирования липофильных веществ.

Процесс экстракции в системе «твердое тело – жидкость» происходит в следующей последовательности: проникновение экстрагента в поры твердого сырья; растворение экстрагируемого вещества; перенос экстрагируемого вещества из внутренних структур частиц

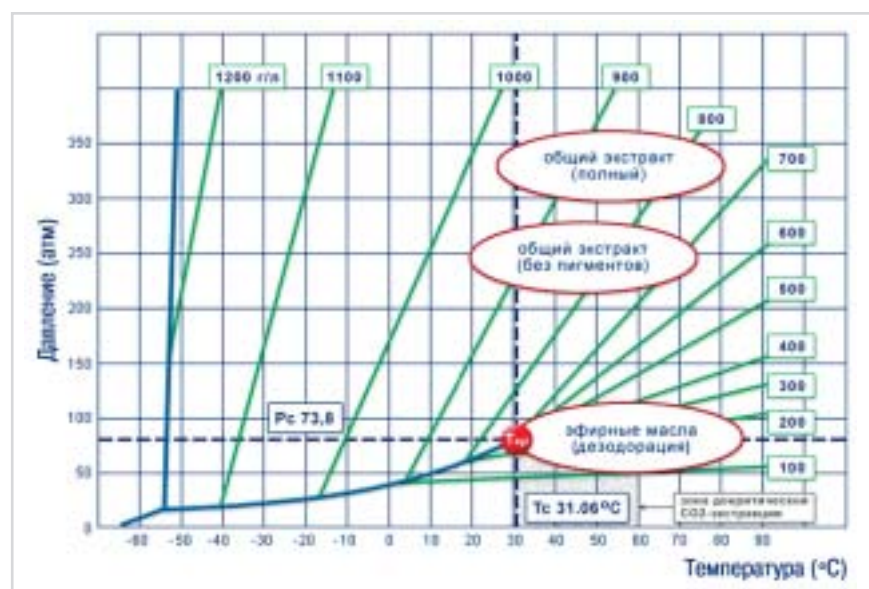


Рис. 1. Диаграмма с обозначением критической точки углекислого газа ( $T_{кр}$ ) при соответствующем критическом давлении ( $P_{кр}$ ) и критической температуре ( $T_c$ ) с обозначением примеров параметров (давление и температура) экстракции углекислым газом и соответствующая этим параметрам плотность углекислого газа [график с сайта ООО НИЦ ЭР «ГОРО» [www.extract.ru](http://www.extract.ru)]

к поверхности раздела фаз с образованием диффузионного пограничного слоя; перенос экстрагируемого вещества через пограничный диффузионный слой; перенос экстрагируемого вещества с наружной поверхности диффузионного пограничного слоя в объем омывающего сырья экстрагента. Согласно теории процесса экстракции, физический смысл экстракции заключается в переходе экстрагируемого компонента в экстрагент при взаимном соприкосновении. Извлечение происходит из-за разницы концентраций – за счет диффузии, поэтому экстракция является диффузионным процессом [2].

Процесс диффузии количественно описывает первый закон Фика, из которого следует, что поток вещества  $I$  в направлении оси  $x$  пропорционален градиенту концентрации  $dC/dx$ :

$$I = -D \frac{dC}{dx}$$

В свою очередь, коэффициент диффузии  $D$  зависит от температуры  $T$  и подвижности вещества  $u$  в среде:  $D = RTu$ , где газовая постоянная

$$R = 1,987 \frac{\text{кал}}{\text{К} * \text{моль}} = 8,314 \frac{\text{Дж}}{\text{К} * \text{моль}} [2].$$

Одним из перспективных направлений энергосберегающих и минимизирующих отходы технологий является использование газов в сверхкритическом состоянии в качестве экстрагентов БАВ из растительного сырья. Сверхкритические газы, флюиды, характеризуются параметрами физического состояния, которое превышает критические –  $T_{кр}$  (рис. 1).

В сверхкритическом состоянии газы проявляют свойства жидкостей с чрезвычайно высокой растворяющей способностью и обладают свойствами газов, что обеспечивает высокий массообменный потенциал. Так, по показателю вязкости сверхкритические газы близки к вязкости газов, а коэффициент диффузии сверхкритического газа более чем в 10 раз

**Таблица 1. Сравнительная характеристика физических свойств**

Показатель	Газ (н. у.)	Жидкость	Сверхкритический газ
Плотность, кг / м <sup>3</sup>	1	1000	100 – 800
Вязкость, сП	0,01	0,5 – 1,0	0,05 – 0,1
Диффузия, мм <sup>2</sup> с <sup>-1</sup>	1 – 10	0,001	0,01 – 0,1

превышает таковой газов при нормальных условиях (табл. 1) [3].

Растворяющая способность сверхкритических газов в значительно большей степени зависит от физических параметров состояния, чем таковая обычных органических растворителей. Это обстоятельство позволяет посредством изменения только давления или температуры изменять плотность, динамическую вязкость и диффузионные свойства экстрагента и, как следствие, регулировать экстрагирующую способность растворителя. Благодаря этому достигается высокая селективность процесса экстракции, а также осуществляется полная регенерация экстрагента без применения реагентных методов или дистилляции. Таким образом, при помощи одной установки, варьируя параметры, возможно получение отдельных фракций экстракта, суммарного экстракта как суммы фракций, полученных при разных условиях экстрагирования, а также близких к новогаленовым фракций веществ.

Принцип технологии экстрагирования сверхкритическими газами в наиболее применимом варианте изотермического процесса состоит в следующем: газ в сверхкритическом состоянии чрезвычайно легко промывает слой растительного сырья, выделяя из него соответствующие экстрактивные вещества. После прохождения сверхкритического газа вместе с экстрагированными веществами дроссельного вентиля происходит снижение / сброс давления, что приводит к потере растворяющей способности газа и интенсивному испарению газа из экстракта. Очищенный газ снова сжижается при помощи компрессоров и используется для дальнейшей экстракции. Таким образом, описанный принцип соответствует методу противоточной экстракции. Рассмотрим преимущества экстракции сверх-

критическим газом над классическими методами экстракции.

### **Энергосберегающий фактор.**

В качестве доказательства можно сравнить работу, затрачиваемую на получение сжиженного, и энергозатраты на испарение жидкого растворителя. Так, работа, затрачиваемая на компрессию углерода диоксида от 6 до 20 Мпа, составляет 54 Дж / кг, в то время как при температуре 2 °С теплота парообразования равна 1189 кДж / кг [4].

### **Высокие показатели массообменного процесса экстракции.**

Из приведенных данных (см. табл. 1) видно, что основные показатели, обуславливающие эффективность экстракции как массообменного процесса, несомненно лучше у сверхкритического газа. Таким образом, сверхкритический газ может принципиально лучше, чем обычные растворители, проникать в растительные клетки, растворять и переносить экстрактивные вещества.

### **Высокая селективность выделения отдельных компонентов.**

Манипулируя параметрами давления и температуры сверхкритического газа или привнося в него небольшое количество органических растворителей определенной полярности, можно достичь селективной экстракции определенного компонента (группы компонентов) растительного сырья. Так, при экстракции фосфолипидов из обезжиренного лецитина сверхкритическим углекислым газом с содержанием этанола на уровне 10 % достигается 95 % селективности экстрагента по отношению к фосфатидилхолину [5]. Повышенный интерес косметологов к сквалену побудил к поиску новых источников и технологий его получения. В результате этого получать сквален и фитостероиды было решено посредством экстракции сверхкритическим газом из пальмового и мас-

**Таблица 2. Параметры критических точек некоторых газов**

Газ	Температура в критической точке, °С	Давление в критической точке, атм	Плотность в критической точке, кг / м <sup>3</sup>
Азота оксид	36,5	71,7	0,46
Углерода диоксид	31,0	72,9	0,47
Этан	32,2	48,2	0,20
Этилен	9,9	50,5	0,20
Пропан	96,8	42,4	0,22
Пропилен	91,9	45,4	0,22
Трифторметан	25,9	46,9	0,52

линового масел при их содержании в качестве субпродуктов на уровне 200 – 600 ppm [6, 7].

**Высокая степень экстрагирования и высокое качество получаемого продукта.** В качестве примера можно привести процесс экстрагирования ванилина из бобов: в продукте, полученном путем экстракции сверхкритическим газом, содержится около 97 % ароматизирующих веществ, тогда как их уровень в экстракте, полученном с использованием

водно-спиртового раствора оптимальной концентрации, составляет только 61 % [8]. При экстракции сверхкритическим газом выделяется значительно большее количество экстрактивных веществ хмеля (α-кислот – 98,9 %, β-кислот – 94,4 %), чем при использовании дихлорметана в классическом варианте экстракции (39,5 и 42,5 % соответственно) [9].

**Отсутствие остаточных растворителей.** При проведении

классической экстракции жидким экстрагентом (в случае получения густых либо сухих экстрактов) обязательным является удаление из экстракта растворителя, пределы содержания которого при производстве ЛС регулируются Фармакопеей [10].

**Простота регенерации экстрагента.** Газ-экстрагент при понижении давления над экстрактом испаряется, а после при помощи компрессоров вновь сжимается до жидкого состояния.

**Нетоксичность и химическая инертность использования экстрагентов.** В табл. 2 приведены параметры критических точек некоторых газов, которые можно использовать при экстракции. Несмотря на оптимумы физико-химических характеристик приведенных газов и эффективность их применения в экстракции растительного сырья, углерода диоксид имеет следующие преимущества:

- физиологически безопасен;
- не горит, не поддерживает горения, не является взрывоопасным газом;

Углеводы	Каротиноиды	Диглицериды	Моноглицериды	Стерины	Фосфолипиды	Токоферолы	Терпеноиды	Альдегиды, кетоны	Сложные эфиры	Флавоновые агликоны	Спирты	Аминокислоты	Органические кислоты	Углеводы	Алкалоиды	Дубильные вещества	Фенольные соединения	Гликозиды	Минеральные вещества	Полисахариды	Олигосахариды	Белки, пептиды	Пектины										
Бензин, нефрас, гексан																																	
CO <sub>2</sub> докритический																																	
Фреоны																																	
Ацетон																																	
Этилацетат																																	
Спирты																																	
Водные спирты																																	
Диметилсульфоксид																																	
Вода																																	
CO <sub>2</sub> сверхкритический																																	
CO <sub>2</sub> сверхкритический с азеотропообразователем																																	

Рис. 3. Ряд полярности природных БАВ и экстракционные свойства растворителей по А. Улесову (ГНЦЛС, Харьков, Украина)

- безопасен для окружающей среды, не приводит к образованию экологически вредных отходов;
- бактериостатический;
- недорогой, доступен в больших количествах для производственных нужд.

Углекислый газ, как экстрагент, в сверхкритическом состоянии позволяет выделить из растительного сырья достаточно широкий спектр БАВ различного химического строения [11]. Очень важно, что экстракцию с использованием сверхкритического углерода диоксида можно проводить при щадящих условиях, что позволяет получать достаточно лабильные органические соединения высокой чистоты. Высокая растворяющая способность сверхкритического углерода диоксида дает возможность экстрагировать БАВ с широким диапазоном физико-химических свойств (рис. 3) [12].

Строение молекулы углерода диоксида предопределяет его неполярность, но в сверхкритическом состоянии он имеет определенное сродство к полярным молекулам с образованием молеку-

лярных кластеров. Введение в сверхкритический углекислый газ органических растворителей в малом количестве приводит к существенному увеличению экстрагирующей способности экстрагента и, как следствие, к изменению селективности экстрагирования. В результате этого становится возможным увеличить практический выход экстрагируемого компонента и улучшить экономические показатели производства [13].

Например, при экстракции фосфолипидов чистым сверхкритическим углерода диоксидом процесс происходит поверхностно, что можно объяснить неполярной природой экстрактивных веществ. Наличие этанола как модификатора (соразтворителя) явно демонстрирует селективность выделения фосфатидилхолина из суммы фосфолипидов [5] и более высокие качественные характеристики, чем при использовании метода классической экстракции [14].

В изотермических условиях (40 °С) при повышении давления от 70 до 100 атм и сопутствующем увеличении плотности углерода диоксида растворимость компонентов эфирных масел стремительно увеличивается (рис. 4).

Установлено, что эфирные масла и комплексные экстракты жирных кислот, полученные с помощью экстрагирования сверхкритическим углерода диоксидом, в отличие от продуктов, в получении которых использовались классические методы [16], проявляют значительную антиоксидантную активность, обусловленную попутно выделенными БАВ – карнозолом, кумарином, кверцетином, хемазуленом и др. [17, 18]. Так, установлено, что антиоксидантные свойства эфирных масел из разных сортов тысячелистника обусловлены именно наличием в них хемазулена [19].

Ряд исследователей рассматривают обработку сверхкритическими газами как перспективную альтернативу термической и радиоактивной стерилизации, которые в ряде случаев нельзя использовать. На эту тему в последние годы появилось много противоречивых публикаций, на основании сопоставления данных которых трудно сделать однозначные выводы. Представляется, что резистентность бактериаль-

ных спор к сверхкритическому углерода диоксиду может быть решена за счет использования соразтворителей; необходимо провести большую работу по оптимизации для совершенствования процесса инактивации вирусов, чтобы они стали полноценной альтернативой существующим методам [20].

В то время как традиционному процессу экстракции присущи необходимость учета растворителей (например, метилхлорида и ацетона), требований к взрыво- и пожаробезопасному производству с длительным многостадийным процессом и наличием стадий концентрирования и сушки, технология экстракции сверхкритическим углерода диоксидом позволяет не использовать нежелательные растворители, избежать трудностей, связанных с их неполной регенерацией, наличием остаточных количеств растворителя в готовом продукте, попаданием растворителей в промышленные стоки и вентиляционные выбросы, и позволяет повысить воспроизводимость процесса.

**Технология экстрагирования лекарственного растительного сырья сверхкритическими газами и, в частности, сверхкритическим углерода диоксидом, является перспективным методом получения экстрактов БАВ принципиально нового качественного уровня. Данная технология позволяет рационально использовать растительное сырье и энергоресурсы, а экстракты, полученные с помощью этих методов, дают возможность расширить номенклатуру новых фитопрепаратов.**

Существует ряд компаний-производителей оборудования – установок для сверхкритической экстракции таких, например, как UHDE High Pressure Technologies GmbH (www.uhde-hpt.com; Хаген, Германия), SEPAREX S.A.S. (www.separex.fr; Шампньель, Франция), SITEC-Sieber Engineering AG (www.sitec-hp.ch; Цюрих, Швейцария), ООО НИЦ ЭР «ГОРО» и ООО «ГОРО-Инжиниринг» (www.extract.ru; Ростов-на-Дону, РФ), ООО «ТЕХАРМ» (www.texarm.net; Львов, Украина), расположенные, по мнению авторов, в порядке уменьшения цены. Установки для

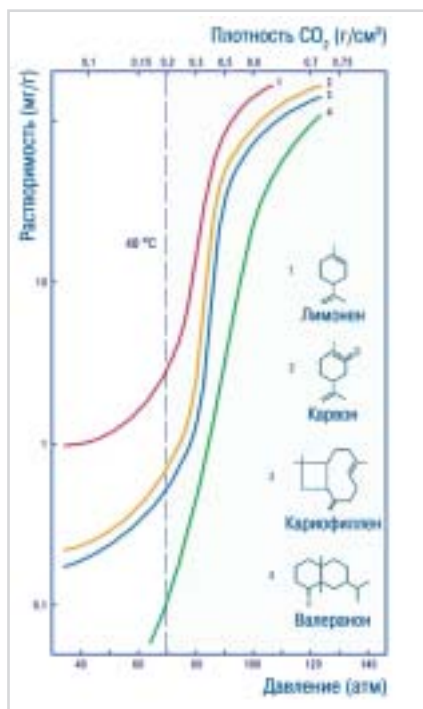


Рис. 4. Изотермы растворимости компонентов эфирных масел в сверхкритическом углекислом газе [15]

сверхкритической экстракции углекислым газом имеют ряд технических и технологических особенностей, на которые необходимо обратить внимание. Насосы высокого давления являются важной составляющей оборудования и производятся в ограниченном количестве стран и компаний. Одним из определяющих параметров экстракции является максимальное рабочее давление, которое для большинства существующих промышленных установок не превышает 400 атм. Оборудование для сверхкритической экстракции подпадает под категорию «сосуды под давлением» – очень высоким давлением со всеми вытекающими, поэтому размещать производства и проектировать помещения необходимо в соответствии с национальными требованиями.

География использования технологии экстрагирования ЛС растительного происхождения сжиженными газами не ограничивается вышеупомянутыми странами – производителями оборудования и весьма широка. Индия и КНР являются одними из ведущих стран-поставщиков растительного сырья. В Индии в ходе государственного проекта появился ряд частных коммерческих фирм, осуществляющих полный цикл переработки растительного сырья с помощью метода сверхкритической экстракции углекислым газом как, например, Pioneer Enterprise ([www.pioneerherbal.com](http://www.pioneerherbal.com)). Если основное внимание в развитии сверхкритических технологий в Индии уделяется производству пищевых ингредиентов, то в Китае главный упор сделан на фитотерапевтику. В 2000 г. Госсоветом КНР были утверждены «Отрасли приоритетного развития» в целях образования новых точек экономического роста на базе перспективных технологий, соответствующих стратегии устойчивого развития, стимулирования экономики ресурсов и охраны окружающей среды. Так, например, китайская компания HAS Medicinal & Agricultural Produce Supplies выпускает препараты, одобренные японскими и американскими специалистами для борьбы с наркозависимостью и для лечения рака дыхательных



путей, а также антиканцерогенный препарат и целый ряд биологически активных добавок. Важным можно считать и повышенное внимание к размещению своих предприятий, а также инвестированию в сверхкритические технологии Китая со стороны таких стран, как Германия и Франция.

#### Другие сферы промышленного применения сверхкритических газов

Производство микрочастиц с заданной структурой – одно из перспективных направлений использования сверхкритических газов, представляющее особый интерес для фармацевтической промышленности в целях увеличения биодоступности плохо растворимых веществ, разработки рецептур с пролонгированным высвобождением действующего вещества, разработки пероральных, ингаляционных и трансдермальных систем доставки АФИ.

Так, сверхкритический углекислый газ обладает растворяющей способностью для целого ряда липофильных соединений при определенных показателях давления и температуры [12, 21, 22]. Создавая определенные условия для разряжения, можно изменить

морфологию и размер частиц растворенных в сверхкритическом газе веществ [23]. Такие воздействия могут значительно изменить фармакологические характеристики (например, растворимость), как это было обнаружено для карбамазепина, нифедипина, фелодипина, цефуроксима аксетила, лидокаина, сульфата азола, ибупрофена, напроксена, целекоксиба [24].

Микронизации исходной субстанции ловастатина можно достичь при распылении в емкости с низким давлением раствора ловастатина в сверхкритическом углекислом газе за счет быстрого расширения последнего. Частицы малых размеров могут быть получены и посредством впрыска через распылительную форсунку раствора вещества в сжиженном газе в обрабатываемое вещество. Перспективным является также использование сверхкритических газов для импрегнации веществ, например, на катетеры, губки, пластыри и частицы вспомогательных веществ [25].

Помимо ловастатина, есть примеры микронизации и других АФИ при помощи сверхкритических газов: фенацетина, нифедипина, фелодипина, гризеофульвина, карба-

мазепина, лидокаина, ибупрофена, мефенамовой кислоты, медьиндометацина, фитостерола, целексиса, рофекоксиса [26].

Подобным образом можно получать порошковые субстанции с малым размером частиц для производства аэрозолей, тогда как

микронизация субстанций при использовании мельниц (в т. ч. аэродинамических) представляет большие технологические трудности. ■

### Литература

1. Чуешов, В. И., та ін. Технологія ліків промислового виробництва. 2-ге видання. Харків: НФаУ, 2012. С. 429–546. Т. 1.
2. Чуешов, В. И., [ред.]. Промышленная технология лекарств. Харьков: 2002. С. 403, 430–434. Т. 1.
3. Пичугин, А. А. и Тарасов, В. В. Суперкритическая экстракция и перспективы создания новых бессточных процессов. Успехи химии. 1991, Т. 60, 11, с. 2412–2421.
4. Банашек, В. Э., Бугаева, О. П. и Солодков, В. В. Экстракция липидов из растительного и микробиологического сырья сжиженными и сжатыми газами. Обзорная информация. 1989, 5, с. 36.
5. Teberikler, L., Koseoglu, S. and Akgerman, A. Selective extraction of phosphatidylcholine from lecithin by supercritical carbon dioxide/ethanol mixture. J. of the American Oil Chemists' Society. 2001, 78, pp. 115–119.
6. Ibáñez, E., et al. Concentration of Sterols and Tocopherols from Olive Oil with Supercritical Carbon Dioxide. J. of the American Oil Chemists' Society. 2002, Vol. 79, 12, pp. 1255–1259.
7. Methods for Obtaining and Determination of Squalene from Natural Sources. Popa, O., et al. Nov. 2014, Bio Med Research Int., p. Article ID 367202. Article ID 367202.
8. Nguyen, K., Barton, P. and Spencer, J.S. Supercritical carbon dioxide extraction of vanilla. J. Supercritical Fluids. 1991, Vol. 4, pp. 40–46.
9. Жузе, Т. П. Роль сжатых газов как растворителей. Москва: Недра, 1981. С. 161.
10. Государственная фармакопея Украины. Дополнение 1. Харьков: 2004. С. 520.
11. Попова, И. Ю. и Водяник, А. Р. О растворяющей способности сверхкритического углекислого газа. Рынок БАД. 2003, т. 11, 3, с. 30–33.
12. York, P., Kompella, U. B. and Shekunov, B. Y., [ed.]. Supercritical fluid technology for drug product development. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2004. pp. 44–53, 504.
13. Cygnarowicz-Provost, M., et al. Supercritical-fluid extraction of fungal lipids: Effect of cosolvent on mass-transfer rates and process design and economics. J. of Supercritical Fluids. 1995, Vol. 8, 1, pp. 51–59.
14. Cansell, F. and Petiter, J.-P. Fluides supercritiques et materiaux. France LIMHP CNRS. 1995, p. 372.
15. Guba, R. The modern alchemy of carbon dioxide extraction. The International Journal of Aromatherapy. 2002, Vol. 12, 3, pp. 120–126.
16. Grape-Derived Extracts via Supercritical Fluids. Taylor, L.T., et al. Minneapolis: 92nd AOCS Annual Meeting & Expo Abstracts, 2001. Vol. 12.
17. Nervous System benefits of Rosemary Antioxidant. Derrida, M. s.l.: Canada-China Business Association, 2003.
18. Seabuckthorn seed oil antioxidant – natural rosmmary antioxidant. Derrida, M. s.l.: Canada-China Business Association, 2003.
19. Яцюк, В. Я., Сидоренко, А. Ф. та Сухомлінов, Ю. А. Антиоксидантні властивості ефірних олій різних видів деревію. Фармацевтичний журнал. 1995, т. 6, с. 68–70.
20. Perrut, M. Sterilization and virus inactivation by supercritical fluids (a review). J. of Supercritical Fluids. 2012, Vol. 66, pp. 359–371.
21. Jouyban, A., Soltani, S. and Zeynali, K.A. Solubility prediction of drugs in supercritical carbon dioxide using artificial neural network. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2007, Vol. 6, 4, pp. 243–250.
22. Zordi, N., et al. Solubility of pharmaceutical compounds in supercritical carbon dioxide. J. of Supercritical Fluids. 2012, Vol. 66, pp. 16–22.
23. Velaga, S. P. Preparation of pharmaceutical powders using supercritical fluid technology. Pharmaceutical applications and physicochemical characterisation of powders. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy. 308, 2004, p. 50.
24. Proceeding of the 9th Meeting on Supercritical Fluids. Perrut, M. and Kikic, I. Trieste: s.n., 2004. Is it possible to enhance the dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes?
25. Perrut, M. Supercritical fluids applications in the pharmaceutical industry. Stp Pharma Sci. 2003, Vol. 13, pp. 83–91.
26. Perrut, M., Jung, J. and Leboeuf, F. Enhancement of dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes: Part I: Micronization of neat particles. Int. J. of Pharmaceutics. 2005, Vol. 288, 1, pp. 3–10.



# АНАЛИТИКА ЭКСПО

13-я Международная выставка  
лабораторного оборудования и химических реактивов

14 – 17 апреля 2015 года  
Москва, КВЦ «Сокольники»

Более 6000 посетителей

Свыше 250 участников



Забронируйте стенд на сайте

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

## КОМПЛЕКСНОЕ ОСНАЩЕНИЕ ЛАБОРАТОРИЙ

Организатор:



Тел: +7 495 935 81 00  
E-mail: [analitikaexpo@ite-expo.ru](mailto:analitikaexpo@ite-expo.ru)

Соорганизаторы:



# Основные аспекты экспертизы и квалификации проектов производственных участков фармацевтических компаний

## Часть 1. Общие понятия и основные стадии проектирования как первого этапа жизненного цикла производственных участков в рамках системы PQS



**Никитюк В.Г.,** к.ф.н., Ph.D.,  
**Шакина Т.Н.,** к.ф.н., Ph.D.,  
сертифицированные инспектора /  
преподаватели / эксперты GMP\GDP  
(nvalery@ukr.net)

### Общие понятия

Принцип данного раздела (*Premises and Equipment*) правил GMP EU требует, чтобы помещения (отдельные зоны и производственные участки в целом) были спроектированы, сконструированы, расположены, эксплуатировались и обслуживались в соответствии со своим назначением (то есть отвечали характеру выполняемых в этих помещениях / в этих зонах / на этих участках технологических процессов). Расположение и конструкция этих помещений должны минимизировать риск ошибок, а также обеспечивать возможность их эффективной очистки и обслуживания в целях недопущения перекрестной контаминации, накопления пыли или загрязнений и появления любых факторов, которые могут негативно повлиять на качество производимого продукта [1 – 4]. Аналогичный принцип сформулирован в правилах GMP WHO (*Premises*) [5] и в правилах cGMP USA, в которых требования к помещениям, в отличие от европейского подхода, вынесены в самостоятельный раздел (*Subpart*

Одним из ключевых разделов правил Надлежащего производства лекарственных средств (равно как и большинства других правил GxP) является раздел «Помещения и оборудование» (*Premises and Equipment*), в котором регламентированы базовые требования к основным зонам, их оснащению и надлежащей эксплуатации

C – *Buildings and Facilities*). В них сформулированы общие требования в отношении особенностей проектирования, конструирования и эксплуатации не только зданий и помещений в целом, но и освещения, системы вентиляции и фильтрации воздуха, систем канализации и технического оснащения системы санитории, а также технического обслуживания указанных инженерных систем [6].

В понятие «производственный участок» включается комплекс зон (или отдельно рассматривается каждая зона):

- зона производства (в том числе участки производства лекарственных средств и участки их упаковки);
- зона хранения (склады сырья, материалов упаковки, прочих материалов, готовой продукции и другие склады);
- зона контроля качества (лаборатории контроля качества): физико-химическая, микробиологическая, вирусологическая, биологическая, виварий и др.;
- зона расположения технических систем, обеспечивающих функционирование участков (например, помещения / зоны размещения кондиционеров, систем водоподготовки, систем сжатого воздуха, систем очистки, котельных и пр.);
- зоны вспомогательные (прежде всего бытовые помещения, гардеробные, санпропускники для подготовки персонала и пр.).

При этом надлежащие подходы к проектированию, расположению, конструированию, монтажу, обслуживанию, эксплуатации и очистке должны быть в адекватной степени применены к каждой из зон.

Аналогичный принцип в отношении помещений сформулирован в отдельно вынесенных разделах других правил GxP: например, в правилах GDP и GSP – в отношении зон хранения лекарственных средств [7 – 11], в требованиях к испытательным лабораториям контроля качества и в правилах GQCLP – в отношении зон контроля качества лекарственных средств [12 – 14]. При внутренней классификации зон на каждом предприятии могут быть предусмотрены, при необходимости, и другие зоны (например, зоны разработки, производства исследуемых лекарственных средств, зоны офисов и т. д.).

Помещения (вместе с их оснащением, оборудованием и соответствующими инженерными системами) – одна из основных составляющих, которая оказывает непосредственное влияние на обеспечение качества лекарственных средств при их производстве (равно как и при хранении, транспортировании, для получения репрезентативных результатов при контроле их качества, при встраивании в них качества и безопасности на этапе их разработки / проектирования). Потенциальная возможность обеспечения

**Таблица 1. Задачи функционирования некоторых основных составляющих фармацевтической системы качества (PQS) на этапах жизненного цикла производственных участков (зон и помещений / их оснащения / инженерных систем, обеспечивающих их функционирование / аппаратурной схемы и оборудования)**

	Проектирование	Конструирование и введение в эксплуатацию	Эксплуатация	Снятие с эксплуатации
<b>Monitoring System</b>	Получение знаний о комплексе помещений производственного участка и зонах. Определение критериев для последующего мониторинга при квалификации и при эксплуатации	Мониторинг при строительстве и монтаже (конструировании). Приемка на соответствие проектным решениям. Выработка стратегии мониторинга (кто, что, как, в рамках каких процедур и с помощью чего должен контролировать при последующей рутинной эксплуатации участка) и определение ее обоснованности	Мониторинг параметров функционирования (участка в целом, отдельных технических систем и иных составляющих в частности). Организация системы мониторинга при модернизации, периодической реквалификации, планово-профилактическом и сервисном обслуживании	Мониторинг при демонтаже и утилизация
<b>Change Management System</b>	Оценка изменений (на основании DQ) и их внесение в ходе выполнения проектных работ. Оценка изменений, связанных со стыковкой проектных решений	Оценка и внесение изменений на этапах конструирования (в т. ч. IQ во время монтажа) и по результатам квалификации	Использование данных мониторинга для продуктов, остающихся на рынке (произведенных на демонтируемом участке)	Оценка изменений процессов, в которых были задействованы демонтируемые помещения и зоны, изменений в функционировании остающихся в эксплуатации инженерных систем
<b>CAPA</b>	Корректировки по результатам оценки изменений на этапах проектирования (например, корректировка URS на основании SQ, корректировка проектной документации на основании DQ)	Корректировки конструкции и параметров функционирования на основании результатов приемок и квалификации (и принимаемых решений в рамках системы управления изменениями)	CAPA по результатам мониторинга (например, при сбоях и отклонениях) и планово-профилактических осмотров в рамках системы управления изменениями	Корректировки функционирования инженерных систем, задействованных также для других участков или зон, которые продолжают эксплуатировать
<b>Management Review</b>	Анализ со стороны руководства и принятие решений о выборе проектных организаций, проектировании и квалификации проекта. Заключение контрактов. Надзор за проектными организациями и проектированием. Принятие решений в отношении проектов	Участие в оценке результатов приемки и квалификации. Принятие административных решений о приемке на каждом из этапов. Обеспечение коммуникативности. Надзор за конструированием. Заключение контрактов по сервисному и иному обслуживанию	Участие в анализе результатов мониторинга и выполнения CAPA при эксплуатации и обслуживании участков. Решения по модернизации. Надзор за участком (зонами) в эксплуатации. Демонстрация непрерывного совершенствования	Анализ ситуации (процессов) после выведения из эксплуатации. Принятие решений по демонтажу
<b>Deviation Control System</b>	Определение причинно-следственных связей и потенциальных факторов влияния (рисков) производственных участков в целом, а также технических систем и, в частности, иных составляющих участков на обеспечение качества лекарственных средств во время их предстоящего производства на проектируемом участке	Подтверждение причинно-следственных связей при квалификации. Определение стратегии CAPA для возможных потенциальных отклонений (в т. ч. при их фиксации on line) с учетом степени их влияния для обеспечения управления техническими системами и процессами на спроектированном производственном участке	Постоянный контроль любых отклонений при рутинной эксплуатации производственных участков, их анализ и применение CAPA, направленных на поддержание квалификационного статуса участка и обеспечение качества производимой на участке продукции (каждой коммерческой серии). Накопление знаний и понимания причинно-следственных связей	Использование опыта и знаний причинно-следственных связей на демонтируемом участке применительно к другим участкам (зонам, техническим системам, продуктам и т. д.). Контроль отклонений процедур, связанных с демонтажными работами и выведением из эксплуатации производственного участка и / или его отдельных составляющих
<b>Qualification Management</b>	Определение стратегии квалификационных и валидационных испытаний. Разработка технологического процесса, включая: накопление знаний и понимание технологического процесса; определение стратегии контроля технологического процесса	Проведение непосредственных квалификации и валидации. Квалификация процесса, включая: разработку производственного объекта и квалификацию производственного участка (технические системы и оборудование); квалификация технологического процесса (PPQ)	Поддержание валидационного статуса. Постоянная (продолжающаяся, непрерывная) валидация (верификация) технологического процесса при рутинном выпуске коммерческих серий продукции. Поддержание квалификационного статуса объектов	Ретроспективная оценка и поддержание квалификационных и валидационных статусов объектов, которые остаются в использовании (или на рынке) после демонтажа производственного участка
<b>Knowledge Management</b>	Сбор предварительной информации, получение первоначальных знаний об объекте и их систематизация, знания нормативов, опыта международной практики для аналогичных объектов	Обмен информацией (в т. ч. требованиями, условиями и пр.) между Заказчиком и проектантами, строителями, изготовителями, монтажниками, валидаторами и др. Информирование подразделений компании в рамках полученных новых знаний	Совершенствования на основании накапливаемого опыта и получаемых новых знаний (в т. ч. при анализе отклонений, по результатам мониторинга и т. д.)	Использование полученных знаний для оптимизации процедур снятия объекта с эксплуатации и утилизации, а также для других объектов

надлежащего функционирования и эксплуатации производственных участков в целом и отдельных зон (в том числе с учетом их оснащения, обеспечения технологическим оборудованием и оборудованием для осуществления необходимых видов контроля, устанавливаемых инженерных систем) закладывается на этапах проектирования и конструирования.

Унифицированная блок-схема жизненного цикла производственных участков, отдельных зон и инженерных систем может быть сформулирована аналогично схеме, предложенной авторами для оборудования [15]. Жизненный цикл производственных участков (зон и помещений / их оснащения / инженерных систем, обеспечивающих их функционирование / аппаратной схемы и оборудования участков или зон) с учетом концепции фармацевтической системы качества (PQS – *Pharmaceutical Quality System*) как обязательной составляющей современной системы качества фармацевтических компаний [16] и задачи функционирования некоторых основных (концептуальных) составляющих для каждого из этапов их жизненного цикла представлен в табл. 1.

### Проектирование – основные стадии

Требования к производственным участкам или отдельным зонам фармацевтического предприятия (фармацевтического склада, комплекса лабораторий R & D, других зон) должны соответствовать правилам GMP (GxP). Они начинаются с того, что производственные участки или отдельные зоны должны быть надлежащим образом спроектированы.

Проектирование производственных участков (отдельных зон: участков непосредственного производства продукции, фармацевтических складов, лабораторий контроля качества, лабораторий фармразработки, а также помещений для размещения инженерных систем, обеспечения их функционирования, помещений для персонала) при надлежащем подходе, как правило, состоит из нескольких последовательных ста-



Рис. 1. Обобщенная схема последовательности основных стадий этапа проектирования производственного участка (зон, технических систем)

дий, которые схематически представлены на рис. 1 и описаны ниже.

- Стадия нулевая – составление технического задания (спецификация требований пользователя, *user requirement specification – URS*) для разработки проекта и его оценка (квалификация спецификации, *Specification Qualification – SQ*). Эту стадию проводят, как правило, специалисты со стороны Заказчика (самостоятельно или с привлечением сторонних специалистов). Несмотря на то, что необходимость проведения SQ не оговорена в нормативных требованиях и правилах GMP (GxP), она, тем не менее, очень важна для правильного выполнения всех последующих проектных работ. Кроме того, эта стадия имеет еще и экономическое значение, поскольку тщательно и квалифицированно составленное и оцененное техническое задание позволяет реально сэкономить на последующих проектных работах и на этапе монтажа, избегая «дозаказов» (которые в отдельности или дополнительно стоят обычно намного дороже, чем «в комплекте» в рамках изначально ведущихся работ по проектированию). Степень полноты технического задания в значитель-

ной степени зависит от того, насколько инвесторы (владельцы) могут и умеют формулировать стратегию развития бизнеса в целом и проектируемого производственного участка с соответствующей номенклатурой в частности (в том числе с учетом перспективы расширения номенклатуры).

- Стадия первая – разработка концептуального проекта и его экспертная оценка (квалификация проекта, *Design Qualification – DQ*).

Разработку проекта должны осуществлять специализированные организации. Они могут быть лицензированы или не иметь лицензий на осуществление деятельности в сфере проектирования, в зависимости от требований национального законодательства. Но независимо от этого принципиально важно, чтобы у данных проектных организаций был достаточный и успешный практический опыт в области проектирования фармацевтических предприятий (в том числе складов, лабораторий контроля качества, лабораторий R & D) в соответствии со спецификой проектируемого производственного участка (например, стерильная продукция, препараты из растительного сырья, вакцины, цитостатики, препа-

Основной целью нашей компании является по-настоящему комплексное удовлетворение требований Заказчиков. «Под ключ» – в полном смысле фразы «под ключ»: начиная с анализа замыслов заказчика, заканчивая вводом готового объекта в эксплуатацию с разработкой всех пакетов сопроводительной документации. Один исполнитель на всех этапах – один ответственный за достижение намеченного результата



## ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ УСЛУГИ:

- Анализ планов заказчика
- Инжиниринг
- Проектные работы
- Согласование и сопровождение проектов
- Поставки оборудования и материалов
- Производство конструкций и элементов
- Монтажные работы
- Пуско-наладочные работы
- Промышленное программирование
- Квалификация и валидация
- Обучение персонала
- Сервис



ООО «УНИТЕХНОЛОГИИ ЮЕЙ»  
03142, Киев, Украина  
пр. Палладина, 22 офис 207  
тел./факс +38 044 393 21 00  
e-mail: office@unitechnology-ua.com  
<http://uni-technology.org/>



с 19 по 21 мая  
2015 года

III-я  
Международная  
конференция  
«КАЧЕСТВО  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ»

Компания  
«УКРМЕДСЕРТ»  
и компания  
«РЕГИСТРАЦИЯ  
И МАРКЕТИНГ  
КОНСАЛТИНГ ГРУПП»  
приглашают Вас посетить III-ю  
Международную конференцию  
«Качество лекарственных средств»,  
которая пройдет с 19 по 21 мая 2015  
года в городе Одесса, Украина.

К участию в конференции приглашаются  
собственники и руководители предприятий, директора по  
качеству, Уполномоченные лица, руководители служб  
обеспечения и контроля качества и других направлений  
деятельности фармацевтической отрасли.

**Целью конференции** является обсуждение актуальных вопросов  
государственного регулирования фармацевтической отрасли, контроля  
качества лекарственных средств на фармпредприятиях, имплементации  
общеевропейских требований к обеспечению качества лекарственных средств  
и методов их контроля, обмен опытом среди профессионалов отрасли.

**На конференции будут рассмотрены** актуальные вопросы, связанные с контролем качества  
лекарственных средств в Украине; будет детально рассмотрена нормативно-правовая база; перспективы и  
реалии развития фармацевтического сектора в свете Европейской интеграции.

**В конференции примут участие** члены Комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения,  
руководство и представители Министерства здравоохранения Украины, Государственной службы  
Украины по лекарственным средствам, Государственного экспертного центра МОЗ Украины и многие  
другие.

#### Программа

С программами конференций прошедших в 2013 и 2014 годах Вы можете ознакомиться или вспомнить из  
архива, перейдя по ссылке <http://pharma-conference.in.ua/1/arkhiv-konferencii/>

ОДЕССА,  
Украина

раты крови, радиофармацевтические лекарственные средства и т. д.).

Оценку (квалификацию) проекта (DQ) могут осуществлять специалисты компании-Заказчика, которые обладают высоким уровнем квалификации и имеют достаточный опыт работы. Однако авторы глубоко убеждены, что проведение экспертной оценки / квалификации проекта целесообразнее всего поручать представителям независимой внешней экспертизы, благодаря чему будет исключен конфликт интересов.

На этапе создания концептуального проекта важно определить порядок привлечения субподрядных проектных организаций, которые зачастую должны участвовать в решении таких специфических задач, как, например, проектирование систем подготовки воздуха (HVAC), проектирование и монтаж систем получения, хранения и распределения воды фармацевтического качества (WFPU – *water for pharmaceutical use*), получения и распределения чистого пара (*clean steam*) и др. Немаловажно установить: кто будет определять аппаратную схему, кто займется подбором оборудования, кто будет заказывать оборудование (основное и вспомогательное производственное оборудование, аналитические приборы, средства измерительной техники и др.). Порядок привлечения может быть разным, например: генеральным подрядчиком по своему усмотрению либо генподрядчиком по согласованию с Заказчиком, либо самостоятельно Заказчиком проекта. В любом случае важно определить, кто и на каком этапе должен привлекать субподрядные организации, кто – контролировать их деятельность и нести ответственность за результаты выполненной работы.

Стадию концептуального проекта грамотные инвесторы (Заказчики) зачастую проводят еще и в формате тендера между несколькими проектными организациями, отдавая предпочтение наиболее приемле-

мому и грамотному (квалифицированному) проектанту по результатам выбора предложения с оптимальным подходом к созданию объекта и демонстрации интересных и современных проектных решений для реализации поставленной задачи. Если Заказчик в конечном счете хочет получить объект, который сможет полноценно функционировать в течение не одного года и который, например, при изменении стратегии бизнеса можно будет выгодно продать, то критически важно НЕ ставить во главу угла только финансовую составляющую (как гласит известная поговорка, «дешевая рыбка – поганая юшка»).

- Стадия вторая – разработка рабочего проекта и его оценка (квалификация полного проекта – DQ).

Разработку полного рабочего проекта, как правило, осуществляют генеральный проектант, а также субподрядные проектные организации, которые специализируются на отдельных составляющих (вопрос об их привлечении был рассмотрен выше при описании предыдущей стадии). На данной стадии следует определить изготовителей всех основных комплектующих, необходимых для монтажа объекта. Также полезно иметь информацию об основном оборудовании и оснащении, что важно для полноценного формирования проектных решений (например, расчеты несущих конструкций и перекрытий зданий, определение достаточности площадей и высоты помещений, установление мест размещения монтажных проемов, рациональные решения по «обходу» несущих колонн, вопросы конструкции пола и размещения канализационных трапов и трубопроводов, стыковочные решения для «чистых» зон и помещений, которые их окружают, вопросы наличия технических этажей (или соответствующего «надпотолочного» пространства), размещения технических систем (таких, например, как «системы очистки на месте» – CIP) и т. д. и т. п.).

Важно, чтобы проектные решения, разработанные субподрядными организациями, «ложились» на общие схемы и полностью «стыковались» с основными проектными решениями. Важно не только отобразить это схематически, но и квалифицированно оценить и проверить.

Учитывая, что именно на этой стадии появляется комплексная и полная проектная документация, очень важное значение имеет квалификация проекта. Кроме того, на этой стадии может проводиться еще и государственная экспертиза проекта (в странах, где это принято) на соответствие проектных решений национальным нормативам, санитарным, противопожарным и техническим требованиям, а также требованиям по безопасности персонала и экологическим нормам (законодательство по охране окружающей среды) и др. При этом при проведении такой экспертизы критически важно не упустить, что во главу угла должны быть поставлены требования к обеспечению качества продукции и правила GxP (что на практике не всегда просто решить, особенно в некоторых постсоветских странах).

- Стадия третья – комплектация документации для монтажа (проект для монтажных и строительных работ / рабочая документация / монтажная документация).

Эта стадия важна для возможности приступить к проведению строительных и монтажных работ, поэтому необходима детализация в отношении конструктивных элементов зданий, помещений и инженерных систем, выполнения узлов и переходов, решений «стыковки» помещений и технических систем (в частности, проектирование подвесок и прокладка кабелей энергоносителей, крепежи конструкций, размещение систем воздухопроводов и трубопроводов, узлы вводов технологических сред в помещения, особенно в «чистые» и т. д.), детализация и определение необходимого количества де-

талей и конструктивных элементов.

Для данного этапа проведение экспертной / квалификационной оценки (DQ) имеет смысл только в том случае, если она по каким-то причинам не была выполнена на предыдущих стадиях проектных работ (например, отсутствовали чертежи для отдельных инженерных систем обеспечения надлежащего функционирования объекта). Кроме того, на этой стадии важна оценка со стороны строителей и специалистов, которые будут выполнять монтажные работы. Следует обратить внимание, что на данном этапе уже должна работать система PQS компании-Заказчика) в части управления изменениями (*change control system*). Важно, чтобы не были упущены изменения, которые были внесены в проект после проведенной экспертной / квалификационной оценки (DQ). С учетом вышеизложенного необходимо организовать контроль за проведением проектных работ, который должны осуществлять специалисты Заказчика, но к надзору за этими работами авторы настоятельно рекомендуют привлекать и внешних независимых специалистов. Одна из задач, которая должна быть поставлена для независимого внешнего надзора, – обеспечение объективной оценки любых изменений, неизбежно возникших на этапе монтажа и подготовки объекта к эксплуатации и требующих принятия оперативных решений.

Для последней стадии работ по проектированию особое значение имеют мероприятия по подготовке следующего этапа жизненного цикла производственного участка, в частности:

- формирование плана-графика выполнения строительных и монтажных работ с учетом всего объема и специфики проекта. При этом следует предусмотреть:
  - определение последовательности выполнения работ и возможности параллельного проведения работ с



Рис. 2. Пример алгоритма последовательности планировочных, архитектурных и технологических решений при проектировании производственных участков

разными объектами, как правило, с привлечением нескольких субподрядных организаций. Например, одновременный монтаж воздуховодов, монтаж подвесок для прокладки кабелей, монтаж части трубопроводов, монтаж пола и конструкций, размещаемых в полах, разметка мест установки стеновых панелей и размещения крупногабаритного оборудования и т. п. (рекомендуется в формате горизонтальных гистограмм);

- в рамках определения последовательности работ должно быть принято решение о первоочередности шагов при выполнении монтажа и конструирования для каждого из помещений, каждой технической системы, предусмотренной для этих помещений, и каждой единицы основного оборудования. Примером решения в таких ситуациях может быть первоначальный монтаж оборудования с последующей «обшивкой» стеновыми и потолочными конструкциями и введением в помещения систем обеспечения функционирования самих помещений и оборудования;

- определение концепции размещения заказов и приемки оборудования с включением обязательных процедур FAT (*factory acceptance tests – заводские приемочные испытания у изготовителя оборудования или технической системы*) и SAT (*site acceptance tests – приемочные испытания у Заказчика*);
- формирование стратегии квалификационных испытаний, которые необходимо провести непосредственно во время монтажных работ (в рамках плана-графика выполнения строительных и монтажных работ), обратив внимание на следующее:
  - выбор в целом стратегии квалификационных испытаний. При этом важно определить последовательность и возможность совмещения таких испытаний для разных объектов (например, одновременно для нескольких единиц оборудования или блока производственных помещений). Важно оговорить возможность предварительной оценки протоколов квалификации (форм протоколов, предоставленных изготовителями), и обязательное включение специалистов

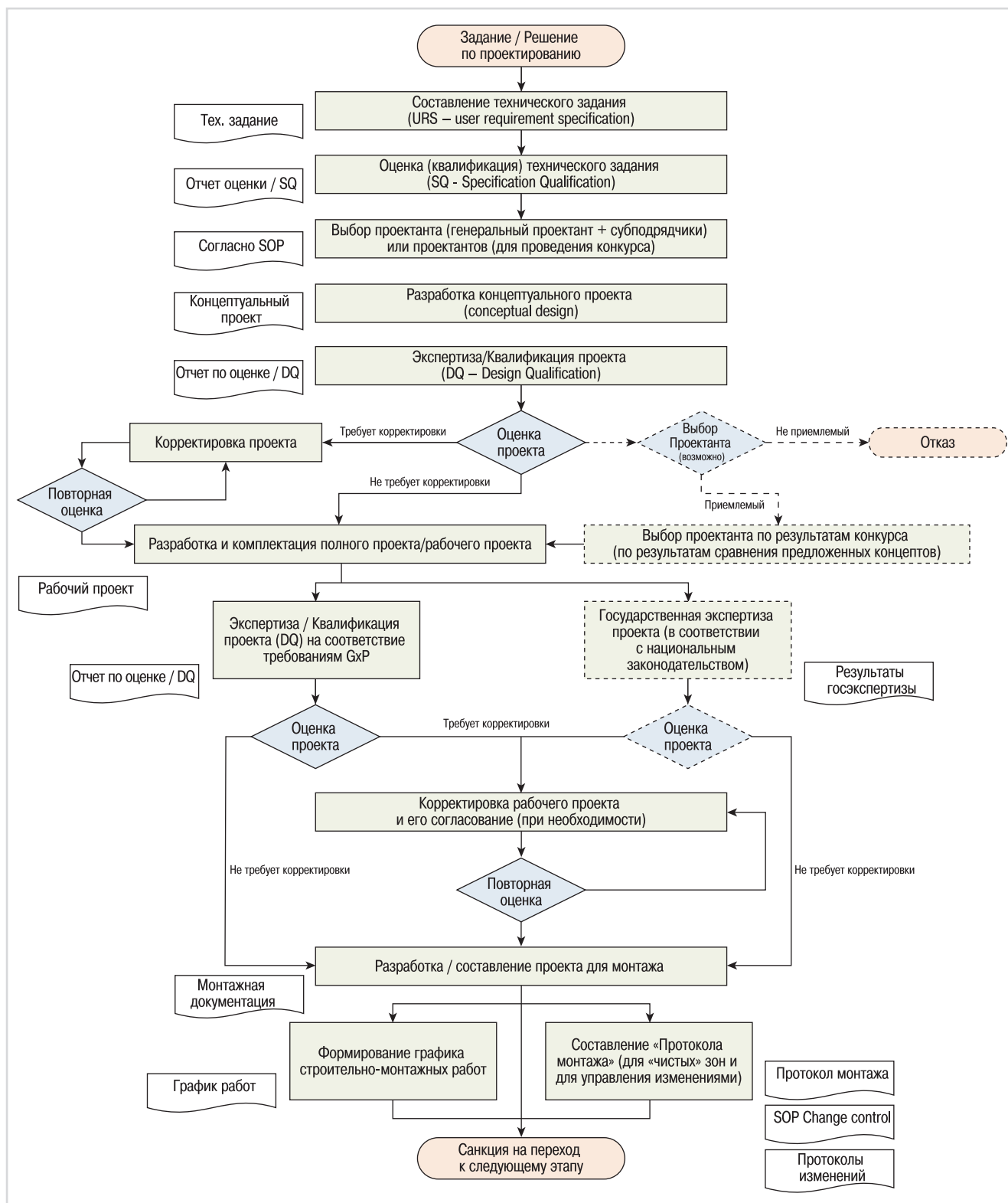


Рис. 3. Пример развернутой блок-схемы этапа проектирования производственного участка (отдельных зон или технических систем) и алгоритм оценки (квалификации) в рамках работ по проектированию

компаний-изготовителей, выполняющих монтажные работы, в состав групп по проведению квалификации

(что должно быть оговорено в технических частях соответствующих контрактов). Проведение квалификаци-

онных испытаний только специалистами подрядчиков (без участия и присутствия ответственных специали-

стов Заказчика), равно как и проведение квалификации исключительно специалистами Заказчика или аутсорсинговой компании (без участия специалистов компаний, выполнявших изготовление и монтаж), является ненадлежащей практикой;

- разработка планировочных решений в целях «вклинивания» программы квалификации монтажа (IQ) в график строительно-монтажных работ. Например, для инженерных систем доступ в целях проведения таких испытаний может быть обеспечен только непосредственно во время самого монтажа, так как после завершения монтажных работ доступ будет затруднен или проведение испытания становится вообще невозможным (например, оценка целостности воздуховодов, проверка качества сварных швов на трубопроводах и т. п.);
- формирование / подготовка протоколов монтажа, в рамках которых целесообразно предусмотреть следующие составные части:
  - форма протоколов отклонений (в рамках функционирования процесса управления отклонениями – *Deviation Control System*) – в случаях

отклонений при проведении строительно-монтажных работ от проектных решений, графика выполнения работ и других регламентированных нормативов;

- форма протоколов изменений (в рамках функционирования процесса управления изменениями – *Change Control System*) – для ситуаций, если при проведении строительно-монтажных работ будут внесены изменения в санкционированные (утвержденные) проектные решения;
- форма протоколов контроля выполнения стратегии «чистоты» при проведении строительно-монтажных работ в отношении классифицируемых зон (в том числе в отношении монтажа самих помещений, воздуховодов, трубопроводов, оборудования, оснащения, электропроводки и т. д.) – в частности, с учетом положений стандарта ISO 14644-4 [17];
- рассмотрение вопросов компьютеризированного управления процессами и проектируемым производственным участком в целом (выбор программного обеспечения и валидация компьютеризированных систем).

По мнению авторов, именно такой подход будет свидетельствовать о полноценном соблюдении принципа, сформулированного в правилах GMP (GxP) в отношении зданий, помещений и зон, в части требования, что они должны быть надлежащим образом спроектированы. Пример алгоритма последовательности планировочных, архитектурных и технологических решений при проектировании производственных участков представлен на рис. 2. Схематично работы и процедуры, которые включаются в проектирование как первый этап жизненного цикла производственного участка и охватывающие все стадии этого этапа, а также алгоритм принятия соответствующих проектных работ представлены в формате блок-схемы на рис. 3.

При планировании проектных работ представляется целесообразным определить основные требования к разделам проектной документации, а также распределить ответственность за выполнение проектных работ между Заказчиком и проектантами. Примеры форм документального оформления таких требований и распределения ответственности в формате таблиц (рабочих листов / протоколов) представлены в табл. 2.1 и 2.2.

Система *Change Control*, как одна из обязательных и важнейших составляющих фармацевтической системы качества (PQS), имеет особое значение как для завершающих этапов проектирования, так и для последующих строительно-монтажных работ и сдачи объекта в эксплуатацию. Не останавливаясь детально на принципах и практических моделях реализации системы управления изменениями (это тема для отдельной большой

**Таблица 2.1. Основные требования к разделам проектной документации (пример)**

№ п / п	Раздел	Объект (предмет) раздела	Основные требования		Примечания
			к моменту реализации	на перспективу	

**Таблица 2.2. Распределение ответственности при выполнении проектных работ (пример)**

Раздел	Объект (предмет)	Ответственность Заказчика проекта	Ответственность проектантов		Ответственность строителей / монтажников	Пояснения и примечания
			генеральный подрядчик	субподрядчики		

публикации), тем не менее, считаем необходимым акцентировать внимание на следующем. В ходе реализации проектных решений неизбежны ситуации, когда какой-то вид работы выполняется не совсем в соответствии с тем, как это предусмотрено в детально проработанном проекте и в его отдельных разделах. Во всяком случае, авторам ни разу не приходилось видеть 100%-ное соответствие реализованных проектов предусмотренным в изначальной проектной документации. Это является обычной практикой. Поэтому, говоря об основных этапах проектирования, будет правильным предусмотреть еще один этап – завершающий для окончательного формирования проекта – процедуру корректировки проектной документации. Это предполагает внесение изменений и исправлений в проектную документацию уже в процессе практической реализации проектных решений, выполнения строительства и монтажа зданий, конструирования и монтажа помеще-

ний, зон, инженерных систем, оснащения, оборудования с тем, чтобы при вводе объекта в эксплуатацию откорректированная проектная документация полностью отвечала полученному результату и факту. При этом должно быть продемонстрировано, что внесенные изменения, корректировки и исправления не только не привнесли никаких ухудшений в построенный и смонтированный или реконструированный объект, но и улучшили его в соответствии с еще одной важной составляющей фармацевтической системы качества – процессом (системой) непрерывных совершенствований (*Continual Improvement System*).

Таким образом, говоря о современных подходах к надлежащему осуществлению проектных работ в отношении фармацевтического объекта, недостаточно учитывать положения GMP (*GxP*, в том числе и *GEP – Good Engineering Practice*), а также предусмотреть и квалифицированно выполнить DQ

проекта (о чем речь пойдет далее, в следующей части данной публикации). Очень важно грамотно составить, предусмотреть и провести оценку технического задания (SQ), а также продемонстрировать реализацию принципов и основных положений фармацевтической системы качества (PQS).

*В следующих частях публикации авторы постараются осветить ключевые вопросы проекта и его надлежащего содержания, рассмотреть основные задачи квалификации проекта, проанализировать подходы к проведению экспертной оценки (квалификации) проектных решений, о которых шла речь в данной части публикации, рассказать об общих требованиях, предъявляемых к экспертам, а также дать рекомендации по риск-ориентированному подходу (*Risk-Based Approach*) при оценке проекта. ■*

*Продолжение  
в следующем номере*

## Литература

1. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use.
2. Document PIC/S: PE-009. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013. Лікарські засоби. Належна виробнича практика (утверджені приказом Міністерства здравоохоронення України от 18.07.2013 № 617).
4. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (утверждены приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14.06.2013 № 916).
5. WHO Good Manufacturing Practice: Main Principles for Pharmaceutical Products (WHO, TRS № 961, 2011).
6. Code of Federal Regulation Title 21 (CFR 21), Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finish Pharmaceutical.
7. Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 1; Council Directive 2013 / C 343 / 01).
8. Good distribution practices (GDP) for pharmaceutical products (WHO, TRS № 937, 2006)
9. Guideline on declaration of storage conditions (CPMP / QWP / 609 / 96, 2007).
10. Guide to good storage practices for pharmaceuticals (WHO, № 908, 2003).
11. Good trade and distribution practices (GTDP) for pharmaceutical starting materials (WHO, TRS № 917, 2003).
12. Good practices for national pharmaceutical control laboratories (WHO, № 902, 2002).
13. WHO good practices for pharmaceutical microbiology laboratories (WHO, № 961, 2011).
14. ISO / IEC Standard 17025. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories.
15. Никитюк В. Г., Шакина Т. Н. Оборудование на фармацевтическом предприятии. Проектирование и приемка – основные аспекты // Промышленное обозрение (Фармацевтическая отрасль). – 2012. – № 3 (31). – С. 30 – 38.
16. ICH Q10. Pharmaceutical Quality System.
17. ISO 14644-4. Cleanrooms and associated controlled environments. – Part 4. Design, construction and start-up.

# pharmtech & ingredients

17-я Международная выставка  
Оборудования, сырья и технологий  
для фармацевтического производства

17<sup>th</sup> International Exhibition of  
Equipment, raw materials and technologies  
for pharmaceutical production

**24-27.11.2015**

Россия, Москва / Moscow, Russia

**МВЦ «Крокус Экспо»  
Crocus Expo IEC**



В рамках выставки

10-й Международный форум  
Фармтехпром

Within the Exhibition

10<sup>th</sup> International Forum  
Pharmtechprom

**25-26.11.2015**

Организатор  
Organised by



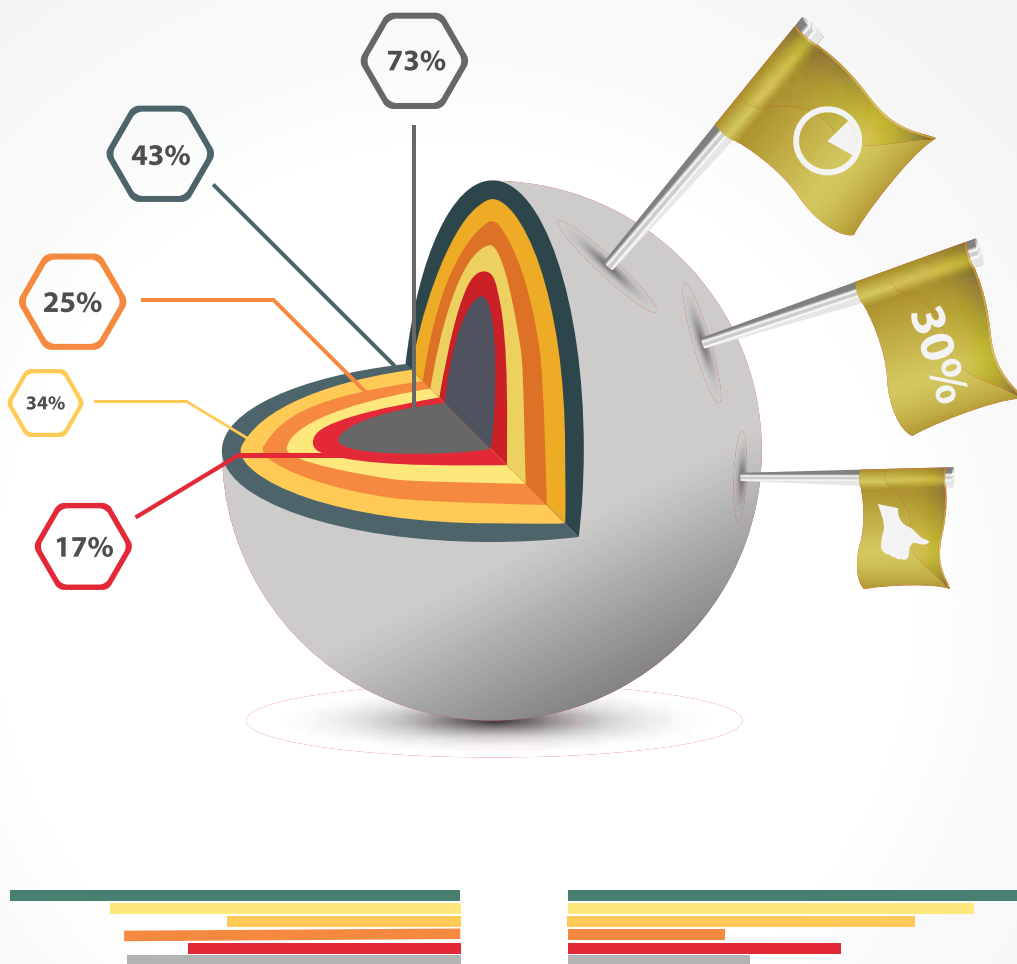
февраль  
2015

Pharma ingredients  
**Ингредиенты  
для фармации**

источник качественных прикладных знаний

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

ТЕМА НОМЕРА:  
Функциональные пленочные покрытия для ТЛФ



специальный выпуск



Pharma ingredients

# Ингредиенты для фармации

источник качественных прикладных знаний

**Спецвыпуск  
в электронной версии:**  
[www.promoboz.com](http://www.promoboz.com)

#### **РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЖУРНАЛА:**

Украина, Россия, другие страны СНГ. Журнал доставляется квалифицированным профессионалам отрасли, доступен по подписке и прямой рассылке, распространяется на специализированных мероприятиях – выставках, конференциях, семинарах, симпозиумах и т. д.

#### **МЕДИА-ПАРТНЕР ВЕДУЩИХ ПРОФИЛЬНЫХ МИРОВЫХ ВЫСТАВОК –**

Achema, CPhI, Interpack, P-MEC, «Фармтех», Pharmintech, Powtech, Analytica, «Аналитика-Экспо», фармацевтических мероприятий института Адама Смита

#### **КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:**

+380(44) 390 44 17;  
+380(44) 390 32 80;  
[office@promoboz.com](mailto:office@promoboz.com)  
[galina@promoboz.com](mailto:galina@promoboz.com)  
[advert@promoboz.com](mailto:advert@promoboz.com)  
+380(50) 29 249 15;  
[Valentyn.Mohulyuk@gmail.com](mailto:Valentyn.Mohulyuk@gmail.com)



#### **Спецвыпуск журнала «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ»,**

в котором представлена актуальная информация о вспомогательных веществах и активных фармацевтических ингредиентах (АФИ), а также приведены сведения о современных технологиях разработки и производства лекарственных форм (ЛФ). Спецвыпуск содержит современную высококачественную профессиональную информацию от ведущих компаний и признанных лидеров фармацевтического рынка, которую можно использовать в практической деятельности. Издание призвано служить руководством к выбору практически применимых решений, соответствующих подходов к разработке, а также ингредиентов для рецептур и технологий производства.

#### **РУБРИКИ ЖУРНАЛА:**

- События и новости
- Портрет компании
- Вспомогательные вещества для прямого прессования и капсулирования
- Вспомогательные вещества для влажной грануляции
- Эффективное использование вспомогательных веществ в рецептурах твердых ЛФ
- Функциональные покрытия и методы инкапсуляции
- Рецептуры с труднорастворимыми субстанциями, повышение биодоступности
- Ингредиенты и технологии для жидких ЛФ
- Ингредиенты и технологии для мягких ЛФ
- Фокус на АФИ
- Системы доставки АФИ.

#### **ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ:**

Персонал, вовлеченный в:

- процесс R & D, улучшения и усовершенствования продуктов и технологий;
  - внедрение новых продуктов и технологий;
  - поиск новых идей и путей их реализации;
  - контроль и обеспечение качества продукции и технологических процессов.
- Сотрудники производственных предприятий, исследовательских организаций, лабораторий, участвующих в разработке и усовершенствовании продуктов и технологий. Студенты фармацевтических и смежных факультетов.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА  
«ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ»

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ**  
Pharmaceutical Industry Review



## Прогнозы экспертов CPhI WW для фармацевтической отрасли на 2015 г.: позитивные, негативные и неприятные

**Внедрение принципов непрерывного производственного процесса и QbD («качество путем разработки») будет расширяться, FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) станет «наставником» отрасли, однако опасения в отношении цепи поставок фармацевтических продуктов сохраняются**

### Основные тенденции в фармацевтической отрасли в 2015 г.

**Позитивные:** широкое распространение использования принципов QbD, непрерывного производственного процесса

и методик определения качества (Quality Metrics) вследствие того, что эти подходы также начинают внедрять контрактные организации и компании-производители генериков. Изменение функций FDA: от исследования продуктов

к содействию внедрению процессов более высокого качества и повышению культуры фармацевтического производства. Прорыв в терапии инфекционных заболеваний, а также увеличение

количества новых химических соединений (NCE) и биопрепаратов.

**Негативные:** нехватка популярных лекарственных препаратов на западных рынках из-за факторов, снижающих прибыль предприятия, и вследствие уменьшения запасов. Опасения, что фармацевтическая отрасль может не «перейти от слов к делу» – подход QbD и непрерывный производственный процесс, а также другие изменения, касающиеся качества продукции, имплементируются в сфере производства готовых лекарственных форм, однако в области получения активных фармацевтических ингредиентов (API) отмечено недостаточно необходимых изменений.

Сложный год для компаний, разрабатывающих лекарственные препараты с помощью метода виртуального скрининга, поскольку фармацевтическая отрасль вводит процедуры более тщательного изучения надежности данных о химических свойствах, производстве и контроле (Chemistry, Manufacturing and Controls – CMC) в соответствии с требованиями нормативных документов.

**Неприятная правда:** критичной для фармацевтической промышленности является необходимость осуществлять более тщательный контроль ингредиентов. Ситуация с привлечением сторонних организаций и связанными с этим вопросами качества вряд ли улучшится в ближайшем будущем. Крупные фармацевтические предприятия могут даже в некоторых случаях вернуть на родину ключевые элементы цепи разработки лекарственных препаратов.

В 2015 г. противостояние между охраной прав интеллектуальной собственности и доступностью для пациента достигнет своего пика.

**30 января 2015 г.** Организатор выставки CPhI Worldwide – компания UBM EMEA – представила прогноз комиссии экспертов для фармацевтической отрасли на 2015 г. Члены комиссии Прабир Басу (Prabir Basu), консультант фармацевтической промышленности, Хендрик Бауманн (Hendrik Baumann), генеральный

директор компании Arevipharma GmbH, Брайан Карлин (Brian Carlin), директор по открытым инновациям компании FMC, Эмиль В. Киржак (Emil W. Ciurczak), президент организации Doramaxx Consulting, Гириш Малотра (Girish Malhotra), президент организации EPCOT International, Хедли Рис (Hedley Rees), руководитель-консультант компании PharmaFlow, Дилип Шах (Dilip Shah), генеральный директор компании Vision Consulting Group, представили свои прогнозы в отношении тенденций на предстоящий год. Самой обширной темой для обсуждения экспертами отрасли и членами комиссии были предположения о том, что в течение текущего года в крупных фармацевтических компаниях будет наблюдаться стойкое распространение имплементации непрерывного производства и принципов QbD. Форум IFPAC (Международный форум процессно-аналитической технологии), например, проводит несколько сессий в этом году в целях поддержания роста использования принципов процессно-аналитической технологии (PAT) и QbD в производстве препаратов-генериков; новый Департамент по контролю качества фармацевтической продукции (Office of Pharmaceutical Quality), организованный FDA, также будет поддерживать внедрение QbD в отрасли. Помимо этого, промышленность и FDA будут продолжать уделять внимание показателям качества, но никаких значительных сдвигов не ожидается. Интересно, что индийские фармацевтические компании, согласно данным Прабира Басу, также демонстрируют существенный интерес к оптимизации операционных расходов (OPEX), что могло бы стать значительным сдвигом в производственной культуре. Дилип Шах прогнозирует изменение роли FDA в том смысле, что Управление станет в большей мере фактором содействия процессам улучшения качества, а не просто «исследователем», то есть будет помогать предприятиям отрасли адаптировать и внедрять новые

подходы. Эмиль В. Киржак утверждает, что в 2015 г. мы также увидим активную имплементацию QbD и PAT контрактными производственными организациями, что даст им возможность выгодно отличаться от конкурентов. Компания Vertex уже создала предпосылки к тому, чтобы в будущем занять лидирующие позиции в отрасли, доказав возможность непрерывного производства и включив его в технологическую часть заявки на сокращенную процедуру регистрации новых препаратов (ANDA).

Другие положительные изменения ожидаются в разработке препаратов для терапии инфекционных заболеваний. Хендрик Бауманн прогнозирует значительный прорыв в лечении ВИЧ, гепатита С и малярии, а также предвидит устойчивый рост количества NCE и биологических препаратов.

Не все аспекты цепи поставок фармацевтических продуктов имеют позитивный прогноз на 2015 г. Различные ограничения, влияющие на прибыль, введенные в результате распространения подхода к выбору поставщиков, направленного на получение большего дохода, и вытекающее из этого уменьшение запасов производителями фармацевтических препаратов и оптовыми предприятиями будут оказывать значительное влияние на западные рынки лекарственных препаратов – в зоне риска находятся популярные лекарственные средства, спрос на которые значительно превысит предложение, предупреждает Х. Бауманн. Производство популярных продуктов станет менее интересным для компаний, которые будут сокращать складские мощности и уменьшать запасы в надежде справиться с давлением, направленным на повышение маржинальности. Более того, Гириш Малотра призывает к активности в сфере внедрения QbD, непрерывного производства и PAT, чтобы охватить всю фармацевтическую промышленность. Однако есть один момент, на который он обратил внимание аудитории: в то время как

непрерывное производство идеально подходит для готовых лекарственных форм, в производстве API отрасли необходимы абсолютно новые решения. Именно эта сфера тревожит его больше всего. Несмотря на значительное количество разговоров о положительных изменениях, в 2015 г. их будет сделано недостаточно. И Гириш Малотра, и Прабир Басу предупреждают, что ситуация с привлечением сторонних организаций и связанными с этим проблемами качества вряд ли улучшится в ближайшем будущем. Заявленное как «неприятная правда»: сейчас критичной для фармацевтической промышленности является необходимость более тщательно контролировать ингредиенты, а также следует обращать внимание на обеспечение стабильности качества продуктов. Брайан Карлин призывает представителей фармацевтической отрасли к ужесточению контроля. Компания Pfizer, например, недавно объявила о «передвижной» технологической линии, обеспечивающей стабильность качества продукта, которая гарантирует отсутствие изменчивости качественных показателей продуктов, произведенных в разных точках земного шара. На основании убедительно подтвержденных документальными доказательствами сведений о каналах поставок Хедли Рис утверждает, что в ближайшие месяцы крупные фармацевтические компании могут вернуть на родину некоторые звенья цепи разработки лекарственных препаратов. Кроме того, существует потенциальная возможность приобретения крупными компаниями контрактных производственных организаций, что позволит полностью контролировать цепочку поставок и замедлит мощную тенденцию последних лет – привлечение сторонних организаций. Несмотря на эти опасения, Прабир Басу прогнозирует, что прогрессивная тенденция аутсорсинга в Индию и Китай будет активно продолжаться. Этот год признан сложным для компаний, разрабатывающих лекарственные препараты с

помощью метода виртуального скрининга, так как фармацевтическая отрасль повышает тщательность проверки надежности данных о СМС, указываемых в соглашениях по лицензированию лекарственных средств в собственной стране. Хедли Рис предполагает напряженность в отрасли, так как разработчиков вынуждают выполнять постоянно ужесточаемые обязательства в соответствии с нормами GMP и GDP. Это также приведет к усилению напряжения в фармацевтической отрасли с целью превзойти ожидания потенциальных партнеров, так как они хотят видеть более жесткий контроль всей цепочки поставок. По мнению Дилипа Шаха, в развитых странах грядут значительные изменения в отрасли в связи с нарастающим противостоянием между защитой интеллектуальной собственности и доступностью для пациента. В фармацевтической промышленности развитых стран происходит поиск баланса между интересами разработчиков и пациентов, который повлечет за собой дополнительное давление на производителей запатентованных продуктов в целях снижения цены и увеличения доступности таких препаратов. Еще один важный прогноз в отношении тенденций комиссии предусматривает «возросшее влияние правительства на систему здравоохранения» и «увеличение общего количества API, реализуемых посредством тендеров, что приведет к уменьшению прибыли предприятий и снижению качества». Хендрик Бауманн также утверждает, что непрерывное улучшение налаженных процессов в сочетании с постоянными инвестициями в технологию для соответствия требованиям cGMP будет гарантировать существование европейских производителей API и станет основой их успеха. Дилип Шах также считает, что регуляторные органы фармацевтической отрасли столкнутся с давлением со стороны общества в целях упрощения выхода на рынок инновационных препаратов, что будет способствовать росту конкуренции в сегменте интеллектуальной собственности. ●

**«Важность для фармацевтической промышленности новых технологий, таких как непрерывный производственный процесс, QbD и PAT, продолжает возрастать, однако извечные вопросы, касающиеся каналов поставок и работы с надежными партнерами, по-прежнему будут актуальными в 2015 г., а значит, выставка CPhI и в дальнейшем будет играть ключевую роль в жизни отрасли. В течение некоторого времени главным интересом отрасли было стратегическое партнерство, а выставка CPhI обеспечивает необходимые инструменты для установления большего количества контактов в фармацевтической сфере и принятия оптимальных бизнес-решений».**

**Крис Килби,  
директор фармацевтической  
группы компании UBM**

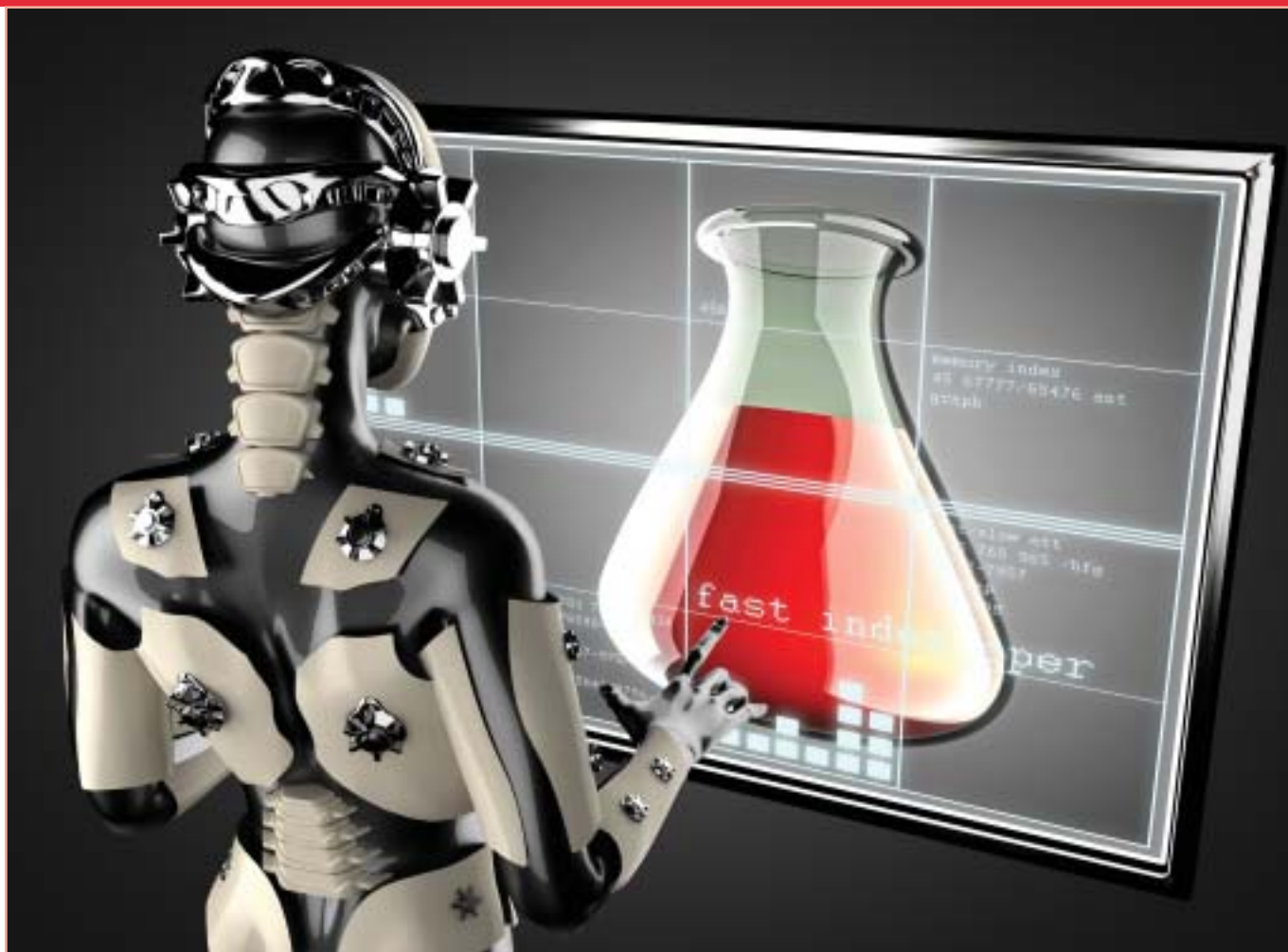
Frankfurt am Main · 15 – 19 June 2015

# ACHEMA 2015

- World Forum and Leading Show for the Process Industries
- 3,800 Exhibitors from 50 Countries
- 170,000 Attendees from 100 Countries

Be informed.  
Be inspired.  
Be there.

[www.achema.de](http://www.achema.de)



## Эффективные модели работы – залог быстрого развития: автоматическая разработка рецептур экономит время и снижает затраты

- Эффективная разработка рецептур способствует экономии затрат времени и снижению стоимости на 60 %
- Доступны модульные или встраиваемые решения
- Квалифицированные сервис-партнеры делятся собственным опытом

**Эффективные системы автоматизированной разработки рецептур экономят ценное время исследователей и снижают расход материалов, обеспечивая лучшие результаты. Такие системы применяются при разработке покрытий в химической промышленности, для производства лекарственных средств и изделий медицинского назначения в фармацевтической и биотехнологической промышленности. Изучение текущих тенденций и технологий открывает широкие возможности для разработчиков продукции, производителей систем, а также партнеров по развитию в промышленном и исследовательском секторе. Их встреча состоится на АСНЕСА-2015**

**В**ысокопроизводительные системы разработки состава, применяемые при создании новых лекарств, играют ключевую роль в прогрессе медицинской науки. Согласно данным консультантов по менеджменту CRA International, компании рассчитывают

потратить до USD 1,6 млрд для вывода на рынок лекарственных средств, содержащих новый активный компонент. Novartis, один из лидирующих мировых фармацевтических производителей, сообщает, что процесс разработки

препарата от идеи до регуляторного одобрения занимает в среднем 12 лет. У компании Novartis Group в Германии на данный момент в работе находится около 200 собственных проектов по клиническим исследованиям.

Исследование лекарственных препаратов в Германии финансируется преимущественно за счет частных инвестиций, специальных инициатив и программ по субсидированию, поэтому эффективность использования времени и сокращение затрат являются решающими факторами для прогресса медицины. В процессе разработки нового препарата исследователи оценивают до двух миллионов веществ. И только единственный подходящий активный компонент будет в итоге выбран и передан на регуляторное одобрение.

### **Экономия времени и затрат на 60 %**

Согласно информации, предоставленной компанией Bosch, автоматизация лабораторных процессов в химической промышленности может способствовать повышению эффективности работы лаборатории в 2,5 раза, а также сокращению затрат времени и материалов почти на 60 %. В различных отраслях промышленности существуют очень высокие критерии для определения рентабельного времени выхода продукта на рынок и достижения его надежного уровня качества. Производители, так же как и разработчики продуктов и систем, отвечают на эти вызовы на различных уровнях. На переднем крае событий находятся технологические достижения в области автоматизированной обработки и компании с высокоспециализированной структурой лабораторий, заключившие партнерские отношения с предприятиями фармацевтической, химической и биотехнологической отраслей. При сравнении ручной и автоматизированной разработки рецептур получены различные результаты. При ручном процессе определенные вспомогательные вещества могут быть отнесены к разряду несовместимых с продуктом,

однако при автоматизированном исследовании те же самые вещества могут оказаться полезными при использовании в комбинации с другими веществами.

### **Платформы разработки для полного процесса создания продукта**

Ряд специальных платформ предназначен для проведения простых или сложных автоматизированных процессов разработки. Различные поставщики предлагают модульные системы или полностью роботизированные платформы для удовлетворения разнообразных потребностей, возникающих в ходе процесса разработки, – от планирования экспериментов до выбора, обработки и оценки образцов, а также анализа обработки информации.

К примеру, Chemspeed Technologies предоставляет готовые модульные системы. Первый полностью интегрированный робот для синтеза в жидкой и твердой фазах, который выпустила эта компания, ускоряет процесс синтеза от 100 до 1000 раз. Основанная в 1997 г. Chemspeed Technologies произвела ряд запатентованных инноваций для химической промышленности (Life Science, Materials Science, Commodities). В этот перечень входят навесная система гравиметрического дозирования твердых веществ, жидкостей, высоковязких жидкостей, пастообразных и воскообразных веществ, например, для твердых веществ массой от менее 1 мг до сотен граммов, в комбинации с высокоточным реактором, емкостью для разработки рецептур, прикладными и проверочными технологиями.

### **Модульные решения для специфических лабораторных задач**

Различные поставщики предлагают гибкие модульные решения для разработки рецептур, которые могут быть адаптированы под индивидуальные потребности и рабочие процессы. Разнообразные

модули основаны на единой технологической базе и по мере необходимости их можно комбинировать. Менеджеры помогают регулировать лабораторные рабочие процессы с использованием стандартизированного программного обеспечения. Специализированные системы с возможностью интеграции в автоматизированные лабораторные системы также помогают поддерживать эффективный рабочий процесс в узкоспециализированных исследованиях. Решения, предлагаемые такими компаниями, как Chemspeed Technologies и Zinsser Analytic, могут быть использованы для выборочной оптимизации лабораторных процессов при поиске активных ингредиентов, так же как и для проведения комбинаторной химии, скрининга и синтеза. Zinsser Analytic выпустила высокопродуктивную установку для синтеза, способную параллельно выполнять до 800 синтезов в жидкой и твердой фазах, а также установку для синтеза пептидов для библиотек пептидов. Последняя, по заявлению компании, способна обработать 864 пептида в течение 30 ч. Одна из последних инноваций в сфере разработки рецептур – инструмент для пипетирования для жидкостных систем, обладающий возможностью высокоточного дозирования веществ с большой вязкостью. Данное свойство необходимо для приготовления образцов при разработке медицинских продуктов, смазочных веществ и полимеров. Компания Bosch применила схожий подход в решении BLS Syringe (Bosch Lab Systems), изначально разработанном для нужд химической промышленности, но также используемый в фармацевтических лабораториях. Тогда как простое всасывание жидкости ограничивает обычные системы дозирования, BLS Syringe задуман для работы с носителями различной консистенции, включая вещества с высокой вязкостью. Так, в случае необходимости заполненный без захваченного воздуха шприц может быть использован и как реакционный сосуд.



### Определение размера частиц в многофазных системах

Роботизированную высокопродуктивную систему скрининга от BASF можно применять для автоматизированного определения размера частиц, что необходимо для разработки многофазных систем (эмульсий и дисперсий). Система поддерживает полностью автоматический скрининг рецептур, включая характерные для них составляющие. Поставленная задача состоит в проведении экономящего время статистического анализа рецептур и определении характеристик продукта, что позволяет повысить эффективность разработки. Производитель заявляет, что интегрированное измерение размера частиц в системе обеспечивает основу для высокоточной и качественной оценки процесса подбора состава. Процесс заключается в следующем. После планирования эксперимента дозирующие системные роботы распределяют необходимые количества выбранных веществ. Далее вещества гомогенизируются путем встряхивания, перемешивания, обработки ультразвуком или при помощи диспергатора ultra-turax на

станции гомогенизации. После этого образцы достигают оптимального состояния для проведения реологического анализа и анализа стабильности, а также определения размера частиц. Для непосредственно определения размера частиц используется лазерный дифракционный анализатор Beckman Coulter с запатентованной технологией PIDS (дифференциальное рассеяние интенсивности поляризации), обладающий очень высоким разрешением при определении частиц, вплоть до субмикронных размеров. Полученные данные автоматически передаются в лабораторную информационную систему (LIMS), где они становятся доступными для дальнейших анализов.

### Квалифицированные партнеры по разработке и обслуживанию

Такие компании, как Evonik Industries, и специализированные поставщики, например, Siegfried Holding, имеют высококвалифицированный персонал и предлагают клиентам фармотрасли широкий ассортимент собственных лабораторных объектов, идеально приспособленных для

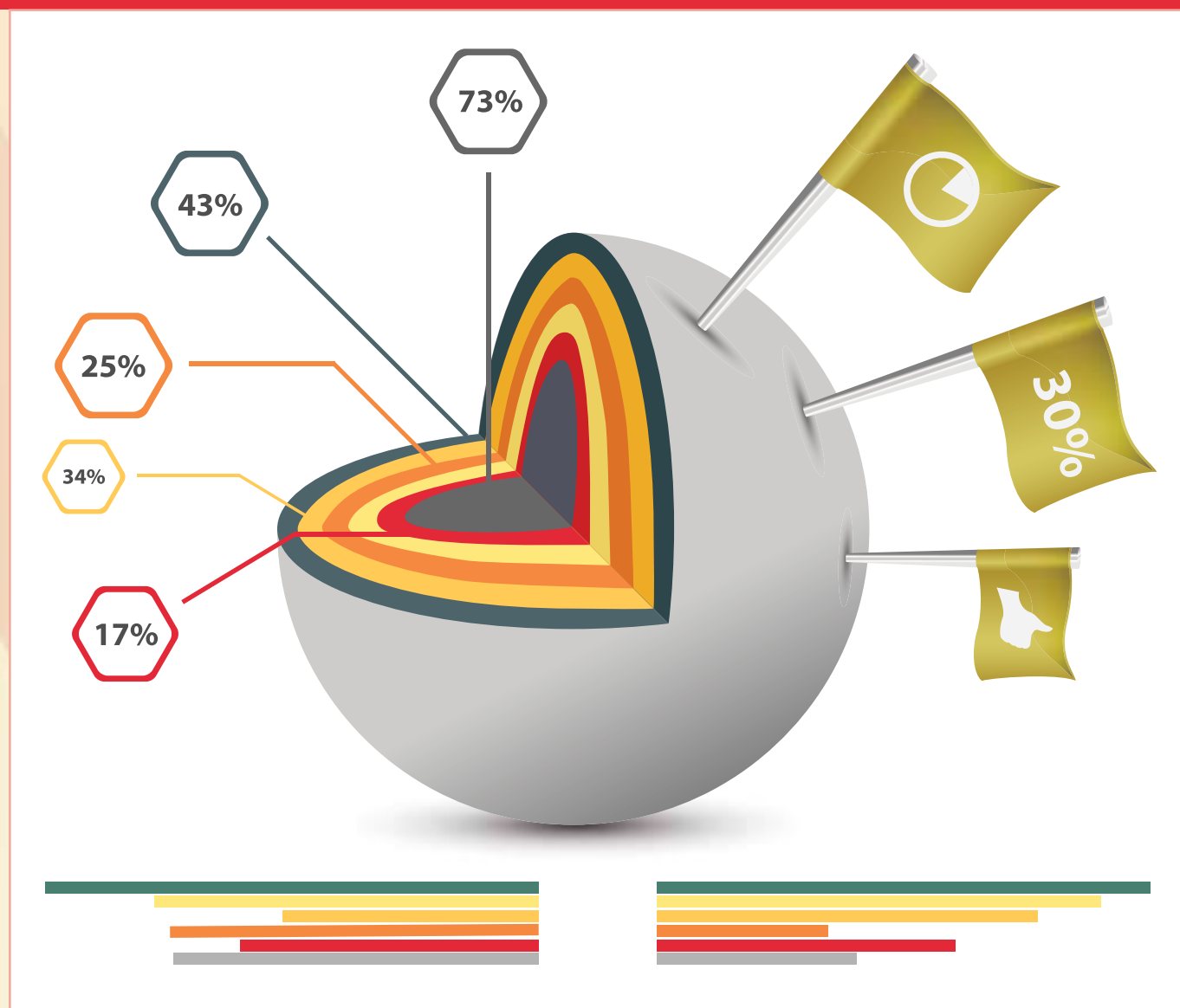
обеспечения процессов разработки рецептур. Siegfried Holding является интегрированным поставщиком и предоставляет своим клиентам индивидуальные решения для разработки рецептур, начиная от разработки и производства активных компонентов, через промежуточные стадии, и заканчивая выпуском сложных лекарственных форм и препаратов из собственного портфолио.

Evonik Industries на данный момент имеет 11 прикладных и обслуживающих лабораторий на всех основных мировых фармацевтических рынках, что дает компании возможность оказывать полный диапазон услуг по разработке рецептур препаратов для перорального приема и парентерального введения. Команда опытных профессионалов лабораторий компании использует новейшие технологические и инфраструктурные нововведения для разработки рецептур. Evonik производит широкий ряд основных фармацевтических продуктов для различного применения и решения сложных медицинских проблем.

### Перспектива

На сегодня в медицине эффективное лечение возможно только для трети из известных болезней. Следует также отметить, что разработка лекарств-сирот все еще находится в зачаточной стадии. Необходимость применения эффективных методов для разработки рецептур в фармацевтической промышленности дает богатый выбор возможностей для всех заинтересованных сторон. Из экономических соображений, сокращение времени на разработку становится все более важным и дает существенную выгоду при разработке рецептур для применения в химической и биотехнологической промышленности. Потенциальные клиенты могут изучить широкий диапазон технологий и услуг на форуме AACHEMA-2015 в выставочной группе «Лабораторные и аналитические методы», расположенной в зале № 4. ●

[www.achema.de](http://www.achema.de)



## Обзор функциональных пленочных покрытий для пероральных твердых лекарственных форм

**Валентин Могилюк,**  
редактор и менеджер  
проекта «Ингредиенты  
для фармации»



**Т**вердые лекарственные формы (ЛФ) являются самыми распространенными и часто употребляемыми. Разработка таких твердых ЛФ, как таблетки, пеллеты и гранулы, неразрывно связана с функциональными оболочками, среди которых пальму первенства удерживают пленочные покрытия. Функциональные пленочные покрытия позволяют решать технологические, фармакотерапевтические и коммерческие задачи: обеспечение защиты от влаги, света и механического воздействия; читаемость логотипа; оптимизация процесса упаковки и транспортировки; предупреждение химической

и физической несовместимости компонентов; маскировка вкуса; быстрое, замедленное, pH-зависимое, импульсное высвобождение; привлекательный, узнаваемый и отличающийся от конкурентов внешний вид. И этот перечень можно продолжать. Практически все выводимые сегодня на фармрынок из имеющих оболочки пероральных продуктов покрыты пленкой. Процесс нанесения пленочных покрытий является более современным и обеспечивается высоким уровнем автоматизации. Он включает в себя нанесение, как правило, с помощью метода распыления, тонкой полимерной пленки

вокруг ядра (таблетки, пеллеты, гранулы). Жидкость, используемая для формирования покрытия (раствор или суспензия), содержит полимер в подходящей жидкой среде вместе с такими ингредиентами, как пигменты и пластификаторы. Эта жидкость распыляется на перемешиваемые крутящиеся ядра в коатере / котле или в псевдооживленном слое. Размер капли распыляемой жидкости обусловлен природой и пропорциями входящих в состав компонентов, зависящей от этого вязкости жидкости, условиями распыления (скорости подачи жидкости, используемого типа форсунки, давления и т. п.). Проходя путь от сопла форсунки до ядер, в зависимости от условий сушки, капля распыляемой жидкости теряет влагу, изменяет форму и пропорции компонентов, вследствие чего меняются вязкость и ее способность к адгезии. Попадая на поверхность ядра, капля растекается, происходят коалесценция и формирование пленки, а условия сушки позволяют растворителю покинуть тонкую пленку. Типичная суспензия для нанесения покрытия состоит из таких компонентов, как полимер, пластификатор, краситель и растворитель.

### Идеальные свойства полимера

**Растворимость.** Для обычных пленочных покрытий полимер должен иметь хорошую растворимость в водной среде для облегчения высвобождения АФИ из конечной ЛФ. Однако в производстве ЛФ с модифицированным высвобождением также используют нерастворимые в воде полимеры.

**Вязкость.** Как правило, полимер должен обладать низкой вязкостью при используемой концентрации, что позволяет без особых сложностей распылять жидкость на ядра в современных установках для нанесения покрытий.

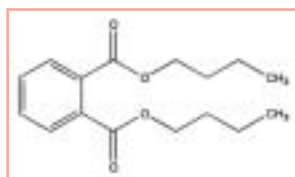
**Проницаемость.** Пленочные покрытия могут быть использованы для оптимизации срока годности препарата. Некоторые полимеры обладают соответствующими свойствами для эффективной защиты от проникновения паров воды или атмосферных газов. Эти свойства полимеров значительно отличаются в зависимости от их химической структуры.

**Механическая прочность.** Используемые для нанесения пленочных покрытий полимеры должны обеспечивать пленочному покрытию адекватную механическую прочность, которая позволит ЛФ выдерживать абразивные воздействия при упаковке и обращении, не претерпевая деформации. Недостаточная прочность пленок может стать причиной образования трещин, сколов и других некондиционных состояний покрытия. Также необходимо принять во внимание, что используемый полимер должен соответствовать современным регуляторным и фармакопейным требованиям выбранного рынка.

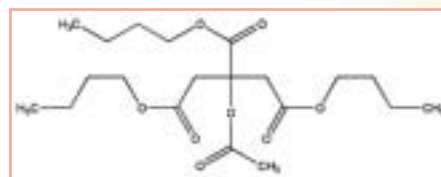
### Пластификаторы

Пластификаторы играют огромную роль на протяжении всего процесса нанесения покрытия и существенно влияют на качество оболочки и высвобождение активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). В большинстве случаев пластификаторы используются в составе жидкостей для нанесения пленочных покрытий с целью модификации физических свойств полимеров. Одним из таких свойств является их способность к уменьшению хрупкости пленок. Данный эффект достигается за счет расположения пластификаторов на молекулярном уровне между полимерными нитями, что позволяет таким нитям более свободно двигаться относительно друг друга и придает полимерной пленке гибкость. Механизм пленкообразования из дисперсии является сложным процессом и в значительной степени зависит от типа и процентного содержания пластификатора. Температура, ниже которой не формируется не-

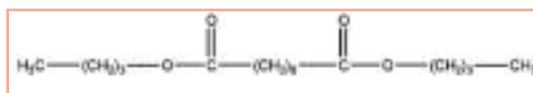
прерывная, способная к сцеплению пленка, называется *минимальной температурой пленкообразования* ( $T_g$ ). С целью оптимизации  $T_g$ , чтобы температура процесса нанесения покрытия была выше  $T_g$ , в состав покрытия вводят пластификатор. Для адсорбции пластификатора на полимере и обеспечения его гомогенного распределения в оболочке требуется определенное время. Время между добавлением пластификатора к полимерной дисперсии и нанесением покрытия обычно называется временем пластификации и является критической стадией, влияющей на вариабельность технологического процесса, особенно когда нерастворимый пластификатор эмульгируется в водной дисперсии. Во время пластификации полимерной дисперсии пластификатор распределяется в коллоидных частицах полимера и размягчает их, в результате чего частички деформируются и коалесцируют в пленку во время сушки. Производители полимерных дисперсий зачастую рекомендуют проводить пластификацию в течение относительно короткого времени (30 – 60 мин) без учета типа пластификатора, который может выбрать конечный пользователь. Пластификатор в первую очередь инкорпорируется в аморфные частицы полимера, в то время как воздействие на кристаллическую фракцию требует большего времени. После стадии нанесения оболочки в ряде случаев следует термическая обработка ЛФ, известная как curing (отверждение). Во время этой стадии ЛФ подвергаются температуре выше  $T_g$ , что способствует пленкообразованию и равномерному перераспределению пластификатора внутри оболочки.



Дибутилфталат



Ацетилтрибутилцитрат



Дибутилсебакат

Таблица 1. Примеры сочетания полимеров и пластификаторов

Полимер	Пластификатор	Используются в пленочных покрытиях для
Сополимер бутилметакрилата с диметиламиноэтилметакрилатом и метилметакрилатом (1 : 2 : 1) (Eudragit® E grades)	Трибутилцитрат, триацетин, полиэтиленгликоль (PEG) 200; вторичный пластификатор: пропиленгликоль, диэтилфталат, олеиновая кислота	защиты от влаги, маскировки запаха и вкуса
Смесь поливинилового спирта (PVAI) и поливинилпирролидона (PVP)	Глицерин, PEG 200 или 400	защиты от влаги
Водная коллоидная дисперсия поливинилацетата PVAc (Kollicoat SR30D)	Триэтилцитрат	пролонгации высвобождения АФИ
Этилцеллюлоза (ЕС)	Дибутилсебакат	
Смесь гидроксипропилцеллюлозы (HPC) и ЕС		
Смесь ЕС и Eudragit® L	Дибутилсебакат	доставки АФИ в кишечник
Целлюлозы ацетатфталат (САР), целлюлозы ацетаттримеллитат (САТ), гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (НРМСР), поливинилацетатфталат (РВАР), шеллак	Триацетин, ацетилированные моноглицериды, диэтилфталат	доставки АФИ в кишечник или колон
Гидроксипропилметилцеллюлозы ацетат сукцинат (НРМСАС)	Триэтилцитрат, триацетин, ацетилтриэтилцитрат	доставки АФИ в колон
Целлюлозы ацетат (СА)	Дибутилфталат, PEG 600, пропиленгликоль	pH-зависимого высвобождения

**Некоторые примеры пластификаторов.** Ацетилтрибутилцитрат используют для пластификации полимеров в капсулах, функциональных покрытиях для маскировки вкуса, немедленного высвобождения, высвобождения в кишечнике и пролонгированного высвобождения. Также широкое применение в рецептурах пленочных покрытий получили дибутилфталат, диэтилфталат и диметилфталат. Некоторые исследователи видят потенциальное применение дибутилфталата для систем доставки АФИ в качестве потенциального порообразователя в пленочных оболочках по той причине, что диэтилфталат, как и дибутилсебакат, в качестве пластификатора используется в количестве 10 – 30 % массы полимера.

### Влияние пластификатора на адгезию полимеров

Хорошая адгезия между полимером и поверхностью твердого тела является одним из основных требований для пленочных покрытий. Уменьшение адгезии может ухудшить качественные характеристики оболочки, в частности механическую защиту и профиль высвобождения АФИ. На адгезию полимера существенно влияют две силы: сила связей между полимерной пленкой и поверхностью твердого тела и внутреннее напряжение в пленочном покрытии. Сцепление между оболочкой и поверхностью таблетки реализуется преимущественно за счет водородных связей и в меньшей степени вследствие диполь-дипольных и диполь-индуцированных взаимодействий. Дополнительные количества пластификатора в рецептуре оболочки, как правило, снижают внутреннее напряжение в оболочке посредством влияния на модуль эластичности и температуру стеклования пленочного покрытия.

### Красители

Пигменты – нерастворимые в воде красители – имеют ряд преимуществ перед растворимыми: химически они более стабильны по отношению к свету, обеспечивают лучшую непрозрачность и покрывающую способность, используются для оптимизации непроницаемости пленки для паров влаги. В качестве классического примера пигментов можно привести титана диоксид и железа оксид.

### Растворители

В современных методах нанесения пленочных покрытий все чаще используют воду в качестве основного растворителя. Это можно объяснить следующими причинами: забота об окружающей среде; отсутствие риска влияния на оператора таких опасных факторов, как токсическое воздействие паров, взрыво- и пожароопасность; невзрывозащищенное оборудование и менее дорогие непожароопасные помещения; отсутствие необходимости исследовать ЛФ в отношении остаточных растворителей. В то же время ряд полимеров нерастворимы в воде и растворимы в органических растворителях, а свойства



пленок, получаемых при формировании пленки из раствора полимера и его дисперсии, могут существенно отличаться. Поэтому для нанесения пленочных покрытий до сих пор используют органические растворители.

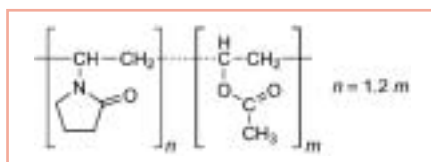
#### Декоративные пленочные покрытия

Во время проведения теста «растворение» декоративные пленочные покрытия, как правило, растворяются в течение нескольких минут и почти не влияют на скорость высвобождения АФИ из ЛФ. Декоративные пленочные покрытия можно использовать и в качестве физического барьера для химически несовместимых компонентов, например при совмещении в одной капсуле пеллет аскорбиновой кислоты и железа сульфата. Наиболее популярные декоративные пленочные покрытия содержат в рецептуре в качестве полимера гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC).

#### Пленочные покрытия для защиты от влаги

Защита твердых ЛФ от паров влаги является частым требованием заказчиков. Речь, как правило, идет о влагочувствительных субстанциях, препаратах на основе лекарственного растительного сырья и экс-

трактах. Очевидно, что уменьшение остаточных количеств влаги в ЛФ, доступа паров влаги и атмосферных газов позитивно влияет на стабильность препарата. На рынке есть готовые смеси для приготовления влагозащитных покрытий. В покрытии Opadry AMB и Opadry II серии F (Colorcon) влагозащитная функция достигается за счет применения поливинилового спирта (PVAI). В ряде исследований было продемонстрировано, что влагозащитная способность оболочек уменьшается в ряду полимеров от PVAI к HPMC и к натрия карбоксиметилцеллюлозе. А в покрытии Aquarius MG (Ashland Inc.), включающем целлюлозный полимер, влагозащитную функцию выполняет природный воск. Известно, что сополимер ПВП и винилацетата – коповидон (Kollidon VA 64, BASF SE; Plasdone S-630, Ashland Inc.) могут добавлять к раствору для нанесения покрытия в целях повышения влагозащитных свойств оболочки.



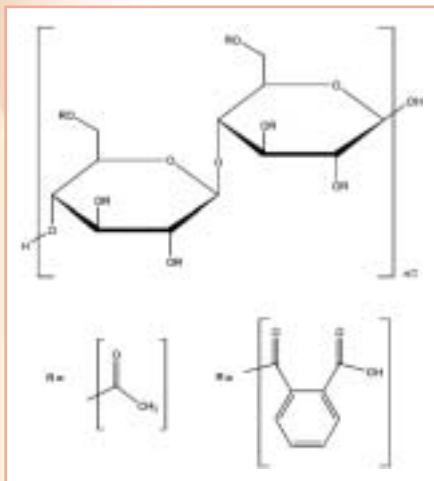
Коповидон

#### Пленочные кишечнорастворимые покрытия

Покрытия, которые препятствуют высвобождению АФИ в желудке, но распадаются или растворяются в тонкой кишке, как правило, относят к кишечнорастворимым. Они нерастворимы в кислотах и растворимы в щелочах вследствие того, что содержат карбоксил или другие кислотные группы (таблица 2). Кишечно-растворимые пленочные покрытия могут быть использованы в качестве барьерного покрытия перед нанесением сахарной оболочки. Целлюлозы ацетатфталат (CAP) широко используется в качестве кишечнорастворимого покрытия, доступен на рынке в виде белого порошка или нанодисперсии (псевдолатекса), содержащей 30 % сухих веществ (Aquacoat CPD). Такие покрытия можно использовать при длительном контакте с очень кислым желудочным соком, но они растворяются в умеренно кислой или нейтральной среде кишечника. Покрытия на основе CAP наносятся на твердые ЛФ с использованием органических растворителей или водных систем. Для достижения желаемого эффекта CAP-оболочки могут составлять 0,5 – 9 % массы ядра. Добавление пластификатора

Таблица 2. Полимеры, содержащие кислотные группы

Полимер	Растворяется при pH
Целлюлозы ацетатфталат (CAP)	> 6,0
Целлюлозы ацетаттриметилат (CAT)	> 5,5
Гидроксипропилметилцеллюлозы фталат (HPMCP; HP50)	> 5,0
Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (Eudragit L 30 D)	> 5,5
Сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата (1:1) (Eudragit L)	> 6,0
Шеллак (кондитерская глазурь)	В кишечнике распадается



Целлюлозы ацетатфталат

улучшает устойчивость к проникновению воды через оболочку, поэтому CAP-оболочки, включающие определенные пластификаторы, более эффективны. CAP совместим со многими пластификаторами, включая ацетилованные моноглицериды, дибутилтарtrat, диэтилфталат, диметилфталат, этилфталилэтилгликолят, глицерин, пропиленгликоль, триацетин, триацетина цитрат, трипропионин. CAP также используют в комбинации с такими полимерами, как ЕС, для разработки рецептур с контролируемым высвобождением. CAP практически нерастворим в воде, спиртах, хлорированных и хлорне содержащих углеводородах, но растворим в кетонах, сложных и простых эфирах, циклических эфирах и в некоторых смесях растворителей. CAP также может быть растворен в некоторых водных буферных растворах при pH ниже 6,0. Целлюлозы ацетат триметилат (CAT) имеет свободные карбоксильные группы на ароматическом кольце и растворяется при pH 5,5 и выше. Пластификатор триацетин, ацетилованные моноглицериды и диэтилфталат рекомендованы для достижения оптимальных результатов при использовании покрытия на водной основе, а лучшие результаты дают аммиачные растворы. Функциональные характеристики HPMCP, в частности при pH, в которых ожидается высвобождение АФИ, зависят от степени замещения трех типов групп-заместителей. Предпочтительными

пластификаторами являются триацетин, ацетилованные моноглицериды и диэтилфталат. Пленочные покрытия акриловых полимеров как группы разнообразных синтетических полимеров, сополимеров аминотакрилата, имеют разнообразные применения. Они могут быть использованы в качестве быстрорастворимых покрытий, а также для маскировки вкуса и запаха. Акриловые полимеры широко представлены брендом Eudragit®. Сополимер метакриловой кислоты содержит свободные карбоксильные группы, может образовывать соли при взаимодействии со щелочами и поэтому его можно применять в качестве кишечнорастворимого покрытия. Сополимер метакриловой кислоты растворим при pH выше 5,5. Дополнительное введение в состав покрытия пластификатора является необходимым условием для этих полимеров. В кишечнорастворимые оболочки на основе шеллака может быть введена адипиновая кислота. При прохождении ЛФ по желудку, где кислая среда, она не влияет на высвобождение АФИ, а попадая в щелочную среду, способствует дезинтеграции шеллака.

### Пленочные покрытия для маскировки вкуса

Нанесение пленочных покрытий с целью маскировки вкуса твердых ЛФ предоставляет не только маркетинговые преимущества, но и способствует улучшению комплаенса и, как следствие, повышению эффективности лечения пациента. Как правило, помимо маскировки вкуса к оболочкам предъявляется требование быстрого растворения в желудке во избежание оказания влияния на профиль высвобождения АФИ из ЛФ. Как и в случае с кишечнорастворимыми покрытиями, маскирующие вкус оболочки не претерпевают существенных изменений при попадании в ротовую полость, но растворяются в кислой среде желудка за счет наличия в полимерах основных групп. Так, в водной дисперсии Kollicoat Smartseal 30 D (BASF SE) содержится сополимер метилметакрилата (MMA)

и диэтиламиноэтилметакрилата (DEAEMA), в котором присутствуют основные аминогруппы. Eudragit® RL 30 D (Evonik AG) тоже содержит основные группы, так как является сополимером этилакрилата, MMA, а также эфира метакриловой кислоты с четвертичными аммониевыми группами.

### Покрывания для достижения импульсного высвобождения

Системы с импульсным высвобождением обеспечивают быстрое высвобождение вещества после запрограммированного временного лага. Такие системы могут оказаться полезными для доставки антигенов и пептидных гормонов. Высвобождение из систем с импульсным высвобождением проектируется как функция от механизма разрушения частицы (минитаблетки, пеллеты). Примером такой системы может служить *разрывающаяся система* (rupture system), например пеллета, состоящая из таких слоев: инертное сахарное ядро; слой, содержащий АФИ; слой, содержащий супердезинтегрант (например, натрия кроскармелозу, как Ac-Di-Sol); полимерную оболочку, например, на основе полимера ЕС (Aquacoat ECD, Ethocel, Surelease). ЕС-оболочка, будучи нерастворимой, из-за имеющихся микропор медленно пропускает внутрь пеллеты воду. Проникшая внутрь вода абсорбируется натрия кроскармелозой, которая при этом набухает и создает внутри пеллеты давление. Если давление превышает определенный уровень, то оболочка не выдерживает и разрывается, что обеспечивает импульсное высвобождение АФИ. Чтобы добиться необходимого временного лага во время разработки системы, необходимо подобрать пропорцию функционального слоя натрия кроскармелозы и слоя ЕС. Натрия кроскармелоза легко диспергируется в воде с образованием коллоидного раствора и геля при любой температуре, но практически нерастворима в ацетоне, этаноле (95%), эфире и толуоле. Поэтому для нанесения на ядро используют растворитель, в котором натрия кроскармелоза не растворяется.

### Пленочные покрытия для достижения пролонгированного высвобождения

Для достижения пролонгированного высвобождения АФИ могут быть использованы различные материалы в качестве пленочного покрытия, которые в этом случае выполняют функцию мембраны. Их можно условно разделить на два типа: проницаемые и полупроницаемые. Проницаемые мембраны позволяют как пищеварительному соку проникать внутрь ЛФ для растворения АФИ, так и растворенному АФИ проникнуть через мембрану в пищеварительный тракт. Полупроницаемые мембраны, в отличие от проницаемых, позволяют пищеварительному соку проникать только внутрь ЛФ и растворять АФИ.

**Проницаемые мембраны.** В соответствии с законом Фика, к факторам, определяющим высвобождение АФИ из проницаемой мембраны, можно отнести: толщину мембраны, градиент концентрации АФИ, растворимость АФИ, коэффициент диффузии молекул АФИ через мембрану, поверхностную площадь ЛФ и частичек АФИ. К материалам проницаемых мембран относятся: воски, цетиловый спирт, акриловые полимеры, ЕС и др. Для нанесения проницаемых мембран зачастую используют водные дисперсии, например Aquacoat, Eudragit RS 30 D, Eudragit RL 30 D, Eudragit NE 30 D. Сополимеры метакриловой кислоты как Eudragit RL и Eudragit RS нерастворимы, но проницаемы для пищеварительного сока.

**Полупроницаемые мембраны.** В осмотических насосах полупроницаемые мембраны позволяют воде проникать в таблетку, что вызывает набухание выдавливающего слоя и, как следствие, высвобождение растворенного АФИ вместе с компонентами выдавливаемого слоя через специальное микроотверстие. Для такой системы доставки подходят АФИ, относящиеся к первому и второму классам биофармацевтической системы классификации, если кандидаты не подвергаются существенному воздействию эффекта первого прохождения через печень. К вспомогательным веществам, используемым для полупроницаемых мембран, мо-



Осмотический насос [рисунок с сайта [pharmaandfood.dow.com](http://pharmaandfood.dow.com) компании Dow]

гут относиться поливиниловый спирт (PVAI), целлюлозы ацетат (CA) и ЕС. Пленочные оболочки CA в сочетании с другими материалами также могут быть использованы для достижения пролонгированного высвобождения АФИ без необходимости просверливать отверстие в оболочке таблетки. Растворимость CA в значительной степени зависит от количества ацетил-групп. Как правило, CA растворим в водно-ацетоновых смесях различных пропорций, дихлорметан-этаноловых смесях, диметилформамиде и диоксане.

В качестве дополнительного компонента нерастворимого пленочного покрытия для монолитных гидрофильных матричных таблеток может быть использована адипиновая кислота. Ее применение может оказывать влияние на pH геля матричных таблеток и обеспечивать нечувствительность кинетики высвобождения АФИ от значений pH различных отделов пищеварительного тракта.

*В приведенном обзоре представлены краткие сведения о перечне функциональных пленочных покрытий и освещены связанные с ними научные и технологические изыскания. Приведенный в публикации перечень применений функциональных пленочных покрытий, торговых марок и компаний-производителей далеко не полон, а идею каждого абзаца можно раскрывать серией статей. Тема функциональных пленочных покрытий для пероральных твердых ЛФ очень обширна и представляет большой как прикладной, так и научный интерес.*

# Пленкообразующий полимер VIVAPHARM® НРМС и готовые пленочные покрытия VIVACOAT® от JRS PHARMA



## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

ООО «Реттенмайер Рус»  
филиал JRS PHARMA в России  
РФ, 115280, г. Москва,  
ул. Ленинская Слобода, д. 19, стр. 1  
Тел: +7 (495) 276-06-40  
Факс: +7 (495) 276-06-41  
www.rettentmaier.ru  
www.jrspharma.com



Сегодня на мировом рынке вспомогательных веществ достаточно много производителей готовых пленочных покрытий, поэтому у фармацевтических заводов есть возможность выбора. Компания **JRS PHARMA** является, пожалуй, единственным производителем готовых пленочных покрытий, который также выпускает основной пленкообразующий полимер – гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ) под торговой маркой **VIVAPHARM® НРМС**. Уже не первый год компания **JRS PHARMA** работает с фармацевтическими заводами России и стран СНГ и хорошо зарекомендовала себя как надежного поставщика вспомогательных веществ.

**VIVACOAT®** – это готовое к применению пленочное покрытие немедленно высвобождения на основе полиме-

ра ГПМЦ. Основными компонентами данного вида пленочных покрытий являются полимер, пигменты, пластификатор и дополнительные вспомогательные вещества для придания оболочке особых свойств, например, увеличение адгезии, придание покрытию влагозащитных свойств, маскировка вкуса или запаха и др.

Данное пленочное покрытие производится на уникальном оборудовании, включая дополнительную стадию перед упаковкой, – просеивание.

В качестве пленкообразующего полимера используется ГПМЦ, которую под торговой маркой **VIVAPHARM® НРМС** производит компания **JRS PHARMA** на собственных заводах, расположенных в Мексике и Германии. Стоит отметить, что на сегодня производится вся линейка целлюлозы низкой вязкости



## Гипромеллоза («Hypromellose» по Ph.Eur., USP, JP, E 464)

Марка	Тип замещения	Вязкость (2 %) (мПа·с)	Основная область применения
VIVAPHARM® НРМС E3	<b>USP 2910</b> Метоксильные группы: 28,0 – 30,0 % Гидроксипропоксильные группы: 7,0 – 12,0 %	3	для увеличения содержания твердых компонентов в суспензии для покрытия
VIVAPHARM® НРМС E5		5	стандартная марка, позволяющая получить качественную оболочку; Связующее для Влажной Грануляции
VIVAPHARM® НРМС E6		6	стандартная марка, позволяющая получить качественную оболочку; Связующее для Влажной Грануляции
VIVAPHARM® НРМС E15		15	Связующее для Влажной Грануляции; Марка, позволяющая получить качественную оболочку
VIVAPHARM® НРМС E50		50	для использования в качестве стабилизатора суспензий

Е типа (степень замещения 2910) – E3, E5, E6, E15, E50, но в планах компании также запустить и линейку целлюлозы высокой вязкости для модифицированного высвобождения К типа (степень замещения 2208).

Для придания оболочке специальных свойств часто используются другие полимеры и вспомогательные вещества, такие как гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), тальк, полидекстроза, стеариновая кислота и др. В качестве пластификатора традиционно применяют полиэтиленгликоль (ПЭГ). Также можно подобрать другие пластификаторы (например, триацетин, глицерин, триэтилцитрат и др.) в зависимости от требований конкретного проекта. При выборе пигментов для пленочного покрытия очень важно учитывать действующие нормативы. Возможен подбор самых разнообразных пигментов, таких, как титана диоксид, железа оксид, алюминиевые лаки и натуральные пигменты.

#### **VIVACOAT®A – Высокая Адгезия**

Обеспечение высокой адгезии пленочного покрытия к ядру таблетки зачастую является очень непростой задачей. Лучшим выбором в таких случаях станет **VIVACOAT®A**, который был



разработан специально для решения проблем с адгезией.

**VIVACOAT®A** демонстрирует превосходную адгезию к ядру таблетки, что достигается благодаря использованию полидекстрозы в составе пленочного покрытия.

**VIVACOAT®A** обеспечивает высокую четкость логотипа, а также хорошее покрытие краев таблетки, часто являющихся проблемными участками в процессе нанесения покрытия в различных промышленных установках (барабанного типа, в псевдооживленном слое и др.). Благодаря повышению содержания твердых веществ **VIVACOAT®A** в суспензии (до 18 %),

сокращается продолжительность процесса нанесения покрытия.

#### **VIVACOAT®M – Защита от Влага (Moisture Barrier)**

Чувствительность к влаге активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) в составе таблеток ядер – это наиболее часто встречающаяся задача, которую необходимо решать с помощью пленочного покрытия. **VIVACOAT®M** специально разработан для защиты чувствительного к влаге



ядра таблетки. Для этого используется сочетание двух пленкообразующих полимеров – ГПМЦ и ГПЦ. Лучшая защита достигается при комбинации покрытия **VIVACOAT®M** и правильно подобранной защитной упаковки.

#### **VIVACOAT®X – Изысканный Дизайн (Extra Elegance)**

Для того чтобы придать особый внешний вид таблеткам, выделить их из множества других, будь то лекарственные вещества или БАДы, необходимо придать таблеткам уникальный внешний вид.

**VIVACOAT®X** – это идеальная комбинация изысканного дизайна и приемлемой цены.

**VIVACOAT®X** дает возможность достичь превосходного оптического эффекта с помощью двух простых способов.

**VIVACOAT®X** можно наносить как финальное покрытие на основное покрытие любого цвета и типа. Для этого необходимо нанести всего



0,5 % покрытия, в результате чего будет достигнут превосходный внешний вид. **VIVACOAT®X** можно наносить также и на непокрытые таблетки ядра (прирост массы до 0,5 %), что позволит уменьшить пылеобразование в процессе упаковки.

#### **VIVACOAT®C – Существующая рецептура клиента**

**VIVACOAT®C** – это продукт, сочетающий в себе контрактное производство покрытий по собственным рецептурам заказчика и доступную цену. Данное покрытие позволит перейти от поэтапного приготовления к одностадийному нанесению покрытия. Также при необходимости имеющиеся рецептуры можно оптимизировать. В табл. 1 представлены сводные данные обо всех покрытиях **VIVACOAT®**.



#### **Современное производственное оборудование**

При производстве готовой системы пленочного покрытия очень важна однородность. Однородное распределение жидкостей в порошке и малые дозировки компонентов могут быть достигнуты только при условии использования современного производственного оборудования и новейших технологий смешивания. Ошибки, особенно связанные с неравномерным распределением пигментов, видны на поверхности таблеток. **VIVACOAT®** производят высококвалифицированные специалисты на современном оборудовании в соответствии со стандартами GMP.

#### **Гарантированное постоянство цвета от партии к партии**

Цвет является одной из определяющих характеристик покрытия. Даже небольшие колебания в качестве исходного сырья или технологического процесса способны негативно повлиять на цвет готового покрытия. Постоянство цвета обеспечивается благодаря использованию в процессе производства специальных компьютерных систем. Во время изготовления образца создают «стандарт» определенной пленочной оболочки **VIVACOAT®**. Далее каждую партию сравнивают с ориги-

**Таблица 1. Сводные данные обо всех покрытиях VIVACOAT®**

Показатель	VIVACOAT®A	VIVACOAT®M	VIVACOAT®X
<b>Основная функция</b>	<b>Высокая адгезия</b>	<b>Защита от влаги</b>	<b>Дополнительный блеск</b>
Высокая адгезия	+++	++	+
Защита от влаги	+	+++	+
Защита от окисления	+	+	++
Маскировка вкуса	+	++	+
Маскировка запаха	++	++	+
Блеск	++	+	+++
Особый внешний вид	++	+	+++
Растворимость в кишечнике	-	-	-

нальной, «стандартной», партией во избежание вариаций цветов.

**Сокращение расходов при переходе с использования собственной рецептуры на готовую систему пленочного покрытия**

Благодаря использованию готовой системы пленочного покрытия VIVACOAT®, можно достичь сокращения расходов на разработку лекарственного препарата, а также уменьшить административные расходы, затраты на закупки, контроль качества и производство.



Процесс приготовления суспензии очень важен.

Ниже приведены некоторые наши рекомендации:

- Идеальным перемешивающим устройством является обычная лопастная мешалка.
- Диаметр лопастей мешалки должен составлять 30 – 50 % диаметра дна емкости.
- Высота воды в емкости должна быть приблизительно равна диаметру емкости.
- В расчетном количестве воды необходимо создать глубокую воронку.
- Следует отрегулировать скорость вращения так, чтобы в воду не попадали пузырьки воздуха.
- Нужно постепенно добавлять расчетное количество VIVACOAT® на стенки воронки.

- Суспензия готова к использованию после перемешивания в течение 45 мин.

Основные рекомендации в отношении параметров процесса нанесения пленочного покрытия представлены в табл. 2.

**Процесс нанесения пленочной оболочки** – последняя стадия в производстве продукта, поэтому внешний вид всего продукта зависит от успешности этой стадии.

**Нанесение пленочной оболочки** – это динамичный процесс, включающий множество взаимосвязанных параметров. Для достижения хорошего результата необходимо учитывать много аспектов, один из которых – состав пленочного покрытия. ●

**КОМПАНИЯ «РЕТТЕНМАЙЕР РУС»**

является филиалом компании JRS PHARMA в России. Вы всегда можете обратиться к нам при возникновении каких-либо технологических или коммерческих вопросов. С нашей стороны мы готовы оказать Вам бесплатную технологическую поддержку, а также предоставить лабораторные образцы и вместе с Вами провести испытания.

**Александра Гайченко**  
ООО «Реттенмайер Рус»  
филиал JRS PHARMA в России

**Таблица 2. Параметры процесса нанесения пленочного покрытия**

Показатель	Концентрация суспензии (%)	Температура входящего воздуха (°C)	Температура в слое таблеток (°C)	Температура выходящего воздуха (°C)	Расход-скорость нанесения суспензии (г / мин)	Скорость вращения барабана (об / мин)	Длительность процесса (мин) с приростом по массе ок. 3 %
VIVACOAT®A	До 18	65 – 68	34 – 38	40 – 42	180 – 200	2 – 3	110 – 130
VIVACOAT®M	До 15	65 – 69	36 – 38	44 – 47	180 – 190	2 – 3	120 – 140
VIVACOAT®X	До 12	65 – 66	33 – 36	38 – 43	200	2	25 (возможно меньше, но необходима однородность по цвету). Прирост по массе около 0,5 %

**Vitafoods™**  
**Россия и СНГ**



27–29 октября 2015

Центр Международной Торговли, Москва



**Забронируйте  
ваш стенд  
сейчас**

Будущее индустрии нутрицевтиков,  
пищевых добавок и  
функционального питания

Натиг Асадулаев

Тел. +7 495 232 68 52

[Natig.Asadullaev@informa.com](mailto:Natig.Asadullaev@informa.com)

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

# Пробиотики, используемые при заболеваниях пищеварительного тракта и респираторной системы

Arthur Ouwehand,  
менеджер  
исследовательских  
проектов,  
DuPont Nutrition & Health

## Введение

Пробиотики представляют собой живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах благотворно влияют на здоровье организма-хозяина [1]. Это определение отражает минимальные требования, предъявляемые к пробиотикам, и в то же время объясняет общие сложности, которые связаны с их использованием.

Пробиотики должны оставаться жизнеспособными в течение срока годности. На их жизнеспособность влияют различные факторы, включая высокую температуру. На практике это может означать температуру выше, чем в холодильнике.

Пищу с высоким содержанием влаги (например, йогурт и сок), содержащую пробиотики, необходимо хранить в холодильнике, но для сухих продуктов (капсул и молочных порошков) хранение при комнатной температуре может негативно отразиться на сроке годности. В сухих продуктах влага оказывает пагубное воздействие на жизнеспособность пробиотиков. Таким образом, необходимо стремиться не только к производству сухого продукта (менее 0,2 %), но и избегать попадания в него влаги из окружающей среды.

В продуктах питания pH и содержащиеся antimicrobные компоненты (например, консерванты) могут негативно влиять на живые пробиотики и тем самым на срок их годности. Именно поэтому наиболее важной для пробиотиков является рецептура продукта, обеспечивающая срок их хранения. Это стимулирует к производству пробиотиков с улучшенной стабильностью. Бактериальные споры очень устойчивы и, как правило, не подвержены негативно-му воздействию вышеупомянутых факторов. Однако на сегодняшний день использование спор не имеет такого же документального подтверждения, как в отношении лакто- и бифидобактерий.

В интервенционном исследовании с участием волонтеров определено наиболее оптимальное для здоровья количество пробиотиков, которое согласно эмпирическому правилу должно составлять не менее  $10^9$  колониеобразующих единиц (КОЕ). Кроме того, польза для здоровья должна быть должным образом задокументирована. У представителей различных регуляторных органов и ученых существуют разные мнения о том, что собой представляет польза для здоровья. Конечными клиническими точками при заболеваниях респираторной системы и пищеварительного тракта являются медленный транзит перевариваемой пищи через кишечник и диарея.

## Заболевания пищеварительного тракта

*Медленное перемещение перевариваемой пищи через кишечник*

Это может быть связано с такими состояниями, как запор и дивертикулит, которые повышают риск развития колоректального рака. Кроме того, медленный кишечный транзит влияет на качество жизни. При проведении лечения рекомендуют прежде всего увеличить потребление



Рис. 1. Изменение времени транзита через толстую кишку через 14 дней потребления исследуемого продукта; модифицированные данные [2]

ние растительных волокон и воды, однако если это не приносит результатов, то следует искать альтернативу. И такой альтернативой могут стать пробиотики.

Результаты недавно проведенных интервенционных исследований показали, что прием в течение 14 дней *Bifidobacterium lactis* HN019™ дозозависимо уменьшает время кишечного транзита у здоровых волонтеров согласно данным их самоотчетов. При употреблении этого пробиотика в дозе  $7210^{10}$  КОЕ время транзита через толстую кишку было сокращено на 33 %, в то время как при приеме в дозе  $1,8 \cdot 10^9$  КОЕ – на 25 % (рис. 1).

Кроме сокращения времени транзита через толстую кишку, также уменьшилось количество жалоб на нарушения со стороны верхних (отрыжка, боль в животе, тошнота и урчание) и нижних (запор, нерегулярная перистальтика кишечника и вздутие живота) отделов желудочно-кишечного тракта [2]. Результаты последующего исследования подтвердили эти выводы [3]. Механизм(ы), по которому определенные пробиотики, такие как *B. lactis* HN019™, влияют на ускорение транзита через толстую кишку, не известны, но существует несколько гипотез.

Пробиотики могут влиять на водный баланс в кишечнике; например посредством продукции короткоцепочечных жирных кислот, которые повышают осмотическое давление кишечного химуса, или в результате непосредственного влияния на моторику путем активации 5-HT-рецепторов либо других неврологических функций. Деконъюгация желчи в тонкой кишке также может нарушать транзит через толстую кишку (рис. 2).

### Диарея

Диарея является классическим состоянием-мишенью для использования пробиотиков. Сложность такого действия обусловлена различной этиологией диареи, вызванной бактериальными, вирусными и протозойными патогенами, а также немикробными причинами. Пробиотики не всегда могут противодействовать их влиянию и поэтому

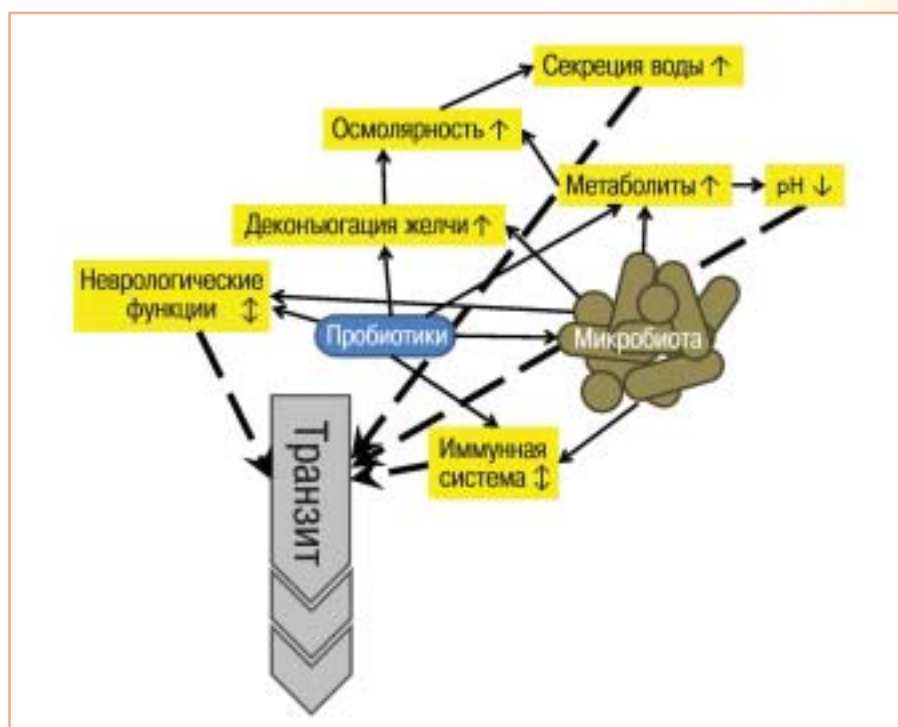


Рис. 2. Схематическое представление потенциального механизма, посредством которого пробиотики могут влиять на транзит через толстую кишку

могут оказаться неэффективными. Тем не менее установлено, что они эффективны в отношении определенных патогенов. Уменьшение колонизации *Clostridium difficile* отмечено при использовании комбинации *L. acidophilus* NCFM® и *L. rhamnosus* HN001™. *Clostridium difficile* в большинстве случаев является основной причиной ассоциированной с антибиотиками диареи (ААД). В недавно проведенных исследованиях использование комбинации из четырех штаммов под торговым названием HOWARU® Restore (часть линейки ингредиентов DuPont™ Danisco®) способствовало двукратному снижению частоты и сокращению длительности ААД, а также уменьшению выраженности ААД-симптомов у взрослых пациентов, которым показано лечение антибиотиками [4].

Недавно также было обнаружено, что *B. lactis* HN019™ и *L. paracasei* Lpc-37™ эффективны в уменьшении выраженности диареи и лихорадки у детей в Индии во время сезона дождей. Вне сезона дождей общая частота диареи и лихорадки была низкой и пробио-

тики не продемонстрировали пользы для здоровья в отношении этих состояний-мишеней [5]. Механизмов, посредством которых пробиотики могут снижать риск диареи, множество, и ингибирование роста патогенных микроорганизмов за счет продуцирования антимикробных компонентов (в том числе короткоцепочечных жирных кислот и уменьшения pH в толстом кишечнике) является только одним из потенциальных механизмов. При этом влияние на водный баланс кишечника также может играть определенную роль. Следует принимать во внимание, что многие виды диареи начинаются в тонком кишечнике, где при сократившейся эндогенной микробиоте пробиотики подавляют развитие возбудителя и влияют на клинический исход.

### Запор против диареи

Возникает очевидный вопрос: «Каким образом пробиотики могут влиять как на медленный (запор) и быстрый (понос) транзит кишечного содержимого?» Вместо того чтобы трактовать эффект пробиотиков как «ускорение» или «замедление», их



Рис. 3. Схематическое представление влияния пробиотиков на кишечный транзит; пробиотики способствуют нормализации времени транзита через кишечник



Рис. 4. Схематическое представление влияния пробиотиков на иммунную систему; пробиотики способствуют нормализации функции иммунной системы

влияние может быть интерпретировано как «нормализация времени транзита». В то же время это объясняет, почему у людей с нормальным временем транзита не возникают изменения во время прохождения при потреблении пробиотиков – их транзит остается неизменным (рис. 3).

### Заболевания органов дыхательной системы

#### Инфекции дыхательных путей

Уже давно замечено, что пробиотики модулируют иммунную функцию

и, как недавно было обнаружено, могут снижать риск развития инфекционных заболеваний дыхательных путей. При использовании *L. acidophilus* NCFM® в детской популяции в течение зимнего периода зафиксировано снижение частоты случаев лихорадки и кашля, а также назначения антибиотиков. Интересно, что сочетание *L. acidophilus* NCFM® и *B. lactis* Bi-07™ дополнительно снижало частоту возникновения насморка [6]. Это свидетельствует о том, что комбинация более эффективна, чем использование одного штамма. Во взрослой популяции применение *B. lactis* BI-04™ способствовало снижению на 27 % частоты инфекций дыхательных путей на протяжении зимы, в основном за счет более позднего, вплоть до 1 мес, первого инфицирования и вследствие этого – уменьшению риска реинфицирования [7].

#### Респираторная аллергия

Употребление конкретных пробиотиков рассматривается как возможность влияния на респираторную аллергию и, в частности, на пыльцевую. Как выяснилось, если во время цветения березы дети, подверженные аллергии на березовую пыльцу, употребляют *L. acidophilus* NCFM® и *B. lactis* BI-04™, то уровень их аллергической реакции снижается [8].

#### Иммунный ответ вне кишечника

Пероральные пробиотики, воздействуя в кишечнике, так же влияют на весь организм, например, на дыхательные пути или на кожу, как при атопическом дерматите [9]. Пробиотики оказывают воздействие на различных уровнях:

- в просвете кишечника;
- в слизистой оболочке кишечника;
- на уровне эпителиальных клеток кишечника;
- на уровне иммунных клеток в *lamina propria*, под эпителиальными клетками кишечника;
- на уровне иммунных функций за пределами кишечника.

В кишечнике находится примерно 80 % всех клеток, продуцирующих антитела, поэтому он является

одним из основных органов иммунной системы. Микробиота кишечника – одна из лучших мишеней для воздействия на иммунную систему организма. Таким образом, наиболее вероятным механизмом, посредством которого пробиотики снижают риск инфицирования дыхательных путей, является модуляция иммунной системы. В связи с этим важно понимать, что слизистые оболочки различных органов (например, кишечника, дыхательных путей и мочеполового тракта) имеют одну иммунную систему и, таким образом, иммунологически связаны.

Необходимо обратить внимание на два противоположных эффекта пробиотиков: с одной стороны, они стимулируют иммунную систему в целях снижения риска или уменьшения тяжести инфекционного

заболевания, а с другой – снижают иммунный ответ при возникновении аллергии. Эти противоположные эффекты следует рассматривать скорее как нормализацию иммунного ответа, что, в частности, объясняет, почему пробиотики не вызывают воспаление или аутоиммунное заболевание у здоровых лиц, или не усугубляют существующие болезни (рис. 4).

#### Заключение

Только несколько пробиотиков имеют документально зафиксированное подтверждение позитивного воздействия на организм при заболеваниях пищеварительного тракта и респираторной системы. Как и в других случаях, при изменении рациона пробиотики не предотвращают возникновение заболевания, но могут существенно снизить риск

его развития. А если болезнь все же развилась, то благодаря применению пробиотиков ее длительность сокращается или выраженность уменьшается. Пробиотики способствуют улучшению функций организма у больных и не приводят к отклонению от нормы у здоровых лиц. Определенные трудности возникают при сохранении пробиотиков как живых микроорганизмов до момента употребления. Однако опытный производитель знает, как улучшить стабильность и ввести пробиотики в рецептуру функциональных пищевых добавок и продуктов питания таким образом, чтобы сохранить достаточное количество живых пробиотиков к концу срока годности. ●

Больше информации можно получить на сайте [www.food.dupont.com](http://www.food.dupont.com)

### Литература

1. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2014. Epub 2014/06/11.
2. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, et al. Dose-response effect of Bifidobacterium lactis HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46 (9):1057 – 64. Epub 2011/06/15.
3. Magro DO, de Oliveira LM, Bernasconi I, Ruela Mde S, Credidio L, Barcelos IK, et al. Effect of yogurt containing polydextrose, Lactobacillus acidophilus NCFM and Bifidobacterium lactis HN019: a randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutrition journal*. 2014;13:75. Epub 2014/07/25.
4. Ouwehand AC, DongLian C, Weijian X, Stewart M, Ni J, Stewart T, et al. Probiotics reduce symptoms of antibiotic use in a hospital setting: a randomized dose response study. *Vaccine*. 2014; 32 (4):458 – 63. Epub 2013/12/03.
5. Hemalatha R, Ouwehand AC, Forssten SD, Babu Geddan JJ, Sriswan Mamidi R, Bhaskar V, et al. A Community-based Randomized Double Blind Controlled Trial of Lactobacillus paracasei and Bifidobacterium lactis on Reducing Risk for Diarrhea and Fever in Preschool Children in an Urban Slum in India. *Eur J Nutr Food Safety*. 2014.
6. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, Reifer C, Ouwehand AC. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics*. 2009;124 (2): e172 – e9.
7. West NP, Horn PL, Pyne DB, Gebiski VJ, Lahtinen SJ, Fricker PA, et al. Probiotic supplementation for respiratory and gastrointestinal illness symptoms in healthy physically active individuals. *Clinical nutrition*. 2013. Epub 2013/11/26.
8. Ouwehand AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World J Gastroenterol*. 2009;15 (26): 3261 – 8. Epub 2009/07/15.
9. Wickens K, Stanley TV, Mitchell EA, Barthow C, Fitzharris P, Purdie G, et al. Early supplementation with Lactobacillus rhamnosus HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: does it also reduce atopic sensitization? *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43 (9):1048 – 57. Epub 2013/08/21.

#### Несколько слов о DuPont™ Danisco®

DuPont™ Danisco® является брендом для целого ряда продуктов, которые характеризуются повышенной биозащитой и профилем питательных веществ, а также улучшенным вкусом и текстурой с большей эффективностью затрат и низким воздействием на окружающую среду, удовлетворяя потребности производителей продуктов питания, напитков, пищевых добавок и корма для животных. Благодаря работе глобальной сети ученых и технологов продуктов питания в компании DuPont продуктовая линейка Danisco® поддерживается широким спектром ноу-хау для различного применения и разных вариантов производства. Овальный логотип DuPont™ Danisco® и всех продуктов, обозначенных ® или ™, являются зарегистрированными товарными знаками или торговыми марками компании «Дюпон» либо ее аффилированных партнеров.

### 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



# Новые жидкостные хроматографы SHIMADZU интегрированной конструкции серий LC-2030 и LC-2040

Во время работы международной выставки лабораторного оборудования «ЛабКомплекс-2014», состоявшейся в октябре прошлого года, посетители стенда компании «ШимЮкрейн» получили возможность ознакомиться с приборами новой интегрированной конструкции производства японской корпорации SHIMADZU.

Приборы серий LC-2030 и LC-2040 вызвали большой интерес у специалистов фармацевтической отрасли, что нашло отражение в коротком периоде времени между первой презентацией и началом закупки приборов этого типа, составившим менее одного месяца. Специалисты-аналитики уже получили возможность на практике оценить их преимущество

**А. Б. Сухомлинов,**  
директор компании  
«ШимЮкрейн»

**К**ак известно, жидкостные хроматографы конструктивно выполняются в виде либо модульных, либо интегрированных систем. Корпорация SHIMADZU выпускает приборы обоих типов, причем в лабораториях фармацевтических предприятий с успехом используются жидкостные хроматографы SHIMADZU как модульной конструкции (серии LC-20 Prominence с давлением до 40 МПа, серии LC-20XR с давлением до 66 МПа и серии LC-30 Nexera с давлением до 130 МПа), так и интегрированной конструкции (предыдущей серии LC-2010 и новых серий – LC-2030 Prominence-i и LC-2040 Nexera-i). Преимущество типа конструкции определяет его название. Преимущество модульного типа состоит в возможности наращивать комплект, начиная от наиболее простой конфигурации, включающей один насос, ручной инжектор и детектор, а также в возможности варьирования узлов в зависимости от аналитической задачи. Преимущество интегрированной конструкции заключается в компактности прибора, который содержит изначально

все блоки, необходимые для работы, включая насосную систему, дегазатор, термостат колонок, автоинжектор и детектор, а также в минимальной длине соединительных элементов. Выбор оптимального типа конструкции жидкостного хроматографа зависит от конкретных условий применения прибора и характера аналитической задачи, для решения которой его приобретают.

В данной статье содержится информация, помогающая пользователю оценить целесообразность применения новых моделей хроматографов интегрированной конструкции в своей лаборатории с учетом ряда принципиальных отличий приборов двух новых серий от приборов интегрированной конструкции предыдущей серии LC-2010.

Новые интегрированные приборы выпускаются в двух сериях, чтобы изначально пользователь мог ориентироваться на величину максимального давления, обуславливающую различие между новыми сериями LC-2030 и LC-2040. Приборы всех моделей серии LC-2030 рассчитаны на максимальное давление 44 МПа, в то время как приборы серии LC-2040 – на максимальное давление 66 МПа.

Серия LC-2030 объединяет три модели. Прибор модели LC-2030A имеет встроенный спектрофотометрический детектор. Во втором приборе этой серии – модели 2030C – также встроен спектрофотометрический детектор, но прибор отличается тем, что его автоинжектор предусматривает возможность охлаждения проб. Третий прибор модели – LC-2030C-3D – имеет встроенный диодно-матричный детектор и автоинжектор с возможностью охлаждения проб.

Серия LC-2040 объединяет две модели. В приборе модели LC-2040C встроены спектрофо-



Фото № 1. Жидкостный хроматограф SHIMADZU модели LC-2040C-3D

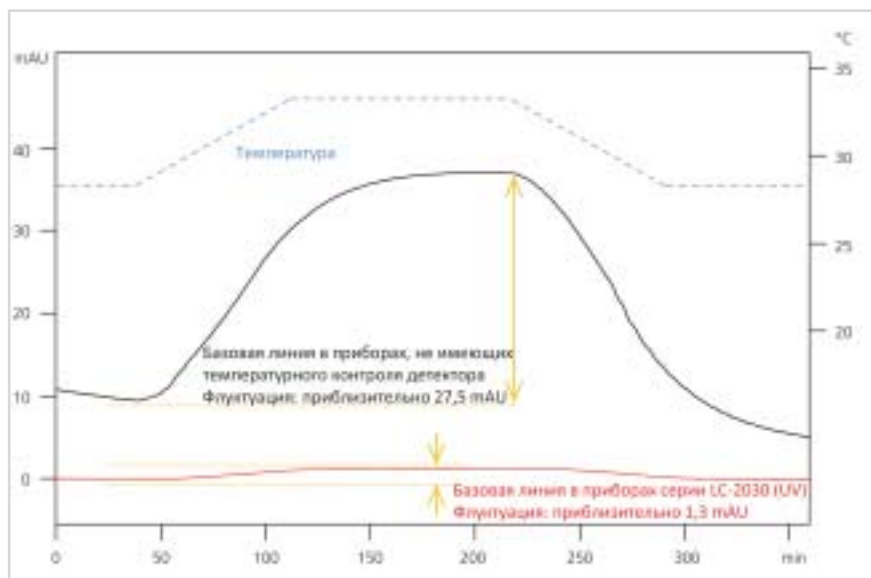


Фото № 2. Влияние системы температурного контроля в приборах серий LC-2030 и LC-2040 на стабильность базовой линии

тометрический детектор и автоинжектор с возможностью охлаждения проб. Во втором приборе – модели LC-2040C-3D (фото № 1) – имеется встроенный диодно-матричный детектор и автоинжектор с возможностью охлаждения проб.

Применительно ко всем пяти приборам новых серий употребляется также общее название – приборы «i-серии». При этом приборы серии LC-2030 объединены названием Prominence-i, а приборы серии LC-2040 – названием Nexera-i. Индекс «i» происходит от слов innovative, intuitive и intelligent, которые характеризуют приборы указанных серий.

Аргументация каждого из этих трех определений состоит в следующем.

Применение новых технологий обеспечивает высокие технические характеристики, что, в свою очередь, повышает надежность результатов и гарантирует стабильность работы оборудования.

Например, использование новой технологии температурного контроля детектора, которая предусматривает температурный контроль не только проточной кюветы, но и оптической системы детектора (TC-optics) как для спектрофотометриче-

ского, так и для диодно-матричного детектора, обеспечивает стабильную базовую линию, практически не имеющую флуктуаций под влиянием изменения комнатной температуры (фото № 2). Существенным преимуществом приборов «i-серии» является значительное сокращение цикла работы автоинжектора. При использовании этих приборов за период продолжительностью 10 мин производится 40 инъекций, что позволяет быстрее выполнять анализ серий, состоящих из большого числа проб. Важной характеристикой для любого жидкостного хроматографа является доля переноса остаточного загрязнения. В приборах «i-серии» этот параметр составляет всего 0,0025 %, что позволяет выполнять измерение низких концентраций с высокой точностью.

Приборы «i-серии» отличаются высокой воспроизводимостью при инъектировании малых объемов (1 мкл и менее). Например, при вводе пробы объемом 1 мкл воспроизводимость по площади составляет 0,076 % RSD, а при уменьшении объема пробы до 0,5 мкл воспроизводимость ухудшается до величины всего 0,121 % RSD. Такая характеристика прибора

**Применительно ко всем пяти приборам новых серий употребляется также общее название – приборы «i-серии». При этом приборы серии LC-2030 объединены названием Prominence-i, а приборы серии LC-2040 – названием Nexera-i. Индекс «i» происходит от слов innovative, intuitive и intelligent, которые характеризуют приборы указанных серий**

позволяет выполнять анализ концентрированных проб без разбавления.

Особое внимание следует обратить на возможность приборов «i-серии» работать с различными детекторами помимо тех, которые изначально встроены в каждую конкретную модель (то есть либо спектрофотометрического, либо диодно-матричного). Дело в том, что подавляющее большинство хроматографических методов, применяемых в фармакоанализе, предусматривает использование спектрофотометрических или диодно-матричных детекторов (которые тоже являются спектрофотометрическими детекторами, только с другим режимом измерения). В то же время имеется значительное количество органических соединений, которые не поглощают свет в ультрафиолетовом и видимом диапазонах, вследствие чего для их определения нужны другие детектирующие системы. Для этого в жидкостных хроматографах применяются следующие детекторы: рефрактометрический, кондуктометрический, электрохимический (вольтамперометрический) и детектор по светорассеянию. Приоритет спектрофотометрических детекторов в жидкостной хроматографии основан на ряде объективных причин, хорошо известных аналитикам. Прежде всего это удачное сочетание наличия фотометрической активности в УФ-видимом диапазоне у большинства определяемых соединений с отсутствием фотометрической активности в том



Фото № 3. Жидкостный хроматограф SHIMADZU модели LC-2030C-3D в сочетании с электрохимическим детектором DECADE II в лаборатории фармацевтического завода «Киевмедпрепарат»

же спектральном диапазоне у соединений, образующих подвижную фазу. Другими причинами являются высокая чувствительность, широкий динамический диапазон и хорошая воспроизводимость. Однако при отсутствии фотометрической активности в УФ-видимом диапазоне у того или иного определяемого соединения приходится использовать другие детекторы. Чаще всего в этом случае применяют достаточно простой рефрактометрический детектор. Ограничениями в использовании данного детектора являются недостаточная чувствительность и невозможность работы с градиентными системами. Этих недостатков лишены электрохимический (вольтамперометрический) детектор и детектор по светорассеянию. Поэтому, несмотря на относительную слож-

ность данных детекторов, их использование в ряде случаев предусмотрено фармакопейными статьями. Важной особенностью приборов «i-серии» является возможность включения дополнительного детектора (либо рефрактометрического, либо электрохимического, либо детектора по светорассеянию) в общую систему управления прибором вместе со встроенным спектрофотометрическим или диодно-матричным детектором. Примером может служить система, состоящая из жидкостного хроматографа серии LC-2030C-3D со встроенным диодно-матричным детектором и электрохимического (вольтамперометрического) детектора DECADE II (фото № 3).

Кроме того, к удобствам работы на приборах «i-серии» следует отнести наличие графиче-

Кроме того, к удобствам работы на приборах «i-серии» следует отнести наличие графического дисплея, что дает возможность осуществлять мониторинг процесса хроматографического разделения даже при отсутствии компьютера, а также наличие функции автовалидации, позволяющей проверять стабильность подачи растворителя, точность градиента, точность длины волны и т.д.

ского дисплея, что дает возможность осуществлять мониторинг процесса хроматографического разделения даже при отсутствии компьютера, а также наличие функции автовалидации, позволяющей проверять стабильность подачи растворителя, точность градиента, точность длины волны и т.д. Следует отметить также, что в данных приборах предусмотрена возможность управления ими на расстоянии.

Приборы «i-серии» позволяют решать широкий круг задач фармацевтической отрасли, в том числе выполнять идентификацию основных компонентов и примесей при разработке лекарственных средств, а также осуществлять технологический контроль в процессе производства и контроль качества готовой продукции. ■

 **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



## 4 признака того, что пришло время провести техническое обслуживание спектрофотометра или заменить его

- 1** УФ-Вид спектрофотометр. Если результаты проверки на соответствие существующим стандартам свидетельствуют о том, что спектрометр не функционирует согласно своим техническим параметрам, то прибор необходимо откалибровать.
- 2** Атомно-абсорбционный спектрофотометр. Вам нужен прибор более высокого класса с такими характеристиками, как более широкая автоматизация, улучшенное программное обеспечение и обработка данных, а также возможность переключения из режима пламени в режим графитовой печи.
- 3** Переход на бережливое производство предполагает необходимость усовершенствования методов анализа материалов.
- 4** Лаборатории не хватает технических средств для эффективного и рационального анализа больших количеств образцов.

## 5 вопросов, которые необходимо задать при покупке спектрофотометра

- 1** Для каких целей Вы будете использовать прибор? Это поможет определить необходимый предел обнаружения. Следует также учесть возможные области применения в будущем, поскольку для них может потребоваться более широкий диапазон.
- 2** Узнайте, возможно ли произвести пробный запуск прибора, который Вы собираетесь приобрести, и сколько времени это займет.
- 3** В какой обстановке Вы будете работать? Если в полевых условиях, например, в местности с высокой влажностью, то прибор должен быть достаточно стойким, чтобы выдержать данные условия.
- 4** Каков Ваш бюджет и какой экономический эффект можно получить от приобретения нового прибора?
- 5** Как обеспечивается техническая поддержка покупателей при вводе прибора в эксплуатацию и каким образом осуществляется послепродажное обслуживание?

## Недавно выпущенные спектрофотометры

### Мини-спектрометр EMBED



- Характеризуется превосходной термической стабильностью и надежностью измерений, при этом укомплектован только необходимыми электронными устройствами для уменьшения общих размеров и упрощения внедрения оборудования.
- Встроенная электроника предлагает предварительную базовую обработку спектральных данных и возможности многоканальной связи, а также встроенный SPI-интерфейс поддержки связи.
- Стандартная конфигурация включает надежную матрицу ПЗС формата 2048, а компоненты оптической скамьи могут быть специфицированы заказчиком.

Ocean Optics  
[www.oceanoptics.com](http://www.oceanoptics.com)

### Спектрометр i-RAMAN® PLUS



- Поднимает рамановскую спектроскопию исследовательского класса до уровня, доступного широкому кругу пользователей.
- Обеспечивает улучшенное отношение сигнал / шум в течение времени интегрирования (до 30 мин), что дает возможность измерять слабые рамановские сигналы.
- Отличается комбинацией широкого спектрального охвата и высокого разрешения в моделях, анализирующих до 4000 см<sup>-1</sup>.

B&W Tek  
<http://bwtek.com>

### Спектрометр ACCUSYS 211



- Поставляется в готовом к использованию виде.
- Характеризуется бесконтактным зажиганием для обеспечения дополнительной безопасности.
- Параметры всех рабочих режимов предварительно загружены во встроенный компьютер.
- Турель на три лампы имеет отдельные регуляторы для смены положения и режим ожидания для поддержания ламп в теплом состоянии.

Buck Scientific  
[www.bucksci.com](http://www.bucksci.com)

### Рамановский анализатор XANTUS-2™



- Оснащен лазерами 785 и 1064 нм или 532 и 1064 нм, стабилизированными для рамановской спектроскопии.
- Сочетает уникальную комбинацию высокой чувствительности и минимальной флуоресценции.
- Легкий, портативный, с возможностью питания от батареи. Может быть использован в образовательных целях – как на теоретических, так и на практических занятиях.
- Использовано интегрированное программное обеспечение, сочетающее открытую архитектуру с индивидуально настраиваемыми, определяемыми пользователем параметрами.

Rigaku Raman  
[www.rigakuraman.com](http://www.rigakuraman.com)

## Производители спектрометров

ABB	<a href="http://www.abb.com">www.abb.com</a>	GE Healthcare	<a href="http://www.gelifesciences.com">www.gelifesciences.com</a>
Agilent	<a href="http://www.agilent.com">www.agilent.com</a>	Hach	<a href="http://www.hach.com">www.hach.com</a>
Analytik Jena	<a href="http://www.analytik-jena.com">www.analytik-jena.com</a>	Hamamatsu Photonics	<a href="http://www.hamamatsu.com">www.hamamatsu.com</a>
Aurora Biomed	<a href="http://www.aurorabiomed.com">www.aurorabiomed.com</a>	Hitachi High Technologies	<a href="http://www.hitachi-hita.com">www.hitachi-hita.com</a>
B&W Тек	<a href="http://www.bwtek.com">www.bwtek.com</a>	HORIBA Scientific	<a href="http://www.horiba.com/scientific">www.horiba.com/scientific</a>
Beckman Coulter	<a href="http://www.beckman.com">www.beckman.com</a>	JASCO	<a href="http://www.jascoinc.com">www.jascoinc.com</a>
Biochrom	<a href="http://www.biochrom.uk">www.biochrom.uk</a>	Malvern Instruments	<a href="http://www.malvern.com">www.malvern.com</a>
Biotek	<a href="http://www.biotek.com">www.biotek.com</a>	Ocean Optics	<a href="http://www.oceanoptics.com">www.oceanoptics.com</a>
Bruker	<a href="http://www.bruker.com">www.bruker.com</a>	PerkinElmer	<a href="http://www.perkinelmer.com">www.perkinelmer.com</a>
Buck Scientific	<a href="http://www.bucksci.com">www.bucksci.com</a>	Renishaw	<a href="http://www.renishaw.com">www.renishaw.com</a>
Cecil Instruments	<a href="http://www.cecilinstruments.com">www.cecilinstruments.com</a>	Rigaku Raman	<a href="http://www.rigakuraman.com">www.rigakuraman.com</a>
CRAIC	<a href="http://www.microspectra.com">www.microspectra.com</a>	Scinco	<a href="http://www.scinco.com">www.scinco.com</a>
DeltaNu	<a href="http://www.deltanu.com">www.deltanu.com</a>	Shimadzu	<a href="http://www.ssi.shimadzu.com">www.ssi.shimadzu.com</a>
Enwave Optronics	<a href="http://www.enwaveopt.com">www.enwaveopt.com</a>	Tec5USA	<a href="http://www.tec5usa.com">www.tec5usa.com</a>
Eppendorf	<a href="http://www.eppendorfna.com">www.eppendorfna.com</a>	Thermo Fisher Scientific	<a href="http://www.thermoscientific.com">www.thermoscientific.com</a>
GBC Scientific	<a href="http://www.gbcscientific.com">www.gbcscientific.com</a>	По материалам зарубежной прессы <a href="http://www.labmanager.com">www.labmanager.com</a>	

# Мой SPECORD®!

## Новые стандарты качества!



50 YEARS  
SPECORD®

### Спектрофотометры серии SPECORD® PLUS - новые стандарты качества в вашей лаборатории:

- **ТОЧНОСТЬ**  
УФ-вид спектрофотометры серии SPECORD® PLUS обеспечивают высокую точность измерений и абсолютную воспроизводимость результатов
- **УНИВЕРСАЛЬНОСТЬ**  
Беспрецедентный выбор аксессуаров расширяет возможности вашей лаборатории
- **УДОБСТВО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ**  
Вместительное юветное отделение и свободный доступ к источникам излучения обеспечивают высокую функциональность прибора и производительность анализа
- **ИНТЕЛЛЕКТ**  
Расширенный программный пакет WinASPECT® позволяет осуществлять интеллектуальное управление прибором и обеспечивает наглядность и точность каждой операции
- **ДОЛГОВЕЧНОСТЬ**  
Analytik Jena является единственным в мире производителем, который дает 10-летнюю гарантию на все оптические компоненты системы

**Analytik Jena AG Представительство в России**  
101000, Россия, г. Москва  
Старосадский пер., 7/10, стр.3  
Тел.: +7 (495) 628 32 62  
+7 (495) 624 77 48  
mmukhina@analytik-jena.ru  
www.analytik-jena.ru

**ООО "МиксЛаб"**  
03164, Украина, г. Киев,  
ул. Подлесная, д. 1  
Тел.: +380 (044) 303 98 68

info@mixlab.com.ua  
www.mixlab.com.ua

## Самый быстрый ИСП-ОЭС спектрометр Agilent 5100 – это идеальное решение для элементного анализа в фармацевтических лабораториях

**В условиях жесткой конкурентной борьбы представлять свою продукцию на рынке могут только те предприятия, которые освоили контроль качества своей продукции на надлежащем уровне в соответствии с требованиями международных стандартов. Глобализация производства лекарственных препаратов выводит контроль качества и безопасности на новый уровень. Одним из наиболее важных показателей безопасности фармацевтических препаратов является элементный анализ, в первую очередь – анализ токсичных металлов**

**Бойчук В. В., Лубкина Е. В.,  
Василенко А. П.**

Государственная фармакопея Украины рекомендует использовать атомно-эмиссионный метод для анализа таких токсичных элементов, как Ca, Cd, Cu, Cr, K, Na, Mg, Ni, Pb, Zn и др., в фармацевтических препаратах, инфузионных растворах, сырье и т. д. Аналогичные, а иногда и более жесткие требования, предъявляет и Европейская Фармакопея. Надлежащая производственная практика (GMP), Надлежащая лабораторная практика (GLP) и Надлежащая клиническая практика (GCP) – международные стандарты, в которых четко обозначена необходимость и важность определения следовых количеств токсичных элементов.

Одним из самых современных методов анализа является оптическая эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-ОЭС). Современный ИСП-ОЭС спектрометр – это прибор, который позволяет проводить одновременный качественный и количественный анализ более 70 различных элементов периодической системы химических элементов Д. И. Менделеева.

Agilent Technologies на сегодня является мировым лидером по производству аналитического оборудования в области атомной спектроскопии и предлагает целый ряд готовых решений для фармацевтики.

Новый спектрометр Agilent 5100 совершил революцию в мето-

де ИСП-ОЭС. В приборе используется новейший твердотельный ВЧ-генератор 27 МГц, который обеспечивает надежную и устойчивую плазму, не требующую дополнительной стабилизации, что позволяет успешно анализировать сложные пробы. Самый быстрый детектор Vista Chip II нового поколения 1 МГц имеет защиту каждого пикселя от засветки, что дает возможность проводить одновременный анализ элементов с низкими и высокими концентрациями без дополнительного разбавления пробы. Использование интерфейса с охлаждаемым конусом позволяет устранить «холодный» хвост плазмы, что минимизирует интерференции, вызванные самопоглощением и комбинацией, значительно расширяет линейный динамический диапазон и снижает фон.



ИСП-ОЭС спектрометр Agilent 5100

В спектрометре Agilent 5100 использованы недоступная нашим конкурентам технология дихроичного спектрального сумматора (DSC) и вертикальная горелка кассетного типа, что позволяет:

- сократить время анализа на 55 %;
- снизить расход аргона на 50 % (основной вклад в себестоимость анализа);
- увеличить в 5 раз длительность службы плазменной горелки.

Компания «АЛТ Украина Лтд» является официальным дистрибьютором Agilent Technologies на территории Украины, что позволяет нам предлагать продукцию Agilent по наиболее конкурентным ценам. Работая с нами и нашими партнерами из компании «Химлаборреактив», вы обеспечиваете себе гарантированное комплексное оснащение лаборатории и решение любой, даже самой сложной аналитической задачи. ■

По всем интересующим вопросам просим Вас обращаться в ООО «Химлаборреактив»



### Контактная информация:

**ООО «Химлаборреактив»**  
Украина, г. Бровары,  
ул. Щелковская, 8.  
Тел. / факс: (044) 494-42-42  
(многоканальный).  
sales@hlr.com.ua

Учитывая, что титрование – это основной аналитический метод, титраторы являются специализированными инструментами, с помощью которых проводят титрование при минимальном участии оператора. Таким образом, это может минимизировать ошибки, повысить производительность и облегчить ведение документации. Существует два основных вида титраторов: потенциометрические кислотно-основные модели и титраторы Карла Фишера.

### 4 главных признака того, что Вам стоит заменить титратор

- 1 Вы титруете вручную. Автоматические титраторы намного проще, точнее и доступнее, чем существовавшие ранее.
- 2 Бюретка приходит в негодность, то есть шумит, не выдает титрант, протекает, клапан не двигается.
- 3 Части нынешнего прибора изношены.
- 4 Вашим операторам не удастся повторно получать одинаковые результаты или каждый из операторов получает повторяемые результаты, но данные разных операторов различаются между собой.

### 6 главных вопросов, которые Вам следует задать перед покупкой титратора

- 1 Насколько точна система доставки титранта?
  - а. Сертифицирована ли система доставки титранта по показателю «точность»?
- 2 Можно ли использовать дополнительные титранты без промывки бюретки?
- 3 Какая информация выводится на монитор титратора и включается в отчеты?
- 4 Ограничен ли титратор собственными электродами?
  - а. Какова стоимость замены электродов?
- 5 Обновляемо ли программное обеспечение?
- 6 Каковы условия обслуживания и ремонта?
  - а. Предлагается ли поддержка «на месте» (с выездом в лабораторию)?
  - б. Если возникла какая-то проблема с прибором, можно ли ее устранить «на месте» (непосредственно в лаборатории)?
  - с. Какой срок обычно требуется для ремонта прибора?

## Недавно выпущенные титраторы

### 915 / 916 Ti-Touch титратор

- Унифицированный прибор, в состав которого входят бюретка, мешалка, дозирующая система и модуль управления для максимальной интеграции системы.
- Имеет персонализированный сенсорный экран, позволяющий проводить до 14 операций с функциями, встроенными в инструмент.
- «Безопасная остановка» предотвращает переполнение титровальной ячейки.
- Позволяет бесконтактно заменять реагенты.
- Обеспечивает определение вплоть до 100 образцов без участия оператора.



Metrohm  
www.metrohmusa.com

### Aquacounter® AQ-300

- Легкий в использовании кулонометрический титратор, который имеет шесть встроенных моделей обчета, приспособленных под твердые, жидкие и газообразные образцы.
- Характеризуется возможностью выбора между ионообменными ячейками и ячейками без диафрагмы и позволяет получить быстрые и точные результаты.
- Способен производить расчеты «одним нажатием кнопки», включая статистические методы обработки.
- Четыре файла с текущими условиями могут быть сохранены в памяти и предоставляют возможность мгновенно получать данные об образцах в количестве до 20 шт.



HIRANUMA  
www.hiranuma.com

### Titration Excellence

- Гарантирует, что пользователи оптимально подготовлены к будущим изменениям.
- Современная платформа обеспечивает пользователей идеальными интерфейсами.
- Такое оборудование, как принтеры, карты памяти и сканеры штрих-кода, может быть подключено через USB-порт и автоматически распознается.
- Встроенное соединение для Ethernet позволяет пользователям интегрировать их титраторы непосредственно в сеть LabX®.



Mettler Toledo  
www.mt.com

### HI 84500 и HI 84502

- Предназначен для определения серы оксида (SO<sub>2</sub>) и общей кислотности – параметров, которые очень важны для виноделия.
- Заменяет HI 84100 и HI 84102 и характеризуется повышением точности определения благодаря высокоточному клапану системы дозирования и компактной, малогабаритной площади основания прибора.
- Характеризуется автоматической системой контроля скорости перемешивания, графическим режимом с экспортируемыми данными и характеристиками GLP.



Hanna Instruments  
www.hannainst.com

## Производители титраторов

Crescent Chemical	www.crescentchemical.com	Man-Tech	www.titrationplus.com
Denver Instrument	www.denverinstrumentusa.com	Metrohm	www.metrohmusa.com
GR Scientific	www.grscientific.com	Mettler Toledo	www.us.mt.com
Hanna Instruments	www.hannainst.com	Photovolt	www.photovolt.com
HIRANUMA	www.hiranuma.com	Radiometer Analytical	www.radiometer-analytical.com
Hirschmann	www.hirschmann-inc.com	Sigma Aldrich	www.sigmaaldrich.com

По материалам зарубежной прессы www.labmanager.com



# Реформа здравоохранения в Китае

**В марте 2014 г. правительство Китая объявило ряд инициатив, которые должны продолжить процесс совершенствования системы здравоохранения в стране. Эти инициативы включают расширение доступности услуг государственной системы здравоохранения, снятие ограничений для иностранных инвестиций на основной континентальной территории Китая, а также развитие системы здравоохранения в сельских регионах**

**Д**анные мероприятия приняты в рамках Программы углубления реформ сектора фармацевтики и здравоохранения, на которую правительство Китая выделило USD 138 млрд на период 2009 – 2011 г. После начала реализации Программы в марте 2009 г. число жителей городских и сельских регионов, имеющих базовую медицинскую страховку, в 2010 г. достигло 1,26 млрд. Правительство Китая также начало реформу госпитального сектора в 16 пилотных городах с целью разделить управление госпиталем и сам процесс лечения. Также требуется провести разграничение обязанностей сотрудников лечебных учреждений, выписывающих лекарства, и тех, которые их испол-

зуют в процессе лечения. Другим важным направлением реформы, объявленной правительством, является снижение цен на 14 % на 82 вида лекарств.

## **Привлекательный рынок**

Рынок Китая является привлекательным для иностранных инвесторов по многим причинам. Это третий по величине фармацевтический рынок в мире с объемом продаж USD 71 млрд. По всем показателям в 2015 г. он станет вторым по величине фармацевтическим рынком в мире, поскольку темпы его роста составляют от 15 до 20 % за год (по мнению Yanzhong Huang, старшего исследователя мировой системы здравоохра-

нения в Совете по международным отношениям).

Согласно отчету компании McKinsey, ожидается увеличение расходов на здравоохранение почти втрое, с USD 357 млрд до 1000 млрд (1). Подразделение журнала «Экономист» (The Economist Intelligence Unit) прогнозирует, что население Китая будет самым большим в мире и к 2016 г. достигнет отметки 1,36 млрд человек. Доля старшей возрастной категории (65 лет и старше), согласно прогнозу, в 2011 г. увеличится с 8,4 до 9,7 %, что в свою очередь приведет к повышению спроса на услуги здравоохранения.

Учитывая эти обнадеживающие факты, крупные фармацевтиче-

ские компании, такие как Bayer Healthcare и Novo Nordisk, рассматривают рынок Китая как один из трех самых привлекательных с точки зрения объема продаж. Компания Baxter International также сделала шаг в направлении рынка Китая, переместив в Шанхай свой главный офис по работе с Азиатско-Тихоокеанским регионом.

### Многообразие вызовов

Реформа здравоохранения в Китае входит во вторую фазу, когда иностранные компании получают больше возможностей участвовать в этом процессе. Государственный Совет Китая сделал заявление, что иностранным инвесторам будет разрешено участвовать в совместных предприятиях в секторе медицины. Также будет увеличено число регионов, где можно будет создавать такие совместные предприятия. Таким образом, инвесторы из Гонконга, Тайваня и Макао смогут создавать медицинские центры, которые будут в их полной собственности. Зарубежные инвесторы смогут размещать свои предприятия в свободной экономической зоне Шанхай. Компании, предоставляющие услуги в области здравоохранения, такие как Raffles Medical Group из Сингапура и Chindex International из США, уже начали свою деятельность в Китае.

Однако у инвесторов есть ряд вопросов, которые потребуют положительного решения. С одной стороны, решение правительства распространить сферу услуг здравоохранения на сельскохозяйственные регионы может создать новые рынки для экспорта иностранным компаниям. С другой стороны, намерения правительства оставить цены на лекарства на низком уровне является фактором риска.

Недавно правительство Китая начало антикоррупционную кампанию, направленную против некоторых практик, используемых иностранными фирмами. В резуль-

тате компания GlaxoSmithKline была обвинена в коррупционных действиях. Sanofi, Baxter и многие другие компании находятся в поле зрения государственной администрации Китая, ответственной за продукты питания и лекарства.

Доктор Neil Wang, глобальный партнер и управляющий директор по Китаю компании Frost & Sullivan, считает, что антикоррупционные расследования в области здравоохранения служат достижению одной из целей реформы, а именно – сдерживанию цен на лекарства и другие товары медицинского назначения. Ущерб репутации компаний и нарушения их нормальной работы, связанные с антикоррупционными расследованиями, будут сдерживать рост продаж фармацевтических компаний. Более того, криминальные обвинения в коррупционных действиях могут привести к лишению прав участвовать в государственных закупках. В итоге некоторые компании из сектора здравоохранения могут и вовсе потерять бизнес.

Результаты расследований в Китае могут привести к антикоррупционным расследованиям и за пределами Китая. Компании, работающие в Китае, опасаются расследования со стороны антикоррупционного агентства США (US Foreign Corrupt Practices Act – FCPA) или Великобритании (Britain's Bribery Act). Информация об антикоррупционных расследованиях в Китае может передаваться соответствующим органам в США и Великобритании.

### Возможности, предоставляемые несовершенством рынка

Исходя из существующих на рынке условий, иностранные компании могут рассматривать возможность захода на рынок через приобретение существующих бизнесов и повышение результативности их работы и эффективности затрат. Например, приобретение Sanofi компании BMP Sunstone Corporation в октябре

2010 г. и создание совместного предприятия BMP Sunstone и Minsheng Pharmaceutical сделало эту новую компанию лидером розничного рынка медицинских услуг в Китае. Иностранные компании также могут рассматривать возможность партнерских отношений с китайскими компаниями или создание совместных разработок с китайскими биотехнологическими фирмами и исследовательскими институтами.

Кроме того, можно находить возможности на рынке генериков и безрецептурных лекарств. Benjamin Shobert, управляющий директор компании Rubicon Strategy и старший исследователь Национального бюро исследований в Азии (National Bureau of Asian Research), прогнозирует ожидаемый рост объема продаж в сегментах генериков и безрецептурных лекарств с USD 23 млрд в 2010 г. до USD 369 млрд к 2020 г.

Генерики будут оставаться самым большим сегментом на рынке лекарств в Китае, поскольку проводится политика контроля затрат на здравоохранение. В ближайшем будущем такая политика будет сдерживать запуск местных патентованных препаратов. Наряду с большим количеством лекарств, которые выходят из-под патентной защиты, это еще более укрепит сегмент генериков на рынке Китая. Согласно данным Ассоциации безрецептурных лекарств Китая, этот сегмент продемонстрировал впечатляющие темпы роста на уровне 17 % в год. Обозреватели компании Episcot считают, что к 2020 г. Китай может стать самым большим рынком безрецептурных лекарств в мире.

Биотехнологии являются одним из ключевых секторов фармацевтического рынка Китая, на который могут обратить внимание иностранные компании. В течение 2011 – 2015 гг. правительство Китая инвестирует USD 1,6 млрд на поддержку разработки инновационных лекарственных средств. Основное внимание будет сосредоточено на генериках, препаратах на основе протеинов, моноклональных антител, терапевтических вакцин и простых молекул. ■

По материалам зарубежной прессы  
[www.pharmtech.com](http://www.pharmtech.com)

### Ссылки

McKinsey & Company, Healthcare in China: Entering 'uncharted waters,' [www.mckinsey.com/insights/health\\_systems\\_and\\_services/health\\_care\\_in-china\\_entering\\_uncharted\\_waters](http://www.mckinsey.com/insights/health_systems_and_services/health_care_in-china_entering_uncharted_waters), accessed 8 Aug. 2014.



## «Фармбизнес: выводы-2014, ожидания-2015»

**30 января текущего года в Киеве состоялась, пожалуй, наиболее подробная правовая конференция, посвященная вопросам регулирования фармацевтического рынка в Украине – Итоговая конференция «Фармбизнес: выводы-2014, ожидания-2015»**

**М**ероприятие, идеологом и организатором которого четвертый год подряд выступает Юридическая компания «Правовой Альянс», в этом году собрало более 120 представителей фармрынка.

С докладами о состоянии фармацевтического рынка в разных сферах его функционирования выступили опытные юристы «Правового Альянса» и приглашенные специалисты.

В ходе конференции были рассмотрены вопросы, посвященные регулированию рынка лекарственных средств (ЛС) и изданий медицинского назначения (ИМН), в том числе разработке новой редакции Закона Украины «О лекарственных средствах», новому порядку декларирования цен на ЛС, революционным изменениям в налоговой сфере, рекламе ЛС, состоянию конкуренции на фармацевтическом рынке, управлению интеллектуаль-

ной собственностью фармкомпаний, новым антикоррупционным правилам и требованиям кодекса EFPIA, а также защите персональных данных.

### **Регулирование рынка ЛС и ИМН**

Традиционно первая и самая объемная сессия мероприятия, модератором которой стал партнер ЮК «Правовой Альянс» **Дмитрий Алешко**, была посвящена регуляторным вопросам. Докладчики сессии напомнили представителям рынка о наиболее значимых событиях, которыми ознаменовался 2014 г. Среди них:

- установление референтного ценообразования, предусматривающего, что заявитель не может задекларировать цены выше среднеарифметического значения по референтным странам;
- утверждение Порядка расчета оптово-отпускных цен на ЛС и Положения о реестре оптово-отпускных цен и формы декларации на ЛС и ИМН;
- необходимость декларирования в соответствии с новым порядком до 01.03.2015 г. цен на ЛС и ИМН, внесенные в реестр до 15.07.2014 г.;
- начало процесса по имплементации опыта ЕС в национальное законодательство;
- введение бессрочной перерегистрации ЛС;

- упрощение регистрации ЛС для лечения социально опасных и тяжелых заболеваний;
- возможность реализации импортных препаратов до окончания их срока годности;
- возможность осуществления самостоятельного контроля качества продукции, используемой отечественными производителями;
- изобилие иных различных регуляторных инициатив, часто противоречащих друг другу.

Юрист **Наталья Модленко** в своем выступлении осветила вопрос введения бессрочной перерегистрации, упрощения регистрации для некоторых категорий препаратов, а также существующих инициатив по реформированию в данной сфере, к которым в частности относится перспектива передачи функций по регистрации Гослекслужбе Украины. Вопрос возможности реализации препаратов после окончания срока их регистрации вызвал особый интерес у участников конференции. Докладчик пояснила, что определяющими факторами являются следующие: 1) дата окончания действия регистрационного свидетельства; 2) была ли партия ЛС введена в оборот во время действия такого свидетельства или уже после. Помимо этого в рамках выступления речь шла о возможности осуществления оте-

чественными производителями самостоятельного контроля качества продукции inbulk при ее импорте; отмене лицензирования импорта АФИ и перспективах полной его отмены для всех ЛС; а также завершении действия Пилотного проекта по возмещению стоимости препаратов для лечения лиц с гипертонической болезнью.

В свою очередь юрист **Александр Янев** подробно рассказал участникам о состоянии разработки новой редакции Закона Украины «О лекарственных средствах», которая в этом году была доверена команде ЮК «Правовой Альянс». Так, среди основных ожиданий от документа г-н Янев назвал внедрение модели разрешения на выведение ЛС на рынок Украины вместо регистрационного удостоверения; внедрение европейской модели защиты эксклюзивности данных при получении разрешения на вывод на рынок Украины генерических ЛС; внедрение упрощенной модели признания сертификатов GMP на производственные участки в странах-членах ЕС, ЕЭП, Австралии, США, Канаде, Японии без проведения повторной инспекции; упрощение процедуры контроля качества отдельных групп препаратов во время их импорта; введение европейской модели рекламы и промоции ЛС.

Об изменениях в ценовом регулировании рынка ИМН рассказали **Павел Харчик**, Президент Ассоциации «Операторы рынка медицинских изделий», а также **Дарья Дорожук**, Исполнительный директор Ассоциации. В своем выступлении они также коснулись потенциальных изменений правил введения в оборот ИМН в 2015 г. и представили аудитории обзор регуляторных инициатив в этой сфере.

Во втором блоке регуляторной сессии, посвященном новому порядку декларирования цен на ЛС, выступила **Наталья Лавренова**, советник ЮК «Правовой Альянс», которая, в частности, говорила о практике применения нового порядка, реестрах цен в референтных странах и в стране происхождения, механизме декларирования цен, выборе способа опреде-

ления оптово-отпускной цены. Также докладчик рассказала об особенностях расчета среднеарифметического значения и указала на основные ошибки, на которые необходимо обратить внимание и не допускать при прохождении процедуры декларирования. Подытожив свой доклад, г-жа Лавренова дала несколько практических рекомендаций относительно подготовки документов и расчета среднеарифметического значения, а также напомнила о необходимости пройти процедуру декларирования оптово-отпускной цены до 1 марта 2015 г.

### **Малая налоговая революция в Украине сквозь призму фармацевтики**

Второй блок, модератором которого стал партнер **Алексей Бежевец**, был посвящен налоговым вопросам, которые в нынешнем году стали особенно актуальными для фармацевтического рынка ввиду количества изменений, что позволяет назвать их настоящей налоговой революцией.

Хедлайнером программы выступил **Анатолий Меньшиков**, партнер ЮК «Правовой Альянс», возглавивший в этом году практику налогового права компании. В ходе своего выступления г-н Меньшиков рассказал о «предновогодней налоговой революции», в ходе которой был принят пакет законов, предусматривающих новые правила учета и администрирования налога на прибыль, коренные изменения в администрировании НДС, введение таможенной пошлины на ЛС и ИМН, новые правила трансфертного ценообразования, новации в проведении налоговых проверок, налоговый компромисс, нововведения в налогообложении сотрудников предприятий: НДФЛ, ЕСВ, военный сбор.

Значительная часть доклада была посвящена вопросам проведения налоговых проверок: от запроса и акта до налогового уведомления-решения. Докладчик рассказал о запросах налоговой инспекции и порядке предоставления информации, об основаниях для документальных проверок и встречных сверок, оформлении результатов проверок, вынесении налогового уведомления-решения и о

процедуре обжалования налоговых уведомлений-решений. Также были освещены тенденции в судебной практике по рассмотрению споров в вопросе обжалования налоговых уведомлений-решений.

Среди ожиданий-2015 в своей сфере докладчик коснулся изменений для импортеров. В частности, были рассмотрены некоторые вопросы введения импортного сбора (ставки, срок вступления в силу, исключения из налогообложения) и изменений в сфере трансфертного ценообразования, связанных с определением субъектов, операции которых считаются контролируемыми, а также объемов транзакции для признания операций контролируемыми.

Кроме того, г-н Меньшиков представил актуальный для всех участников рынка прогноз в отношении изменений в сфере налога на прибыль (объединение налогового и бухгалтерского учета), НДС (электронная отчетность; применение специальной формулы (переходный период); ограничения в случае продажи товара по стоимости ниже, нежели стоимость его приобретения, и пр.), налогового компромисса (временная возможность уплаты лишь 5 % от неуплаченной ранее суммы; условия применения), налоговых проверок (новые основания, мораторий и пр.), а также налогообложения зарплат (порядок уплаты ЕСВ; прогрессивная ставка НДФЛ; военный сбор; усиление ответственности за зарплату «в конвертах»).

### **Фармрынок: правовые инструменты борьбы за лучший кусок пирога**

Традиционно одной из наиболее интересных и динамичных на мероприятии стала сессия, посвященная вопросам маркетинга, конкуренции и интеллектуальной собственности. В этом году модератором сессии выступил ассоциированный партнер ЮК «Правовой Альянс» **Андрей Горбатенко**.

По традиции, первым на сессии прозвучал доклад, посвященный анализу состояния фармацевтического рынка Украины в цифрах. О структуре, участниках и тенденциях рынка рассказала **Ирина Горлова**, Генеральный директор компании SMD.



Завершающий доклад сессии, посвященный практическим вопросам интеллектуальной собственности в фармацевтике, представил **Илья Костин**, партнер ЮК «Правовой Альянс», адвокат, патентный поверенный Украины. Он рассказал аудитории о Соглашении об ассоциации между Украиной и ЕС, ратифицированном в сентябре 2014 г., которым установлены новые подходы в урегулировании отдельных вопросов в фармацевтической отрасли, в том числе в сфере интеллектуальной собственности. Г-н Костин отметил, что в нынешнем году сфера интеллектуальной собственности ознаменуется мерами, способствующими становлению прозрачности при регистрации объектов интеллектуальной собственности, появятся новые требования к защите промышленных образцов, в том числе новый критерий патентоспособности – индивидуальный характер. Ожидается также изменение отдельных сроков, связанных с охраной интеллектуальной собственности, в том числе в случае продления действия или неиспользования объекта. Еще одна тенденция – усиление защиты на таможенной границе. В частности, ожидается запрет на импорт товаров, которые могут нарушать зарегистрированные патенты, торговые марки, промышленные образцы. Учитывая рассмотрение законопроектов, направленных на повышение эффективности

защиты объектов интеллектуальной собственности, следует также готовиться к изменениям в связи с их адаптацией к европейским стандартам.

#### **Грамотный фармбизнес: антикоррупция и комплаенс**

Завершающая сессия конференции была посвящена вопросам антикоррупции и комплаенса, которые в связи с нововведениями в 2014 г. приобрели особую актуальность. С докладом в рамках сессии выступили партнер **Алексей Бежевец** и старший юрист **Лидия Санжаровская-Гурлач**.

В сфере защиты персональных данных внимание аудитории было акцентировано на введении нового определения «согласие субъекта персональных данных», практическом внедрении процедуры уведомления Уполномоченного Верховной Рады Украины по правам человека об обработке определенных персональных данных, включая обработку данных о состоянии здоровья, а также о структурном подразделении или ответственном лице, которое организует работу, связанную с защитой персональных данных при их обработке.

В рамках сессии также обсуждались требования кодекса EFPIA относительно раскрытия фармацевтическими компаниями информации о передаче ценностей в пользу НСПс и НСОс. ■

#### **Наталья Дугинова, руководитель отдела маркетинга ЮК «Правовой Альянс»:**

*«В этом году мы отмечаем существенное возрастание интереса к конференции у первых лиц фармацевтических компаний. Это связано не только с традиционно динамичным регулированием фармацевтического рынка, но и с уникальным построением программы, позволяющим за один день получить исчерпывающее представление об основных юридических событиях, тенденциях и прогнозах, о которых необходимо помнить руководителям. Кроме того, в рамках конференции участники могут получить совет от экспертов в самых разных юридических вопросах (от налогов до промоции), которые входят в команду наиболее титулованной в сфере фармацевтического права юридической компании. Мы получили огромное количество позитивных отзывов участников о мероприятии, и нам приятно, что с каждым годом мы все более соответствуем их ожиданиям. В следующий раз наша встреча традиционно состоится в июле для подведения итогов полугодия».*



Виталий Ковалинский

## Подарок Елены Молоховец

Правильное (рациональное) питание – залог здоровья. Оно усиливает сопротивляемость инфекционным заболеваниям, повышает работоспособность и физическую выносливость человека. В этом плане фармацевтика и питание стоят рядом, а потому поговорим о великолепном пособии для женщин (и не только для них), которым стала книга «Подарок молодым хозяйкам, или Средство к уменьшению расходов в домашнем хозяйстве». Автором книги, содержащей в своем первом издании, вышедшем 21 мая 1861 г., около 1500 различных кулинарных рецептов, была Елена Ивановна Молоховец

Она родилась 28 апреля 1831 г. в г. Архангельск в семье начальника местной таможни Ивана Ермолаевича Бурмана и его жены Екатерины Дмитриевны. Ее отец имел чин статского советника, что соответствовало званию полковника, и происходил из рода обрусевших голландцев. Так случилось, что Лена рано осталась без родителей, и все заботы о ней взяла на себя бабушка. Думается, именно она, женщина мудрая и хозяйственная, преподала внучке первые уроки кулинарии и домашних дел.

Бабушка взяла на себя все заботы, ходатайствовала и добилась приема 14-летней Лены на воспитание в Смольный институт благородных девиц в Пе-

тербурге. В 1848 г. она закончила учебу, став 11-й из 67 воспитанниц своего 1-го отделения, с хорошими отметками и поощрением – золотым браслетом, и возвратилась в Архангельск. Здесь Елена соединила свою дальнейшую судьбу с завидным мужчиной – городским архитектором Францем Францевичем Молоховцом, который был старше ее на 11 лет. Вскоре молодая семья переехала в Курск.

Этот город стал местом, где увидела свет знаменитая книга, хотя точные обстоятельства ее рождения отсутствуют, как нет и каких-либо черновых записей автора. Впрочем, книга не была первым сочинением Молоховец: таким значится



Е. И. Молоховец (1831 – 1918)

полька-мазурка «Раздумье», вышедшая в 1854 г. и продававшаяся по довольно высокой цене – 50 коп. Бытует версия, что сама Елена, собирая разные кулинарные рецепты и советы по хозяйству, и не думала об издании какого-либо сборника того, что накопила в своих тетрадках. Но любящий муж решил сделать жене подарок к именинам и в 1861 г. напечатал первое издание. Однако как объяснить наличие у него подготовленного материала для выпуска книги, если никаких записей Елены Ивановны не сохранилось, как и нет упоминаний в ее дневниках о происхождении рецептов. И еще: оказывается, рукопись книги предварительно была предъявлена цензурному комитету, который в августе 1860 г. ее одобрил.



В столовой Смольного института



Портрет молодой женщины с поваренной книгой

С 1866 г. семья жила в Санкт-Петербурге. Здесь, воспитывая сыновей, ведя хозяйство и заботясь о муже, жена настойчиво работала над совершенствованием и переизданием своего «Подарка молодым хозяйкам». Его второе издание вышло здесь уже через год, в 1868-м. Одновременно книга начинает «толстеть» и вскоре состоит уже из двух томов, а в 1880 г. появляется третий.

Вот как Елена Ивановна поясняет цели и задачи ее творения: «Кухня – в своем роде искусство, которое без руководства и, если нельзя исключительно посвятить ему несколько времени, приобретает не годами, а десятками лет опытности, а этот десяток лет неопытности иногда очень дорого обходится, в особенности молодым супругам, и нередко приходится слышать, как впоследствии расстройство состояния, а вследствие этого и различные неудовольствия в семейной жизни, приписываются большей частью тому, что хозяйка дома была неопытна и не хотела сама вникнуть и заняться хозяйством.

Предупредить эти дурные последствия или, по крайней мере, сделать шаг к их исправлению и есть прямая моя цель и самое искреннее желание, и

если книга моя достигнет хоть половины желаемой мною цели и принесет пользу моим соотечественницам, то я буду совершенно счастлива, и это будет самой лучшей наградой за труды мои».

Составляя книгу, Молоховец преследовала, по ее словам, три цели. **Во-первых, чтобы познать самих хозяек с кухней и вообще с хозяйством.** Для этого она собрала описание разных необходимых в хозяйстве запасов: печенья, булок, сухарей, варенья, запасов овощей и фруктов, соленья, мяса, рыбы и прочего. **Во-вторых, чтобы уменьшить расходы в домашних делах и научить хозяек самим выдавать провизию из**



Одно из первых изданий Е. Молоховец

**кладовой.** Для этого почти во всех описаниях кушаний автор указала пропорции всего того, что входит в их состав. Это значительно сокращало необходимость лишнего раз посещать кладовую. **В-третьих, чтобы облегчить придумывание ежедневных обедов.** Для этого Молоховец составила 800 обедов, разделив их на 5 разрядов, то есть «на 4 реестра скоромных обедов, сгруппировав в каждом из них обеды одинаковой стоимости и 1 реестр постных обедов». При этом Елена Ивановна придерживалась тех припасов, которые в определенном месяце было хозяйке легче и дешевле достать.

И вот 21 мая 1911 г., когда со времени выхода первого издания книги прошло 50 лет и увидели свет еще 25 (!) изданий, Е.И. Молоховец получила поздравительный адрес от Смоленского женского общества:

«Глубокоуважаемая Елена Ивановна! Смоленская группа «молодых хозяек», а вместе с ними и потребители кулинарных изделий из их прелестных ручек – с искреннейшим единодушием шлет Вам свой радостный привет к юбилейному дню «Подарка молодым хозяйкам», как автору этой популярнейшей в России книги. Пятьдесят лет Ваш драгоценный «Подарок» является настольным руководством, приучающим нашу русскую молодую женщину быть хозяйственной и деловитой, что помогает создавать в семье ту заботливую и уютную атмосферу, от которой мужья и отцы не бегут в ресторан или кафе с их разлагающими семью соблазнами. Ваш подарок был поистине талисманом, оберегавшим супружеское счастье многих, поскольку он может зависеть, по выражению китайских мудрецов, от того, как чувствует себя господин пищеварительный аппарат. Если бы Вас пятьдесят лет тому назад не осенила счастливая мысль издать в свет «Подарок молодым хозяйкам», то, вероятно, не одна из этих милых, созданных Богом для семейного счастья, хозяйка лишилась бы этого счастья, не считая, конечно, несчастных жриц моды и легкомысленного веселья; для этих красивых бабочек довольно тех случайных цветов, которые попадают на пути их кокетливого порхания; среди подписавшихся под этим адресом Вы не найдете ни одной эмансипированной от хозяйственного труда. Для нас симпатичнее разумные домотопитые пчелы.

Мы, «молодые» и «бывшие молодые» хозяйки, и мы – их верные спутники жизни – мужья и отцы, целые полвека, благодаря Вашему «Подарку», не раз за столом, на котором подавались вкусные блюда, приготовленные по Вашим рецептам, оживлялись





## 25 февраля 2015 г.

Москва, Swissotel Красные Холмы

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ БИЗНЕС В РОССИИ: СТРАТЕГИИ РАЗВИТИЯ В ЭПОХУ ПЕРЕМЕН

#### Ключевые темы:

- ▲ Состояние российской фармацевтической отрасли и возможные пути развития в ближайшие годы
- ▲ Как удержать цены на лекарства?
- ▲ Продолжение реформы законодательства в сфере здравоохранения и фармацевтики. Как будет развиваться ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»
- ▲ Краеугольные вопросы развития фармацевтического сектора. Государственное регулирование цен на лекарственные средства из списка ЖНВЛП. Унификация законодательства в рамках Таможенного союза и ВТО. Налоговое регулирование отрасли. Государственная регистрация лекарственных средств
- ▲ Инициатива по ограничению закупки импортных лекарственных средств
- ▲ Система регистрации лекарственных средств
- ▲ Ввод системы лекарственного возмещения
- ▲ Доля импортных лекарственных средств на российском рынке: сегодня и завтра. Прогнозы
- ▲ Защита информации о доклинических и клинических исследованиях (правило о защите эксклюзивности данных)

Руководитель проекта: Ирина Маршак (marshak@rbc.ru)

Регистрация: Екатерина Абрамова (eabramova@rbc.ru)

Реклама и спонсорство: Ольга Макарова (omekarova@rbc.ru)

+7 (495) 363-03-14 [www.bc.rbc.ru](http://www.bc.rbc.ru)

ВХОД

РЕГИСТРАЦИЯ



КАТАЛОГ



- Производство АФИ
- Подготовка сырья и материалов
- Твердые ЛФ
- Жидкие ЛФ
- Мягкие ЛФ
- Газообразные ЛФ
- Вторичная и транспортная упаковка
- Очистка помещений и оборудования
- Чистые помещения и технологические среды
- Услуги

ПРОИЗВОДИТЕЛИ

- ACG-Pampack
- ADAMUS
- Alexanderwerk
- Alup
- ASC
- Atlas Copco
- Axomatic
- Bausch+Strobel
- Belimed
- Bergami
- Block
- BMT
- Bohle
- Bonfiglioli Engineering
- BOSCH
- Bosch (Huetliin)
- Bosch (Manesty)
- Bosch Pharmatec
- Brevetti Angela
- BUCHI
- BWT
- CAM
- CAMFIL
- CEIA

**ЛУЧШАЯ ЦЕНА!**  
ТУБОНАПОЛНИТЕЛЬНАЯ  
МАШИНА IWK FP-10 NM  
IWK



подробнее

**НОВИНКА!**  
КОАТЕР FLEX 500  
Thomas



подробнее

**НОВИНКА!**  
КАРТОНАЖНАЯ МАШИНА  
DYNAMICA  
IMA




подробнее

ПОПУЛЯРНЫЕ МОДЕЛИ


по производителю

по назначению


Для лабораторий | Для пилотного производства | Для промышленного производства




Solidlab




Коатер Flex 500



Corima APS2 - Combi



IMA Safe DYNAMICA



Линия по производству глазных капель Groninger

ИНТЕРНЕТ-КАТАЛОГ ОБОРУДОВАНИЯ

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

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

- Основные модели оборудования для всех технологических стадий производства твердых, жидких, мягких и газообразных лекарственных форм.
- Максимальное удобство поиска: к разработке рубрикатора каталога привлекались технические специалисты ведущих фармпредприятий.
- Инструмент для технического директора, главного технолога, менеджера отдела закупок для подбора на русском языке информации об оборудовании, максимально соответствующем требованиям реализуемого проекта.
- Вся необходимая для выбора информация: основные технические характеристики и краткое описание модели, фото, сайт и контакты производителя / регионального дистрибьютора.

Приглашаем к сотрудничеству!

Главная - Жидкие ЛФ - Вторичная упаковка - Упаковка в блистер - Блистерные автогалы - CAM - Блистерный автогал CAM 6Mx

Блистерный автогал CAM 6Mx

**IMA. Автоматическая высокоскоростная блистерная машина со свариванием пластинами**

Машина IMA с функцией инверсии в зоне загрузки имеет достаточно небольшие размеры и проста в эксплуатации, что идеально для всех блистерных линий CAM. Конструкция стейк сваривания, опорного и насадки, линейной направляющей для загрузки продукта и датчик ориентации позволяют легко поворачивать формулу простой для неспециализированного персонала.

В функциональности плане машина IMA имеет с другими блистерными машинами CAM, что позволяет без проблем использовать формульные части предыдущих моделей. Машина может работать с вашими традиционными, как твердыми, так и жидкими лекарственными формами, даже, в случае любой формы и в любой емкости, с без потери. В других модификациях машина IMA может также упаковывать шприцы, втулки и флаконы.

Главным отличием данной машины является наличие специального устройства переопределения identity и идентификация с ним в самой скорости выработки упаковки, а также возможность производства блистеров как с порошковым, так и без него.

Применение термостойких пластин гарантирует равномерное и быстрое давление по всей поверхности блистера. Машина может работать с любым рядом различных формовочных материалов и комбинаций этих материалов, таких как ПВХ, ПВХ-ПВДХ, ПВХ-ПВДХ, АКЛАР, PDU, АМЮП, АМЮП, АМЮП и любых материалов для покрытия, как: алюминий, алюминий-фторид, алюминий-фторид-калий, алюминий-фторид.

**ДОБАВИТЬ В ЗАКАЗ**  
**ХАРАКТЕРИСТИКИ В PDF**

**ХАРАКТЕРИСТИКИ МОДЕЛИ**

ОТНОСИТЕЛЬНО К ПРОДУКТУ	ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ	ТЕХНИЧЕСКИЕ	КОММЕНТАРИИ
Производительность до: блистеры (1') - 400 (600)			
Масса нетто (кг) - 3200			
Средняя длина (мм) - 50 (мм) - 200 (мм)			
Длина талы (мм) 70 (мм) - 204 (мм)			
Формовочный материал: ПВХ, ПВХ-ПВДХ, ПВХ-ПВДХ, АМЮП, АКЛАР, АМЮП			


Главная - Подготовка сырья - Мягкие ЛФ - Подготовка полупродукта - Автогал по фазовке в тубу - Gustav Obermeyer

Gustav Obermeyer

**КАТАЛОГ**

- Производство АФИ
- Подготовка сырья и материалов
- Твердые ЛФ
- Жидкие ЛФ
- Мягкие ЛФ
- Подготовка основы, смешивание и гомогенизация
- Подготовка полупродукта
- Полоскатель
- Автогал по фазовке в тубу

**МОДЕЛИ**



TU25



TU60



TU91

**ПРОИЗВОДИТЕЛИ**

- Axomatic
- Bergami
- Gustav Obermeyer

# КАЧЕСТВЕННАЯ УПАКОВКА. СОВЕРШЕННЫЙ СТАНДАРТ. ШТОЛЬЦЛЕ.



STÖLZLE GLASS GROUP

Требования работы по стандартам GMP как обязательных для производителей фармацевтической продукции предполагает также высокие требования к первичной упаковке. Stoelzle Glass LCC в России предлагает решение по упаковке, произведенной в соответствии со стандартам ISO GMP 15378. Помимо этого, условия чистого производства на заводах Штольцле в соответствии с ISO 8 (категория 100 000) позволяет достигнуть микробиологической чистоты, что исключает необходимость дополнительной очистки флаконов. Компания Штольцле – надежный партнер для крупнейших фармацевтических производителей в мире на протяжении многих.

**Компания Stoelzle является лидером в импорте фармацевтических флаконов III гидролитического класса в России.**



ООО «Штольцле Глас»

Россия, 127254, Москва, Ул. Добролюбова, д.3, стр. 1, офис 300

Телефон: +7 495 6191325, Факс: +7 495 6044874, Мэйл: elena.golubchikova@stoelzle.com

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