

Стр. 44

Использование порошковой реологии для оценки влияния размера Cellets® на движение частиц в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster

Стр. 82

Отслеживание вирусов – новый тренд или необходимость? Что именно способны отследить новые технологии?

№ 3 (80)

Июнь

2020

www.promoboz.com

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

**ИДЕАЛЬНЫЕ УПАКОВОЧНЫЕ РЕШЕНИЯ
ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ**



MULTIVAC

BETTER PACKAGING



IMAGINING PHARMA. BY YOUR SIDE.

Уявіть фарму. З Вашого боку.
Уявіть майбутнє, в якому цифрові технології примножують можливості Вашого бізнесу.
Уявіть пакувальні рішення, які захищають Ваш продукт та навколишнє середовище.
Уявіть більш сталий світ. Час прийшов.

ZORAN BUBALO +38 (063) 442-56-48 - zoran@bubalo.rs

www.ima.it



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ
Pharmaceutical Industry Review

ИНТЕРНЕТ-КАТАЛОГ ОБОРУДОВАНИЯ
www.cphem.com

Шановні колеги, партнери, друзі!

24 вересня 2020 р. редакція журналу «Фармацевтическая отрасль» планувала провести щорічну Міжнародну конференцію «Індустрія 4.0: передові рішення для фармацевтичного виробництва, технологій і упаковки». Проведено величезну роботу, завдяки якій створено дуже цікаву програму.

Але життя внесло свої корективи...

З огляду на епідеміологічну ситуацію, що постійно змінюється, внаслідок пандемії COVID-19 ми оцінили ризики для здоров'я наших учасників, а також можливості слухачів і доповідачів приїхати і взяти участь у «живому» (або, як зараз прийнято говорити, офлайн) заході. І ухвалили дуже важке для нас рішення **перенести конференцію на 2021 рік** (дату ми анонсуємо пізніше).

Розуміючи важливість «живого» спілкування, ми обов'язково повернемося до цього формату наших зустрічей.

Але...

У нас є шикарний контент про інновації, тренди, рішення для роботи в умовах пандемії, нові продукти і машини, технології, Track&Trace, інжиніринг. Провідні міжнародні постачальники устаткування і рішень (з огляду на перенесення виставки interpack) прямо палають бажанням поділитися своїми новинками.

І тоді ми вирішили... правильно... не чекати 2021 року – **а перевести контент конференції в режим онлайн у цьому році**. Оскільки спілкування в онлайн-режимі має свої закони і переваги, а також багато інноваційних форматів і рішень, ми го-



Галина Зерова, Головна редакторка журналу «Фармацевтическая отрасль»

туємо платформу для нашої онлайн-співпраці.

Прошу «допомоги залу»: нам дуже важливо знати Вашу думку, тому буду вдячна за «наводки» і підказки щодо організації платформи і форматів заходу, а також тем для обговорення, які вас цікавлять: galina@promoboz.com

COVID-19 НАМ НЕ ЗАВАДИТЬ: позначте дату **24 вересня 2020 р.** у своєму розкладі – ми проведемо першу зустріч на нашій **онлайн-платформі** –

DRUG DELIVERY, FORMULATION, MANUFACTURING & PACKAGING FORUM – ФОРУМ З РОЗРОБКИ, СИСТЕМ ДОСТАВКИ, ВИРОБНИЦТВА І УПАКОВКИ ЛЗ,

яка гармонійно поєднає тематики, що розглядаються на наших традиційних конференціях



Стежте за нашими об'явами в журналі, на сайтах www.promoboz.com, www.cphem.com, а також на наших сторінках у соцмережах Facebook і LinkedIn.

Будьте здорові і до зустрічі!

З повагою – Галина Зерова
Головна редакторка журналу
«Фармацевтическая отрасль»

68



42



57



16



70



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

№ 3 (80) 2020

6 Key Sections and Articles of # 3 (80) 2020

8 Новости

Портрет компанії

16 Інноваційні технології MULTIVAC в упаковці медичних виробів

Індустрія 4.0

21 IMA Group виходить в віртуальне простір Sensing Future Days

22 Технології Індустрії 4.0 в обладнанні от OMAG Srl: двері в майбутнє відкриті

25 Віртуальний тур по yudoo Suite 4.0 – уже на нашому сайті

26 Нові можливості дистанційного обслуговування

Обладнання

28 Технологія змішування. Контейнерні змішувачі – неотъемлемий елемент успішної реалізації проєктів компанією L.V. Bohle

30 Капсульні фільтри виробництва компанії mdi

Інгредієнти для фармації

32 Оцінка потенціальних критических показателів якості Ібупрофена DC 85 W з точки зору концепції QbD. Флоріан Банг, Торстен Цех, Валькірія Шліндвайн

36 Больше, чем лубрикант. Натрия стеарилфумарат PRUV® от JRS Pharma

40 Линейка продуктов SuperTab® AN компании DFE Pharma – безводная лактоза для процесса прямого прессования. Светозар Пчелинцев

Актуальное интервью

42 5 минут с... к.фарм.н. Валентином Могилюком

Технологии

44 Использование порошковой реологии для оценки влияния размера Cellets® на движение частиц в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster

57 Система псевдооживленного слоя BFS от компании L.V. Bohle – многофункциональное оборудование для сушки, грануляции и нанесения покрытий

62 Практика нанесения покрытий в псевдооживленном слое – целенаправленное воздействие на свойства твердых веществ. Михаэль Якоб, Катя Майер

66 Грануляция в псевдооживленном слое от компании GEA

Решения для борьбы с пандемией COVID-19

67 Машина для упаковки дезинфицирующих средств в тубы от компании IWK

68 Гигиенические меры от компании Miele по предотвращению распространения вирусных инфекций

70 Поговорим о вакцинах?

74 Компания IMA достигла договоренностей с Комиссаром по чрезвычайным ситуациям в борьбе с пандемией COVID-19

76 В ответ на пандемию COVID-19 группа BLOCK® предлагает новые продукты

78 5 минут с ... Вольфом Кёке, старшим менеджером по продажам и коммерческому развитию компании Rychiger AG: Rychiger поддерживает борьбу с COVID-19



DIVIDELLA
KÖRBER SOLUTIONS

NTx Value - автоматическая линия упаковки ампул, флаконов и картриджей.



Производительность 45 пачек в минуту (450 флаконов в минуту).

- индивидуальный дизайн упаковки, надёжная защита продуктов;
- низкая стоимость упаковочного материала, только картонные заготовки;
- экономия логистических расходов за счёт минимального размера пачек;
- большой выбор форматов, разнообразие продуктов и их комбинаций
- минимальные временные затраты при переходе на другой формат;
- экологически чистая упаковка без использования пластика;
- высокая эффективность линии, надёжность и простота в обслуживании.



kurako@kurako.com
www.kurako.com

v.gureev@dividella.ch
www.dividella.ch





86



96



106

81 Ваше видение. Наше ноу-хау. Производственная линия для изготовления медицинских масок класса защиты FFP2

81 Решения Sartorius для исследования, тестирования и разработки вакцин против SARS-CoV-2 (COVID-19)

82 Отслеживание вирусов – новый тренд или необходимость? Что именно способны отследить новые технологии? Мария Думанчук

Сериализация, маркировка, Track&Trace

86 Системы для сериализации и агрегации «под ключ» для фармацевтических предприятий любого размера

88 5 минут с Ozgur Yilmaz Gomes, директором по продажам компании VISIOTT

90 Компания «ПРОМИС» поможет фармпроизводителям, не готовым к маркировке

Аналитический контроль

92 Аналитическое оборудование SHIMADZU для фармацевтической отрасли. Обзор. Часть 4. Приборы для элементного анализа. Сухомлинов А.Б.

96 Agilent Vaya: ручной Рамановский спектрометр для быстрой идентификации сырья сквозь непрозрачную упаковку

Обеспечение качества ЛС

98 Зв'язок фармаконадзора лікарських засобів з можливими ризиками на етапах їхнього життєвого циклу. Г.А. Кордеро, М.І. Борщевська, Г.І. Борщевський

106 Заочный аудит поставщика – проблемы, риски, возможности. Проблемные вопросы GMP/GDP. Александр В. Александров



WEB ONLY

- Стислий огляд стану фармацевтичного ринку України за I квартал 2020 р. та прогноз його розвитку на поточний рік Ірина Горлова
- Сервис по первому клику. Как цифровые технологии управления запчастями и складом обеспечивают бесперебойное производство

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ
Pharmaceutical Industry Review

Июнь № 3 (80) 2020

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

Фотограф, фоторедактор

Катерина Зерова

Контент-менеджер, журналист

Светлана Гавриленко

Дизайн и верстка

Ирина Леонидова

Журнал отпечатан типографией ООО «Аванпост-Прим», г. Киев

Тираж: 6000 экз.

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.

Адрес редакции:

Украина, 02002, г. Киев, ул. Е. Сверстюка, 23, офис 930. Тел.: +38 (063) 628-34-10, +38 (063) 350-58-05. www.promoboz.com office@promoboz.com

Офис журнала «Фармацевтическая отрасль» в странах ЕАЭС
Елена Конькова

+7 (985) 766-83-55
www.promoboz.moscow
office@promoboz.moscow
expo@facecreative.ru

Оланпак



Компания «ОлАнпак» профессиональный и надежный помощник в подборе, разработке и поставке упаковочных материалов со всего мира.

Доверие



Доверие крупнейших производителей фармацевтической упаковки из Европы и Азии позволяет обеспечивать потребности наших покупателей в короткий срок, по привлекательным ценам и оптимальным условиям.

Качество



Высокое **Качество** упаковки, подтвержденное системой менеджмента качества ISO 9001 или ISO GMP 15378 производителей, обеспечивает соответствие мировому уровню выпускаемых нашими покупателями лекарственных средств.

Профессионализм



Будем рады видеть Вас среди наших партнеров и надеемся, что наш **Профессионализм** поможет успешному развитию Вашего бизнеса.

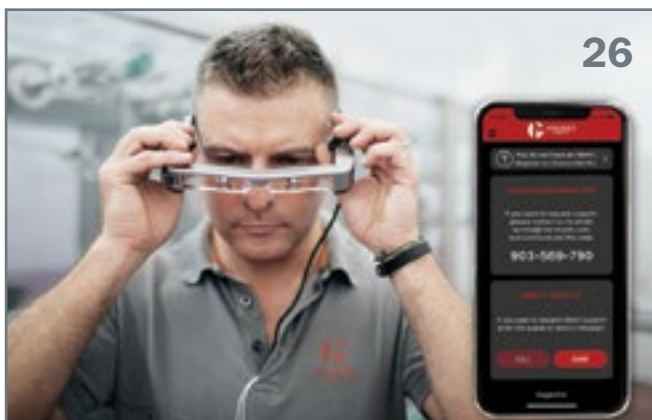
ООО «ПК «ОлАнпак»
117 105, г. Москва,
Варшавское шоссе, д.33

Телефон: +7-495-787-14-06
www.olanpak.ru e-mail: info@olanpak.ru

Key Sections and Articles # 3(80) 2020

SOLUTIONS TO HANDLE THE CURRENT COVID-19 CRISIS

- 67** Contributions from BLOCK, GEA, IMA, IWK, Miele, PEC, Rychiger, Sartorius
- 82** Virus tracking – a new trend or a necessity? What new technologies are able to track?
By Maria Dumahchuk



REGULARS

- 8** **News**
- Pharma ingredients**
- 32** Contributions from BASF, JRS Pharma, DFE Pharma, IMCD
- Serialization, labelling, Track & Trace**
- 86** Contributions from Metronik, VisioTT, PROMIS
- Analytical Control**
- 92** Contributions from Shimadzu Corporation, Agilent

new

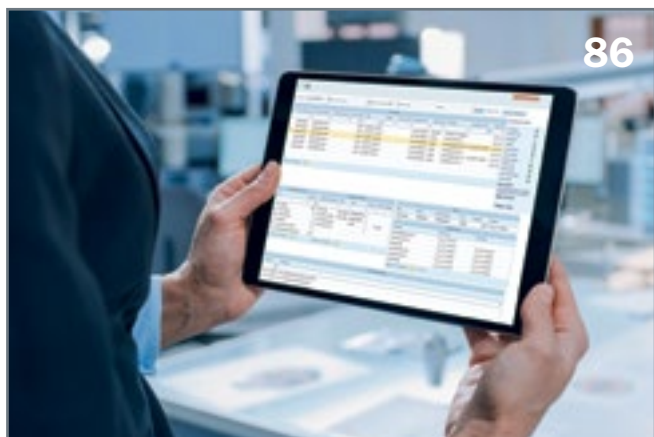
WEB ONLY



- Q1 2020 Ukrainian pharma market concise overview and prognosis of development in 2020.
By Irina Gorlova
- Service at the first click. How digital spare parts and warehouse management ensure smooth production

FEATURES

- Company profile**
- 16** MULTIVAC presents new technologies for medical products packaging
- Industry 4.0**
- 21** IMA Group goes virtual – SENSING FUTURE DAYS
- 22** OMAG Srl presents Industry 4.0 manufacturing technologies: door to the future is opened
- 25** The virtual tour of Suite 4.0 yudoo is online
- 26** New remote services from Marchesini Group
- Equipment**
- 28** Blending technology. Container blending – an integral element to the L.B. Bohle success story
- 30** Capsule filters manufactured by mdi
- Topical interview**
- 42** 5 minutes with ... Valentyn Mohylyuk, PhD in pharma sciences
- Technologies**
- 44** Assessment of the effect of Cellets® particle size on the flow in a Wurster fluid-bed coater via powder rheology
- 57** L.B. Bohle: Fluid Bed System BFS - multipurpose equipment for drying, granulation and coating
- 62** Fluid bed coating – changing properties of solids as desired.
By Dr. Michael Jacob and Katya Meyer
- 66** Fluid bed granulation from GEA
- Quality assurance of medicinal products**
- 98** Connection of medicines' pharmacovigilance with possible risks during their life cycle. Case study from JSC Farmak (Ukraine).
By Galyna Cordero, Maryna Borschevska, Genadiy Borschevskiy
- 106** Remote audit of supplier – problems, risks, opportunities. GMP/GDP problem issues.
By Aleksandr Aleksandrov



Всегда обеспечиваем необходимую точность!



Если для Вас очень важны временные рамки, то ингредиенты из нашего портфеля для препаратов немедленного и модифицированного высвобождения обеспечат точную механику для параметров Вашей продукции. Наши функциональные решения гарантируют необходимые время и механизм действия, чтобы полностью раскрыть потенциал Ваших АФИ. Благодаря безупречному взаимодействию технического опыта и передовых функциональных возможностей наших вспомогательных веществ мы поможем Вам создать высококачественные продукты, обладающие важнейшими конкурентными преимуществами.

ООО «БАСФ»
Тел.: +7 (495) 231-72-00;
www.pharma.basf.com
E-mail: info.russia@basf.com

Немедленное и модифицированное высвобождение | Солюбилизация
Мягкие лекарственные формы | Мягкие желатиновые капсулы | Решения для биопрепаратов

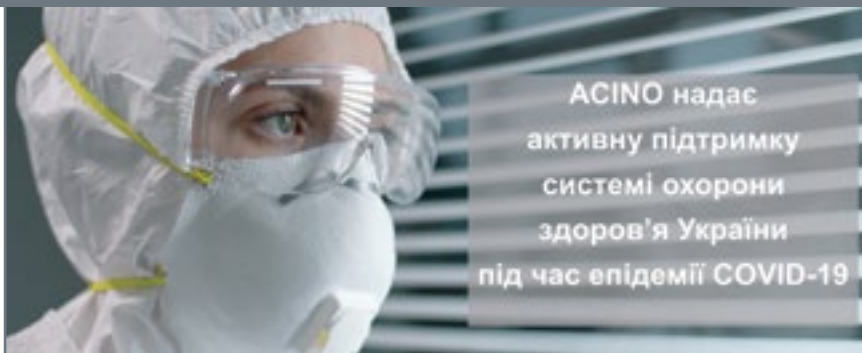
 **BASF**

We create chemistry

Компания ACINO підтримала медиків України у протидії COVID-19

Головною метою ACINO є безперервна підтримка ринків, на яких компанія здійснює свою діяльність, необхідними лікарськими засобами. Усвідомлюючи відповідальність перед пацієнтами по всьому світу та розуміючи їхню потребу в лікарських засобах, ACINO продовжує підтримувати їх і медичних працівників та систему охорони здоров'я у кожній країні.

ACINO в Україні долучилася до підтримки лікарів, які борються з поширенням пандемії COVID-19. У рамках благодійної допомоги компанія направила свою продукцію в 1200 лікарень



Євген Заїка

та 2225 аптек по всій території України, забезпечивши 17 000 медпрацівників та 5000 провізорів у всіх областях країни необхідними засобами індивідуального захисту, а саме: антисептиками, захисними медичними масками, медичними рукавичками, зволожуючими кремами для рук. Станом на 28 травня 2020 р. загальна сума допомоги склала UAH 4,3 млн. «ACINO неухильно дотримується принципів соціально відповідального ведення діяльності. Ми стало підтримуємо партнерські та розвиваємо власні соціальні проекти у сфері охорони здоров'я, науки та спорту. За 2019 р. компанія спрямувала більше UAH 6,6 млн на благодійну діяльність та гуманітарну допомогу. Сьогодні ми всі об'єднані у

протидії COVID-19. На жаль, через дефіцит засобів індивідуального захисту медпрацівники в лікарнях опинились у зоні високого ризику щодо інфікування коронавірусом. Так, кожен п'ятий інфікований коронавірусом 2019-nCoV – медик. Звичайно, ми не могли лишитись осторонь цієї проблеми та відгукнулися на численні звернення співробітників лікарень нашої країни. Ми не зупиняємось і продовжуємо надавати необхідну допомогу медикам, які стикнулись віч-на-віч із цим викликом. Адже вони розраховують на нас», – прокоментував Євген Заїка, генеральний директор компанії ACINO в Україні, регіональний директор ACINO в країнах СНД. □

За матеріалами <http://acino.ua/>

Утвержден новый Реестр лекарственных препаратов, которые подлежат реимбурсации

Обнародован приказ МЗ Украины от 01.06.2020 № 1284 «Об утверждении Реестра лекарственных средств, подлежащих реимбурсации, по состоянию на 28 мая 2020 года».

Из 246 лекарственных средств, входящих теперь в программу «Доступные лекарства», 77 можно получить бесплатно. Это на 4 препарата больше, чем в предыдущем реестре. Также в Реестр

включены 7 новых лекарственных средств. Новый приказ вступает в силу со дня, следующего за днем его опубликования. □

По материалам www.moz.gov.ua

Утверждена новая редакция постановления о производстве готовых лекарственных средств

Приказом МЗ Украины от 07.05.2020 г. № 1077 утверждена новая редакция постановления СТ-Н МЗУ 42-3.4:2020 «Лекарственные средства. Рекомендации по производству готовых лекарственных средств». Новая редакция актуализирована согласно документу ЕМА/CHMP/QWP/245074/2015 «Guideline on manufacture of the finished dosage form» в части таких структурных элементов, как «Термины и определения», «Основные положения по производству готовых лекарственных средств», «Приложение А», а также по документу СРМР/QWP/072/96 – ЕМЕА/CVMP/453/01 «Note for Guidance on

Start of Shelf-Life of the Finished Dosage Form (Annex to Note for Guidance on the Manufacture of the Finished Dosage Form)», в частности «Приложение Б». Данное постановление устанавливает положения (рекомендации) относительно информации о производстве готовых лекарственных средств для человека, которую следует включать в модуль 3 регистрационного досье в формате общего технического документа (Common Technical Document – CTD), а также положения, касающиеся начала срока хранения готовых лекарственных средств. Это постановление входит в систему нормативных доку-

ментов МЗ Украины, по которым разрабатывают и составляют регистрационные досье, а также вносят изменения в регистрационные досье на зарегистрированные в Украине готовые лекарственные средства, если они касаются производственного процесса. Положения (рекомендации) данного постановления согласуются с требованиями актуальных нормативных документов МЗ Украины: постановления СТ-Н МЗУ 42-3.5:2016 «Лекарственные средства. Валидация процессов» и СТ-Н МЗУ 42-4.0:2020 «Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика». □

По материалам <http://dls.gov.ua>



Удачный старт: Сертификат соответствия требованиям ISO 9001:2018 – и проектная документация для двух фармкомплексов в Украине и Узбекистане



Прошло чуть более полугодия с момента начала деятельности ООО «ИНЖЕНИУМ ГРУПП». За этот период компания сделала важный шаг – успешно прошла аудит на соответствие требованиям ISO 9001:2018 «Система управления качеством», получив Сертификат соответствия № V.029-20 со сроком действия до 14 мая 2023 г. Мы пересмотрели большинство рабочих процессов, максимально их оптимизировали и регламентировали, уменьшив влияние человеческого фактора на эффективность работы. Комиссия, осуществляющая проверку, не выявила никаких критических несоответствий. ООО «ИНЖЕНИУМ ГРУПП» расширило свое портфолио предоставляемых услуг, подписав Соглашение об открытии официального представительства в Украине с итальянской компанией LAST Technology, которая является производителем технологического

оборудования для мойки, дезинфекции и стерилизации. Мы стали надежными партнерами для многих производителей фармацевтической и ветеринарной продукции в Украине, Беларуси, Казахстане и Узбекистане. Выполнили ряд проектов по производству готовых лекарственных средств, вакцин и субстанций. Особо значимым для себя мы считаем сотрудничество с Группой компаний «Лекхим», предметом которого является разработка проектной документации для двух фармацевтических комплексов в Украине и Узбекистане. Проект реконструкции фармацевтического производства в г. Обухов (Украина) включает в себя выпуск стерильных и нестерильных лекарственных форм, лаборатории ОКК, административные и складские помещения общей площадью 5000 м². Промышленная площадка фармацевтического комплекса общей площадью более 2,5 га в Ташкентской области (Узбекистан) предназначена для



производства инъекционных лекарственных препаратов, антибиотиков и твердых лекарственных форм. В состав комплекса входят также лаборатории ОКК, склад и энергоблок. Мы выполняем важную задачу для Группы компаний «Лекхим», разрабатывая технологические и инженерные решения в соответствии с требованиями GMP EU и с учетом рекомендаций ISPE. ■

www.engenium.pro

Компания «ФАРМХИМ» бесплатно обеспечила более 60 организаций антисептиками



Предприятие «ФАРМХИМ» откликнулось на обращение министра здравоохранения Украины Максима Степанова о предоставлении помощи для борьбы с пандемией коронавируса CoVid-19 и сразу после введения карантина стало оказывать постоянную благотворительную помощь в обеспечении дезинфицирующими и антисептическими средствами предприятиям, организациям и учреждениям Шостки, Сум и Киева. «Поскольку завод изготавливает продукцию, которая в условиях борьбы с коронавирусом приобре-

тает особое значение, мы не могли остаться в стороне, – сказал генеральный директор ООО «ФАРМХИМ» Николай Федько. – Понимая степень своей ответственности перед обществом, компания приняла решение о бесплатной передаче антисептических и дезинфицирующих средств, в первую очередь Шосткинской центральной районной больницы, которая была определена как одна из опорных больниц Сумской области для госпитализации больных с коронавирусной инфекцией».

Также предприятие обеспечило средствами для дезинфекции другие медицинские учреждения Шостки: городской центр первичной медико-санитарной помощи («Скорую помощь»), детскую больницу, детский противотуберкулезный санаторий, стоматологическую поликлинику. За время строгого карантина было осуществлено 117 отгрузок продукции. Завод обеспечил растворами антисептиков около 60 организаций. Дезинфицирующие средства получили государственные учреждения Шостки, Главное управление Национальной полиции Украины в Сумской области, воинская часть № 3022 Национальной гвардии Украины, 13-й батальон 58-й отдельной мотопехотной бригады, таможенные посты, телерадиокомпания «АКЦЕНТ» и «ТЕЛЕКОМ-СЕРВИС», а также другие организации. Руководство ООО «ФАРМХИМ» уверено, что в условиях распространения пандемии очень важно иметь все необходимые ресурсы для обработки рук и поверхностей, что существенно снизит риск заражений и распространения инфекции. ■

По материалам <https://pharmhim.com/>

Catalent будет упаковывать вакцину от COVID-19, разрабатываемую J&J, на машине NeoTOP 1604 производства компании Dividella

Компания Catalent, Inc. и подразделение Johnson & Johnson – компания Janssen Pharmaceutical Companies – объявили о сотрудничестве, которое позволит использовать производственные мощности Catalent Biologics для подготовки к крупномасштабному коммерческому производству ведущего кандидата-вакцины против нового коронавируса, разрабатываемого компанией Johnson & Johnson. Производство будет осуществляться на предприятии, расположенном в Блумингтоне (штат Индиана, США).

Задолго до окончания разработки новой коронавирусной вакцины Johnson & Johnson заключила контракт с Catalent для увеличения производственных мощностей, что в будущем позволит обеспечить поставки еще не утвержденного на сегодня продукта. Так, Johnson & Johnson намеревается поставить более 1 млрд доз вакцины от COVID-19.

Сотрудничество предусматривает совместные инвестиции и трансфер технологий для подготовки быстрого масштабирования производственных мощностей в целях обеспечения коммерческого производства вакцины в соответствии с требованиями cGMP. В рамках данного соглашения Catalent начиная с июля 2020 г. планирует дополнительно нанять около 300 сотрудников, чтобы обеспечить готовность к работе в режиме 24/7 к январю 2021 г.

Ультрасовременное предприятие Catalent площадью 81,29 м², расположенное в Блумингтоне, имеет необходимый опыт в области выпуска стерильных препаратов, включая разработку и производство лекарственных средств, розлив жидких и лиофилизированных



препаратов во флаконы, предварительно наполненные шприцы и картриджи, а также первичную и вторичную упаковки.

Расширение производства будет включать использование двух новых высокоскоростных машин, в том числе высокоскоростной модульной картонной машины с верхней загрузкой Dividella NeoTOP® 1604.

Peter Grassl, коммерческий директор компании Dividella, рассказал о преимуществах выбора машины модели 1604, среди которых скорость упаковки – 160 пачек и 1600 флаконов в 1 мин:

«Необходимо помнить, что вакцины обычно транспортируются в условиях

холодовой цепочки, а это дорогое удовольствие. Поэтому для заказчика важно получить минимальную по размерам пачку, чтобы сэкономить на транспортировке и хранении. В то же время флаконы должны быть упакованы максимально безопасно, чтобы предотвратить их бой во время транспортировки. Критерии выбора – компактная и легкая упаковка, которая обеспечивает защиту флакона во время доставки. Машина NeoTOP 1604 – это надежное решение по упаковке в пачку с верхней загрузкой из мономатериала. Еще один бонус – более простое открытие упаковки с флаконами для медицинских работников, которые в условиях пандемии носят средства персональной защиты. В перчатках гораздо проще открыть картонную пачку с верхней загрузкой, чем блистер или пачку с боковой загрузкой».

Модульный дизайн машины NeoTOP позволяет быстро провести ее переконфигурацию, что особенно важно при производстве вакцин. ■

По материалам <https://biologics.catalent.com/>; www.dividella.ch

GlaxoSmithKline продала свою долю в UNILEVER за USD 3,35 млрд



Компания GlaxoSmithKline продала свою долю в индийском бизнесе Unilever, выручив USD 3,35 млрд. Денежные средства фармкомпания скорее всего вложит в разработку экспериментальных лекарственных препаратов.

В декабре 2018 г. GlaxoSmithKline получила 5,7% Hindustan Unilever в качестве оплаты за продажу своего бренда солодовых напитков Horlicks и других продуктов производства компании Unilever.

Продажа акций Unilever стала важным шагом для компании GlaxoSmithKline, которая уходит с рынка безрецептурных лекарств и потребительских товаров. Ранее GlaxoSmithKline и Pfizer объявили об объединении своих безрецептурных бизнесов в единое совместное предприятие. Контрольный пакет акций объединенной компании будет принадлежать GlaxoSmithKline (68%), доля Pfizer составит 32%. ■

По материалам <https://remedium.ru>



В Казахстане утверждена новая редакция правил проведения клинических исследований

Приказом министра здравоохранения РК от 1 июня 2020 г. № ҚР ДСМ-60/2020 утверждена новая редакция Правил проведения доклинических (неклинических) исследований, клинических исследований, клинико-лабораторных испытаний изделий медицинского назначения для диагностики *in vitro*, а также требований, предъявляемых к доклиническим и клиническим базам.

Правила распространяются на:

1. доклинические (неклинические) исследования, включающие доклинические (неклинические) исследования лекарственных средств и исследования (испытания) оценки биологического действия изделий медицинского назначения;
2. клинические исследования лекарственных средств и изделий медицинского назначения в клинико-лабораторных испытаниях изделий медицинского назначения для диагностики *in vitro*.

Кроме того, в правилах подробно описаны требования, предъявляемые к доклиническим и клиническим базам.

Приказ вводится в действие по истечении 21 календарного дня после дня его первого официального опубликования, которое состоялось 8 июня 2020 г.

Совершенствование законодательства в данной сфере осуществляется в направлении гармонизации национальных требований с международными стандартами и правилами ЕАЭС.

Отметим, что проведение клинических исследований выгодно со всех точек зрения: для развития медицинской науки, повышения уровня квалификации медицинских кадров и трансфера передовых технологий. Для врачей – это возможность научиться надлежащим образом вести документацию, обследовать и лечить больных по международным стандартам, а также получить фи-



нансовую поддержку. Для клиники – это гарантированное получение определенного процента от выделенного гранта. Кроме того, спонсор часто предоставляет оборудование, которое потом безвозмездно передает в клинику. Для пациентов – это шанс получить качественное обследование, ведение, уход и лечение инновационным препаратом, причем совершенно бесплатно. В целом, клинические исследования – это своего рода локомотив, который способствует развитию медицины. ■

По материалам

<https://www.pharm.reviews/>



Тренинговая компания

«СТАНДАРТЫ ТЕХНОЛОГИИ РАЗВИТИЕ»

предлагает полный спектр услуг по фармаконадзору в Украине, Молдове, странах СНГ и государствах Европейского Союза.

Мы проводим обучение по фармаконадзору по следующим программам:

- «Построение, внедрение и надлежащее функционирование эффективной системы фармаконадзора»
- «Как успешно подготовиться к инспекциям по фармаконадзору»
- «Практические подходы к поиску медицинской информации по эффективности и безопасности лекарственных средств для системы фармаконадзора»
- «Мастер-файл системы фармаконадзора. Разработка и управление».



«Эвалар» втрое увеличит мощности по выпуску антисептиков

ЗАО «Эвалар» получило разрешение Федеральной службы по регулированию алкогольного рынка на увеличение мощностей по выпуску антисептиков. Теперь компания имеет возможность выпускать до 3 млн упаковок спиртосодержащей продукции ежемесячно.

Еще в марте «Эвалар» в рекордные сроки (за неделю) переоборудовало производственные линии для выпуска антисептических средств, первые отгрузки которых начались в апреле. За прошедший месяц компания произвела 1 млн упаковок антисептиков, которые были отгружены в различные каналы продаж.

Как отметила генеральный директор Холдинговой компании «Эвалар» Лариса Прокопьева, компания планирует совместить наращивание производственных мощностей с расширением ассортимента антисептических продуктов: «В настоящее время антисептики стали товаром первой необходимости. Наша компания уже выпускает под брендом «Орвис» антисептические спреи, гели-санитайзеры и растворы, однако в ближайшее время мы планируем запуск еще нескольких форм – например, на днях отгружаем первую партию специального антисептика для гаджетов на основе 70%



этилового спирта. Это востребованная категория на рынке, поскольку на разных поверхностях вирусы могут сохранять жизнеспособность до нескольких дней, а мобильные устройства: смартфоны, планшеты и ноутбуки – могут стать одной из главных зон риска».

Эксперты «Эвалар» уверены, что, несмотря на растущее предложение антисептиков на рынке, продукция компании будет востребована, поскольку в ней используется нетоксичный эти-

ловый спирт высокой концентрации (70%), в то время как в составе большинства позиций на рынке сегодня содержится изопропиловый спирт. Аналитики компании также ожидают рост спроса на антисептики в связи с ослаблением режима самоизоляции и возвращением людей к более активной социальной жизни, что потребует более частого применения дезинфицирующих средств для рук и гаджетов. ▣

По материалам <https://www.evalar.ru>



В Москве построят новый фармзавод

ских и противоастматических лекарственных средств», – подчеркнул вице-мэр.

Также он уточнил, что новый завод начнет работу в 2023 г. По условиям офсетного контракта компания в течение семи лет произведет лекарственных средств на сумму RUB 18,4 млрд. Новый завод появится в ОЭЗ «Технополис Москва» на площадке «Алабушево». Производственные и офисные помещения, инженерные сооружения и склады построят на территории размером 4,5 га. Совокупная площадь строений составит около 30 тыс. м².

«Фармацевтическое производство является одним из приоритетных направлений развития площадки «Алабушево» – сейчас там расположено четыре компании, которые производят лекарственные препараты и изделия медицинского назначения», – добавил руководитель Департамента инвестиционной и промышленной политики города Москвы Александр Прохоров. ▣

По материалам <https://www.mos.ru>

Резидент особой экономической зоны «Технополис Москва», производитель лекарственных препаратов «Р-Опра», локализует свое производство в Москве в рамках второго офсетного контракта. Строительство завода началось в этом году, сообщил заместитель мэра Москвы по вопросам экономической политики и имущественно-земельных отношений Владимир Ефимов.

«Реализация офсетного контракта позволит создать на территории города

еще одно современное инновационное импортозамещающее производство. Компания будет выпускать востребованные лекарственные препараты, большинство из которых сейчас в России не производится. В лечебно-профилактические учреждения Москвы, региональные учреждения здравоохранения и аптеки по всей стране будет поставлено более 30 видов препаратов для лечения онкологических заболеваний, а также антипсихотических, противоревматиче-



Компании «Нанолек» и «Санофи» вышли на новую стадию локализации производства пятикомпонентной комбинированной педиатрической вакцины



Компании «Санофи» и «Нанолек» объявили о новом этапе в развитии долгосрочного партнерства по локализации производства полного цикла в России пятикомпонентной комбинированной педиатрической вакцины, разработанной компанией «Санофи», а именно – об успешном розливе валидационных серий.

Специалисты биомедицинского производственного комплекса компании «Нанолек» в Кирове при участии представителей «Санофи» изучают стабильность трех валидационных серий пятикомпонентной комбинированной педиатрической вакцины. В соответствии с Соглашением о передаче технологии в течение установленного срока будет проводиться контроль качества.

Владимир Христенко, президент «Нанолек»: «Мы рады, что наше партнерство с компанией «Санофи Пастер» вышло на новый этап. Многокомпонентные вакцины – это современный и важный инструмент для борьбы с вакциноуправляемыми инфекциями. Мы надеемся, что новый этап локализации – производство готовой лекарственной формы по полному циклу – устранил все препятствия для включения пятикомпонентной комбинированной педиатрической

вакцины в Национальный календарь профилактических прививок для всех детей, а не только для представителей групп риска. Пандемия показала, насколько остро может стоять вопрос вакцинации, и что все мы можем в любой момент оказаться в группе риска».

Фредерик Жумель, Генеральный менеджер «Санофи Пастер Евразия»: «Компании «Санофи Пастер» и «Нанолек» на протяжении последних лет вносят значимый вклад в борьбу с вакциноуправляемыми инфекциями. Благодаря совместным усилиям мы успешно реализовали еще один важный этап проекта по локализации производства нашей пятикомпонентной педиатрической вакцины, а значит стали на шаг ближе к нашей общей цели – защите всех российских детей от опасных инфекций. В контексте вызовов, с которыми сегодня сталкивается мир, вопросы повышения охвата вакцинацией и эффективного контроля заболеваемости выйдут на первый план. Благодаря реализации нашего проекта мы можем внести свой значимый вклад в решение этих задач».

Николай Брико, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, д-р мед. наук, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный эпидемиолог Минздрава РФ: «Я вижу большой потенциал в сотрудничестве компаний «Санофи» и «Нанолек». Оно помогает нам внедрять передовые технологии производства вакцин на территории РФ. Качество продукции

отвечает высоким международным стандартам. А главное, что речь в данном случае идет о комбинированной вакцине. Использование комбинированных вакцин позволяет уменьшить число инъекций, прежде всего для детей первых двух лет жизни, а также снизить расходы на администрирование, хранение и оборот лекарственных препаратов в цепочке многократных поставок».

О партнерском проекте «Санофи» и «Нанолек»

Компании «Нанолек» и «Санофи» объединяет общая цель – защита российских детей от вакциноуправляемых инфекций. В достижении этой цели «Санофи Пастер» и «Нанолек» уже достигли значительных успехов. Соглашение о сотрудничестве было подписано в 2016 г. С 2017 г. вакцина успешно поставляется в рамках Национального календаря профилактических прививок. В 2019 г. был впервые заключен 2-годичный государственный контракт (на 2019 – 2020 гг.) по поставке вакцин в НКПП. В рамках контракта со стороны «Нанолек» в полном объеме выполнены обязательства первого года: успешно завершён первый этап поставки педиатрической пятикомпонентной комбинированной вакцины. Всего за 2019 г. было произведено и поставлено 3,5 млн доз вакцины – это позволило защитить около 1 млн детей от пяти опасных инфекций: столбняка, коклюша, дифтерии, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b. □

По материалам promoboz.moscow

Коллегия ЕЭК приняла Руководство по производству лекарств, содержащих опасные вещества



Документ устанавливает единые подходы к организации производства ле-

карств, содержащих в качестве действующих веществ потенциально опасные соединения. Его применяют в промышленном производстве таких высокоактивных лекарственных средств, как противоопухолевые препараты группы алкилирующих агентов, некоторых антибиотиков,

средств, влияющих на иммунную систему, радиофармацевтических препаратов и ряда других.

Руководство устанавливает единый формат проектирования и эксплуатации предприятий, которые работают с опасными веществами. Такой подход позволяет обеспечить выпуск лекарственных препаратов определенного качества и защитить персонал и потребителей от возможного вредного воздействия продукции, содержащей опасные вещества.

Документ гармонизирован с аналогичным Руководством Всемирной ор-

ганизации здравоохранения и необходим производителям для подготовки к фармацевтическим инспекциям на соответствие требованиям GMP (Надлежащей производственной практики) ЕЭК.

Решение Коллегии позволит осуществлять единообразную оценку фармацевтического производства и предупредит формирование барьеров, связанных с непризнанием результатов оценки таких производств фармацевтическими инспекторатами государств-членов. □

По материалам <https://pharm.reviews/>

Biocad сможет начать массовое производство вакцины от COVID-19 к концу года

Вакцину от коронавируса, над которой совместно работают компании «Вектор» и Biocad, в середине лета начнут испытывать с участием здоровых добровольцев, а в конце ноября – начале декабря ее планируют производить в объеме 5 – 6 млн доз в месяц. Стоимость одной дозы вакцины составит предположительно RUB 1200 – 1400. Компания Biocad надеется, что государство закупит ее для массовой вакцинации россиян. Дмитрий Морозов, генеральный директор биотехнологической компании Biocad (Санкт-Петербург), рассказал Forbes о работе коллектива над созданием трех вакцин от новой коронавирусной инфекции. Одну из вакцин (на основе везикулярного стоматита) Biocad разрабатывает совместно с Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор», вторую (на основе вируса гриппа) – с Институтом экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге. Еще одну вакцину, на основе мРНК, компания Biocad разрабатыва-

ет самостоятельно. Это матричная РНК-вакцина, которая предполагает, что в клетку вводится специальный генетический материал, который запускает ответ в организме человека. Из трех вакцин, над которыми работает Biocad, первой на рынок может выйти именно совместная с «Вектором» разработка. Исследование мРНК-вакцины находится на стадии испытания на мышах, а испытания на животных вакцины на основе штамма гриппа начнутся в ближайшее время. Испытания вакцины «Вектора» могут начать с участием здоровых добровольцев в середине лета, а затем, если она окажется безопасной и эффективной, продолжить испытания с участием добровольцев групп риска – людей старше 65 лет и пациентов с хроническими заболеваниями. Гендиректор «Вектора» г-н Максютлов сообщил, что в конце июня компания планирует начать клинические испытания вакцины от коронавируса. При использовании вируса везикулярного стоматита создатели вакцины



удаляют из его генома определенную часть и на это место подсаживают часть от генома нового коронавируса. Эта комбинация заставляет организм человека вырабатывать тот же белок, как у коронавируса, вызывая иммунный ответ.

«Если вакцина «Вектора» окажется эффективной и безопасной, мы будем ее продвигать в первую очередь, и на это направим все ресурсы», – отметил г-н Морозов. Biocad подписала с «Вектором» лицензионное соглашение, согласно которому Biocad будет заниматься производством и продажей вакцины, а «Вектору» – платить отчисления. Их размер не раскрывается. □

По материалам <https://www.forbes.ru/>



Производитель медицинского каннабиса получил сертификат GMP ЕС

Канадская компания в области исследований, культивирования и производства медицинского каннабиса Tilray Inc. объявила о получении сертификата GMP ЕС своей дочерней компании Tilray Portugal, Unipessoal Lda. на производственную площадку в Кантанхеде (Португалия). Сертификат

GMP был выдан португальским национальным управлением лекарственных средств и товаров для здоровья Infarmed.

Заметим, что это уже третий сертификат GMP для Tilray Portugal. Теперь предприятие может самостоятельно изготавливать медицинские экстракты каннабиса и экспортировать готовые медицинские продукты, производство которых полностью соответствует требованиям GMP. Продукты из медицинского каннабиса компания поставляет во все страны Европейского Союза, а также на другие международные рынки, где их применение разрешено регуляторными органами.

Дополнительная сертификация позволяет Tilray производить активные фар-

мацевтические ингредиенты каннабиса непосредственно на площадке в Кантанхеде, а также расширять возможности компании в области инноваций и исследований продуктов. Ранее португальское предприятие имело возможность поставлять на международные рынки только сушеные цветы и масла фармацевтического качества как готовую медицинскую продукцию на основе каннабиса.

До настоящего времени Tilray экспортировала с португальской площадки свою продукцию в Германию и Израиль. Теперь установлены договоренности о поставках медицинского каннабиса по всей Германии и на другие европейские рынки. □

По материалам <https://gmpnews.ru>

Читайте новости отрасли на нашем сайте www.cphem.com

- В ЕАЭС согласован проект Комплексного плана мероприятий по борьбе с COVID-19
- Планову атестацію фармацевтичних працівників відтерміновано на період карантину
- Евросоюз выразил озабоченность зависимостью от поставок плазмы крови из США
- С 1 июня диклофенак в Швеции — только по рецепту
- «Гротекс» рассмотрит предложения по покупке Регистрационных удостоверений для твердых форм лекарственных препаратов
- Клинические испытания Амизона на противодействие COVID-19 пройдут в семи медучреждениях – «Фармак»
- В I кв. 2020 года объем фармацевтического производства в Казахстане увеличился на 24,2%



Miele

Новые автоматы серии PG85 от Miele Professional Совершенство в обработке лабораторной посуды



РЕКЛАМА. ТОВАР СЕРТИФИЦИРОВАН



Инновации новой серии PG85

Конструкция и концепция управления: современная конструкция и интуитивно понятное управление делают работу простой и удобной.

Эргономичность: легкодоступная емкость для соли в дверце, функция автоматического закрывания AutoClose.

Высокоэффективная система сушки: активная система сушки горячим воздухом в зависимости от типа устройства.

Полностью переработанная камера: более высокая производительность в сочетании с превосходной гигиеной и чистой анализом.

Подсоединение корзин с задней стороны моечной камеры: обеспечивает точную подачу воды и воздуха с экономичным расходом ресурсов.

Улучшенные коромысла-распылители: обеспечивают высочайший уровень надежности в процессе обработки.

Надежность за счет контроля: система контроля давления струи и вращения коромысел, а также система контроля проводимости воды.

Максимальная эффективность и гибкость: новая система загрузки тележек еще более эффективно использует моечное пространство, благодаря чему за одну загрузку можно обработать большее количество лабораторного стекла.

☎ 0-800-500-290 (звонок по Украине со стационарного телефона бесплатный) 🌐 www.professional.miele.ua

ООО Миле Украина, г. Киев, ул. Жилинская, 48-50А



MULTIVAC R145

Інноваційні технології в упаковці медичних виробів



Початок 2020 року був доволі складним для України. Світова криза, з якою стикнулося людство через пандемію COVID-19, підняла на новий, ще вищий щабель актуальність безпеки товарів, представлених на полицях. І в першу чергу це стосується двох життєво необхідних груп товарів – продуктів харчування та ліків і виробів медичного призначення.

Якщо в Україні ми почали рухатися в даному напрямку та розробляти стандарти безпеки досить недавно, зважаючи на те, що Україна

є досить молодою самостійною державою, то країни Європи вже доволі давно йдуть цим шляхом. Тому не дивно, що українські виробники багато в чому рівняються на своїх європейських колег. І це є чудовим трендом, оскільки не варто винаходити колесо, якщо можна запозичити в європейської спільноти їхній багаторічний досвід та одразу стати на щабель вище за конкурентів.

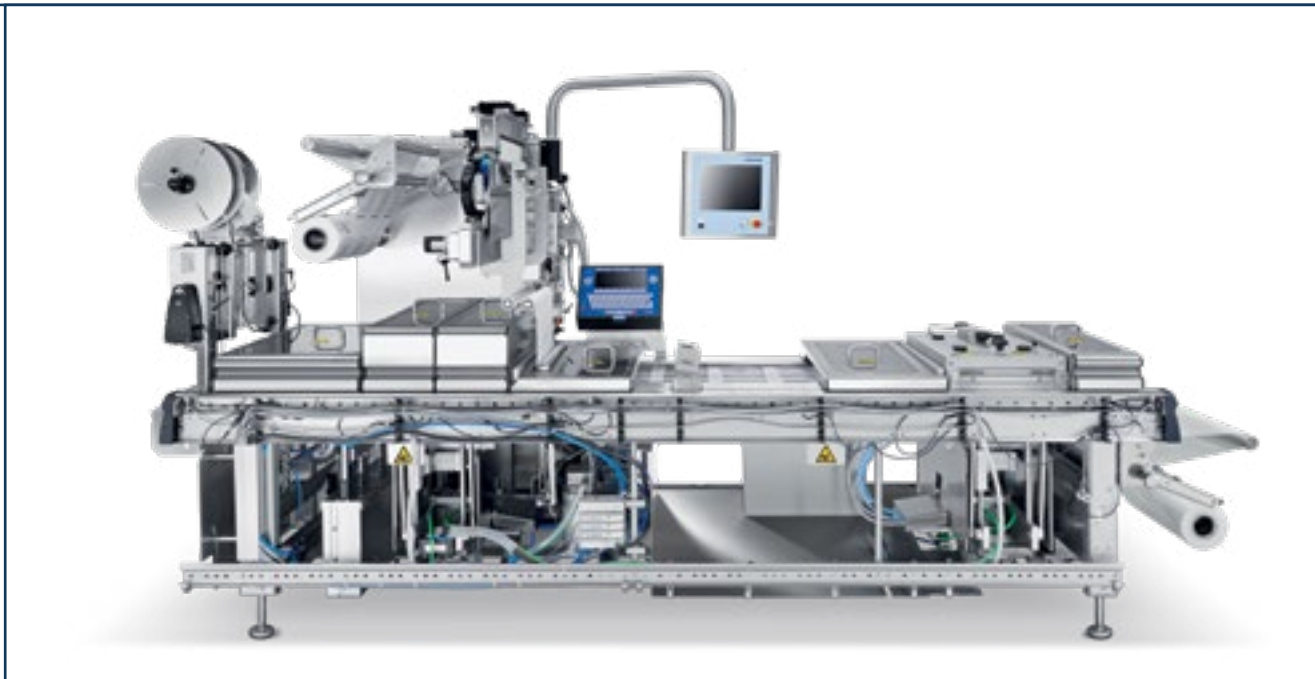
Компанія MULTIVAC є одним зі світових лідерів у галузі виробництва пакувальних рішень для всіх

видів бізнесу. В тому числі це інноваційний виробник пакувальних рішень для медичних та фармацевтичних товарів. Кожна з наших машин та ліній розроблена індивідуально з урахуванням вимог клієнта, серед яких спільними є надійність процесу, його відтворюваність та автоматизація. Надійність, довговічність та комплексний сервіс роблять MULTIVAC високпрофесійною ланкою у виробничому ланцюзі замовника.

Компанія пропонує як автономні індивідуальні окремі системи, так і



Широкий модельний ряд обладнання MULTIVAC



MULTIVAC - надійні рішення Ваших задач

автоматизовані лінії для медичної та фармацевтичної продукції, і ці рішення можуть охоплювати всі функції упаковки, обробки, нанесення етикетки, маркування, перевірки якості, упакування в коробки та палетизації. У наші рішення ми також інтегруємо існуючі системи та сторонні продукти.

Серед рішень MULTIVAC для фармацевції не можна визначити головний чи пріоритетний напрям, адже кожен виробник лікарських препаратів робить суттєвий внесок у загальну безпеку суспільства. Тому і рішення треба підбирати індивідуально, виходячи з потреб кожного виробника та кожного медичного продукту – ліків, засобів захисту чи профілактики, медичних інструментів тощо. Нижче наведено декілька прикладів.

Нещодавно компанія MULTIVAC розробила власне рішення для автоматичного введення попередньо наповнених шприців, яке можна безперешкодно інтегрувати в упаковку. Система підходить для попередньо наповнених скляних і пластикових шприців з порожнистими голками або без них. Зі швидкістю обробки до 300 шприців за 1 хв система забезпечує подачу шприців до пакувальної машини з термоформером у контрольованому

та надійному процесі. Система призначена для шприців діаметром від 6,5 до 25 мм і довжиною від 70 до 150 мм.

Делікатні вироби переміщуються вертикально до фактичної системи завантаження за допомогою транспортера. Шприци надходять на транспортні рейки до зубчастого колеса, де вони відокремлюються та орієнтуються. Потім вертикальні шприци вирівнюються горизонтально. Зубчасте колесо переносить шприци на трапецієподібний ремінь із сервоприводом. Там їх приймають автоматичні роботи, які переміщують наповнені шприци в точно відведене їм місце (так звані роботи pick-and-place) і розміщують у відповідні кишені, що утворює термоформувальна пакувальна машина.

Ця система гарантує керований процес наповнення шприців і високий ступінь гнучкості з можливістю легкої та швидкої конверсії між різними форматами шприца і медичного засобу. Зубчасте колесо і трапецієподібний пояс можна замінити за короткий час без використання інструментів – це скорочує простоту, тим самим підвищуючи ефективність усієї системи. Керування є зручним та безпеч-

ним через HMI термоформувальної пакувальної машини.

MULTIVAC розробляє рішення не лише для великих виробництв та партій, але й для малого та середнього обсягів виробництва. Своєю машиною для термоформування R 081 MULTIVAC пропонує модель початкового рівня для автоматичної упаковки невеликих або середніх партій в медичній галузі та фармацевтичній промисловості.

R 081 характеризується надійністю процесу, придатністю до роботи в «чистих приміщеннях», простотою в експлуатації та високим рівнем гнучкості. Завдяки довжині обладнання близько 3 м воно дуже компактне за своїми габаритами, а також ідеально підходить для використання в умовах з обмеженим простором. Основна сфера його використання – упаковка невеликих за розміром партій стерильних виробів медичного призначення або для тестових ринків.

Маючи максимальний вихід – 15 циклів за 1 хв, машина R 081 здатна використовувати для упаковки жорсткі та гнучкі плівки, а також пакувальні матеріали на основі паперу загальною товщиною до 400 мкм.

Машина може бути обладнана системами очищення та промиван-



Приклади медичних матеріалів та ліків в упаковці MULTIVAC

ня газу, а тому її також можна використовувати для виготовлення вакуумних пакетів або пакетів із модифікованим середовищем та контрольованим залишковим вмістом кисню.

Новою особливістю є сервоприводні 4-точкові підйомні пристрої, які забезпечують високий рівень сили стиснення і рівномірний розподіл тиску ущільнення. Вони гарантують стабільно високий рівень якості герметизації і, таким чином, підвищують безпеку упаковки. Завдяки застосуванню перевіреної технології MULTIVAC для форматів зміна форматів для формування та ущільнення є простою, швидкою та відтворюваною.

Машина R 081 випускається з різною шириною, що дозволяє гнучко викладати формати. За довжини відрізів плівки від 100 до 200 мм максимальна глибина формування становить 60 мм, тоді як максимальна глибина 80 мм може бути досягнута за довжини відрізів плівки 210 – 300 мм. Опції обладнання включають різні системи для друку, маркування та контролю, а також перевірку, калібрування і рішення для вивантаження готових упаковок.

У сучасному світі затребуване і рішення MULTIVAC для автоматизованого виробництва комбінованих пакетів. З метою виготовлення комбінованих упаковок з фармацевтичною продукцією часто використовують процедури пакування з високим ступенем складності. Для автоматизованого введення та завантаження різних компо-

нентів продукту необхідні індивідуальні системи, які мають бути точно адаптовані до конкретних компонентів, а також інтегровані з процесом упаковки. Це означає, що головним пріоритетом є точне та надійне розміщення компонентів виробу.

Залежно від сфери застосування MULTIVAC пропонує різні системи пакування, які можуть бути обладнані різними рішеннями для розливу та завантаження, наприклад, термоформувальні пакувальні машини з модульними системами автоматизації, які дозволяють запакувати різноманітні продукти з різною пропускною здатністю. Можливе використання рішень з адаптацією до типів продуктів, що вводяться, які включають лінійні вібраційні установки, універсальні системи подачі з ременями, похилі конвеєри, центрифуги та транспортні системи з об'єктами-носіями.

При виробництві комбінованих упаковок для лікарських препаратів основним пріоритетом є забезпечення повного завантаження упаковок та надійного захисту окремих компонентів в упаковці. Потрібно докласти максимальних зусиль, аби продукти, наповнені діючими інгредієнтами, не загубилися або не пошкодилися під час пакування. Окремі речовини не повинні змішуватися з іншими чи контактувати з повітрям, адже процеси окислення можуть мати необоротний вплив на дієвість деяких препаратів або суттєво скорочувати термін їхньої придатності. Також важливою вимогою є

те, щоб будь-які пошкоджені вироби остаточно були вилучені з упаковки.

Залежно від характеристик зазвичай потрібно відокремлювати та вирівнювати продукти під час процесу подачі за допомогою різних систем. Наприклад, ті деталі, які постачаються у вигляді сипучих продуктів, можна відокремити та орієнтувати за використання вібраційних блоків, тоді як наповнені шприци зазвичай подаються на носії або ремені. Для завантаження конкретних продуктів у порожнини для упаковки необхідні системи завантаження, які забезпечують точність збирання, переміщення та розміщення продуктів у кишенях упаковки.

Що пропонує компанія MULTIVAC для складної комбінованої упаковки з інформаційним паперовим вкладенням? Типовим запитом від клієнта є упаковка декількох продуктів у складний комбінований пакет із вкладенням інструкції. Для цього важливий дуже високий рівень надійності процесу. Все частіше виробники товарів потребують рішень для упаковки з одного джерела, в які, за потреби, можуть бути інтегровані модулі від сторонніх виробників. Завдяки своєму винятковому досвіду в галузі пакувальних ліній та автоматизації компанія MULTIVAC знайде для замовника те, що потрібно! Комбіновані пакети зазвичай збираються з компонентів виробів, що складаються з матеріалів із різними характеристиками, таких як м'які, тверді, клейкі або неадге-



Приклади медичних матеріалів та ліків в упаковці MULTIVAC

зивні матеріали. Кожен окремий компонент повинен бути акуратно та надійно розміщений у тому місці, яке передбачено для упаковки. Це означає, що термосформована упаковка має бути обладнана різними порожнинами, в яких вироби можна правильно розмістити і надійно зафіксувати їхні складові. Застосування формовочної системи із допоміжними заглушками сприятиме оптимізуванню точно підбраного утворення порожнини упаковки. Компоненти продукту зазвичай завантажуються автоматично, що дозволяє досягти високого рівня надійності процесу.

Як конкретно виглядає процедура пакування? Процес виробництва комбінованої упаковки з різними дрібними компонентами можна пояснити на такому прикладі: одну частину продукту поставляють у сипучому вигляді та транспортують до наступного модуля через універсальну систему подачі. Під час цього процесу «пензлик», який обертається над конвеєром, частково відокремлює речовину, тому вона тепер лежить «пунктиром» на транспортному конвеєрі. Положення та орієнтація виробів фіксуються за допомогою систем моніторингу і передаються в захват роботу pick & place. Робот використовує відсмоктувальні захоплювачі, щоб забрати речовину з транспортного конвеєра і помістити їх у передбачену порожнину упаковки. Усі речовини, які захоплювач не збирає, потрапляють до контейнера для збору та подаються назад у систему.

Наступний компонент також подається як сипуча речовина, але транспортується в центрифугу через похилий транспортер. Окремі дози відокремлюються та орієнтуються в цій центрифугі, потім подаються через рейкову систему на поворотний стіл, на якому щоразу можна розмістити дві дози. Поворотний столик обертається поперемінно проти годинникової та за годинниковою стрілкою, і під час кожного руху обертання на поворотному столі розподіляється по одній дозі. Світлодатчики перевіряють наявність речовин. Потім відсмоктувач захоплює продукти з поворотного столу і розміщує їх у конкретній порожнині упаковки. Під час цієї процедури вибору і розміщення поворотний столик знову обертається, і нова доза готова до упаковки.

Перед наступним завантаженням в упаковку основного компонента продукту проводиться перевірка наявності в упаковці в певних кишнях двох інших компонентів за допомогою контрольної системи. Основний і часто найдорожчий компонент продукту завантажуються в упаковку лише тоді, коли два попередні компоненти були правильно розміщені і повністю запаковані. Основний компонент подається похилим конвеєром і відокремлюється за допомогою віброрейки. Рейкову систему використовують для орієнтації виробів у вертикальному положенні, а потім – для їхнього транспортування вперед. Відхиляюча на 90° рейка гарантує, що вироби в

кінці знову будуть горизонтальними і розташовані у відведеному для них місці. На останньому етапі до упаковки додається носій з інструкцією.

Проте не всі процеси потребують повної автоматизації, на деяких виробництвах є необхідність у ручному втручанні. Тому наші упаковувальні лінії зазвичай розроблені таким чином, що після автоматизованої станції завантаження, наприклад, залишається достатньо місця для ручного завантаження відсутніх продуктів.

Обов'язковим етапом є контроль наявності всіх компонентів препарату, що виробляється. Окремі цикли візуалізуються за допомогою кольорових світлових сигналів, які зроблені у формі вогнів, у полі зору оператора обладнання: зелене світло означає добрий цикл, червоне – цикл відхилення. Причиною циклу відхилення може бути, наприклад, порожнина упаковки, яка не повністю сформована. Однак червоне світло також показує оператору, коли плівка була перегріта під плитою гарячого нагрівання (моніторинг часу перебування), або якщо одна із речовин відсутня в упаковці.

Якщо пачки правильно та повністю завантажені, їх транспортують до станції герметизації. Як верхнє полотно використовуються недрукований папір, пластикова плівка або інший підходящий для цього матеріал. Безпосередньо перед запечатуванням на верхню плівку за допомогою термопринтера можна наносити інформацію зі

змінними даними, такими як номер партії або дата виготовлення тощо. При цьому також може бути використана система моніторингу, яка після станції герметизації перевіряє зображення друку щодо його наявності, розбірливості та правильності.

Після завершення процесу герметизації пакети відокремлюються за допомогою поперечних та поздовжніх різців. Потім стрічкові транспортери транспортують готові окремі пакети, які згодом приймає модуль для обробки. Всмоктуючі захоплювачі знімають з ременів лише якісні упаковки, а після цього переносять їх на подальший транспортер, який з'єднаний під кутом 90° з першим конвеєром. Упаковки виймаються індивідуально. Потім конвеєр транспортує упаковки до наступної стадії процесу, яка зазвичай переносить їх у вторинні пакувальні коробки. Упаковки, що не пройшли моніторинг, прибираються з конвеєра за допомогою окремого інструмента в сміттєвий ящик.

Ще однією новацією на ринку рішень для фармацевтичної промисловості є трейселер T 050 виробництва компанії MULTIVAC. Це єдине рішення на ринку, за допомогою якого можна одночасно пакувати тверді та рідкі ліки у блістери. Цей трейселер, розроблений у тісній співпраці компаніями MULTIVAC та Medinox – постачальником плівки та фахівцем із пластикового лиття, має високий рівень безпеки для осіб, які перебувають удома, в установах з догляду за пацієнтами та в будинках для людей літнього віку. Всі ліки, призначені індивідуально, які пацієнт повинен приймати протягом дня, можна надійно запечатати в одному блістері і чітко маркувати.

Як досвідчений фахівець із блістерної упаковки Medinox GmbH не новачок у цій справі. Компанія була заснована в 2010 р. в Інсбруку (Австрія) і з тих пір дуже успішно працює в блістерному секторі. У 2014 р. компанія вирішила випустити на ринок власну блістерну



Приклади медичних матеріалів та ліків в упаковці MULTIVAC

систему для ліків. Концепція була розроблена на основі знань, отриманих на підставі багатьох обговорень з клієнтами, а також власних досліджень ринку та аналізу його вимог і включала аспекти екологічної безпеки, стійкості та високих стандартів якості.

MULTIVAC залучилась до цього проєкту з самого початку. Це було визначено тим, що вимоги включали декілька аспектів, з якими міг працювати лише досвідчений виробник пакувальних машин, що може провести всебічну експертизу в проєктах та програмах. Спільно з фармацевтами та іншими представниками фармацевтичного сектора компанія вперше розробила профіль продукції, в якій були визначені вимоги, що висуваються до нової медикаментозної системи.

Загалом, планова блістерна система пакування мала функціонувати лише за допомогою тиску та температури. Розробники створювали таке рішення, в якому таблетки, а також порошкоподібні та рідкі ліки можна було герметично закривати в маленькі чаруночки. Результатом став інноваційний трейселер T 050, який вийшов на ринок у квітні 2017 р. після успішного проведення пілотної фази. Продажі для Німеччини та

Австрії здійснює виключно компанія Medinox Deutschland GmbH, штаб-квартира якої розташована в Оттобрунні. Компанія також змогла почати успішно нарощувати міжнародні продажі: Medinox вже залучила до продажу нового представника в Бельгії, Великобританії та Ірландії, а незабаром долучаться й інші європейські країни.

Щодо України, то на її території діє офіційний дистриб'ютор – компанія «Мультівак Україна», яку її клієнти поважають та цінують за надійність, індивідуальний підхід і кваліфіковану допомогу за будь-якої потреби. Адже вимоги, особливості та виробничі процеси кожного підприємства індивідуальні, тож не варто шукати стандартний підхід, який радив колега, а краще звернутися до фахівців! ▣



Контактна інформація:

ТОВ «Мультівак Україна»
Тел.: +380 (44) 499-90-70
Факс: +380 (44) 499-90-76
office@ua.multivac.com
www.multivac.com





IMA Group выходит в виртуальное пространство Sensing Future Days

В настоящее время многие страны мира проходят через социальное дистанцирование и изоляцию, поэтому сейчас, больше чем когда-либо, очень важно оставаться на связи и чувствовать себя частью сообщества. Дух современности вдохновил компанию IMA Group на создание Sensing Future Days. Это событие посвящено инновациям во многих сферах, таких как производственные процессы, разработка и применение новых упаковочных материалов, учет использования природных ресурсов, диджитализация. Также были обсуждены актуальные в глобальных масштабах темы современности и многие другие вопросы.

С 11 по 13 мая и 10 – 12 июня компания IMA выступила организатором Sensing Future Days – инновационной системы взаимодействия с выдающимися личностями из академического мира и наибо-

лее влиятельными лидерами бизнеса в упаковочной промышленности. Моменты непосредственного общения с ними были дополнены взаимодействием со специалистами IMA.

В виртуальном пространстве были продемонстрированы машины и их технические возможности, заинтересованные участники получали доступ ко всей интересующей их информации. В каждом конкретном виртуальном пространстве можно было связаться со специалистами соответствующего профиля и получить доступ к частному хэбу для личной встречи один на один.

Более того, участникам была предоставлена возможность взаимодействия не только со специалистами IMA, но также со специализированными корпоративными подразделениями, такими как IMA Digital, для изучения наших цифровых продуктов и сервисов, IMA Packaging laboratory (лаборато-

рии по упаковке) – для ознакомления с инновационными и экологически устойчивыми упаковочными материалами. Кроме того, отдел по работе с персоналом продемонстрировал многие аспекты организации труда в компании IMA.

Эта совершенно новая платформа позволяет оставаться на связи благодаря использованию виртуальных сессий и больше узнать о нашем видении будущего с помощью интернет-технологий, буквально не вставая с кресла.

Sensing Future Days является частью проекта IMA Digital # StayConnect.

Эти пять насыщенных дней были посвящены обсуждению передовых технологий и общению с ведущими мастерами в области упаковочного оборудования.

Больше информации представлено на сайте <https://ima.it/en/sensing-future-days> ■





Технологии Индустрии 4.0 в оборудовании от OMAG Srl: двери в будущее открыты

Итальянская компания OMAG, которая с 1973 г. осуществляет разработку и производство горизонтальных и вертикальных упаковочных машин, предназначенных в первую очередь для фармацевтической сферы, а также для предприятий пищевой, химической и косметической отраслей промышленности, создает индивидуальные решения для фасовки различных типов порошкообразных, сыпучих, жидких и пастообразных продуктов, таблеток и капсул в 3- и 4-шовные пакеты саше, а также стик и дой-пак.

Более 45 лет технического опыта и ноу-хау гарантируют разработку решений, оптимизированных в соответствии с производственными потребностями заказчика: каждая машина может быть оснащена различными дозирующими устройствами, укомплектована роботизированными системами, картонажными машинами и упаковщиками в коробки.

У компании есть два производственных завода. На одном из них выпускаются только комплектую-

щие (компания производит около 65% деталей своих машин). Второй – это новый завод, где размещены главный офис, департамент механического и электронного проектирования, где осуществляется сборка машин и тестирование. Коммерческая сеть также находится в посто-

янном развитии благодаря агентам и дистрибьюторам, которые обеспечивают глобальное присутствие компании на рынке.

В Украине и России находятся два официальных представительства, управляемых напрямую учредителями компании.



Применение системы дополненной реальности



Продукция, выпускаемая на оборудовании OMAG

Инновации и Индустрия 4.0

С технологической точки зрения компания сосредоточилась на решениях, связанных с возможно-

стями внедрения Индустрии 4.0, а также проблемах энергосбережения. Фактически все модели оборудования теперь предлагаются в

полностью электронной версии, что обеспечивает гибкость и экономию энергии. При этом используется серия программного обеспечения для соблюдения нормативов контроля, безопасности, качества и взаимосвязи с информационными системами компании.

С помощью дистанционного управления заказчики могут использовать дополнительные услуги благодаря доступу в режиме реального времени к ряду функциональных данных с целью диагностики их состояния и оказания целевой помощи в случае обнаружения аномалий.

В целях быстрого реагирования и помощи разрабатываются алгоритмы искусственного интеллекта для профилактического обслуживания, то есть предотвращения потенциальных сбоев до их возникновения, во избежание неожиданных остановок производства. Интегрированы системы дополненной реальности: заказчик может



ФАРМАСТИК – упаковочная линия OMAG мод. CS/10 (10 дорожек)

поместить оборудование в объект smart, и сразу получить доступ к серии данных, руководств по эксплуатации и техническому обслуживанию, то есть проанализировать состояние машины в условиях полной автономии.

Постоянные инновации и технические исследования позволяют компании OMAG Srl гарантировать надежность своих упаковочных машин, созданных в соответствии со стандартами GMP и FDA с соблюдением чистого компактного дизайна. Консольная конструкция делает процедуру очистки и замену любого компонента проще; каждая часть оборудования, которая контактирует с продуктом, изготовлена из нержавеющей стали, оптимизированное количество компонентов обеспечивает компактность машины для установки в условиях ограниченного пространства.

Таким темпам благоприятствовали постоянные инвестиции в исследования и разработки, чтобы идти в ногу с технологиями Индустрии 4.0: на упаковочных машинах установлены датчики, smart-камеры и роботизированные системы. Кроме того, существуют возможности дополненной реальности.

OMAG Srl также активно работает над внедрением процессов прогнозируемого технического обслуживания на своих упаковочных машинах: благодаря технологиям IoT, дистанционному управлению и взаимосвязям между машинами в ближайшем будущем станет возможным постоянно контролировать производительность и статус машин, получать конкретную информацию об отдельных компонентах оборудования для более эффективного реагирования при его работе на производстве заказчика.

Сделать выбор в пользу оборудования итальянской компании OMAG srl означает оснастить свое производство упаковочными машинами и роботизированными группами, которые соответствуют стандартам Индустрии 4.0. В бли-



Готовая к отгрузке упаковочная машина модели CP для упаковки дезинфицирующего геля в 4-шовные пакеты

жайшем будущем они станут еще надежнее благодаря интеллектуальным алгоритмам искусственного интеллекта, направленным на профилактическое обслуживание оборудования или предотвращение потенциальных сбоев, во избежание неожиданных остановок производства.

Деятельность в условиях COVID-19

Компания OMAG Srl продолжает свою активную деятельность в полном соответствии с правилами техники безопасности и охраны здоровья по сдерживанию распространения COVID-19.

Все предупредительные меры, которые компания уже активировала, продвигая дистанционное сотрудничество, smart-working и использование видеоконференций, остаются действующими для защиты здоровья сотрудников и партнеров, обеспечивая таким образом присутствие только тех сотрудников, работа которых необходима для оказания вышеупомянутых услуг.

Персонал компании соблюдает все правила гигиены в соответствии с требованиями Министер-

ства здравоохранения и органов власти.

Команда удаленной поддержки готова оказать помощь клиентам OMAG Srl, у которых может возникнуть потребность в незамедлительном реагировании. ▣



Контактная информация:

ОМАГ С.Р.Л.

Украина, 04210, г. Киев,
пр-т Героев Сталинграда, 20А
Телефон: +38 (044) 537 6547
omag@omag.com.ua
<http://www.omag.com.ua/>

ОМАГ С.Р.Л.

Россия, 119571, г. Москва,
Ленинский пр-т, д.148, офис 1,2
Телефон: +7 (495) 980-6645
omag@omag.ru
<http://www.omag.ru/>

OMAG Srl

61012 Gradara (PU) - Italia
Via Santi, 42/A
Tel: 0039 0541 950854
Fax: 0039 0541 953913
omag@omag-pack.com
<https://www.omag-pack.com/>





SEA VISION

yudoo

Do, limitless.

Тур по ВОЗМОЖНОСТЯМ продукта

4.0

Будьте лучшими в своей отрасли!

Время достичь целей по повышению эффективности производства в условиях Индустрии 4.0

Хотите изучить все возможности самого инновационного пакета программного обеспечения Pharma 4.0 Software Suit и узнать, чем отличается yudoo от других продуктов?

Уже сегодня - тур по новому пакету программного обеспечения yudoo доступен онлайн - зарегистрируйтесь сейчас и получите ответы на все интересующие Вас вопросы

yudoo.seavision.it



yudesk
yurun

yuview
yudrive
yubi

yutrace
yudge



Международная
выставка оборудования,
сырья и технологий
для фармацевтического
производства

10-13
НОЯБРЯ
2020

Россия, Москва
МВЦ «Крокус Экспо»

Получите
бесплатный билет
на сайте
по промо-коду:

pha20F



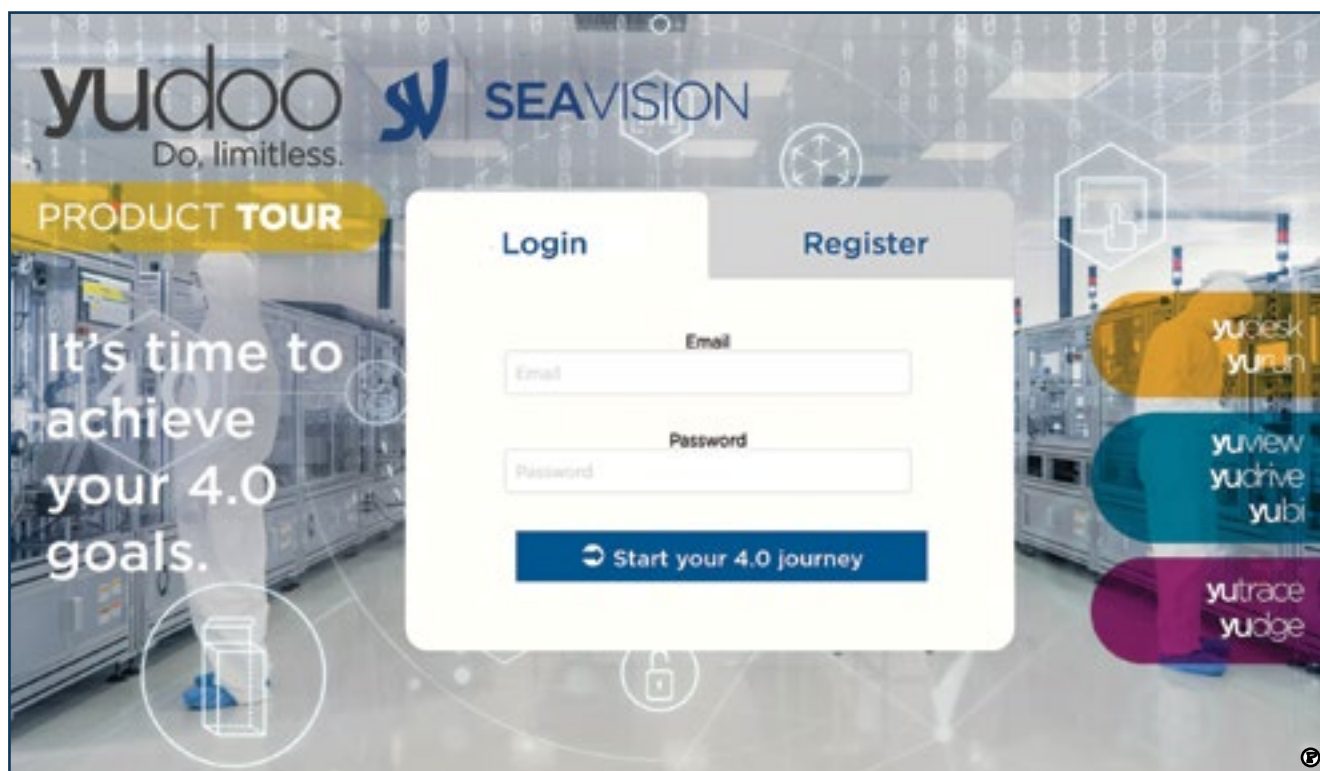
pharmtech-expo.ru

+7 (495) 799-55-85
pharmtech@hyve.group

Виртуальный тур по yudoo Suite 4.0 – уже на нашем сайте

Приглашаем Вас в интерактивный тур по возможностям нашего нового продукта Software Suite 4.0. Он поможет Вам ознакомиться со всеми особенностями разработанного компанией SEA Vision пакета программного обеспечения yudoo, предназначенного для предприятий фармы.

Заходите на наш сайт и исследуйте безграничные возможности Вашего бизнес-потенциала.



Сегодня, в условиях непредсказуемости и непривычного контекста, как никогда важно иметь инструменты, позволяющие повысить гибкость и быстроту реакции на изменения и возникающие проблемы.

На этапе глубоких эволюционных преобразований все большее число компаний, особенно в фармацевтическом секторе, предпочитают модернизировать свою цепочку создания ценностей и открыть двери в мир «Индустрии 4.0».

Компания SEA Vision в стремлении помочь фармпроизводителям выбрать продукт, совершенный в условиях «Индустрии 4.0», в режиме онлайн запускает виртуальное

путешествие, которое позволит ознакомиться с инновационным программным обеспечением yudoo Suite Software 4.0, на сайте <https://yudoo.seavision.it>

Присоединившись к туру в несколько кликов, можно интерактивно исследовать наиболее важные особенности yudoo и получить доступ к персональной демонстрации Suite Software в режиме онлайн или на месте, которая создается по запросу пользователя с целью демонстрации ее фактических возможностей.

Регистрация – бесплатная: процедура доступа – простая, быстрая и легкая. За несколько кликов Вы узнаете:

- Как можно интегрировать все преимущества нашего уникального Suite Software, предназначенного для фармацевтического сектора, в Ваше производство.
- Как просто и эффективно подсоединиться к бизнес-среде «Индустрия 4.0».
- Как повысить производительность без нарушения существующего операционного баланса, ускорить и обезопасить процесс принятия решений, просто используя мощь данных.

Присоединяйтесь к туру по нашему продукту – отправляйтесь в путешествие и загляните в свое будущее: <https://yudoo.seavision.it>



Новые возможности дистанционного обслуживания

В ответ на глобальные последствия пандемии COVID-19, а также учитывая, что итальянское правительство рассматривает обеспечение цепочки поставок в сфере упаковки как один из важных видов деятельности, Marchesini Group приняла ряд мер по защите здоровья своего персонала, а также всех, кто тесно сотрудничает с компанией, продолжая при этом оказывать бóльшую часть своих услуг в сфере продаж и поддержки.

Будучи поставщиком решений для фармацевтической отрасли, мы считаем своим моральным долгом поддержать наших клиентов, чтобы они могли обеспечивать людей необходимыми лекарственными препаратами.

Новые правила на наших заводах и в зарубежных офисах

Всегда уделяя особое внимание здоровью наших сотрудников и отслеживая ситуацию в целом, в настоящее время мы работаем в рамках действующих ограничений с возможностью производства и реагирования на многочисленные запросы об оказании поддержки.

Компания продолжает оказывать стандартную техническую поддержку и в других странах, работая в обычном режиме с соблюдением всех мер, принятых в каждой из этих стран.

Доступные сервисы для наших клиентов

87% нашего оборудования экспортируется в различные страны мира. За годы работы мы организовали обширную сеть продаж, позволяющую поставлять наши машины в 116 стран. Marchesini Group присутствует в 68 странах, имеет 14 дочерних компаний и сеть из 35 представительств, что свидетельствует о нашем стремлении быть ближе к клиентам.

Для оказания эффективной поддержки, а также в целях предотвращения любых рисков для здоровья, в настоящий момент мы приняли ряд мер по обеспечению привычной надежности и эффективности. В частности, усовершенствовали следующие сервисы:

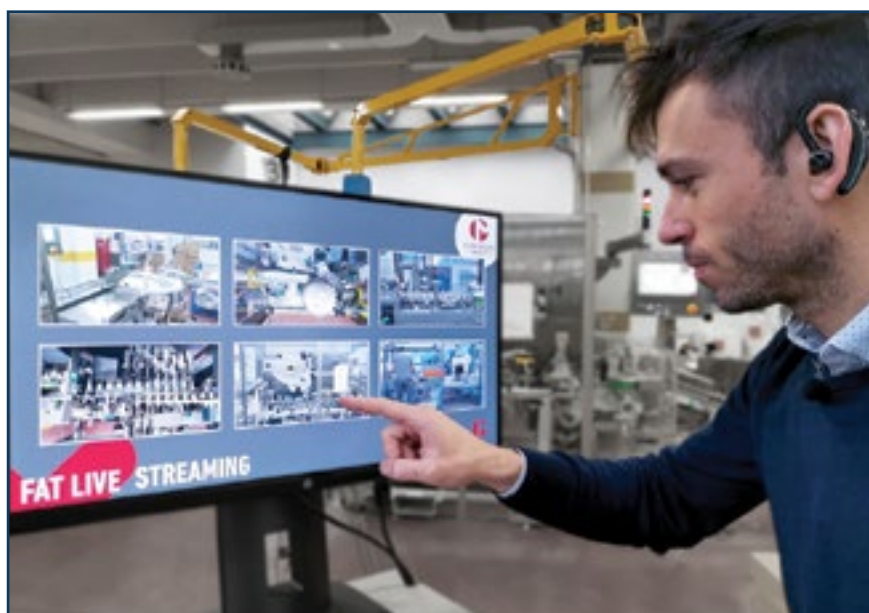
FAT IN STREAMING

Заказчики, у которых процедура приемочных испытаний оборудования уже началась или же должна состояться в ближайшее время, но не имеющие возможности посетить офисы Marchesini Group, могут по-

лучить доступ к нашей потоковой платформе, обратившись к техническим специалистам компании.

LIVE ASSISTANCE – поддержка в режиме реального времени

Заказчики, нуждающиеся в технической поддержке, могут обратиться к команде по обслуживанию клиентов, которые расскажут о необходимых IT-инструментах, включая приложение для смартфона. Эти инструменты позволят техническим специалистам понять, что случилось с машиной, и предложить решение в режиме реального времени.



FAT с использованием потоковых платформ: испытания прямо на Вашем компьютере

Для клиентов, которые не могут посетить наше производство из-за пандемии COVID-19, мы усовершенствовали процедуру FAT и предлагаем данный сервис бесплатно.

Этот процесс облегчает взаимодействие наших технических специалистов и сотрудников заказчика, которые смогут увидеть каждую деталь машины под любым углом с помощью фиксированных либо мобильных камер, расположенных вдоль машины или линии.

Благодаря данной технологии работать с HMI-интерфейсом можно удаленно, что позволит заказчикам изучить все важные параметры непосредственно на своих мониторах и получить любые разъяснения в отношении функций, настроек и форматов.

Каждая трансляция FAT записывается и по запросу запись может быть включена в заключительный отчет.

Сервис Teleservice

Заказчики, установившие соответствующее программное обеспечение Teleservice на свои системы, могут удаленно настроить панель оператора через безопасное подключение, что позволит нашим специалистам работать с машиной из собственного офиса.

Благодаря этим новым инструментам и усовершенствованным процедурам теперь мы можем реагировать на все запросы об оказании поддержки от заказчиков из Италии и из-за рубежа, тем самым ставя наших клиентов на первое место в это непростое время. ■



Контактная информация:

www.marchesini.com



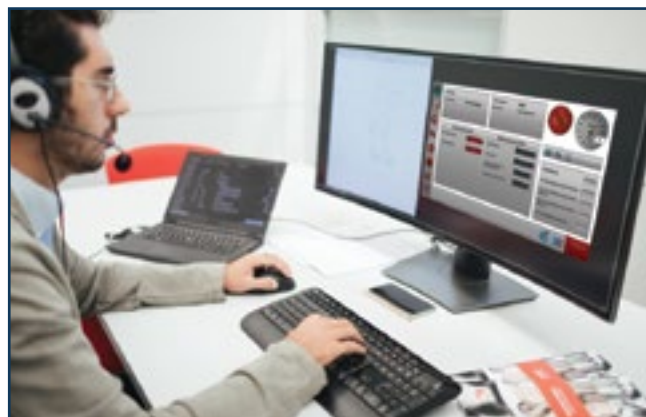
LIVE ASSISTANCE: моментальная связь между техническими специалистами

Мы внедрили новую систему LIVE ASSISTANCE для поддержки наших заказчиков в случае возникновения каких-либо неисправностей в машинах. Используя дополнительные smart-очки или соответствующее приложение, которое может быть установлено на любой смартфон либо планшет всего в несколько кликов, сервис LIVE ASSISTANCE упрощает удаленную связь и обеспечивает более эффективную процедуру устранения неполадок.

Учитывая сегодняшнюю ситуацию и сложности, связанные с оказанием технической поддержки, этот сервис временно предоставляется бесплатно.

Для доступа к данному сервису необходимо просто установить приложение на свое устройство и пройти регистрацию для получения клиентского кода. После определения, может ли эта неисправность быть эффективно устранена с помощью LIVE ASSISTANCE, мы свяжемся с заказчиком напрямую через приложение для оказания необходимой помощи.

После оказания помощи удаленно команда сервисного обслуживания отправит электронное письмо с кратким обзором об оказанной поддержке.



Сервис Teleservice: безопасный доступ к вашей машине

При установленном программном обеспечении Teleservice на конкретной машине заказчик может удаленно настроить HMI-интерфейс операторской панели через облачное или безопасное интернет-подключение. После установки соединения наши технические специалисты могут удаленно изучить важные параметры машины, выполнить процедуры настройки/сброса и предотвратить возможные неисправности, которые могут повлиять на ее работу.

Данная технология играет важную роль в такие непростые времена, как сейчас, позволяя нам решать текущие задачи без посещения заказчика. Более того, это также ускоряет выполнение различных процессов и позволяет значительно сократить затраты.

Благодаря сервису Teleservice мы имеем возможность оказывать следующую поддержку нашим заказчикам:

- решить срочные проблемы и восстановить правильные рабочие параметры машины;
- выполнить диагностическое обслуживание. Специалисты компании используют полученную из различных источников информацию для улучшения производственного процесса, исправления ошибок, выявления причин неполадок производства и устранения незапланированных простоев, прогнозируя необходимое плановое обслуживание.

Технология смешивания. Контейнерные смесители – неотъемлемый элемент успешной реализации проектов компанией L.V. Bohle

В фармацевтическом производстве к процессам смешивания порошков предъявляются высокие требования в отношении безопасности и гигиены. Для производства твердых фармацевтических продуктов однородность приготавливаемой смеси является ключевым этапом технологического процесса, цель которого – равномерное распределение всех составляющих смеси.

Уделяя особое внимание универсальности при проектировании и производстве, L.V. Bohle предлагает широкий ассортимент высокотехнологического оборудования. Все фармацевтические смесители, произведенные компанией, можно применять для различных производственных процессов на предприятиях фармотраслы. Независимо от того, какие контейнеры используются в компании – только круглые или только квадратные, смесители L.V. Bohle укомплектованы различными системами захватов.

Широкое разнообразие и универсальность

Ассортимент предлагаемых решений отличается широким разнообразием благодаря предусмотренной универсальности на этапах проектирования и производства. Таким образом, смесители могут быть адаптированы в зависимости от индивидуальных производственных требований и с учетом технических условий ежедневной работы заказчика. Смесители компании L.V. Bohle предназначены для различных производственных процессов в фармацевтической отрасли.

Однородность смешивания всей партии обеспечивается благодаря запатентованным смешивающим элементам, расположенным внутри и на крышке контейнера. В зависимости от процесса возможно масштабирование в пределах от 14 до 12 000 л.

В стандартном исполнении контейнерные смесители оснащены

сменными контейнерами объемом до 2400 л. Благодаря запатентованным системам смешивания каждый контейнер можно использовать для эффективного смешивания от 20 до 85% от общего объема контейнера и продуктов с плотностью 0,2 – 1,2 кг/дм³. Еще одной важной конструктивной особенностью являются различные системы захватов. Компания L.V. Bohle предлагает пять различных систем захватов.

Пять различных систем захватов

Наиболее часто используемыми являются версии со стандартной подъемной колонной и зажимами. Контейнеры фиксируются с помощью четырех зажимов с электронным управлением. Смеситель может работать с мобильными контейнерами объемом до 1200 л без использования дополнительного подъемного оборудования. При необходимости крышка контейнера может быть оснащена измельчителем. Привод из-



Рис. 1. Смеситель PM 400 с контейнером MCL 300, который был установлен на предприятии российского заказчика в начале этого года



Рис. 2. Высокий уровень универсальности: возможны модификации со встроенным измельчителем или в герметичном исполнении

мельчителя встраивается в подъемный кронштейн смесителя.

Благодаря чрезвычайной универсальности конструкции смесителя имеется версия системы с вращением вокруг вертикальной оси, что обеспечивает оптимальное соответствие требованиям заказчика. Дополнительными преимуществами являются длительный срок эксплуатации и минимальные требования к обслуживанию.

В другом часто используемом варианте фармацевтического смесителя контейнер устанавливается на опору системы захвата с переходными трубками и фиксируется с помощью двух винтов на передней стороне, что предотвращает его смещение. Как и в других смесителях производства компании L.B. Bohle контейнер поднимается и вращается благодаря системе смешивания.

Идеальное решение для автоматического захвата контейнера

Подъемная колонна в третьей версии исполнения контейнерных смесителей оснащена эксцентрично расположенными зажимами. Контейнер поднимается с помощью вилкового механизма и путем эксцентрикового движения автоматически располагается на держателях в виде так называемых переходных трубок. Это безопасный способ фиксации, который идеально подходит для автоматизированного захвата контейнера, например, расположенного на направляющих. Если контейнеры оснащены внешней рамой, их также можно поднимать и опускать в перевернутом положении. Кроме того, данная модель может быть оснащена механизмом, который вращает контейнер вокруг вертикальной оси.

Четвертая версия смесителей оснащена подъемной колонной с силовыми зажимами, с помощью которых прикладывается усилие к нижней части рамы, обеспечивая таким образом надежную фиксацию контейнера к опорной раме.

Данные системы можно модифицировать путем адаптации опор



Рис. 3. Область R&D: компания L.B. Bohle также предлагает лабораторные смесители с возможностью масштабирования

или направляющих, расположенных на основании машины. Нагрузка прикладывается напрямую или под углом до 30° в зависимости от применяемых технологий смешивания. Данная система отлично зарекомендовала себя за годы использования на смесителях серии SFM производства компании L.B. Bohle.

В пятой версии смесителей компания предлагает систему, в которой подъемная колонна оснащена гидравлическими зажимами. Контейнер фиксируется гидравликой между неподвижной и подвижной частями опоры. Безопасность работы системы обеспечивают различные датчики управления. Прикладываемая нагрузка зависит от типа контейнеров. Также возможен захват под углом 30°. Вся конструкция с подъемной колонной чрезвычайно универсальна и, кроме того, занимает небольшую площадь.

Все пять модификаций систем смешивания производства компании L.B. Bohle характеризуются чрезвычайной универсальностью конструкций. Независимо от типа применяемого контейнера данные смесители можно использовать с контейнерами как круглой, так и квадратной формы, благодаря чему достигаются отличные результаты смешивания. ■

LB BOHLE



Контактная информация:

Компания L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH
Тобиас Боргерс (Tobias Borgers),
Маркетинг / связи с общественностью
 Industriestraße 18,
 59320 Ennigerloh, Germany
 Тел.: +49 (0) 2524-9323-150
 Факс: +49 (0) 2524-9323-399
 t.borgers@lbbohle.de, www.lbbohle.de

ООО «Михаил Курако» –
представитель L.B. Bohle
Maschinen +
Verfahren GmbH в СНГ

Россия, 107076, г. Москва,
 ул. Краснобогатерская, 89,
 стр. 1, офис 447.
 Тел.: +7 (495) 280-04-00
 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

Капсульні фільтри виробництва компанії mdi

Під час проведення певних критичних процесів, таких як виготовлення стерильних середовищ, ліків, ферментів тощо, важливе значення має фільтрація. І не просто фільтрація, а можливість легкої заміни фільтраційних елементів, простота і швидкість їхнього використання. Саме з цією метою компанія mdi розробила велику лінійку капсульних фільтрів.

Капсульні фільтри виробництва компанії mdi – це готові до використання нерозбірні комплектні фільтри, що є стандартними модулями, які запаєні у поліпропіленові тримачі. Конструкція дозволяє використовувати капсули без встановлення тримача фільтрів. Капсульні фільтри мають міцний, герметичний поліпропіленовий корпус та укомплектовані різноманітними фільтраційними матеріалами (мембранами, волокнами тощо) з широким діапазоном розмірів пор.

Основне застосування

Капсульні фільтри призначені для швидкої та ефективної фільтрації малих і середніх об'ємів рідини і газу. Вони особливо ефективні для застосування у критичних процесах, коли потрібна фільтрація індивідуальних партій продукту (одноразове використання). Можливість промивки та подальшої обробки в автоклаві дозволяє повторно використовувати капсульний фільтр до повного відпрацювання ресурсу всієї фільтраційної поверхні.

Ці фільтри дозволяють проводити пілотні випробування у малому масштабі на ранніх етапах розробки фільтраційної системи з метою вибору оптимальної комбінації фільтрів, особливо для обробки розчинів, що важко піддаються фільтрації, без вкладання коштів в обладнання з нержавіючої сталі.

Таблиця 1.
Особливості та переваги капсульних фільтрів виробництва компанії mdi

Особливості капсул	Переваги для користувача
Готові до використання безпечні комплексні системи	<ul style="list-style-type: none"> Простота, надійність, зручність для монтажу та експлуатації.
Широкий асортимент матеріалів (мембранні та глібінні) і площі фільтрації (від міні- до максикапсул)	<ul style="list-style-type: none"> Дозволяють легко оптимізувати процес фільтрації за параметром економічності, підбираючи капсулу необхідної продуктивності, мікронного рейтингу та на підставі комбінації матеріалів. Мають широку хімічну сумісність. Наявність можливості фільтрації різних об'ємів за високої швидкості. Одна капсула може містити різні фільтруючі шари (комбінації за розмірами пор та матеріалами), що забезпечує високопродуктивне розділення фракцій.
Комплектні, економічні, ефективні	<ul style="list-style-type: none"> Використовуються без встановлення сталевого тримача фільтрів, відповідно не потребують витрат на закупку сталевого корпусу та додаткових аксесуарів для його монтажу. Дозволяють не проводити тривале відмивання та інші маніпуляції, необхідні при використанні стаціонарних тримачів фільтрів.
Посилений корпус з надійним та зручним кріпленням	<ul style="list-style-type: none"> Виріб оптимізовано для швидкої високопоточної фільтрації за низького диференціального тиску. Витримують багаторазову обробку в автоклаві та хімічну стерилізацію.
Відмиті, оброблені в автоклаві та перевірені на цілісність перед відправкою	<ul style="list-style-type: none"> Одразу готові для використання. Безпечні під час експлуатації. Незамінні для фільтрації у біофармацевтиці та медицині, а також для інших важливих сфер застосування.
Не містять металевих деталей та прокладок	<ul style="list-style-type: none"> Хімічна стійкість залежить тільки від матеріалу фільтра. Ідеально підходять для розчинів, які містять ферменти, чутливі до металів.
Виготовлені в умовах «чистих приміщень», сертифіковані згідно ISO 9001 та US FDA DMF № 015554	<ul style="list-style-type: none"> Нетоксичні, безпечні. 100% тестування цілісності перед відвантаженням. Можуть бути поставлені в стерильному вигляді (γ-опромінення, обробка етиленоксидом). Надійність, ефективна робота виробу.

Унікальне маркування

На всі капсульні фільтри виробництва компанії mdi нанесено чітке маркування, яке містить таку інформацію:

- марка (тип фільтра);
- розмір пор;
- номер фільтра.





Капсульні фільтри виробництва компанії mdi

Маркування дозволяє точно і безпомилково ідентифікувати та відстежити кожен фільтр протягом усього технологічного процесу, тим самим підвищуючи загальну безпеку виробництва.

Мінікапсули

Для фільтрації невеликих партій важливих продуктів та для інших сфер застосування компанія mdi розробила спеціальну конструкцію мінікапсульного фільтра. Це цільний фільтр висотою 100 мм та діаметром 48 мм, що складається із зовнішнього поліпропіленового корпусу із запресованим у нього мембранним чи гофрованим волоконним елементом патронного типу з площею фільтраційної поверхні до 0,07 м² (700 см²). Мінікапсули на основі гідрофобних мембран із PTFE або PP застосовують для стерилізації повітря, стерильної вентиляції невеликих ємностей, біореакторів, резервуарів, а також із метою захисту вакуумних насосів, приладів тощо.

Мінікапсули на основі гідрофільних мембран рекомендовані для фільтрації невеликих партій розчинів (до 20 л), де потрібно максимально зменшити втрати цінного продукту.

Мембранні фільтри капсульного типу застосовують у медичній, мікробіологічній, фармацевтичній, електронній, харчовій та інших галузях промисловості з метою попереднього освітлення, тонкої фільтрації та фільтрації для стерилізації рідких і газових середовищ від механічних часток та мікроорганізмів розміром 0,1 мкм і більше.

Види з'єднань

Капсульні фільтри можуть мати кілька видів з'єднань:

- конічне з різьбою;
- санітарне фланцеве за типом «триклемп».

Капсульні фільтри виготовляють із гігієнічними отворами для випускання повітря та із випускним клапаном.

Усі мембранні елементи фільтрації при виготовленні капсульних фільтрів проходять відмивку високочистою водою та контроль цілісності.

Якщо вас зацікавила продукція виробництва компанії mdi, звертайтеся: ТОВ «ЛАБ-СЕРВІС», 02002, м. Київ, а/с 138, просп. Броварський, 5-И,

Тел.: (044) 355-17-51, 338-75-51, secretary@lab-service.ua

ТОВ «ЛАБ-СЕРВІС» – провідна українська компанія з продажу лабораторного обладнання, реактивів та реагентів, лабораторного посуду, обладнання для лікарень тощо. Головний чинник нашого успіху – стосунки із замовником: ми працюємо на засадах прозорості, довіри та професійності і завжди гарантуємо, що прилади, які продає компанія, виготовлені з дотриманням найвищих світових стандартів якості та безпеки. Наші фахівці забезпечують не тільки встановлення, гарантійне обслуговування, а й навчання роботі на тому чи іншому приладі. Ми постійно на зв'язку з клієнтом. За багато років плідної співпраці нашою нагородою стало отримання визнання фахівців у галузях охорони здоров'я, фармацевтики, харчової промисловості, ветеринарії. Біотехнології – це наше все!



Контактна інформація:

ТОВ «ЛАБ-СЕРВІС»
Україна, 02002, м. Київ, а/с 138,
просп. Броварський, 5-И
Тел.: (044) 355-17-51,
338-75-51
E-mail: secretary@lab-service.ua



Оценка потенциальных критических показателей качества Ибупрофена DC 85 W с точки зрения концепции QbD

Флориан Банг¹, Торстен Цех¹, Валькирия Шлиндвайн²

¹Европейская фармацевтическая прикладная лаборатория, Pharma Solutions, BASF SE, Людвигсхафен, Германия

²Лестерская Школа Фармации, Университет Де Монфорт, Лестер, Великобритания

Ответственный автор: thorsten.cech@basf.com



Введение

Методика «Качество путем разработки», или Quality by Design (QbD), стала одним из существенных тре-

Ибупрофен DC 85 W

Готовый к использованию тип ибупрофена для достижения более высокой эффективности

- Нелипкий ибупрофен для процесса прямого прессования
- Обеспечивает высокую скорость прессования и экономичное производство
- Готовая к использованию рецептура
- Возможность повышения содержания ЛС

Наше сервисное предложение

Мы предоставляем глубокую экспертизу на всех этапах производства твердых и жидких пероральных лекарственных форм. Сочетание нашего обширного портфеля функциональных вспомогательных веществ и экспертного ноу-хау позволяет заказчикам создавать уникальные рецептуры с добавленной стоимостью.

Больше информации представлено на сайте www.pharma.basf.com
Для запроса образцов свяжитесь с нами по адресу: pharma-solutions-rus@basf.com

бований в фармацевтической промышленности. Согласно руководству ICH, в процессе разработки продукта необходимо определить и оценить критические показатели качества (КПК, Critical Quality Attributes) и критические параметры процесса (КПП, Critical Processing Parameters) [1]. Кроме того, для надлежащего производства фармацевтических продуктов необходимо глубокое понимание процесса.

Ибупрофен является весьма сложным веществом с точки зрения прямого прессования. Низкая температура плавления и неблагоприятная форма частиц приводят к возникновению многочисленных проблем (например, налипания) в процессе таблетирования. Однако для устранения данных проблем, которые возникают на этапе разработки, существуют коммерчески доступные готовые решения, позволяющие значительно повысить технологичность. Ибупрофен DC 85 W является совместно переработанным материалом, требующим добавления только лубриканта для применения в процессе таблетирования. В ротационных

таблеточных прессах с внешней лубрикацией Ибупрофен DC 85 W можно рассматривать как готовую к применению смесь для таблетирования.

Согласно основным требованиям QbD, гранулометрический состав (ГС) продукта, количество мелких частиц или истираемость гранул потенциально являются КПК [2].

Цель данного исследования – определить, насколько изменение указанных характеристик критично с точки зрения технологичности Ибупрофена DC 85 W и свойств полученных таблеток, что, в свою очередь, позволяет рассматривать его в качестве КПК. Для глубокого понимания процесса и продукта используют графики уплотняемости, прессуемости и способности к соединению [3].

Материалы и методы

Ибупрофен DC 85 W (BASF) является предварительно разработанным гранулированным материалом для процесса прямого прессования. Он содержит связующее (микрористаллическая целлюлоза) и дезинтегрант (натрия



Рис. 1. Изображение РЭМ Ибупрофена DC 85 W (вторичная электронная эмиссия, 5 кВ, 12 нм Pt)

кроскармеллоза). Для осуществления процесса необходимо добавить только определенное количество стандартного лубриканта (например, магния стеарата). Продукт был специально разработан для упрощения производства таблеток ибупрофена и устранения проблемы его неизбежного налипания (вызванного низкой температурой плавления) путем покрытия гранул оболочкой из наночастиц коллоидного кремния диоксида (рис. 1).

Две серии гранул ибупрофена (серии сравнения 1 и 2) были произведены согласно рецептуре и производственной процедуре Ибупрофен DC 85 W. Однако изменение параметров производства привело к тому, что обе серии сравнения отличались прочностью гранул и гранулометрическим составом. Затем было проведено сравнение обеих серий с коммерчески доступным продуктом (Ибупрофен DC 85 W).

Истинная плотность

После вакуумной сушки (10 мбар) в течение приблизительно 12 ч образцы в азотной атмосфере помещали в газовый пикнометр вместимостью около 10 см³ (Micromeritics, AccuPyc 1340). Истинную плотность гранул (n=3) определяли при температуре 23,0 °C ± 0,1 К и давлении заполнения 19,5 psig (фунт/кв.дюйм, манометрических). Анализ был остановлен при достижении 0,020 psig/мин [5].

Истираемость гранул

Истираемость гранул определяли с помощью воздушной струи просеивающей машины LPS 200 (Rheum LPS 200 MC, n=2) [4]. Образцы массой от 10 до 15 г помещали в стандартное сито с размером ячейки 150 мкм. Содержание мелких частиц определяли с помощью воздушной струи 20 м³/ч через 1 мин, истинную истираемость – с помощью воздушной струи 70 м³/ч через 1, 3, 5, 10 и 15 мин тестирования путем вычисления остаточной массы материала на сите.

Уменьшение массы образца в течение определенного времени является показателем истираемости гранул.

Гранулометрический состав

Определение ГС проводили с использованием фармакопейного набора сит (Retsch AS 200) и образца массой 25 г. Тестирование выполняли в течение 5 мин с амплитудой 2,0 мм/г'. Размеры ячеек используемых сит составили 125, 180, 300, 850, 1180 и 1400 мкм.

Для получения репрезентативных результатов использовали дилитель образцов (Retsch PT 100).

Таблетирование

Смесь для таблетирования была получена путем добавления 0,5% магния стеарата (Bärlocher). Оба компонента просеивали (гранулы ибупрофена через сито размером 3,8 мм, магния стеарат – через сито размером 0,8 мм) и затем перемешивали в миксере Turbula® T2C в течение 2 мин.

Прессование проводили на однопуансонном таблеточном прессе Korsch XP 1 с плоскоцилиндрическими пуансонами и фасеткой диаметром 12,0 мм. Усилия прессования составляли от 4 до 30 кН (29 – 282 МПа) при скорости таблетирования 10 таблеток в 1 мин, целевая масса таблеток – 473 мг, что соответствовало дозе ибупрофена 400 мг.

Образцы, полученные при каждом усилии прессования, анализировали с помощью автоматического тестера Sotax HT 100 для определения таких параметров, как толщина, диаметр и прочность на раздавливание (n=20). Полученные результаты затем использовали для оценки свойств таблетирования трех различных продуктов путем построения следующих графиков:

- График уплотняемости, отображающий полученные значения прочности на растяжение таблеток (Н/мм²) в зависимости от давления прессования (МПа).

- График прессуемости, отображающий извлеченную твердую фракцию (–) таблеток в зависимости от давления прессования (МПа).
- График связуемости, отображающий полученные значения прочности на растяжение таблеток (Н/мм²) в зависимости от извлеченной твердой фракции (–).

Тест «Распадаемость»

Время распадаемости каждого образца (n=6) определяли с помощью фармакопейного тестера распадаемости (Erweka ZT74). Средой тестирования был фосфатный буфер (рН 7,2) при температуре 37 °C ± 1 К.

Тест «Растворение»

Анализ профиля растворения проводили на таблетках, полученных при усилии прессования 10 кН (88 МПа), с помощью стандартного USP-аппарата 2 с лопастной мешалкой (Erweka DT720) с непрерывным УФ-анализом (Agilent 8453). Тестирование растворения проводили в 900 мл фосфатного буфера при рН 7,2 (37 °C ± 0,5 К, 50 об/мин).

Результаты и обсуждение

Анализ истираемости выявил наличие существенных различий в прочности гранул между обеими сравниваемыми сериями и коммерчески доступным продуктом. Кроме того, значительные различия отмечены также в содержании мелких частиц (рис. 2), что было подтверждено результатами гранулометрического анализа (рис. 3).

Во-первых, для описания уплотняемости гранул прочность на растяжение обычно отображается в зависимости от давления прессования (график уплотняемости). Указанный график трех продуктов свидетельствует о том, что при давлении прессования свыше 130 МПа не наблюдалось значительного повышения прочности таблеток (рис. 4). Причиной данного явления могут быть изменения

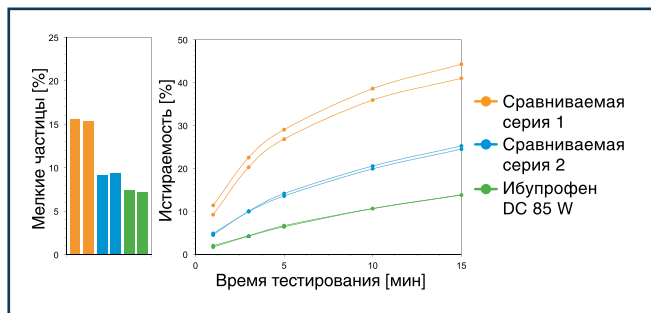


Рис. 2. Содержание мелких частиц и истираемость (n=2)

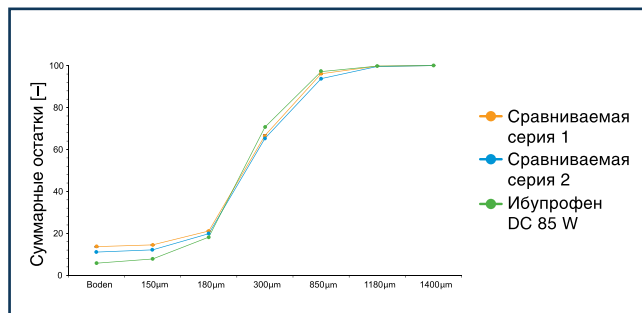


Рис. 3. Гранулометрический состав (n=1)

прессуемости или связуемости. В то же время график уплотняемости не предоставляет объяснения основополагающей причины.

Для получения недостающей информации необходимо принять во внимание также плотность таблеток. Значения плотности (г/см^3) были рассчитаны на основе данных о размерах и массе. Деление полученного значения на истинную плотность гранул (среднее значение $1,177 \text{ г/см}^3$) позволяет получить извлеченную твердую фракцию (или относительную плотность) [6]. В дальнейшем исследовании использовали значения извлеченной твердой фракции или пористости (соответствующей разнице между 1 и извлеченной твердой фракцией).

Во-вторых, была проведена оценка извлеченной твердой фракции в зависимости от давления прессования (график прессуемости). При повышении давления прессования приблизительно до 180 МПа возрастала извлеченная твердая фракция. Это указывает на то, что дополнительная энергия прессования (между 130 и 180 МПа) не привела к повышению прочности на растяжение (рис. 5).

В-третьих, отображение прочности на растяжение в зависимости от извлеченной твердой фракции (график связуемости) дает представление о явлении, ведущем к потреблению дополнительной энергии прессования. При достижении значения извлеченной твердой фракции 0,92 дальнейшее уплотнение не привело к увеличению количества связей (в матрице

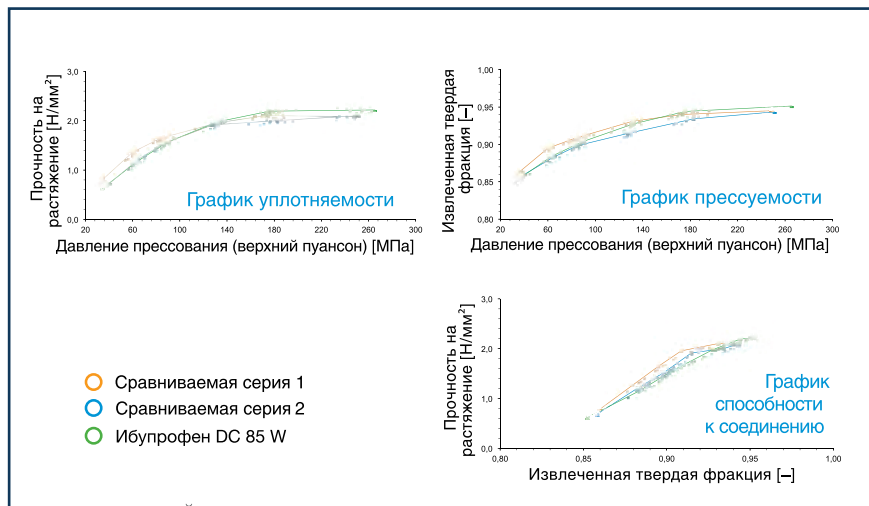


Рис. 4. (верхний ряд, слева) График уплотняемости: прочность на растяжение в зависимости от давления прессования (индивидуальные данные и среднее значение, n=20)

Рис. 5. (верхний ряд, справа) График прессуемости: плотность таблеток в зависимости от давления прессования (индивидуальные данные и среднее значение, n=20)

Рис. 6. (нижний ряд, справа) График связуемости: прочность на растяжение в зависимости от плотности таблетки (индивидуальные данные и среднее значение, n=20)

таблетки), что, в свою очередь, является обязательным условием для повышения прочности таблетки (рис. 6). Следовательно, можно предположить, что дополнительная энергия, поставляемая при давлении прессования между 130 и 180 МПа, потреблялась низкоплавким ибупрофеном ($T_p = 75 - 78 \text{ }^\circ\text{C}$), что привело к плавлению или, по крайней мере, спеканию агломератов ибупрофена с последующим изменением пористости таблетки, не сопровождающейся изменением прочности на растяжение.

Данное предположение подтверждается результатами теста на распадаемость. При значениях

прочности на растяжение свыше $2,0 \text{ Н/мм}^2$ (рис. 7) или при значениях пористости ниже 0,08 (рис. 8) отмечено значительное замедление распадаемости таблеток.

Совместная оценка графиков уплотняемости, прессуемости, связуемости и данных о распадаемости позволила более глубоко понять процесс, а также доказала значительную технологичность исследуемой рецептуры на основе ибупрофена. Несмотря на существенные отличия в физических свойствах трех серий, не было обнаружено значительных различий ни в процессах таблетирования, ни в свойствах конечных таблеток. Это также касается результатов

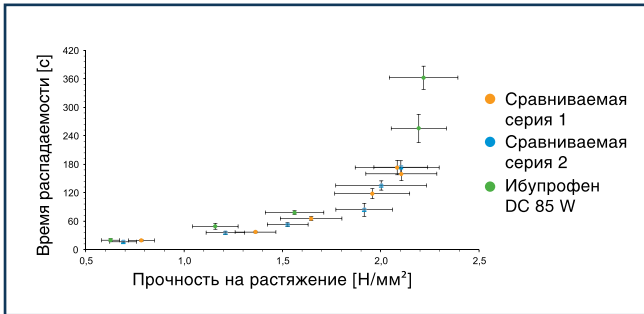


Рис. 7. Время распадаемости в зависимости от прочности на растяжение (средние значения ± станд.отклонение, $n_x=20$, $n_y=6$)

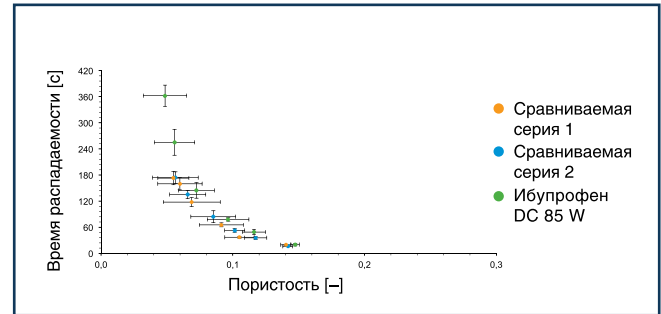


Рис. 8. Время распадаемости в зависимости от пористости (средние значения ± станд.отклонение, $n_x=20$, $n_y=6$)

теста на растворимость, в котором все три серии проявили весьма схожие профили высвобождения (рис. 9).

Заключение

Оценка графиков уплотняемости, прессуемости и связуемости совместно с данными о распадаемости позволяет достичь глубокого понимания процесса и про-

дукта. Системный подход к установлению связи между КПП и КПК доказал существование оптимального диапазона параметров процесса для прямого прессования Ибупрофена DC 85 W. Как поведение в процессе таблетирования, так и параметры качества конечных таблеток были независимыми от ГС и истираемости начальных гранул.

Оптимальный диапазон параметров процесса находился между давлениями прессования от 70 до 120 МПа, что соответствовало показателям таблеток с прочностью на растяжение от 1,6 до 2,0 Н/мм². Указанный диапазон значений является достаточным для процессов нанесения покрытия. ■

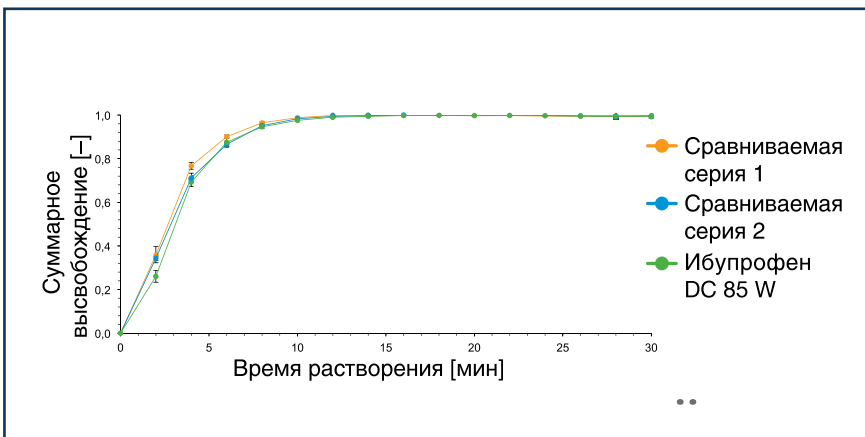


Рис. 9. Профили высвобождения таблеток, полученных при 88 МПа, в фосфатном буфере при pH 7,2 (средние значения ± станд.отклонение, $n=6$)



Контактная информация:

По вопросам сотрудничества или технологической поддержки в России и СНГ просим обращаться по телефону +7 (495) 231-72-00, E-mail: pharma-solutions-rus@basf.com

По вопросам сотрудничества в Украине просим обращаться к ООО ТК «АВРОРА»: Украина, 04112, г. Киев, ул. Дегтяревская, 62 Тел. / факс: +380 (44) 594-87-77 info@tc-aurora.com

Список литературы:

1. ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development, FDA, 2009.
2. Yu X. et al. Understanding Pharmaceutical Quality by Design; AAPS Journal, 16 (4), 771 – 783 (2014).
3. Kerkfeld S. et al. Effect of superdisintegrants on compactibility/bondability of tablet fillers; 2011 AAPS; Washington D.C., USA.
4. Herting M.G. et al. An innovative method to determine the strength of granules; 2008 AAPS; Atlanta (GA), USA.
5. DIN EN ISO 11833 (GasPyknometer).
6. Tye C.K., Sun C., Amidon G.E. Evaluation of the effects of tableting speed on the relationship between compaction pressure, tablet tensile strength and tablet solid fraction. J. Pharm. Sci., 94 (3), 465 – 472 (2005).

Больше, чем лубрикант. Натрия стеарилфумарат PRUV® от JRS Pharma

Лубриканты широко применяются в фармацевтическом производстве для предотвращения налипания прессуемой массы к технологическому оборудованию. Традиционно для этого используют магния стеарат и кальция стеарат, добавление которых в таблетмассу значительно уменьшает налипание прессуемого материала к пуансонам и матрице. Однако эти вещества имеют ряд таких недостатков, как несовместимость с некоторыми активными фармацевтическими ингредиентами (АФИ), изменение профиля растворения, переопудривание, образование жирных пленок при растворении в воде шипучих и диспергируемых лекарственных форм и металлический привкус. Более 20 лет назад технологи компании **JRS Pharma** предложили лубрикант нового поколения – натрия стеарилфумарат **PRUV®**, который помогает избежать возникновения описанных проблем.

В отличие от магния стеарата (рис. 1) натрия стеарилфумарат **PRUV®** (рис. 2) имеет более выраженные гидрофильные свойства и практически полностью растворяется в воде, что делает его незаменимым лубрикантом при производстве растворимых таблеток. Несовместимость магния стеарата со многими АФИ заключается в реакционной способности иона магния (Mg^{2+}), который в некоторых случаях может легко образовывать нерастворимые соли с АФИ.

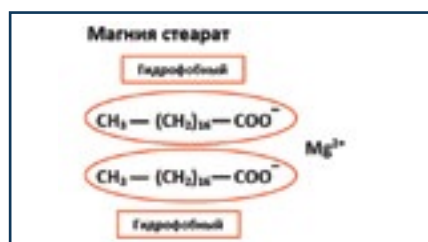


Рис. 1. Структура магния стеарата

Класс АФИ	Совместимые АФИ	Несовместимые АФИ
Органические соли	Сальбутамола сульфат Клопидогрела ацетат Натрия фозиноприл Флувоксамина малеат	Метопролола сукцинат Метопролола тартрат Натрия правастатин
АФИ с сульфогруппами	Алюмотриптана малат Азатиоприн	Омепразол Сульфасалазин
АФИ с карбоильными и/или карбоксильными группами	Трандолаприл Левифлоксацин Фелодипин Кларитромицин Салициловая кислота	Рамиприл Кеторолак Доксазозин Цилазаприл Фозиноприл
Другие АФИ	Флувоксамин Изосорбида мононитрат Рокситомицин	Нифедипин Ибупрофен Донепезила гидрохлорид Цефаклор Фенофибрат
		Метаксалон Фексосенадин Диклофенак Амлодипин Ибандроновая кислота
		Золпидем Трамадол Витамин В12 Бупренорфин

Натрия стеарилфумарат **PRUV®** обладает меньшим зарядом и не образует нерастворимые соединения, что делает его совместимым с абсолютным большинством активных субстанций различных классов (табл. 1).

Сравнительные характеристики натрия стеарилфумарата и магния стеарата

Натрия стеарилфумарат **PRUV®** демонстрирует эффективность смазывания, такую же как у широко применяемого для таблетирования магния стеарата. Кроме того, рецептуры с натрия стеарилфумаратом **PRUV®** ускоряют процесс производства и масштабирования разработки. Большим преимуще-

ством **PRUV®** является увеличение твердости получаемых таблеток при более низкой его концентрации в таблетмассе в сравнении с магния стеаратом и меньшей силе прессования (рис. 3).

К осязаемым недостаткам магния стеарата можно отнести переопудривание, при котором на частицах таблетмассы формируется пленка лубриканта, что, с одной стороны, приводит к улучшению когезии между частицами, а с другой – негативно сказывается на прочности получаемых таблеток. Благодаря своей морфологии **PRUV®** демонстрирует более эффективное смазывание и проявляет меньшую склонность к образованию пленок в сравнении с таковыми при использовании магния стеарата. При этом твердость получаемых таблеток увеличивается.

Таким образом, эффект переопудривания и увеличение времени перемешивания не влияют на механическую прочность таблеток при применении натрия стеарилфумарата в отличие от магния стеарата (рис. 4), где эти пара-

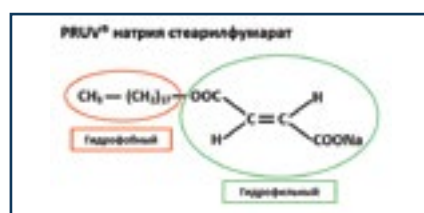


Рис. 2. Структура натрия стеарилфумарата PRUV®

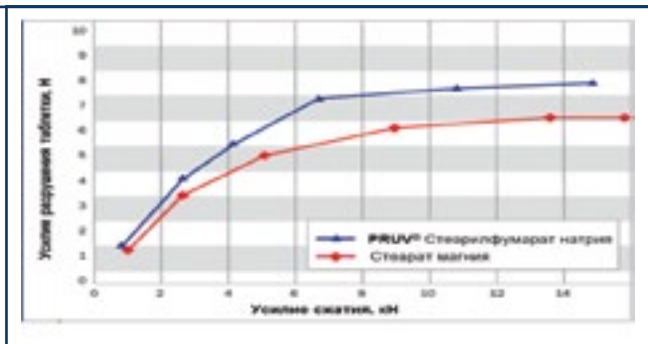


Рис. 3. Влияние выбора лубриканта на прочность таблеток плацебо

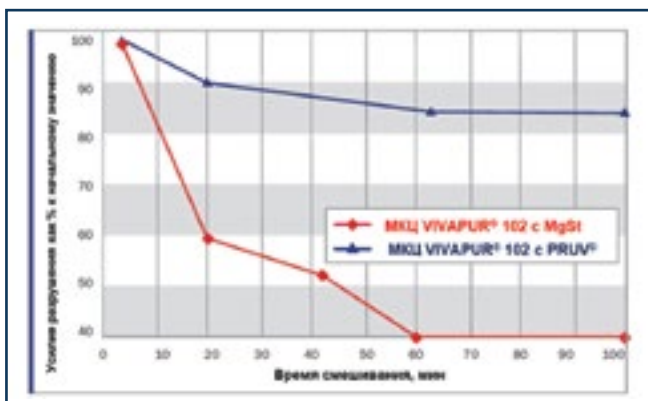


Рис. 4. Взаимосвязь между усилием разрушения, временем смешивания и выбором лубриканта

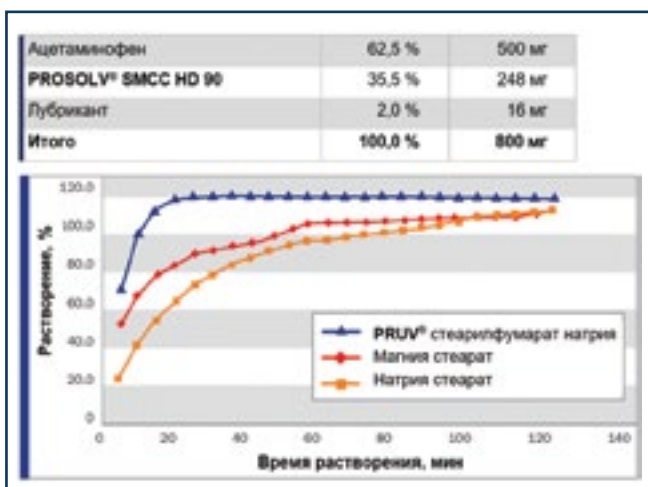


Рис. 5. Профиль растворения таблеток Ацетаминофена

метры процесса оказывают существенное влияние на свойства готового продукта.

Растворение плохо растворимых АФИ может ухудшаться из-за наличия в композиции высокогидрофобных ингредиентов, таких как магния стеарат. Благодаря частичной гидрофильности **PRUV®** обеспечивает быстрое растворение АФИ с плохой растворимостью, что было показано на модельных рецептурах таблеток парацетамола, содержащих натрия стеарилфумарат **PRUV®** и силикатированную микрокристаллическую целлюлозу **PROSOLV® SMCC HD 90** (рис. 5).

ВЫСОКОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

PROSOLV® SMCC

Силикатированная Микрокристаллическая Целлюлоза

PROSOLV® EASYtab SP

Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Натрия Крахмала Гликолят, Натрия Стеарил Фумарат

NEW

PROSOLV® EASYtab NUTRA

Комплексное вспомогательное вещество для производства БАД

PROSOLV® ODT G2

Микрокристаллическая Целлюлоза, Коллоидный Диоксид Кремния, Маннитол, Фруктоза, Кросповидон

СВЯЗУЮЩИЕ

VIVAPUR®, EMCOCEL®

Микрокристаллическая Целлюлоза

EMDEX®

Декстраты

VIVAPHARM® Povidones

Повидоны и Коповидоны

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАПОЛНИТЕЛИ

ARBOCEL®

Порошковая Целлюлоза

EMCOMPRESS®

Кальция Фосфаты

COMPACTROL®

Кальция Сульфат Дигидрат

НОСИТЕЛИ

VIVAPUR® MCC SPHERES

Сферы из Микрокристаллической Целлюлозы

VIVAPHARM® Sugar Spheres

Сахарные pellets, без ГМО

ЛУБРИКАНТЫ

PRUV®

Натрия Стеарил Фумарат

LUBRITAB®

Гидрогенизированное Растительное Масло, Гидрогенизированное Масло

NEW

LUBRI-PREZ™

Магния Стеарат

ДЕЗИНТЕГРАНТЫ

VIVASTAR®, EXPLOTAB®

Натрия Крахмала Гликолят, Карбоксиметил Крахмал Натрия

VIVASOL®

Кроскармеллоза Натрия

EMCOSOY®

Полисахариды Сои

VIVAPHARM® Crospovidone

Поливинилпирролидон, поперечно-сшитый

ПОКРЫТИЯ

VIVACOAT®

Готовые системы плёночных покрытий

VIVACOAT® protect

Готовые системы высокофункциональных плёночных покрытий

VIVAPHARM® HPMC

Гипромеллоза

NEW

VIVAPHARM® PVA

Поливиниловый Спирт

ЗАГУСТИТЕЛИ • СТАБИЛИЗАТОРЫ • ЖЕЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

VIVAPUR® MCG

Микрокристаллическая Целлюлоза и Карбоксиметилцеллюлоза Натрия

NEW

VIVAPHARM® Alginates

Альгинат Кальция

VIVAPHARM® Alginates

Альгинат Натрия

VIVAPHARM® Alginates

Альгиновая Кислота

NEW

VIVAPHARM® Pectins

Пектины

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ СЕРВИС

Члены семейства JRS PHARMA

ProJect

CELONIC

www.jrspharma.com

JRS PHARMA
The Global Excipient Maker



JRS FAMILY
A Member of the JRS Group

ООО «Реттенмайер Рус»
115280, ул. Ленинская Слобода
Д. 19, стр. 1, Москва, Россия
Телефон: +7(495) 276-06-40
info@rettenmaier.ru
www.rettenmaier.ru

ООО «Реттенмайер Украина»
Украина, 04119, г. Киев,
ул. Дорогожицкая, 3,
Инновационный парк «Юнит. Сити»
Тел.: +38 (044) 299 0 277
info.ua@jrs.eu
www.jrs.eu

Влияние размера частиц лубриканта на функциональные характеристики

В исследовании влияния размера частиц натрия стеарилфумарата были использованы три сорта: стандартный сорт **PRUV®**, сорт **PRUV® Coarse Grade GC**, представляющий собой фракцию с более крупными частицами, и микронизированный натрия стеарилфумарат (sodium stearyl fumarate – SSF) (табл. 2).

Благодаря разным размерам частиц все три типа показали существенные различия в удельной площади поверхности. Для определения связи между степенью измельчения натрия стеарилфумарата и качеством получаемой таблетки сравнивали эффективность смазывания, силу прессования и время дезинтеграции. В качестве модельной смеси для прессования использовали массу, состоящую из двухосновного кальция фосфата дигидрата **EMCOMPRESS®** (99%) и различных типов натрия стеарилфумарата (1%).

Влияние на прочность таблетки

В рецептурах с **PRUV® CG**, имеющим наибольшие размеры частиц, и **PRUV®** достигнута эквивалентная прочность таблетки.

Экспериментальная микронизированная марка, напротив, показала уменьшение твердости таблеток. Благодаря своим мелким размерам частиц и большой площади поверхности микронизированный тип с большей вероятностью образует пленку на поверхности наполнителя/связующего, что отрицательно влияет на связывание. Этот эффект аналогичен проблемам чрезмерного смешивания и чрезмерного смазывания, которые часто возникают при использовании магния стеарата.

Эффективность смазывания

Эффективность смазывания определяли путем сравнения силы выталкивания для трех рецептур. **PRUV®** и микронизированный тип

Таблица 2. Сравнение площади поверхности порошков натрия стеарилфумарата разных типов

	d50	БЭТ
Микронизированный натрия стеарилфумарат SSF	7,6	4,2 м ² /г
PRUV®	13,6	1,6 м ² /г
PRUV® CG	20,4	0,6 м ² /г

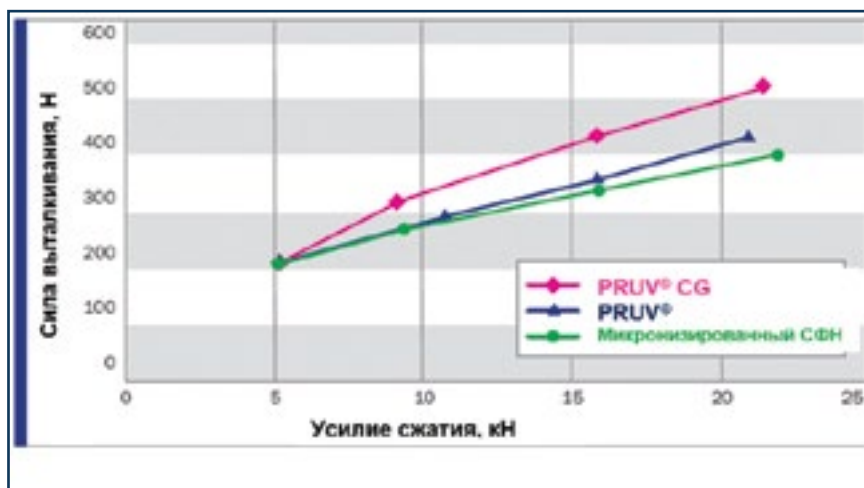


Рис. 6. Сила выталкивания таблеток с различными сортами **PRUV®**

SSF были одинаково эффективны с точки зрения уменьшения силы выталкивания. **PRUV® Coarse Grade CG** обладал сниженными смазывающими свойствами, о чем свидетельствует увеличенная сила выталкивания. Как показано в табл. 2, **PRUV® CG** имеет меньшую удельную поверхность, чем **PRUV®**. Следовательно, покрытие поверхности частиц таблетированной смеси уменьшается, что вызывает более высокое трение между таблеткой и стенкой матрицы (рис. 6).

Влияние на время дезинтеграции

PRUV® и **PRUV® Coarse Grade CG** оказывали незначительное влияние на конечное время дезинте-

грации таблетки при всех испытанных силах прессования. Экспериментальная микронизированная марка натрия стеарилфумарата показала значительно более высокое время дезинтеграции, чем две другие марки. Образование пленки тонкодисперсных частиц (упоминавшейся ранее при обсуждении твердости таблеток), вероятно, отрицательно влияет на распадаемость таблетки, поскольку она препятствует проникновению воды в таблетку.

В табл. 3 приведены результаты оценки влияния испытываемых типов натрия стеарилфумарата с разным размером частиц на характеристики таблетки.

Несмотря на то что **PRUV® Coarse Grade CG** эквивалентен

Таблица 3. Результаты испытаний различных типов **PRUV®**

	PRUV®	PRUV® CG	Микронизированный натрия стеарилфумарат SSF
Твердость таблетки	+	Эквивалентная	Сниженная
Смазывание	+	Сниженное	Эквивалентное
Время дезинтеграции	+	Эквивалентное	Медленное

Таблица 4. Физические свойства PRUV®

pH	Около 8,5 (10% водный раствор при 90 °C)
Число омыления	142,2 – 146,0
Влага	<5,0%
Растворимость	0,5 мг/100 мл при 25 °C
	10 г/100 мл при 80 °C
	20 г/100 мл при 90 °C
Температура плавления	224 – 245 °C

10 причин, чтобы выбрать PRUV® Натрия стеарилфумарат Эффективный лубрикант для таблетирования

1. Превосходная смешиваемость.
2. Превосходная твердость таблеток.
3. Улучшенная стабильность таблеток.
4. Ускоренная дезинтеграция.
5. RI-CEP 2006-313-Rev 01 (предоставляется по запросу).
6. Соответствие требованиям Ph. Eur., NF, JPE, GRAS.
7. Досье QbD (по запросу).
8. Воспроизводимость от партии к партии.
9. Гарантированная безопасность поставок благодаря наличию нескольких производственных площадок.
10. Глобальная сервисная сеть с локальной технической поддержкой.

PRUV® с точки зрения твердости таблеток и времени распадаемости, он не демонстрирует такой же эффективности смазывания.

Экспериментальная микронизированная марка, с другой стороны, сопоставима с **PRUV®** в отношении эффективности смазывания, но показывает значительное снижение твердости таблеток и увеличение времени распадаемости.

Таким образом, установлено, что важнейшим параметром для

достижения успешного результата является контролируемый и постоянный размер частиц лубриканта. Соблюдение регламентируемых параметров, в том числе степени измельчения, от партии к партии – основа неизменно высокого качества продуктов **JRS Pharma**. Коммерчески доступный натрия стеарилфумарат **PRUV®** имеет идеальные размер частиц и удельную поверхность, что обеспечивает разумный баланс между всеми функциональными аспектами.

Преимущества применения натрия стеарилфумарата PRUV®

В отличие от часто используемого в качестве лубриканта магния стеарата натрия стеарилфумарат **PRUV®**, согласно результатам независимых исследований, имеет следующие неоспоримые преимущества:

1. Не оказывает негативного влияния на растворение таблетки.
2. Устойчив к переопудриванию.
3. Улучшает внешний вид растворов шипучих таблеток (не образует жирную пленку на поверхности раствора).
4. Не влияет на время дезинтеграции, что важно для рассасываемых таблеток.
5. Совместим с большинством АФИ.

Альтернативные решения в портфолио компании JRS Pharma

Несмотря на высокую эффективность процессов разработки и производства, достигаемых при

использовании натрия стеарилфумарата **PRUV®** в рецептурах, традиционные лубриканты, такие как магния стеарат, по-прежнему находят достаточно широкое применение. Поэтому компания **JRS Pharma** предлагает магния стеарат, выпускаемый под торговой маркой **LUBRI-PREZ®**.

JRS Pharma – надежное звено в цепочке поставок вспомогательных веществ для вашего производства

В офисах компаний «Реттенмайер Рус» и «Реттенмайер Украина» вы можете получить более подробную информацию о лубрикантах **PRUV®** и **LUBRI-PREZ®**, а также о других продуктах компании JRS Pharma, включая рекомендации по применению и тестовые образцы.

Несмотря на сложившуюся эпидемиологическую ситуацию в мире, **JRS Pharma** и ее региональные представительства продолжают работу в штатном режиме, обеспечивая бесперебойные поставки продуктов собственного производства по всему миру. **□**



Контактная информация:

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

ООО «Реттенмайер Украина»
Украина, 04119, г. Киев,
ул. Дорогожицкая, 3,
Инновационный парк
«Юнит. Сити»
Тел.: +38 (044) 299 0 277
E-mail: info.ua@jrs.eu
www.jrs.eu
www.jrspharma.com



Линейка продуктов SuperTab® AN компании DFE Pharma – безводная лактоза для процесса прямого прессования

Светозар Пчелинцев, технический менеджер фармацевтического отдела компании «ИМСД Рус»

Аннотация

Несмотря на огромное количество данных о случаях непереносимости и аллергенности лактозы, она по-прежнему остается одним из самых широко используемых вспомогательных веществ в фармацевтической промышленности. Тем не менее данные научных исследований свидетельствуют о том, что почти любой пациент может принимать до 12 г лактозы без возникновения какого-либо дискомфорта [1].

Данная статья посвящена описанию линейки продуктов SuperTab® AN производства компании DFE Pharma на основе инновационной безводной β-лактозы, разработанной специально для упрощения процесса прямого прессования.

Вступление

По химическому строению лактоза является дисахаридом, который состоит из остатков глюкозы и галактозы (рис. 1).

На сегодня известно пять видов изомеров лактозы:

1. α-лактозы моногидрат
2. α-лактоза безводная
3. β-лактоза безводная
4. аморфная лактоза
5. α-лактоза безводная (нестабильная).

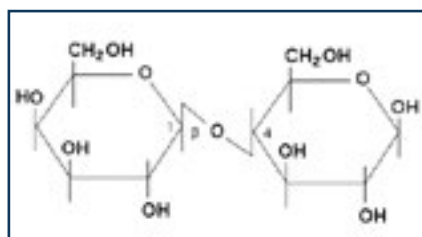


Рис. 1. Структурная формула лактозы

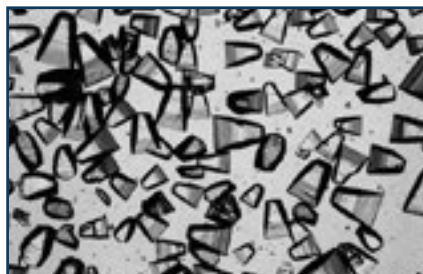


Рис. 2. SEM изображение α-лактозы

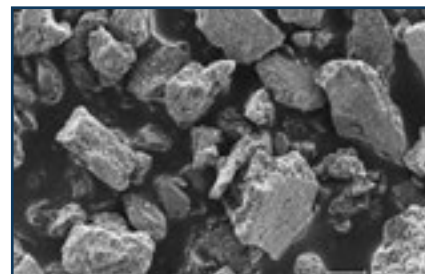


Рис. 3. SEM изображение β-лактозы

В водном растворе при комнатной температуре α-лактоза и β-лактоза в равновесии представлены в соотношении 40:60. После кристаллизации при температуре ниже 93,5 °С α-аномер кристаллизуется в виде моногидрата α-лактозы. После кристаллизации (испарения) при температуре выше 93,5 °С преобладает безводная β-лактоза.

Кристаллическая β-лактоза имеет тонкую структуру и представлена микрочастицами. Ее частицы более хрупкие в сравнении с частицами α-лактозы моногидрата и не содержат кристаллической воды (рис. 2, 3).

Очень часто безводную лактозу называют β-лактозой, однако данное утверждение не совсем правильное. С точки зрения изомерной чистоты, безводная лактоза может быть любой смесью β-лактозы и безводной

α-лактозы (80%). Продукты, производимые компанией DFE Pharma, имеют соотношение 80:20.

В портфеле компании DFE Pharma широко представлены продукты для процесса прямого прессования. Эти продукты на основе α-лактозы моногидрата представляют собой высушенную путем распыления лактозу (SuperTab® 11SD, SuperTab® 14SD, Lactopress® SD) и гранулированную лактозу (SuperTab® 30GR и Lactopress® Granulated). Продукты на основе β-лактозы представлены такими типами, как SuperTab® 21AN, SuperTab® 22AN, SuperTab® 24AN, Lactopress® Anhydrous (рис. 4). Ниже более подробно описаны аспекты процесса производства линейки продуктов SuperTab®, сферы их применения, а также преимуще-



Рис. 4. Типы лактозы для процесса прямого прессования

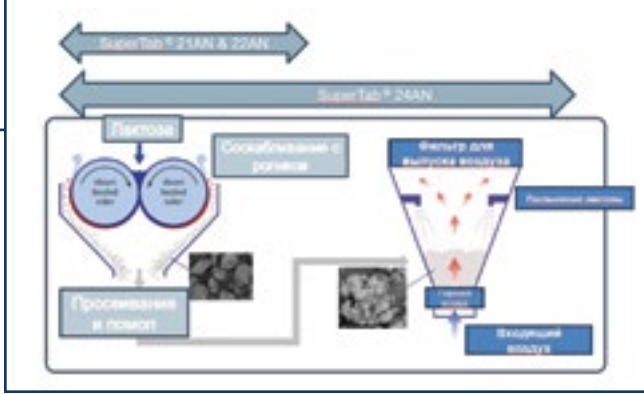


Рис. 5. Процесс производства различных типов SuperTab® AN



Рис. 6. Применение продуктов линейки SuperTab® AN

щества использования в процессе прямого прессования.

Все продукты линейки SuperTab® AN производятся по технологии роликовой (барабанной) сушки, SuperTab® 24AN дополнительно подвергают грануляции в кипящем слое (рис. 5).

Барабанная сушка – непрерывный процесс, при котором из жидкого сырья образуются сухие порошки. Подаваемая жидкость распыляется на два вращающихся барабана, которые нагреваются внутренним паром для повышения температуры поверхности. Когда материал распыляется на барабаны, он прилипает и высыхает на их поверхности. Чтобы получить желаемые характеристики, скорость вращения барабана, давление пара и зазор между барабанами можно варьировать. Высушенный материал снимается с барабана с помощью ножевой системы.

С помощью данной технологии специалисты компании DFE Pharma разработали линейку безводных продуктов SuperTab®, технологические параметры которых идеально подходят для использования в целях облегчения процесса прямого прессования. Технологические параметры продуктов представлены в таблице.

Исходя из спецификаций и различий в производственном процессе, применение SuperTab® 21AN, 22AN и 24AN отличается (рис. 6). SuperTab® 21AN является стандартным вариантом безводных продуктов и содержит наименьшее количество влаги (0,1% по К. Фишеру) среди всей линейки продуктов SuperTab®, а значит лучше всего подходит для чувствительных к влаге веществ. SuperTab® 22AN обладает улучшенной сыпучестью благодаря уменьшению количества мелких частиц и рекомендован для плохосыпучих составов. SuperTab® 24AN представляет собой гранулированную безводную лактозу и имеет превосходные свойства для процесса прямого прессования благодаря своей уникальной морфологии. Это обеспечивает превосходное уплотнение и улучшенную сыпучесть. Кроме того, полости в гранулярной морфологии SuperTab® 24AN способствуют достижению хорошей однородности дозирования.

Отличная сыпучесть, хорошая насыпная плотность, превосходная прессуемость как следствие уникальной морфологии, полученной благодаря дополнительному шагу агломерации при производстве, а также низкая чувствительность к воздействию лубрикантов позволя-

ют считать продукты линейки SuperTab® AN идеальным выбором для процесса прямого прессования даже при низком содержании действующего вещества. Минимальное содержание остаточной влаги и низкая гигроскопичность позволяют быстро достичь желаемого результата при работе с действующими веществами, чувствительными к влаге. ■

Таблица 1. Технологические параметры продуктов линейки SuperTab® AN

Показатель	SuperTab® 21AN	SuperTab® 22AN	SuperTab® 24AN
Размер частиц d10	13	70	42
d50	158	207	130
d90	336	370	281
Сыпучесть (Flodex), мм	20 (Хорошая)	10 (Отличная)	6 (Отличная)
Насыпная плотность, г/см ³	0,71	0,67	0,49
Плотность после утряски	0,88	0,79	0,60
Индекс Карра	19	15	18
Индекс Хауснера	1,24	1,18	1,22
Срок годности	2 года		



Контактная информация:

Украина, 01601, Киев
ул. Шелковичная, 42 – 44
БЦ «Горизонт Тауэр»
Тел. / факс:
+380 (044) 490-12-15

**Руководитель
фармацевтического отдела:
Алла Зирко**
**Менеджер по продажам:
Олександр Лакоза**
Olexander.Lakoza@imcd.ua

Ссылки на использованную литературу:

- Suchy F.J., Brannon P.M., Carpenter T.O. et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Annals of Internal Medicine*. 2010;152 (12):792–796.

5 минут с... к.фарм.н. Валентином Могилюком

С Валентином Могилюком (ВМ), к. фарм. н., научным сотрудником группы фармацевтического инжиниринга, Школа Фармации, Королевский Университет Белфаста (Северная Ирландия, Великобритания), наши постоянные читатели хорошо знакомы по его статьям, опубликованным в журнале. Некоторые знают его лично по совместной работе в фармацевтических компаниях Украины с 2002 по 2016 г. (подробнее – в его профиле на LinkedIn <https://www.linkedin.com/in/vmohylyuk>). Валентин регулярно откликается на предложения принять участие в проводимых нами конференциях.

– Галина Зерова (ГЗ). Валентин, в 2011 – 2013 гг. Вы уехали работать в Берлин, с 2016 были замечены в Лондоне, а теперь – в Белфасте. Чем обусловлены Ваши географические перемещения?

ВМ: Если коротко ответить на Ваш вопрос, то обусловлено работой и изменением если не рода, то специфики деятельности. В фармкомпаниях Украины я занимался преимущественно разработкой рецептур пероральных лекарственных средств, масштабированием и внедрением технологий в производство. Со временем, по мере изменения должностей, фокус моей работы сместился в сторону теоретической оценки возможностей разработки, производства, изучения патентной ситуации, вариантов доказательства эффективности и безопасности, экономического обоснования, поиска маркетинговых преимуществ, наполнения перспективного портфеля и пр. В 2011 г. у меня появилась возможность поработать в направлении Drug Delivery как в концептуальных проектах, так и в проектах по реформулированию. Так я попал в авторитетную исследовательскую группу в Свободном

Университете Берлина. Остальные мои перемещения также связаны с работой в университетских исследовательских группах.

– ГЗ: Вы решились поменять динамичную работу в бизнес-ориентированных компаниях на размеренную университетскую жизнь?

ВМ: Должен здесь возразить – это наше восприятие, сформированное под впечатлением от отечественных недофинансированных научных учреждений, где ученые занимаются на первый взгляд только для них понятной и нужной им наукой. Поэтому в нашем воображении ритм университетской жизни представляется, мягко говоря, нудным.

Не буду говорить обо всех западных университетах и группах, но там, где мне доводилось работать, темп очень высокий и даст фору нашей фарме, а исследовательские группы тесно связаны с или ориентированы на фармотрасль. Работа в Берлине была очень динамичной. Менее чем за 2 года мы реализовали более 10 проектов для компаний европейского и мирового уровня. Параллельно с этим проводились различные встречи, обсуждения и происходила кардинальная смена направлений проектов.

В Университете Хартфордшира в Англии за два с половиной года благодаря идее и разработке технологической платформы при поддержке мощного инвестиционного фонда с регулярными отчетами на Банк Стрит, апробациями в европейских технологических лабораториях европейского и американского фармоборудования, а также защитой интеллектуальной собственности патентом появилась spin-off компания, которой еще только предстоит завоевать свое место в фарминдустрии.

В Королевском Университете Белфаста, где я работаю менее года, деятельность не менее динамична, хотя COVID-19 и вынудил несколько



сбавить обороты. В Великобритании работа фармацевтических исследовательских групп сильно ориентирована на коммерциализацию, прикладное применение и участие в индустриальных проектах.

– ГЗ: Основываясь на Вашем опыте, расскажите, чем в принципе отличается работа в Украине и за рубежом?

ВМ: Главное отличие заключается в специфике задач, которые приходится решать. Если в фармкомпаниях задачи, как правило, ставятся сугубо в плоскости разработки какого-то конкретного продукта и в подавляющем большинстве случаев нужна генерическая копия, желательна «один в один», или линейка продуктов, то деятельность исследовательской группы зачастую намного шире. Как правило, фарма привлекает университетские группы не только для чистого аутсорсинга, но и зачастую для того, чтобы посмотреть на проблему глазами других исследователей, у которых иные философия и бэкграунд и которые используют или предпочитают другие исследовательские техники. Так они черпают креативность и конкурентные преимущества.

– ГЗ: Не секрет, что триггером этой беседы стал Ваш пост в Facebook, в котором Вы предложили свою профессиональную поддержку. Хотелось бы узнать, чем Вы при этом руководствовались и какую цель преследовали? И почему в Facebook?

ВМ: В связи с вынужденным карантином мы работали дистанционно, поэтому пришлось приостановить все экспериментальные исследова-

ния. Вследствие этого обнаружилось окно (или, скорее, форточка) времени, и захотелось провести его с интересом и пользой. Я стараюсь регулярно мониторить состояние украинского фармрынка, поэтому с удовольствием принимаю Ваши предложения посетить и выступить на таких профильных мероприятиях, как «Дни фармацевтической промышленности» и Международная конференция «Индустрия 4.0». Активно пользуюсь LinkedIn, но как свидетельствует история откликов, представители украинской фарм-отрасли активнее коммуницируют именно через Facebook. В какой-то мере публикация спровоцирована любопытством: мне интересно знать, с какими проблемами сталкиваются наши специалисты/фарм-компании сегодня, чем эти проблемы отличаются от проблем 5- или 10-летней давности. И за удовлетворение этого любопытства я готов был расплатиться своим временем.

– ГЗ: Из публикации следует: «... в конфиденциальном режиме на бесплатной основе я готов поделиться своими знаниями и сообщениями...» в вопросах «... касающихся разработки сложных/неординарных пероральных продуктов/лекарственных форм...», которые к тому же лежат в плоскости Ваших профессиональных интересов. Не слишком ли узко? И почему такие фильтры?

ВМ: Здесь все просто. Решил, что ничего лежащего за пределами моих компетенций и интересов предлагать не стоит, но при этом тратить время на рутинные проекты желания тоже не было. Украинская фарма, как, впрочем, и всего постсоветского пространства, значительно уступает Западу в ассортименте технологических подходов. Это можно видеть как на примере выпускаемой фармпродукции, так и при сравнении тем научных статей. Другими словами, наш рынок отстает, а хочется уделять внимание и поддерживать прогрессивные тренды или как минимум те, которые сокращают этот отрыв.



– ГЗ: Не могли бы Вы для убедительности привести примеры в разнице технологических подходов, иллюстрирующих такой разрыв?

ВМ: Тема эта очень широкая, в одном интервью раскрыть ее невозможно. Но тем не менее могу привести некоторые примеры.

Одной из наиболее ярких иллюстраций существующего разрыва являются лекарственные формы с пролонгированным/модифицированным высвобождением¹. Западный рынок ими изобилует, и их доля продолжает расти быстрее рынка в целом. В данной сфере есть и инновации, но в принципе такого рода разработками в развитых странах уже мало кого удивит, а у нас (по объективным и субъективным причинам) они все еще остаются для многих «terra incognita».

Несмотря на то что многие украинские предприятия уже давно оснащены таким высокотехнологичным оборудованием, как, например, коатеры псевдооживленного слоя, на сегодня налажено производство всего нескольких продуктов с пеллетами пролонгированного или отсроченного высвобождения.

Для производства таблеток матричного типа с пролонгированным

высвобождением не требуется больших инвестиций в оборудование, так как их выпуск может быть налажен на существующих таблеточных прессах. Однако при отсутствии соответствующего опыта в разработке рецептур компании не хотят рисковать инвестициями для доказательства подобия фармакокинетических профилей.

И хотя решения в фармкомпаниях принимаются в контексте проекта/продукта или линейки продуктов, зачастую, в случае препаратов «с повышенной сложностью», они предпочитают приобретать готовые лекарственные формы и работать с ин-балком. Частным примером такого дерева принятия решений могут служить украинские препараты с пеллетами омега-3.

Уверен, что с коммерческой точки зрения данные решения более чем обоснованы, но в долгосрочной перспективе это только увеличивает технологический разрыв, в то время как производители оригинальных препаратов, которые нам предстоит воспроизводить в виде генериков, только расширяют спектр своих возможностей и повышают высоту технологических барьеров.

Если не сейчас, то совсем скоро многие украинские производители с типовым почти для всех набором фармоборудования и, как правило, не имея возможности работать с органическими растворителями, столкнутся с проблемами воспроизведения оригинальных препаратов с труднорастворимыми субстанциями, производством твердых аморфных дисперсий, а также с методами их тестирования.

– ГЗ: Как много людей/компаний воспользовалось такой формой консультации?

ВМ: Чтобы посчитать – пальцев одной руки будет достаточно. Подробностей рассказать не могу – требование конфиденциальности.

– ГЗ: Валентин, спасибо за беседу. Рады будем с Вами снова встретиться на предстоящих конференциях. □

¹ Примечание редактора: ранее мы публиковали материал на эту тему – «Рынок систем доставки АФИ», №5 (40) октябрь 2013;



«Обзор твердых пероральных систем доставки АФИ», №1 (60), февраль 2017.



Использование порошковой реологии для оценки влияния размера Cellets® на движение частиц в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster

Абстракт

Главная цель данной работы – изучить эффект размера сфер микрокристаллической целлюлозы (Cellets®) на свойства порошков для оценки возможного влияния размера Cellets® на поведение порошков в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта при использовании коатера псевдооживленного слоя типа Wurster.

Распределение размера частиц Cellets® определяли с помощью оптической цифровой микроскопии. Стандартные фармакопейные методы, такие как насыпная/утрушенная плотность и скорость просыпания порошка через гравитационную воронку, а также изучение динамического угла откоса и индекса динамической когезивности с помощью вращающегося барабана (GranuDrum®), установившейся насыпной плотности, основной энергии сыпучести, удельной энергии, энергии для погружения лопасти реометра в аэрированный образец, проницаемости и спрессовываемости с использованием порошкового реометра (FT4 Powder Rheometer®) применяли для определения свойств порошков Cellets® марок 90, 100, 200 и 350 (размер частиц D_{50} в диапазоне от 94 до 424 мкм) или смеси этих порошков с 0,5% (м/м) лубриканта магния стеарата.

Методы порошковой реологии были предложены для определения поведения Cellets® в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта.

С помощью различных методов порошковой реологии было установлено, что уровень сложности обработки в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster повышался по мере уменьшения размера Cellets® от 424 до 94 мкм.

Ключевые слова: порошковая реология; Cellets®; пеллеты; Avicel® PH-102; сыпучесть; нисходящий слой; нанесение оболочек; коатер псевдооживленного слоя; Wurster.

1. Введение

Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) является одним из наиболее широко используемых вспомогательных веществ в рецептурах твердых лекарственных форм. Сферические частицы МКЦ, такие как Cellets®, приобретают все большую популярность в качестве ядер для нанесения оболочек в псевдооживленном слое [1, 2]. Размер покрытых пеллет может влиять на скорость осаждения суспендированных пеллет [3], однородность [4] и ощущения в ротовой полости [5]. В зависимости от специфики конечного продукта Cellets® с различным размером частиц можно использовать в качестве ядер в многослойных пеллетах [1].

Нанесение оболочек в коатерах псевдооживленного слоя типа Wurster (с Wurster-цилиндром) – одна из наиболее часто используемых операций для нанесения оболочек на пеллеты, представляющая собой циклический процесс. Однако в коатерах псевдооживленного слоя типа Wurster псевдооживленный слой, в традиционном понимании этого термина, не используют [6]. Процессинговые колонны с Wurster-цилиндром (двухкамерный дизайн) предназначены для уменьшения вариабельности массы наносимых оболочек на ядра в сравнении с однокамерным дизайном коатеров псевдооживленного слоя [7].

В коатерах псевдооживленного слоя с Wurster-цилиндром выделяют такие зоны: зона нанесения оболочки, расширительная камера, зона нисходящего слоя и зона

горизонтального транспорта (рис. 1). Быстрым потоком входящего воздуха ядра увлекаются в зону нанесения оболочки, где дополнительно подвергаются воздействию сонаправленного потока воздуха и капель распылительной форсунки. После прохождения Wurster-цилиндра ядра оседают в расширительной камере на поверхность частиц нисходящего слоя по мере постепенного движения слоя вниз. Между нижней частью нисходящего слоя и зоной нанесения оболочки находится зона горизонтального транспорта. Регулируемая позиция Wurster-цилиндра (расстояние между воздухораспределительным диском и нижним краем Wurster-цилиндра) позволяет регулировать скорость прохождения порошка через единицу площади. Движение частиц в зоне горизонтального транспорта можно рассматривать как пневматическое перемещение. Только в определенных местах зоны горизонтального транспорта, в непосредственной близости к зоне нанесения оболочки, наблюдается псевдооживленное состояние порошкового материала, которое уменьшает трение между частицами и способствует перемещению в зону нанесения оболочки [6, 8].

Такие факторы, как размер частиц, плотность, поверхностная площадь, шероховатость и взаимодействия между частицами, являются наиболее важными свойствами порошковых материалов, которые оказывают влияние на протекание процессов в разных зонах коатера. В идеале, установочные режимы должны обеспечивать достаточное течение порошка в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта, чтобы в зоне нанесения обо-

лочки все распыленные форсункой капли попали на поверхность ядер. Помимо этого расход входящего воздуха и воздуха, подающегося на форсунку, должны обеспечивать целесообразную скорость прохождения ядер через Wurster-цилиндр [9].

Недавно был разработан новый технологический подход, который позволяет преодолеть ограничения, связанные с малым размером ядер при нанесении на микро-частицы оболочек посредством распыления водных дисперсий полимеров в коатерах псевдооживленного слоя типа Wurster. Периодическое внесение небольшого количества порошкового глйданта в зону нисходящего слоя в процессе нанесения оболочек нивелировало проблему и существенно повышало выход качественного продукта благодаря улучшенной сыпучести [10].

Цель данной работы – изучить влияние размера Cellets® на свойства порошков и определить возможное влияние свойств порошков на сложность их обработки в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster. Особое внимание было уделено аспектам, влияющим на поведение порошков в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта. В качестве дополнительной задачи оценивали влияние 0,5% (м/м) магния стеарата (MgSt) на свойства порошков и сравнивали Cellets® с Avicel® PH-102.

2. Материалы и методы

2.1. Материалы

Сферические частицы МКЦ (Cellets® марок 90, 100, 200 и 350 производства IPC, Process-Center GmbH & Co KG, Германия) были любезно предоставлены компанией HARKE Pharma GmbH (Германия). МКЦ (марки Avicel® PH-102 производства FMC BioPolymer, США) любезно предоставила компания IMCD UK Ltd. (Великобритания), а MgSt – компания-производитель Sudeep Pharma Pvt. Ltd. (Индия).

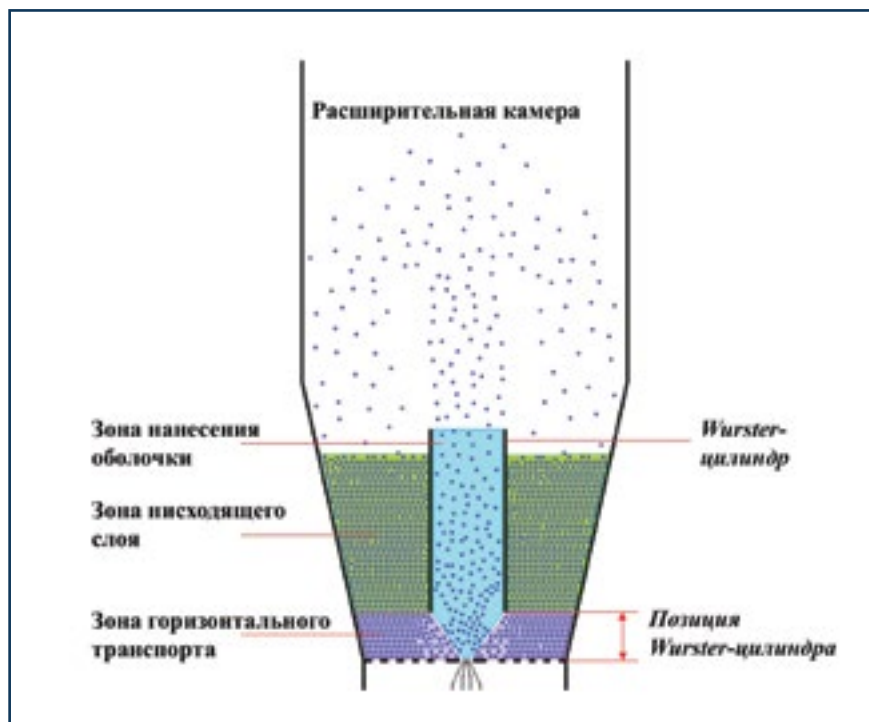


Рис. 1. Схематическое изображение рабочей камеры коатера псевдооживленного слоя типа Wurster

2.2. Методы

• Содержание влаги

Содержание влаги определяли как потерю массы при высушивании 1 г образца после достижения постоянной массы при температуре 105 °С (анализатор влажности марки MB45, Ohaus Corp., Швейцария).

• Распределение частиц по размерам

Для анализа Avicel® PH-102 и MgSt использовали лазерную дифракцию (дозирование порошкового материала осуществляли с помощью модуля ASPIROS, диспергирование – модуля RODOS при 2 бар, детектирование – модуля HELOS / KF LD производства Sympatec GmbH, Германия). Применяли линзу R5 с диапазоном детектирования от 4,5 до 875 мкм.

Для анализа Cellets® средний диаметр каждой частицы рассчитывали с использованием наибольшего и наименьшего 2D-размера данной частицы. Для этого более 1000 частиц каждой марки измеряли с помощью оптического цифрового микроскопа серии VHX-600

(Keyence Corp., Япония). Диаметры D_{10} , D_{50} и D_{90} извлекали из накопительной кривой объемной фракции, сгенерированной на основании результатов измерений. Размах использовали как индикатор разброса частиц по размерам и рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Размах} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}} \quad \text{Уравнение 1}$$

• Определение плотности частиц

Плотность частиц определяли посредством измерения диаметра частиц ($n=30$), используя световой микроскоп, с последующим вычислением объема, а также выполняли прямое определение времени седиментации в воде при комнатной температуре и вычисляли плотность частиц в соответствии с модифицированным уравнением закона Стокса:

$$\rho = \frac{V_t \times 18\eta}{D^2 \times g} + \rho_0 \quad \text{Уравнение 2}$$

где: ρ и ρ_0 – плотность сферической частицы и воды; η – вязкость воды; V_t – скорость осаждения; D – диаметр сферической частицы; g – гравитационное ускорение.

• **Теоретический расчет массы и видимой удельной поверхностной площади (SSA_{APP}) сферических частиц**

Расчет осуществляли с допущением, что частицы имеют идеальную сферическую форму, неполюю и непористую структуру. Для каждой частицы объем (V) и массу (m) рассчитывали с использованием следующих уравнений:

$$V = \frac{4}{3} \pi \left(\frac{D_{50}}{2}\right)^3 \quad \text{Уравнение 3}$$

$$m = \rho V \quad \text{Уравнение 4}$$

На основании истинной плотности (ρ) Cellets® марки 350 (1,44 г/см³ со стандартным отклонением $\pm 0,03$ г/см³), определенной в соответствии с уравнением 2.

Поверхностную площадь (A) одной сферической частицы вычисляли следующим образом:

$$A = 4\pi \left(\frac{D_{50}}{2}\right)^2 \quad \text{Уравнение 5}$$

SSA_{APP} рассчитывали с учетом числа сферических частиц в 1 г (N) по уравнению:

$$SSA_{APP} = A N \quad \text{Уравнение 6}$$

• **Определение удельной поверхностной площади по методу Брунауэра – Эммета – Теллера (SSA_{BET})**

SSA_{BET} определяли с использованием инверсионного метода газовой хроматографии (iGC-SEA, Surface Measurement Systems Ltd, Великобритания). Приблизительно 1,8 – 2 г каждого образца помещали в колонки из силанизированного стекла (внутренний диаметр – 4 мм). Перед измерением колонки уравновешивали продувкой гелием при 10 см³/мин на протяжении 2 ч при температуре 30 °С и относительной влажности 0%. Инъекции метана осуществляли в начале и в конце эксперимента для определения «мертвого» объема. SSA_{BET} рассчитывали по методу Брунауэра – Эммета – Теллера (BET) на основании данных адсорбционной изотермы *n*-октана (пиковые значения) [11, 12]. Каждый образец анализировали трижды. Корреляционный

коэффициент ($R^2 > 0,999$) подтвердил линейность в BET-диапазоне.

• **Смешивание с MgSt**

Перед смешиванием MgSt просеивали через сито с размером ячеек 0,5 мм. Затем MgSt добавляли к Cellets® или Avicel® PH-102 и смешивали в миксере Turbula (марки T2F; Willy A. Bachofen AG, Швейцария) в течение 5 мин.

• **Определение скорости просыпания материала с помощью гравитационной воронки**

Воронку из нержавеющей стали фиксировали в строго вертикальном положении (Flowability Tester марки BEP2; Copley Scientific Ltd., Великобритания). Предварительно взвешенный (50 г) образец материала аккуратно помещали в воронку с отверстием диаметром 5 мм, закрытым при наполнении. Время просыпания 50 г материала из воронки засекали и регистрировали с помощью секундомера ($n=6$). Результат представляли в виде расхода материала за единицу времени (г/с) [13].

• **Определение насыпной и утрусенной плотности**

Использовали соответствующий прибор для изучения насыпной и утрусенной плотности (модель JV1000; Copley Scientific Ltd, Великобритания) непосредственно порошкового материала или предварительно смешанного с глидантом. Объем регистрировали визуально каждые три струшивания до 33-го, затем после 66-, 100-, 1000- и 2000-го. Насыпную и утрусенную плотность образцов изучали с использованием одного и того же 50-миллилитрового градуированного мерного цилиндра с внутренним диаметром 22 мм. Все измерения проводили трижды. Насыпную и утрусенную плотность (ρ_{bulk} и ρ_{tapped} соответственно), а также соотношение Хауснера (HR) рассчитывали в соответствии со следующими уравнениями:

$$\rho_{насыпная} = \frac{\text{масса образца}}{\text{начальный объем}} \quad \text{Уравнение 7}$$

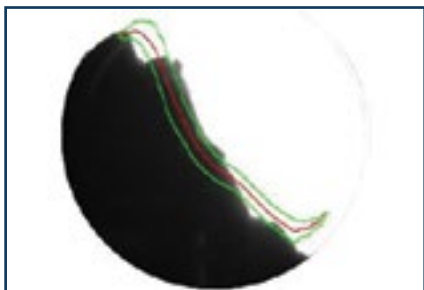
$$\rho_{утрусенная} = \frac{\text{масса образца}}{\text{Объем после 3000 струшиваний}} \quad \text{Уравнение 8}$$

$$HR = \frac{\rho_{утрусенная}}{\rho_{насыпная}} \quad \text{Уравнение 9}$$

• **Определение индекса динамической когезивности и динамического угла откоса**

Индекс динамической когезивности и динамический угол откоса определяли с использованием прибора «вращающийся барабан» (GranuDrum®; GranuTools SPRL, Бельгия). Приблизительно 50 – 60 мл порошкового материала помещали в цилиндр из нержавеющей стали (внутренний диаметр – 84 мм, высота – 20 мм, внутренний объем – ≈ 111 мл) с круглыми стеклянными стенками, на внутренних поверхностях которых нанесено противоприлипающее покрытие. Цилиндр, наполненный материалом, устанавливали горизонтально (ось цилиндра параллельна горизонту), вращали вокруг его оси с угловой скоростью (2 – 50 об/мин), образцы начинали тестировать после плавного приведения цилиндра в движение. Вращающийся барабан подсвечивали и для каждой исследуемой скорости вращения 50 изображений через 0,5 с фиксировали CCD-камерой. Полученные изображения использовали как исходные данные для автоматического определения позиции раздела фаз воздух/порошок благодаря разнице в интенсивности света, прошедшего через стеклянные стенки барабана. Затем усредненное положение границы раздела воздух/порошок, а также колебания относительно этого положения в виде стандартного отклонения автоматически рассчитывали на основании 50 изображений для каждой исследуемой скорости вращения. Все измерения проводили трижды. Динамический угол откоса принимали равным углу усредненного положения границы раздела воздух/порошок относительно горизонта. Индекс динамической когезивности (выраженный в %) является функцией установившегося течения порошка и может быть использован для сравнительного количественного определения когезии между частицами. Колебания границы раздела фаз и, следовательно,

индекс динамической когезивности повышаются по мере возрастания когезии между частицами [14]. (см. рис. Определение индекса динамической когезивности и динамического угла откоса).



- Измерения установившейся насыпной плотности (Conditioned Bulk Density), основной энергии сыпучести (Basic Flowability Energy) и удельной энергии (Specific Energy)

проводили посредством порошкового реометра (FT4 Powder Rheometer®; Freeman Technology Ltd, Великобритания). Ко всем образцам для динамических тестов применяли процедуру автоматической подготовки (conditioning methodology; см. рис. Осуществление подготовки образца)



непосредственно в цилиндре, где их тестировали, аккуратно вороша изогнутой лопастью реометра. После подготовки регистрировали установившуюся насыпную плотность (г/мл) порошкового материала в 25-миллилитровом цилиндре из боросиликатного стекла с внутренним диаметром 25 мм. Для определения основной энер-

гии сыпучести (мДж) подготовленный порошковый материал уплотняли загребаящим движением изогнутой лопасти (наружный диаметр вращения – 23,5 мм) против часовой стрелки по направлению ко дну цилиндра при постоянной скорости движения вниз и постоянной скорости вращения лопасти (см. рис. Определение основной энергии сыпучести).



Движение лопасти вниз было ограничено дном сосуда. Основную энергию сыпучести, являющуюся ключевым параметром, рассчитывали как необходимую энергию для прохождения вращающейся лопасти через образец сверху вниз. Данный показатель предоставляет информацию о сопротивлении порошка при движении лопасти.

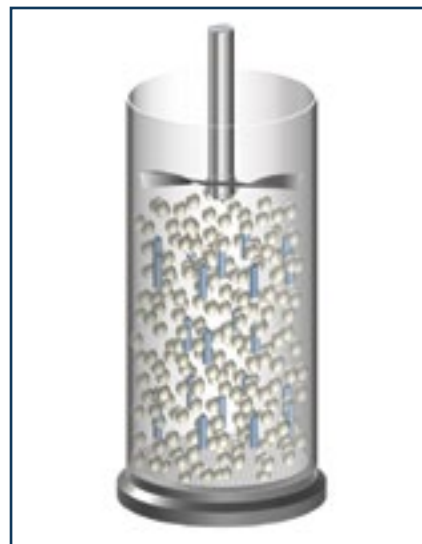
Удельную энергию (мДж/г) измеряли на основании энергии, затраченной при движении той же лопасти через слой порошкового материала снизу вверх по часовой стрелке (см. рис. Определение удельной энергии).



Такое движение лопасти сопровождается мягким механическим воздействием на движение частиц порошкового материала, что позволяет оценить уровень механического сцепления и трения между частицами. Все измерения проводили трижды.

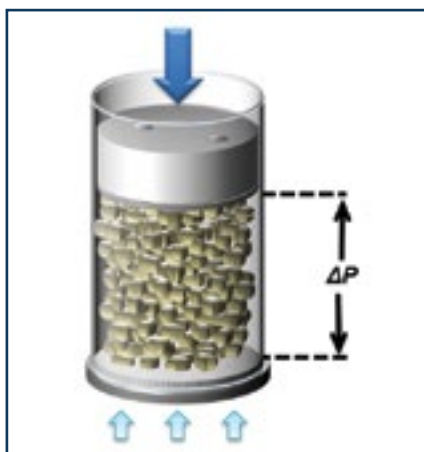
- Измерение необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец (Aerated Energy)

Тестирование аэрированного образца осуществляли посредством порошкового реометра (FT4 Powder Rheometer®). Наличие или отсутствие воздуха в порошке может существенно влиять на сыпучесть. Доля воздуха увеличивается при свободном течении порошка, например при его выгрузке из бункера. Когда порошок аэрирован, лопасть претерпевает меньшее сопротивление, чем при прохождении через неаэрированный слой порошка. Необходимую энергию для погружения лопасти в аэрированный образец измеряют с помощью такой же лопасти, которую используют при измерении базовой энергии сыпучести. Лопасть также движется сверху вниз против часовой стрелки через слой порошка (см. рис. Определение необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец).



• Измерение свойств порошковых материалов как перепад давления газа, проницаемость и спрессовываемость

Измерения выполняли посредством порошкового реометра (FT4 Powder Rheometer®). Пористый воздухопроницаемый поршень с внешним диаметром 24 мм использовали для давления (нормальная нагрузка) на 10 мл порошкового материала в цилиндре из боросиликатного стекла (внутренний диаметр – 25 мм) (см. рис. Определенные перепада давления газа, проницаемости и спрессовываемости).



Автоматически определенный объем материала после приложенной нагрузки использовали для расчета спрессовываемости (%) на основании следующего уравнения:

$$\text{Спрессовываемость \%} = \frac{\text{Начальный объем} - \text{Спрессованный объем}}{\text{Начальный объем}} \cdot 100\%$$

Уравнение 10

Значение перепада давления газа (ΔP, мбар) определяли при пропускании воздуха с постоянной скоростью через слой порошкового материала, претерпевшего приложенную нагрузку. Исходя из ΔP и используя закон Дарси (уравнение 11), переупорядочив и поделив на площадь, проницаемость (k, см²) можно рассчитать следующим образом (уравнение 12):

$$Q = \frac{k A P_a - P_b}{\mu L}$$

Уравнение 11

где Q – объем воздуха за единицу времени (см³/с); A – поперечное сечение (см²); (P_a – P_b) = ΔP пред-

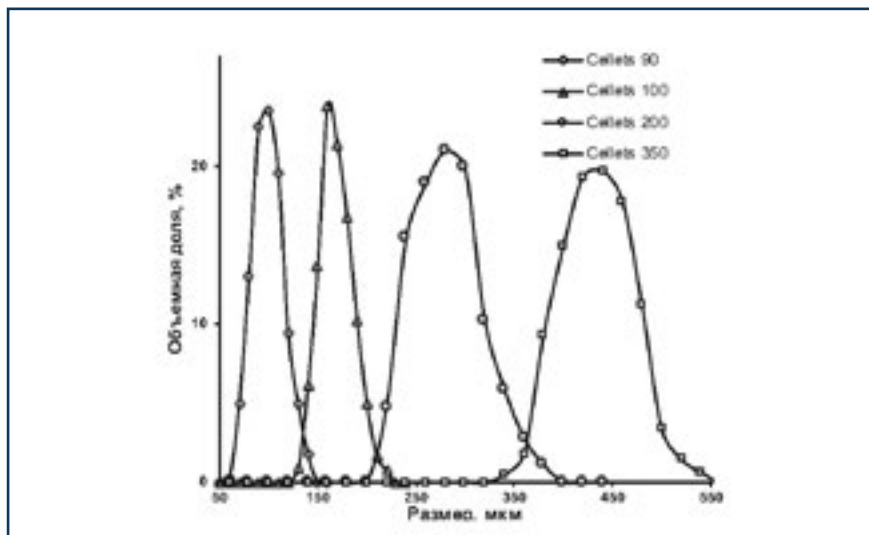


Рис. 2. Распределение частиц по размерам Cellets® марок 90, 100, 200 и 350 с использованием метода электронной оптической микроскопии

ставляет собой перепад давления после прохождения через слой порошкового материала (Па); μ – вязкость воздуха (Па•с); L – толщина слоя порошкового материала (см).

$$k = \frac{q \mu L}{\Delta P}$$

Уравнение 12

где q – скорость воздушного потока (см/с) и μ равен 1,74•10⁻⁷ (мбар•с) для воздуха на уровне моря.

Из-за существенной разницы в проницаемости Cellets® и Avicel® PH-102 оказалось невозможным провести измерения при одинаковых условиях. Поэтому Cellets® марок 90 и 200 были протестированы при 10 кПа нормальной нагрузки и скорости воздуха 2 мм/с, в то время как Cellets® марок 100, 200, 350 и Avicel® PH-102 были протестированы при 10 кПа и 20 мм/с соответственно. Для представления сравнимых результатов при скорости воздуха 20 мм/с конвертационные расчеты осуществляли с использованием уравнения 13:

$$\Delta P(\text{Cellets 90 @ 20mm/s}) = \frac{\Delta P(\text{Cellets 90 @ 2mm/s})}{\Delta P(\text{Cellets 200 @ 2mm/s})} \times \Delta P(\text{Cellets 200 @ 20mm/s})$$

Уравнение 13

Данное уравнение подразумевает линейную зависимость между перепадом давления и скоростью воздуха. Все измерения выполняли трижды.

3. Результаты

Размер частиц Cellets® определяли с помощью оптической цифровой микроскопии во избежание неточностей измерений, связанных с традиционным методом лазерной дифракции. Значения размера (D₅₀) частиц Cellets® марок 90, 100, 200 и 350 составили 94, 163, 270 и 424 мкм соответственно (см. рис. 2; табл. 1). Узкий разброс свидетельствовал об относительно однородном распределении Cellets® по размерам. Сферичность Cellets® возрастала по мере увеличения размера частиц (рис. 3). Увеличению размера Cellets® сопутствовало уменьшение SSA_{APP} (см. табл. 1; рис. 4). Таким образом, по мере уменьшения размера Cellets® можно ожидать увеличения механического сцепления.

Значения SSA_{APP} были значительно ниже, чем экспериментально определенные SSA_{BET} (см. табл. 1; рис. 4), так как метод определения SSA_{BET} чувствителен к шероховатости частиц. SSA_{APP} и SSA_{BET} Cellets® марок 90 и 100 показали уменьшение удельной поверхностной площади по мере увеличения размера частиц. Отличия между SSA_{BET} Cellets® марок 100 и 200 были незначительными, что может быть связано с

пределами детектирования инверсионной газовой хроматографии [12]. Несмотря на относительно сходный размер частиц Avicel® PH-102 и Cellets® марки 90, для Avicel® PH-102 разброс частиц по размерам и $SSA_{\text{ВЕТ}}$ оказались приблизительно в 3 и 4 раза (соответственно) больше, чем для Cellets® марки 90 (см. табл. 1).

Насыпная и утрашенная плотность (см. табл. 1; рис. 5) Cellets® марки 90 была приблизительно в два раза больше, чем Avicel® PH-102. Таким образом, порошкообразный Avicel® PH-102 имел большую $SSA_{\text{ВЕТ}}$ и был менее эффективно упакован, чем Cellets®. Насыпная и утрашенная плотность Cellets® возрастала по мере увеличения размера частиц: Cellets® марки 90 < марки 100 < марки 200 < марки 350. Кинетика уплотняемости различных марок Cellets® была приблизительно одинаковой (см. рис. 5), более быстрая кинетика уплотняемости наблюдалась в течение первых 3 – 12 струшиваний. С практической точки зрения это свидетельствует о том, что даже несколько вибраций (как удар резинового молотка) в течение процесса нанесения оболочки могут значительно изменить плотность Cellets® в зоне нисходящего слоя.

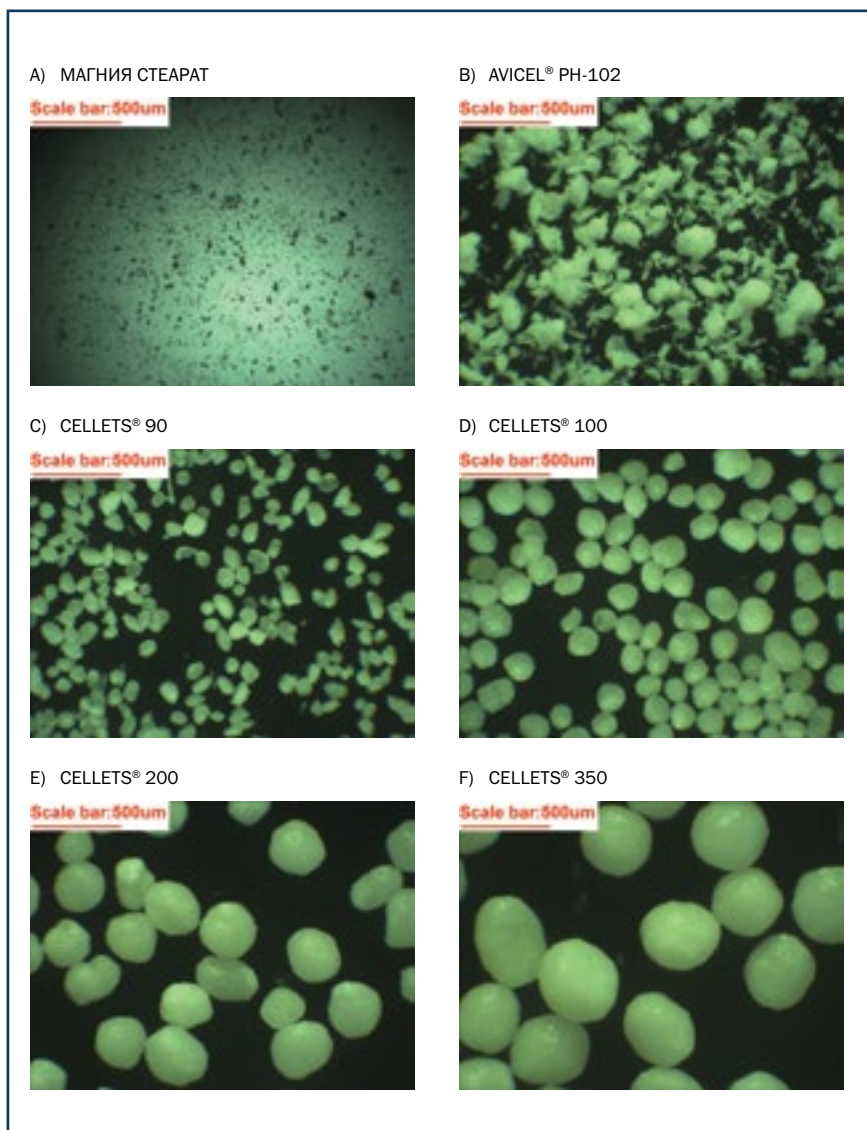


Рис. 3. Оптическая микроскопия вспомогательных веществ: А) MgSt; В) Avicel® PH-102; С – F) Cellets® марок 90, 100, 200 и 350 соответственно

Таблица 1.

Распределение частиц по размерам (PSD), содержание влаги (LOD), насыпная и утрашенная плотности, соотношение Хауснера (HR) и просыпание материала через гравитационную воронку

Исследованный материал	PSD ¹		SSA, см ² /г			LOD, % (w/w)		Плотность ³ , г/мл				HR		Просыпание, г/с			
	D ₅₀ , µm	Размах	SSA _{APP}	SSA _{ВЕТ}		Av	SD	насыпная		утрашенная		истинная ⁴	без MgSt	с MgSt	Av	SD	
				Av	SD			Av	SD	Av	SD						
1	MgSt	10,52	2,93	-	-	-	3,4	0,2	0,275	0,007	0,387	0,005	1,092	1,41	-	no flow	-
2	Avicel® PH-102	1152	1,85	-	11033	72	5,2	0,2	0,351	0,002	0,412	0,001	1,460 -1,668	1,21	1,08	no flow	-
3	Cellets® 90	94	0,44	433	3274	23	4,9	0,1	0,750	0,004	0,796	0,003		1,09	1,07	1,76	0,09
4	Cellets® 100	163	0,27	249	906	12	4,9	0,1	0,811	0,005	0,855	0,004		1,09	1,07	2,06	0,01
5	Cellets® 200	270	0,34	152	1133	2	4,1	0,1	0,809	0,003	0,875	0,003		1,11	1,06	1,89	0,01
6	Cellets® 350	424	0,22	97	-	-	4,0	0,2	0,833	0,005	0,906	0,004		1,10	1,09	1,83	0,01

¹ – электронная оптическая микроскопия;

² – лазерная дифракция;

³ – в соответствии с методом, описанным в данной статье, утраченную плотность регистрировали после 2000 струшиваний;

⁴ – истинная плотность в соответствии с литературным источником [17].

Предварительное смешивание Cellets® с MgSt улучшало эффективность упаковки и, соответственно, уменьшало объем того же числа частиц. Это отражалось на повышении утрусенной плотности Cellets® (см. рис. 5) без значительного влияния на кинетику уплотняемости. Отличия утрусенной плотности между Cellets® марок 90, 100 и 200, предварительно смешанных с MgSt, были очень малы в сравнении со значительными отличиями тех же марок Cellets® без MgSt. Повышение утрусенной плотности Cellets® после добавления MgSt, скорее всего, связано с уменьшением трения между частицами благодаря смазывающим свойствам MgSt.

Дополнительное уплотнение Cellets® изучали после приложения нормальной нагрузки. После приложения одинаковой нагрузки спрессовываемость Cellets® уменьшалась по мере увеличения размера частиц (см. рис. 6; табл. 2). Avicel® PH-102 также продемонстрировал уменьшение спрессовываемости после добавления MgSt. Интересно отметить, что спрессовываемость Cellets® с MgSt была подобной независимо от размера частиц, что можно объяснить уменьшением силы трения благодаря смазывающим свойствам MgSt.

Уменьшение перепада давления от Cellets® марки 90 к Cellets® марки 350 (см. рис. 7 А; табл. 2) и соответственно повышение проницаемости (см. рис. 7 В; табл. 2) наряду с уменьшением спрессовываемости указывает на снижение эффективности упаковки частиц (увеличение пустот между частицами) по мере возрастания размера частиц от Cellets® марки 90 к Cellets® марки 350. Смешивание Cellets® с 0,5% MgSt не изменило тенденции к перепаду давления и проницаемости, но уменьшило спрессовываемость, что связано с более плотной упаковкой порошка (в сравнении с Cellets® без MgSt) до приложения нагрузки (см. рис. 7 А и В; табл. 2).

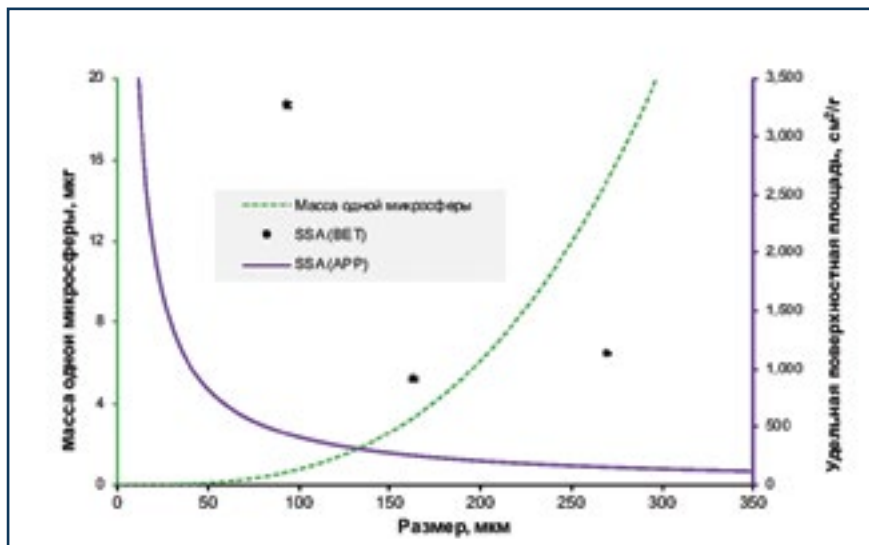


Рис. 4. Влияние размера частиц (D_{50}) на расчетное значение массы одной частицы и видимой удельной поверхности (SSA_{APP}) в сравнении с экспериментальными измерениями удельной поверхности SSA_{BET}

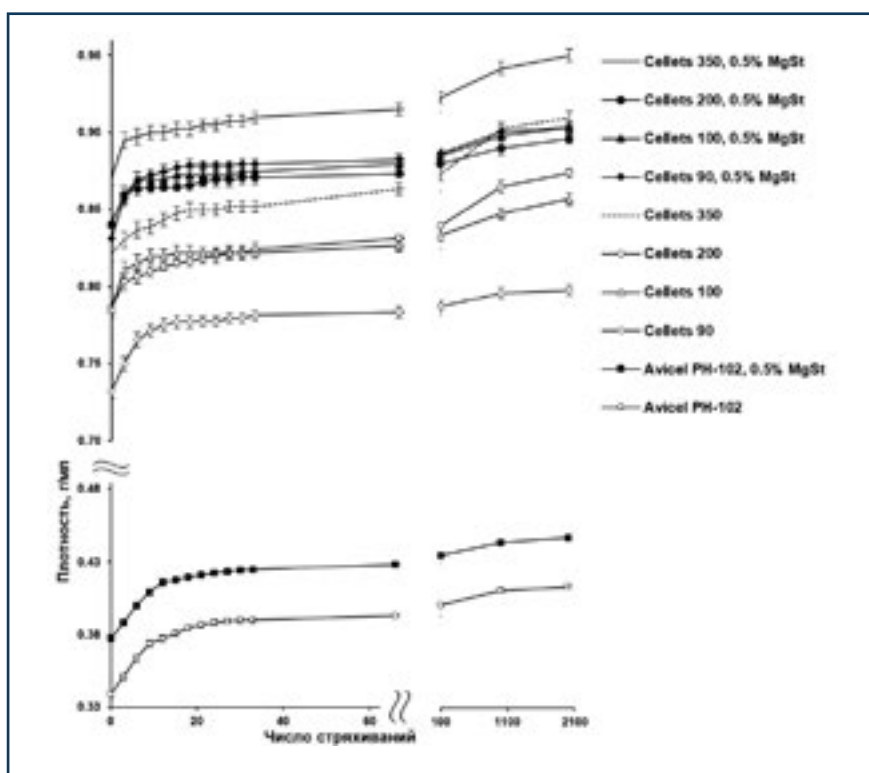


Рис. 5. Кинетика уплотняемости разных марок Cellets® и Avicel® PH-102 без и с 0,5% (м/м) MgSt

Результаты, полученные с использованием гравитационной воронки, свидетельствуют об отсутствии корреляции между просыпанием порошкового материала (г/с) и размером (рис. 8 А) или SSA_{APP} (рис. 8 В) Cellets®. Отметим,

что, несмотря на сходный размер Cellets® марки 90 и Avicel® PH-102, последний не просыпался через цилиндрическую воронку с размером отверстия 5 мм.

Динамический угол откоса, измеренный с помощью вращаю-

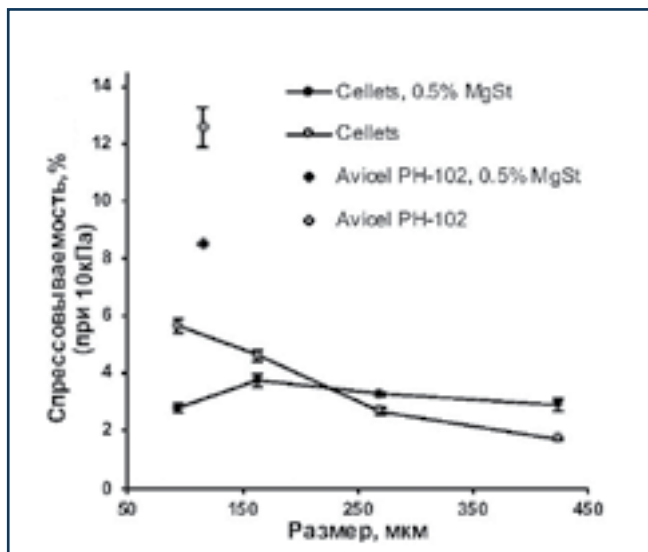


Рис. 6. Спрессовываемость при 10 кПа нормальной нагрузки Cellets® с разным размером частиц без и с 0,5% (м/м) MgSt в сравнении с Avicel® PH-102

Таблица 2. Статичные свойства Cellets® и Avicel® PH-102, определенные с помощью порошкового реометра FT4 при 10 кПа нормальной нагрузки

Исследованный материал	Перепад давления		Проницаемость		Спрессовываемость	
	Av	SD	Av	SD	Av	SD
	мбар	мбар	$\times 10^{-9}$ см ²	$\times 10^{-9}$ см ²	%	%
Cellets® 350	0,6	0,0	1014,0	16,2	1,7	0,0
Cellets® 200	1,2	0,0	467,0	25,3	2,7	0,1
Cellets® 100	3,6	0,1	178,0	3,0	4,6	0,2
Cellets® 90*	8,2	0,1	69,9	8,1	5,7	0,3
Avicel® PH102	4,7	0,1	123,0	3,3	12,6	0,7
Cellets® 350, MgSt (0.5%)	0,7	0,0	960,0	9,8	2,9	0,2
Cellets® 200, MgSt (0.5%)	1,8	0,0	365,0	8,4	3,3	0,1
Cellets® 100, MgSt (0.5%)	6,1	0,0	106,0	1,1	3,8	0,2
Cellets® 90, MgSt (0.5%) *	21,3	0,1	27,2	0,1	2,8	0,2
Avicel® PH102, MgSt (0.5%)	6,0	0,7	100,0	0,7	8,5	0,0

* Перепад давления для Cellets® рассчитан с использованием уравнения, приведенного в описании метода.

щегося барабана, предоставил информацию о динамической способности порошка сыпаться/течь. Эти данные представляют практический интерес для прогнозирования возможности пересыпать или гравитационно перегрузить исследуемый порошковый материал. Измерение динамического угла откоса демонстрирует разницу между относительно плохо текущим Avicel® PH-102 и хорошо текущими Cellets®. Однако разница между Cellets® марок 200 и 350 не была отчетливой (рис. 9 А).

Измерение удельной энергии с помощью порошкового реометра FT4 дало представление об уровне сцепления и трения между частицами порошкового материала, которая также дает информацию, может ли материал высыпаться из открытой емкости. Значения удельной энергии для Cellets® без MgSt увеличиваются по мере уменьшения размера частиц (см. рис. 9 В; табл. 3). Увеличение сферичности Cellets® (см. рис. 3) и уменьшение SSA (см. рис. 4), а также числа Cellets® (частиц/г) по мере увеличения размера частиц свидетельствуют о снижении уровня механическо-

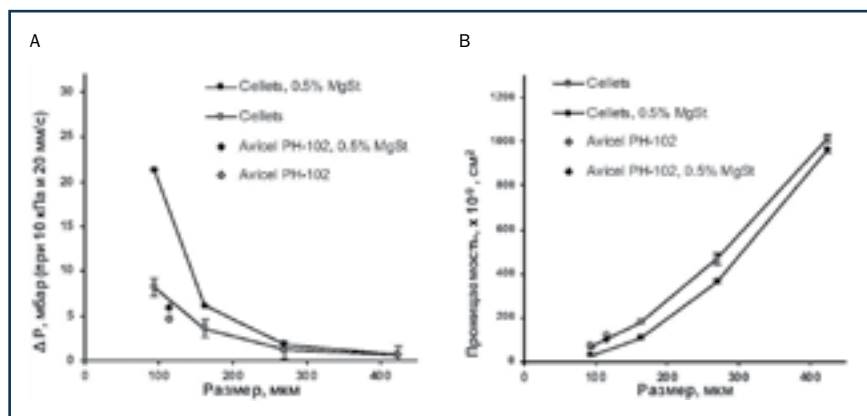


Рис. 7. Перепад давления (ΔP) через слой порошкового материала (А) и проницаемость (В) в зависимости от увеличения размера Cellets® без и с 0,5% (м/м) MgSt в сравнении с Avicel® PH-102

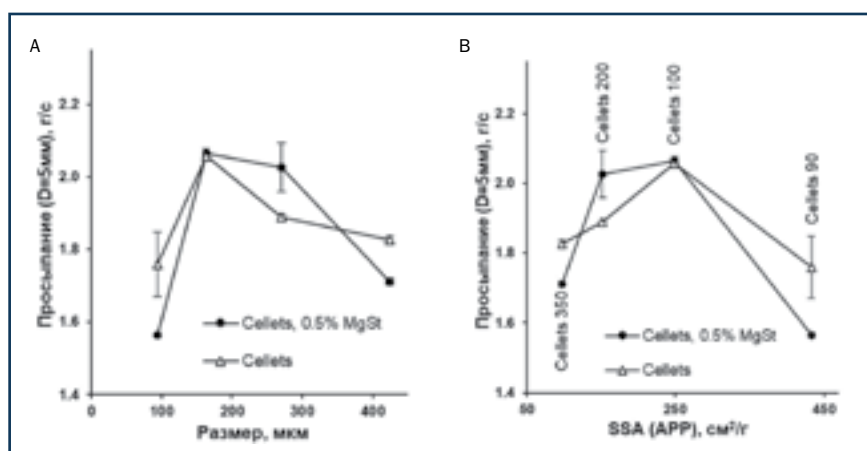


Рис. 8. Просыпание (г/с) через гравитационную воронку без и с 0,5% (м/м) MgSt в зависимости от размера Cellets® (А) и видимой удельной поверхности (SSA_{APP}) Cellets® (В)

го сцепления и поверхностного трения частиц. Этим можно объяснить уменьшение удельной энергии по мере увеличения размера частиц. Предварительное смешивание с MgSt уменьшает удельную энергию для всех марок Cellets® и нивелирует различие значений удельной энергии между ними. Эта информация согласуется с измерениями уплотняемости и спрессовываемости, для которых было установлено, что введение MgSt приводит к повышению эффективности упаковки частиц. Большие значения удельной энергии наблюдались для Avicel® PH-102, указывая на более высокое сцепление между частицами из-за большей поверхностной площади и шероховатости, а также механического сцепления из-за неправильной формы, эффект которых также уменьшался при введении MgSt (см. рис. 9 В; табл. 3).

Основная энергия сыпучести является мерой сопротивления изогнутой лопасти к смещению порошкового материала при негравитационном вынужденном течении как течения в ограниченном объеме, например, подача с помощью проточного конвейера [15] или смешивание в емкости [16].

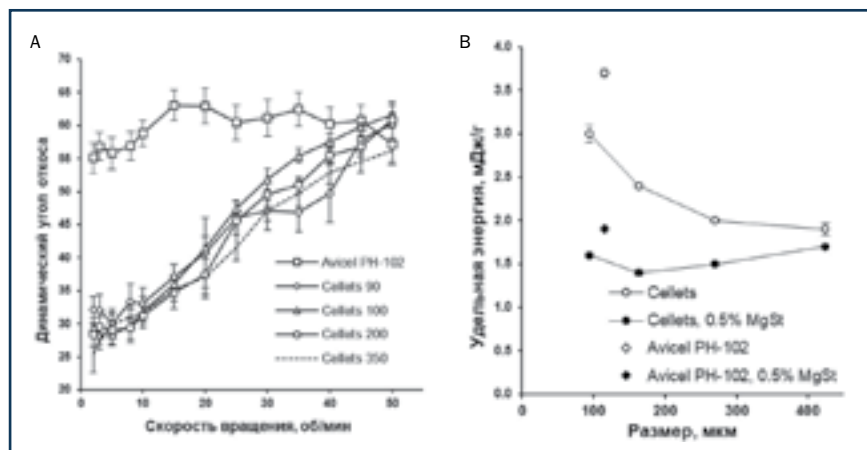


Рис. 9. Динамический угол откоса в зависимости от скорости вращения (А) и удельная энергия (В) для различных марок Cellets® и Avicel® PH-102 без и с MgSt

Cellets® без MgSt продемонстрировали почти линейное увеличение основной энергии сыпучести по мере уменьшения размера (см. рис. 10 А). В то время как Cellets®, предварительно смешанные с MgSt, продемонстрировали уменьшение основной энергии сыпучести для каждой марки Cellets®, введение MgSt практически нивелировало разницу для Cellets® с разным размером частиц. Как и с Cellets®, основная энергия сыпучести Avicel® PH-102 с MgSt была меньше, чем для Avicel® PH-102 без MgSt. Данный показатель для Avicel® PH-102 с и без MgSt был

меньше, чем наименьшее значение исследованных Cellets® с и без MgSt (см. рис. 10 А), что связано с относительно меньшей плотностью Avicel® PH-102.

Измерение необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец позволяет оценить изменения сыпучести образца как функцию от скорости воздуха, используемого для продувки этого образца. С увеличением скорости воздуха (рис. 10 В) наблюдалось уменьшение энергии, необходимой для перемешивания образца, показывая, что продувание воздухом оказывает влияние на

Таблица 3. Динамические свойства Cellets® и Avicel® PH-102, определенные с помощью порошкового реометра FT4.

Исследованный материал	Основная энергия сыпучести		Удельная энергия		Установившаяся насыпная плотность		Энергии для погружения в аэрированный образец (при 40 мм/с)	
	Av	SD	Av	SD	Av	SD	Av	SD
	мДж	мДж	мДж/г	мДж/г	г/мл	г/мл	мДж	мДж
Cellets® 350	106,0	2,2	1,9	0,1	0,9	0,002	76,3	0,5
Cellets® 200	141,0	3,5	2,0	0,0	0,8	0,003	26,0	0,6
Cellets® 100	163,0	0,5	2,4	0,0	0,8	0,007	1,4	0,3
Cellets® 90	187,0	0,4	3,0	0,1	0,8	0,006	0,9	0,2
Avicel® PH102	84,3	2,4	3,7	0,0	0,3	0,002	1,5	0,4
Cellets® 350, MgSt (0,5%)	89,1	1,0	1,7	0,0	0,9	0,002	49,8	2,7
Cellets® 200, MgSt (0,5%)	92,0	1,1	1,5	0,0	0,9	0,002	2,5	0,1
Cellets® 100, MgSt (0,5%)	80,5	0,6	1,4	0,0	0,9	0,003	1,8	0,1
Cellets® 90, MgSt (0,5%)	81,7	0,3	1,6	0,0	0,9	0,003	1,7	0,0
Avicel® PH102, MgSt (0,5%)	57,4	0,5	1,9	0,0	0,4	0,004	0,9	0,5

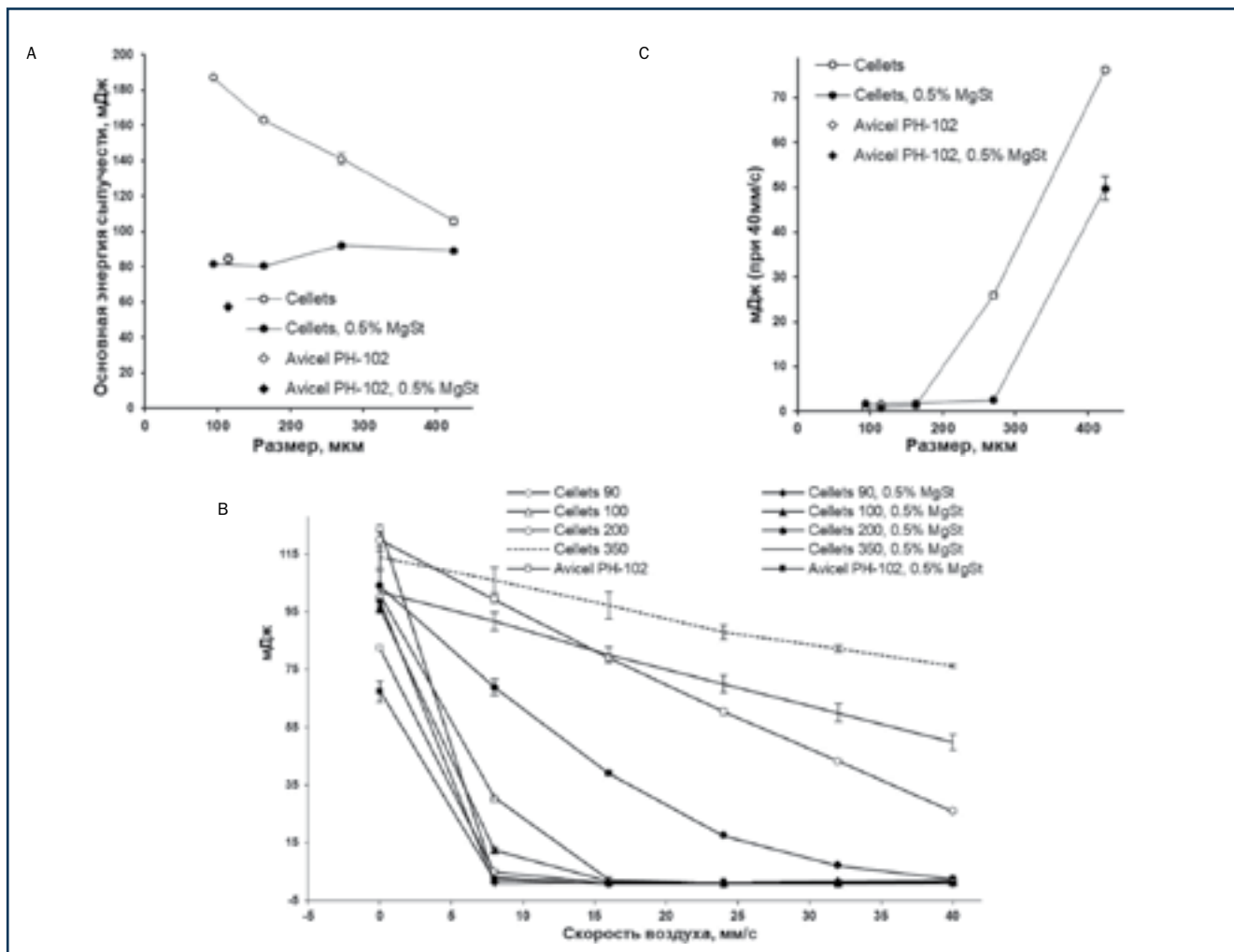


Рис. 10. Тестирование различных марок Cellets® и Avicel® PH-102 с и без 0,5% (м/м) MgSt: общая энергия сыпучести (А), определение требуемой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец в зависимости от скорости воздуха (В) и при скорости воздуха 40 мм/с (С)

образцы с и без MgSt. При продувании образца воздухом со скоростью 8 мм/с, будучи полностью псевдооживленными, Cellets® марки 90 и Avicel® PH-102 как с, так и без MgSt проявили себя подобным образом. Cellets® марки 100 с и без MgSt были полностью псевдооживлены при скорости продувки 16 мм/с. Cellets® марки 200 с MgSt были полностью псевдооживлены при 40 мм/с, в то время как Cellets® марки 200 без MgSt – нет. Эффект от введения MgSt на требуемую энергию для погружения лопасти в аэрированный образец был подобен как для Cellets® марки 200, так и марки 350, а требуемая энергия при скорости воздуха 40 мм/с умень-

шалась до 26,5 и 23,5 мДж соответственно (рис. 10 С). Измерение необходимой энергии позволяет оценить когезивность порошков, а также минимальную скорость флюидизации. Данный тест явно показал, что минимальная скорость флюидизации Cellets® возрастала по мере увеличения размера частиц, а когезивность Cellets® и Avicel® PH-102 уменьшалась после введения в смесь MgSt.

Определение индекса динамической когезивности с помощью вращающегося барабана представляет собой альтернативный способ определения когезивности Cellets®. Измерения этого индекса показали уменьшение коге-

зивности в следующей последовательности: Avicel® PH-102 > Cellets® марки 90 > марки 100 > марки 200 ≈ марки 350 (рис. 11). Сравнительный показатель при определении когезивности посредством измерения необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец (см. рис. 10 В), можно сделать вывод об ограничениях вращающегося барабана при определении когезивности хорошо сыпучих материалов как разницы в когезивности между Cellets® марок 200 и 350.

4. Обсуждение

Ядра с размером более 350 мкм, такие как Cellets® марки 350 с размером D_{50} 424 мкм, как правило,

не вызывают проблем при нанесении оболочки в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster. Поэтому, принимая эти свойства как приемлемые, оценивали влияние размера Cellets® и введения MgSt на порошковую реологию и возможный эффект на процесс нанесения оболочки в различных зонах коатера псевдооживленного слоя типа Wurster. Avicel® PH-102 был введен в экспериментальный план как широко используемое в фармацевтической отрасли вспомогательное вещество. К тому же Avicel® PH-102 ранее применяли в ряде исследований, результаты которых уже опубликованы, и он может быть использован в качестве связующего звена с другими исследованиями.

Из всего перечня методов для определения текучести порошков одни больше подходят для объяснения поведения Cellets® в одной из зон, а другие могут быть применены для нескольких.

Зона нисходящего слоя. Разницу в поведении порошкового материала в зоне нисходящего слоя можно объяснить посредством основной энергии сыпучести, индекса динамической когезивности, кинетики уплотняемости, спрессовываемости, перепада давления и проницаемости.

Измерение основной энергии сыпучести может быть применено для понимания течения порошкового материала в ограниченном пространстве. В данной ситуации основную энергию сыпучести можно использовать как индикатор уровня мобильности и реорганизации частиц в зоне нисходящего слоя. Определена почти линейная зависимость уменьшения основной энергии сыпучести по мере увеличения размера Cellets® (D_{50}) от 94 до 424 мкм. Основная энергия сыпучести является индикатором суммы различных сил, в то время как определение индекса динамической когезивности позволяет выявить разницу в когезивности материалов. Тенденция к

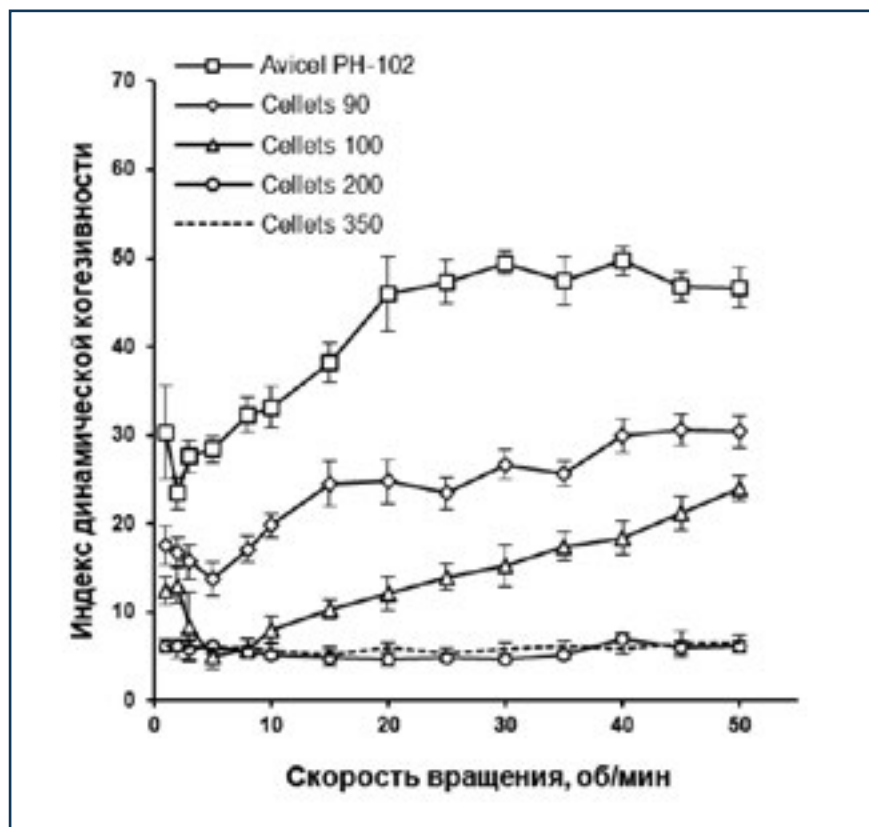


Рис. 11. Индекс динамической когезивности при различных скоростях вращения для различных марок Cellets® и Avicel® PH-102

уменьшению индекса динамической когезивности по мере увеличения размера Cellets® совпадает с таковой для основной энергии сыпучести, но не позволяет дифференцировать хорошо сыпучие Cellets® марок 200 и 350.

Результаты кинетики уплотняемости позволяют сравнить влияние трения между частицами и представляют особый интерес, если вибрационные устройства или постукивания используют для облегчения течения порошкового материала при нанесении оболочки в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster.

Изучение спрессовываемости в определенной степени можно рассматривать как продолжение изучения кинетики уплотняемости с применением дополнительной аксиальной нормальной нагрузки. Данные измерений кинетики уплотняемости и спрессовываемости согласуются с результа-

тами основной энергии сыпучести и индекса динамической когезивности с почти линейной зависимостью уменьшения спрессовываемости по мере увеличения размера Cellets® (D_{50}) от 94 до 424 мкм.

В дополнение к другим методам определения поведения порошковых материалов в зоне нисходящего слоя перепад давления воздуха после прохождения через слой порошкового материала и проницаемость представляют информацию о сопротивлении, которое оказывает слой материала прохождению воздуха, и может быть использован для объяснения отличий между процессами сушки Cellets® разного размера в зоне нисходящего слоя. По мере увеличения размера Cellets® от 94 до 425 мкм уменьшается значение перепада давления и соответственно возрастает значение проницаемости.

Зона горизонтального транспорта. Для понимания поведения порошкового материала и его движения в зоне горизонтального транспорта могут быть использованы течение порошка через гравитационную воронку, динамический угол откоса, удельная энергия и индекс динамической когезивности, так как они описывают поведение порошкового материала под воздействием гравитации. Кроме того, значения измерений необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец, которые являются мерой влияния потока воздуха на сопротивление порошкового материала движению лопасти реометра, могут описывать легкость, с которой частицы способны перестраиваться относительно друг друга.

Результаты массового расхода (просыпания; г/с) через отверстие гравитационной воронки не коррелируют с размером Cellets®. При этом удельная энергия, которую обычно используют для характеристики течения порошкового материала в неограниченном пространстве, уменьшается по мере увеличения размера Cellets®, однако отличия между Cellets® марок 200 и 350 были минимальными (как и для индекса динамической когезивности, упомянутого выше).

Измерение необходимой энергии для погружения лопасти в аэрированный образец предоставляет информацию об изменении взаимодействия между частицами по мере увеличения скорости воздуха и о минимальной скорости флюидизации для разных образцов. Результаты этих измерений можно использовать для сравнения и возможного прогнозирования эффективности прохождения порошка из зоны горизонтального транспорта в зону нанесения оболочки. Для всех протестированных образцов энергия, необходимая для погружения лопасти в аэрированный образец, уменьшается по мере

увеличения скорости воздуха. При скорости воздуха 40 мм/с необходимая энергия для погружения лопасти возрастает по мере увеличения размера Cellets®. Другими словами, очевидно, что по мере уменьшения размера частиц или увеличения скорости воздуха способность Cellets® быть транспортированными в зону нанесения оболочки возрастает.

Зона нанесения оболочки. Очень важно, чтобы в зоне нанесения оболочки частицы были разъединены друг от друга во избежание агломерирования при нанесении покрытия. Индекс динамической когезивности и минимальная скорость флюидизации могут быть сопоставлены со способностью частиц быть разъединенными друг от друга в зоне нанесения оболочки. Результаты измерения индекса динамической когезивности и минимальной скорости флюидизации позволяют оценить когезивность частиц и сделать вывод о том, что в обоих случаях масса частицы и соответствующая сила гравитации оказывают влияние на результат. В случае индекса динамической когезивности сила гравитации способствует течению, а в случае минимальной скорости флюидизации при прочих равных условиях более тяжелые частицы потребуют более высокой скорости воздуха.

Как индекс динамической когезивности, так и минимальная скорость флюидизации могут быть непосредственно использованы для объяснения поведения частиц в зоне нанесения оболочки. Однако, учитывая конкретные детали каждого измерения, тестирование аэрированных образцов является наиболее оптимальным методом, так как входящий воздух противодействует силе гравитации частиц, вследствие чего появляется возможность сопоставить сдвиговую силу воздуха в зоне покрытия и когезивность.

Влияние MgSt. Как и ожидалось, предварительное смешивание MgSt с Cellets® различного размера и Avicel® PH-102 показало эффект лубрикации. Введение в порошковый материал MgSt на уровне 0,5% (м/м) увеличило утраченную плотность (то есть повысило эффективность упаковки), уменьшило общую энергию сыпучести, удельную энергию, необходимую энергию для погружения лопасти в аэрированный образец и минимальную скорость флюидизации. Измерение расхода просыпания через гравитационную воронку не дало возможности объяснить эффект MgSt на текучесть порошкового материала. Поэтому целесообразность применения этого метода для объяснения процессов в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster является сомнительной, как минимум при использовании воронки с отверстием размером 5 мм. Практически все использованные методы определения сыпучести порошковых материалов свидетельствовали об улучшении сыпучести в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта после введения MgSt. Наблюдавшийся перепад давления и проницаемость после введения MgSt свидетельствовали о том, что в зоне нисходящего слоя процесс сушки Cellets®, смешанных с MgSt, будет проходить, вероятнее всего, медленнее, чем без MgSt. Это связано с уменьшением трения между частицами, общим более плотным слоем частиц и меньшим пространством между частицами после введения MgSt.

5. Заключение

С помощью различных методов порошковой реологии было установлено, что в зоне нисходящего слоя и зоне горизонтального транспорта в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster уровень сыпучести Cellets® снижается по мере уменьшения размера

Cellets® от 424 до 94 мкм. В зоне горизонтального транспорта наряду с уменьшением размера Cellets® снижение сыпучести Cellets® может быть компенсировано уменьшением минимальной скорости флюидизации и, следовательно, облегчением переноса Cellets® в зону нанесения оболочки, тогда как уменьшение размера Cellets® снижает сыпучесть в зоне нисходящего слоя и предопределяет подачу порошкового материала в зону горизонтального транспорта.

Определенные методы порошковой реологии были предложены для характеристики поведения Cellets® в зоне нисходящего слоя, зоне горизонтального транспорта и зоне нанесения оболочки.

Уменьшение размера частиц приводит к снижению сыпучести Cellets® и, следовательно, ухудшению обрабатываемости/технологичности в коатере псевдооживленного слоя типа Wurster. При этом введение MgSt на уровне 0,5% м/м способствует улуч-

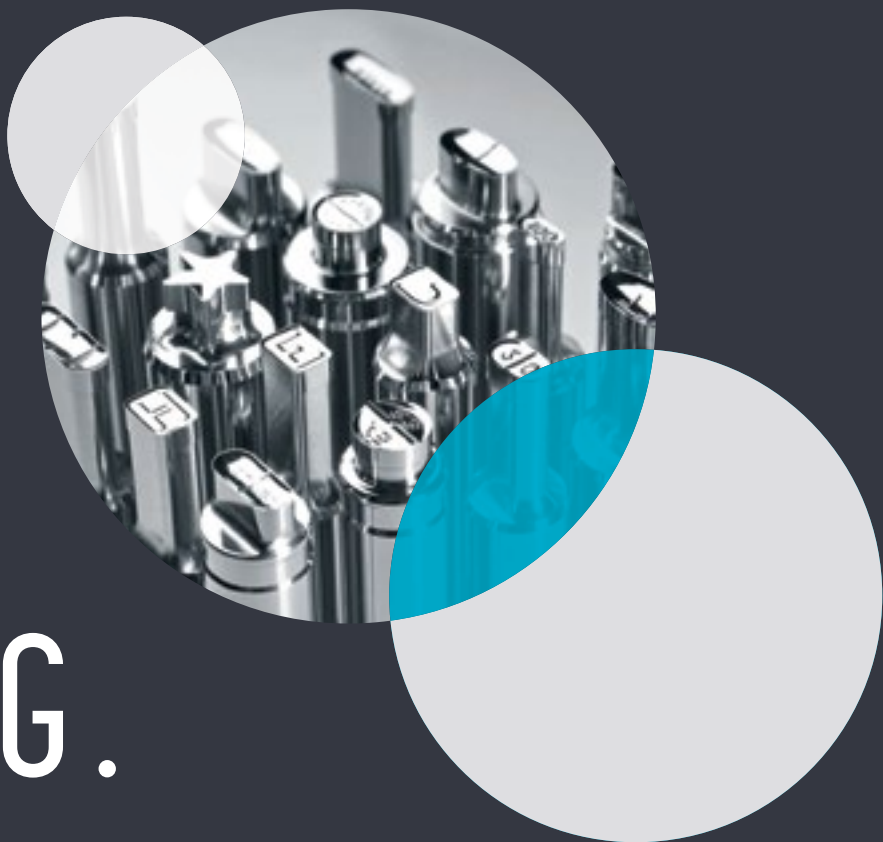
шению текучести порошкового материала. ■

Представленный материал является переводом оригинальной статьи: Mohylyuk V., Styliari I.D., Novykov D., Pikett R., Dattani R. Assessment of the effect of Cellets' particle size on the flow in a Wurster fluid-bed coater via powder rheology. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 54 (2019): 101320, doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101320.

Источники литературы:

1. Sidwell R., et al. *Characterization of Inert Cores for Multiparticulate Dosage Forms, in Multiparticulate Drug Delivery*. 2017, Springer. P. 5 – 35.
2. Al-Hashimi N. et al. *Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles*. *Pharmaceutics*, 2018. 10 (4). P. 176.
3. Majekodunmi S.O. *A review on centrifugation in the pharmaceutical industry*. *Am. J. Biomed. Eng.* 2015. 5 (2): p. 67 – 78.
4. Yu L.X. et al. *Understanding pharmaceutical quality by design*. *AAPS J*, 2014. 16 (4): p. 771 – 83.
5. Lopez F.L. et al. *Effect of formulation variables on oral grittiness and preferences of multiparticulate formulations in adult volunteers*. *Eur J Pharm Sci*, 2016. 92: p. 156 – 62.
6. Christensen F.N. and Bertelsen P. *Qualitative Description of the Wurster-Based Fluid-Bed Coating Process*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1997. 23 (5): p. 451 – 463.
7. Börner M., Peglow M., Tsotsas E. *Derivation of parameters for a two compartment population balance model of Wurster fluidised bed granulation*. *Powder technology*, 2013. 238: p. 122 – 131.
8. Hampel N. et al. *Continuous pellet coating in a Wurster fluidized bed process*. *Chemical Engineering Science*, 2013. 86: p. 87 – 98.
9. Jiang Z. et al. *Modeling of Particle Behavior in a Wurster Fluidized Bed: Coupling CFD-DEM with Monte Carlo, in Proceedings of 21st International Drying Symposium*. 2018.
10. Mohylyuk V. et al. *Wurster Fluidised Bed Coating of Microparticles: Towards Scalable Production of Oral Sustained-Release Liquid Medicines for Patients with Swallowing Difficulties*. *AAPS PharmSciTech*, 2019. 21 (1): p. 3.
11. Ramachandran V. et al. *Formulation pre-screening of inhalation powders using computational atom-atom systematic search method*. *Mol Pharm*, 2015. 12 (1): p. 18 – 33.
12. Sharif S. et al. *A simplified approach to determine effective surface area and porosity of low bulk density active pharmaceutical ingredients in early development*. *Advanced Powder Technology*, 2015. 26 (2): p. 337 – 348.
13. Schussele A., Bauer-Brandl A. *Note on the measurement of flowability according to the European Pharmacopoeia*. *Int J Pharm*, 2003. 257 (1 – 2): p. 301 – 4.
14. Lumay G. et al. *Measuring the flowing properties of powders and grains*. *Powder Technology*, 2012. 224: p. 19 – 27.
15. Cocco R. et al. *Small-Scale Particle Interactions Are Having Significant Effects on Global Fluidized Bed Behavior*. *KONA Powder and Particle Journal*, 2017. 34: p. 155 – 167.
16. Davis M.T., Potter C.B., Walker G.M. *Downstream processing of a ternary amorphous solid dispersion: The impacts of spray drying and hot melt extrusion on powder flow, compression and dissolution*. *Int J Pharm*, 2018. 544 (1): p. 242 – 253.
17. Rowe R.C., Sheskey P., Quinn M. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6th edn. ed. 2009: Libros Digitales-Pharmaceutical Press.

MORE THAN TOOLING.



Мы предоставляем нашим клиентам товары и услуги самого высокого качества по конкурентноспособным ценам, в то же время поддерживаем кратчайшие сроки выполнения заказов. Мы сосредоточены на развитии, постоянном совершенствовании и трансфере технологий

- пуансоны и матрицы
- запчасти для таблеточных прессов
- запчасти для капсулонаполняющих машин
- форматные части для блистерных линий и картонажных машин
- машина для измерения пуансонов
- новое поколение полировальных устройств для пуансонов и матриц
- хранение пресс инструмента
- восстановление таблеточных прессов
- ремонт роторов



P-mec InnoPack iCSE FDF BioProduction

13–15 October 2020 | Fiera Milano, Italy



Bringing global pharma together today for a healthier tomorrow

CPHI Worldwide brings the global pharma industry together for 3 days of uninterrupted networking, business and learning. The event houses 6 zones representing each stage of the pharma supply chain – from APIs, machinery, finished formulations and packaging to outsourcing solutions and biopharmaceuticals.



2.500+
Exhibiting
Companies



170+
Countries
Participating



Unlimited
Networking
Opportunities

Get your ticket now!
gotocphi.com/register

Система псевдооживленного слоя BFS от компании L.V. Bohle – многофункциональное оборудование для сушки, грануляции и нанесения покрытий

Введение

Уже более 50 лет хорошо зарекомендовавшее себя оборудование с псевдооживленным слоем успешно внедряется на предприятиях фармацевтической промышленности [1]. Первоначально аппараты псевдокипящего слоя применяли только как оборудование для сушки влажных гранул после процесса гранулирования, но постепенно такие аппараты стали адекватной заменой классическим сушильным шкафам. На сегодня сушку в псевдооживленном слое все еще можно рассматривать как последнее слово техники для процессов сушки на фармацевтических производствах. Оснащение сушилок псевдокипящего слоя дополнительными распылительными головками превратило их в грануляторы с псевдооживленным слоем, что позволяет легко проводить весь процесс влажного гранулирования в одном аппарате. При этом форсунки были изначально установлены в верхней части аппарата для того, чтобы подавать распыляемый раствор на частицы, находящиеся в псевдооживленном состоянии, сверху (верхнее распыление). Следующим этапом в доработке оборудования псевдокипящего слоя была его адаптация к применению для процессов нанесения оболочек на таблетки или частицы другого типа при помощи дополнительной вставки [2], в то время как распылители были расположены уже в нижней части аппарата с псевдооживленным слоем (нижнее распыление). Оборудование такого типа в фармацевтической промышленности применяют на протяжении нескольких десятилетий. Другие инновационные аппараты, такие как роторные грануляторы и грануляторы с фонтанирующим слоем, были внедрены позже. Однако



Рис. 1. Аппарат с псевдооживленным слоем Bohle BFS 240 с HMI

данное оборудование имеет узкоспециализированное применение.

Наиболее перспективным нововведением в области усовершенствования оборудования с псевдооживленным слоем было изобретение аппаратов с распылителями, расположенными тангенциально. На основании нижеперечисленных технических характеристик можно утверждать, что такая конструкция в настоящее время явля-

ется наиболее передовым решением в сфере разработки оборудования подобного типа.

В отличие от классических аппаратов с верхним распылением, аппараты псевдокипящего слоя с тангенциальным вводом раствора позволяют совмещать процессы сушки, гранулирования и нанесения оболочек в одном устройстве, не нуждаясь при этом в какой-либо переналадке оборудования или установке дополнительных вставок.



Рис. 2. Система Bohle Uni Cone BUC® с тангенциально установленными распылительными головками (внутри аппарата BFS 30)

Поскольку частицы псевдокипящего слоя (гранулы или таблетки маленького размера) движутся тангенциально, высота псевдооживленного слоя получается небольшой, поэтому отпадает необходимость в больших объемах аппарата, характерных для классических аппаратов с верхним распылением. Учитывая это обстоятельство, для установки оборудования с псевдооживленным слоем нужны значительно

меньшая высота и производственные площади меньшего размера, что способствует снижению затрат на производство.

Учитывая все вышеизложенное, компания L.V. Bohle разработала аппарат псевдокипящего слоя с тангенциально установленными распылительными головками Bohle Fluid Bed Systems и систему Bohle Uni Cone BUC® [3]. Оборудование предназначено для производства партий продукта

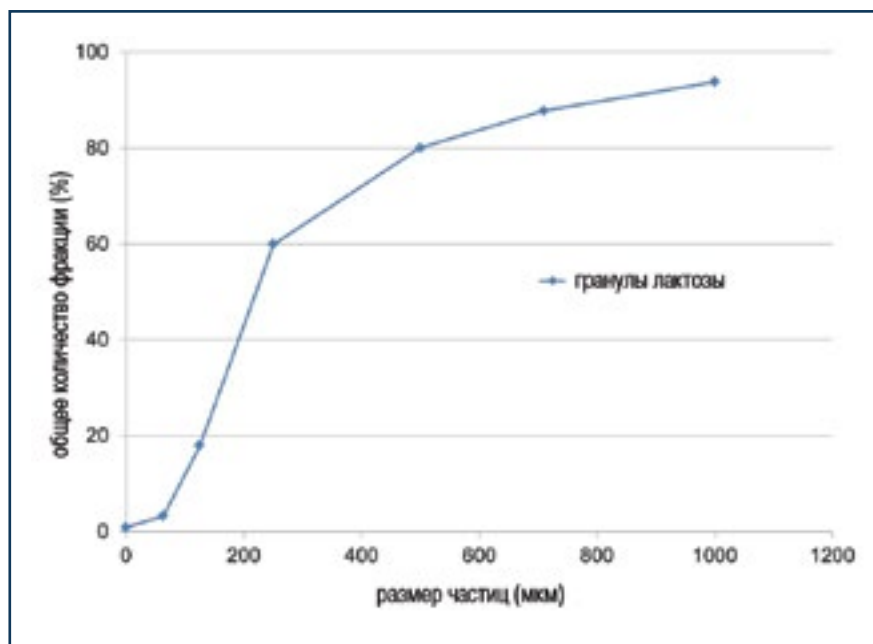


Рис. 3. Распределение частиц гранул плацебо по размерам

Таблица 1. Состав гранул плацебо (размер партии 15 кг)

Состав	
Измельченный моногидрат лактозы Granulac® 200	85 %
Крахмал кукурузный	15 %
Связывающее вещество Kollidon® 25	5 %
Гранулирующая жидкость	Вода

Таблица 2. Параметры влажного гранулирования препарата лактозы в аппарате BFS 30

Параметры	
Интенсивность распыления	170 г/мин
Давление распыления	0,7 бар
Объем входящего воздуха	450 м³/ч
Температура входящего воздуха	70 °C
Температура продукта	26 °C

размером от 1 до 500 кг. В аппарате возможно проведение процессов с использованием органических веществ и воды, так как он выполнен из ударопрочного материала (12 бар). Незначительное время транспортировки продукта и возможность эффективной очистки позволяют дополнительно экономить время и денежные средства. Геометрический дизайн всех разработанных машин имеет значительное сходство, что обеспечивает простую процедуру масштабирования. На рис. 1 изображен типовой аппарат с псевдооживленным слоем промышленного назначения с операторской панелью HMI. Система Bohle Uni Cone BUC® (рис. 2) – это воздухо-распределительная решетка со сдвигающим конусом, имеющая щели, прорезанные определенным образом. Такая конструкция обеспечивает полную флюидизацию частиц, что в свою очередь гарантирует высокую равномерность нанесения оболочки и предотвращение слипания частиц. Преимущества использования

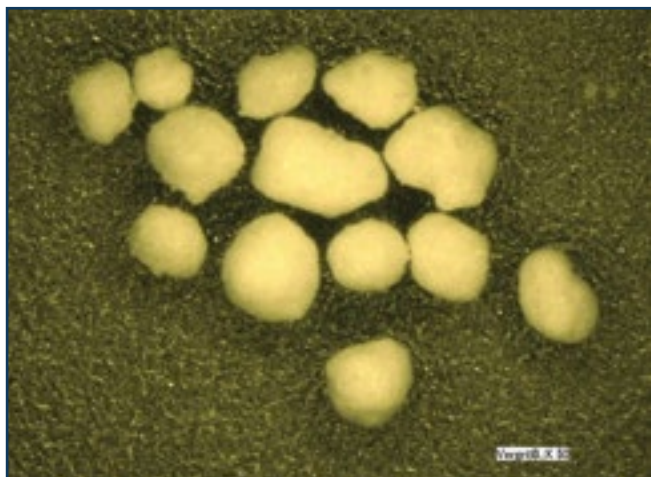


Рис. 4. Гранулы лактозы (оптический микроскоп, 50-кратное увеличение)

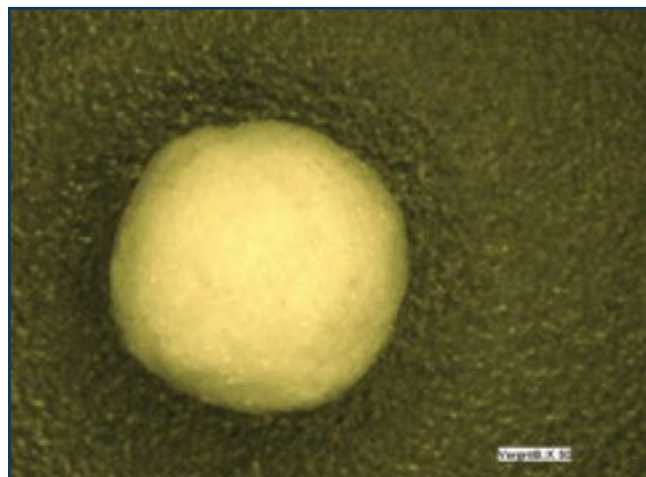


Рис. 5. Одиночный сферический агломерат лактозы (оптический микроскоп, 50-кратное увеличение)

Таблица 3. Раствор действующего вещества для нанесения на пеллеты (увеличение массы пеллет на 133 %)

Состав	
Действующее вещество	22,5 %
Связывающее вещество Kollidon® 30	7,5 %
Вода	70 %

Таблица 4. Параметры процесса нанесения слоя действующего вещества в аппарате BFS 30 (фаза распыления)

Параметры	
Интенсивность распыления	100 г/мин
Давление распыления	2,5 бар
Объем входящего воздуха	90 м³/ч
Температура входящего воздуха	55 °С
Температура продукта	39 °С

тангенциального движения частиц в аппаратах псевдокипящего слоя были подтверждены не только экспериментально, но и доказаны теоретически с помощью метода комбинации гидродинамического моделирования (CFD) и метода дискретных элементов (DEM) [4].

Дополнительным преимуществом аппарата псевдокипящего слоя компании L.V. Bohle является использование единого контейне-

Таблица 5. Дисперсия для нанесения оболочки, обеспечивающей замедленное высвобождение действующего вещества

Состав	
Полимер Eudragit® NE 30D	50,8 %
Твин 80	0,8 %
Силоид 244	4,6 %
Вода	43,8 %

Таблица 6. Параметры процесса нанесения оболочки, обеспечивающей замедленное высвобождение действующего вещества (увеличение массы пеллет на 10 %)

Параметры	
Интенсивность распыления	75 г/мин
Давление распыления	1,5 бар
Объем входящего воздуха	950 м³/ч
Температура входящего воздуха	32 °С
Температура продукта	23 °С

ра в качестве воздухозаборника и емкости для продукта. Данная конструкция обеспечивает следующие преимущества:

- возможность проверки воздухозаборника через возвратную трубу;

- возможность проверки раздельного клапана;
- обеспечение безопасности при обслуживании фильтров (расположены на комфортной высоте);
- безопасное обслуживание донной чаши благодаря конструкции «через стену».

Конструкция «через стену» системы псевдоожиженного слоя существенно облегчает процесс очистки поверхности пола помещения. Кроме того, все операции по техническому обслуживанию могут проводиться с технического этажа.

Цель нижеизложенных предметных исследований – продемонстрировать и обосновать универсальность применения аппарата Bohle Fluid Bed System в процессах гранулирования и нанесения оболочек.

Пример I: Влажное гранулирование

В исследовании классического процесса влажного гранулирования использовали препарат плацебо, содержащий мелкодисперсную лактозу, крахмал кукурузный в качестве наполнителя и повидон в качестве связывающего вещества для влажного гранулирования (таблица 1). Для достижения гомогенного распределения связывающего вещества в конеч-

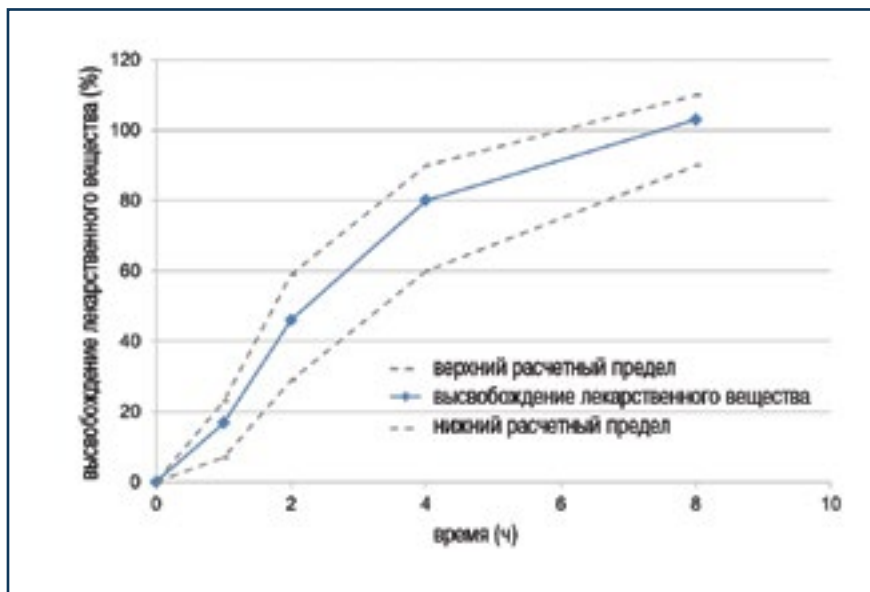


Рис. 6. Растворение лекарственного средства в деминерализованной воде после сушки в аппарате с псевдооживленным слоем в течение 3 ч при температуре 50 °C

ном продукте (гранулах) повидон добавляли в форме связывающего раствора [5]. Эксперимент проводили в аппарате с псевдооживленным слоем опытно-промышленного назначения BFS 30 (рис. 2), имеющем два распылителя и обычно используемом для получения партий продукта размером от 5 до 40 кг (в зависимости от насыпной плотности).

После окончания стадии нагрева, в течение которой также осуществляли гомогенное перемешивание компонентов плацебо, проводили гранулирование смеси при интенсивности распыления 170 г/мин и давлении распыления

0,7 бар. Величину объема входящего воздуха устанавливали на основании визуальной оценки. Последующую сушку проводили при тех же параметрах объема и температуры входящего воздуха. После гранулирования конечный продукт пропускали через коническое сито (Bohle Turbo Sieve, BTS 200) при помощи терки с величиной отверстий 1 мм.

Окончательные результаты ситового анализа продемонстрировали надлежащую агломерацию исходного порошка с достаточно узким распределением частиц по размерам и небольшим количеством мелкодисперсной фракции

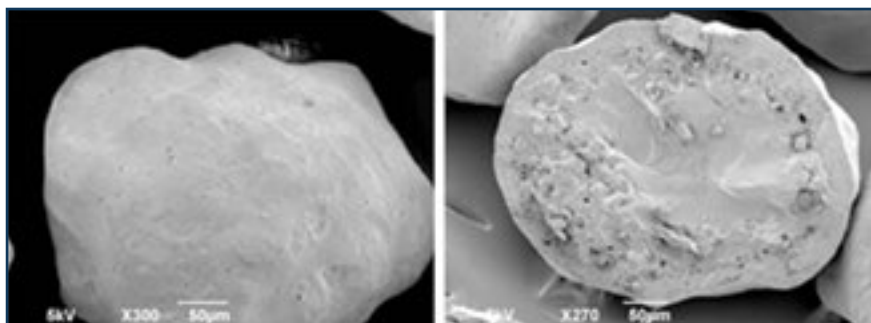


Рис. 7. Фотографии пеллет замедленного высвобождения (вид в разрезе), сделанные при помощи растрового электронного микроскопа

(рис. 3). Кроме того, гранулы лактозы имели сферическую форму, типичную для агломератов, получаемых в аппаратах псевдокипящего слоя с тангенциально расположенными распылителями (рис. 4 и 5). Благодаря такой форме гранулят характеризовался достаточно хорошими индексом Хауснера (1,1) и насыпной плотностью (0,54 г/мл).

Пример II: Нанесение оболочки на пеллеты

Целью первого исследования процесса нанесения оболочки на пеллеты было получение состоящего из множества частиц наполнителя для капсул с замедленным высвобождением при помощи аппарата BFS 30 в контексте усовершенствования состава уже существующего коммерческого продукта. Для производства данного продукта ранее использовали классический аппарат с псевдооживленным слоем, оснащенный вставкой Вурстера. Сушку пеллет осуществляли в обычном сушильном шкафу.

В качестве материала для создания нового наполнителя использовали 15 кг пеллет из микросталлической целлюлозы Cellets® диаметром 500 мкм, которые на первой стадии процесса нанесения оболочки покрывали слоем активного вещества и дополнительно – на стадии повторного покрытия – полимерной дисперсией, предназначенной для обеспечения замедленного высвобождения действующего вещества. В состав первого раствора для нанесения оболочки входило большое количество растворенного действующего вещества, а также связывающее вещество (повидон) (таблица 3). Параметры нанесения такого достаточно вязкого раствора представлены в таблице 4.

После завершения стадии нанесения оболочки в течение нескольких минут проводили сушку полученных пеллет с использова-

нием тех же параметров входящего воздуха. Далее, перед началом введения полимерной дисперсии (таблица 5), тщательно очищали распылительные форсунки. Параметры процесса распыления полимерной дисперсии представлены в таблице 6.

Процесс сушки осуществляли в том же аппарате в течение 3 ч с использованием следующих параметров входящего воздуха: объем – 950 м³/ч, температура – 50 °С. Ранее проведенные исследования, в которых сравнивали процессы сушки в обычном сушильном шкафу и в аппарате с псевдоожиженным слоем, показали, что для достижения аналогичных результатов в сушильном шкафу на осуществление процесса потребуется 24 ч. Таким образом, использование одного и того же оборудования для проведения всех стадий процесса делает процесс не только гораздо более простым, но и значительно более коротким в сравнении с традиционной технологией нанесения оболочек.

В завершение исследования лекарственное средство растворяли в деминерализованной воде, результаты которого продемонстрировали высокое качество нанесенного покрытия, обеспечивающего замедленное высвобождение действующего вещества (рис. 6) и успешное усовершенствование состава первоначального продукта.

Пример III: Нанесение оболочек на пеллеты

В ходе третьего исследования изучали пеллеты с замедленным

высвобождением действующего вещества, изготовленные в промышленных аппаратах псевдоожиженного слоя Bohle Fluid Bed Systems (BFS 120 и BFS 240). На первой стадии исследования пеллеты Cellets® диаметром 250 мкм покрывали раствором действующего вещества и типовым связывающим веществом до увеличения массы на 25%.

Второй слой нанесенного покрытия представлял собой полимерный раствор, обеспечивающий замедленное высвобождение; данный раствор, содержащий этилцеллюлозу, наносили на исследуемые пеллеты до увеличения массы на 120%. В ходе нанесения второго слоя оболочки первоначальную партию пришлось разделить на три части с учетом значительного увеличения насыпного объема и массы. Размер пеллет готового продукта составил 700 мкм. Нанесение оболочки в аппарате BFS обеспечивало стабильно высокий выход продукта ($\leq 0,4\%$ агломератов) даже после обработки в течение 7 дней в трехсменном режиме. На рис. 7 представлен вид готовых пеллет в разрезе; на нем достаточно четко виден как внешний слой полимерного покрытия, так и слой действующего вещества.

Заключение

Использование аппаратов с псевдоожиженным слоем с тангенциальным расположением распылительных головок для проведения процессов нанесения оболочек, гранулирования и сушки является передовым методом в фармацевтической про-

мышленности. Кроме того, применение инновационной системы Bohle Uni Cone BUC® гарантирует полную флюидизацию частиц, что обеспечивает плотную однородность нанесения оболочки и высокий выход готового продукта благодаря отсутствию эффекта слипания частиц. ■




Контактная информация:

Компания L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH
Тобиас Боргерс (Tobias Borgers),
Маркетинг / связи с общественностью
Industriestraße 18,
59320 Ennigerloh, Germany
Тел.: +49 (0) 2524-9323-150
Факс: +49 (0) 2524-9323-399
t.borgers@lbbohle.de, www.lbbohle.de

ООО «Михаил Курако» –
представитель L.B. Bohle
Maschinen +

Verfahren GmbH в СНГ
Россия, 107076, г. Москва,
ул. Краснобогатырская, 89,
стр. 1, офис 447.
Тел.: +7 (495) 280-04-00
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

Список литературы:

- [1] Parikh D.M., Bonck J.A., Mogavero A. *Batch fluid bed granulation, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Marcel Decker, New York 2007.*
- [2] Wurster D.E. *Particle coating apparatus, patent application 1964, US 3241520 A22*
- [3] Bohle Uni Cone BUC®, registered trademark 2012, No. 01659067
- [4] <http://www.lbbohle.de/en/process-machines/granulation/bohle-fluid-bed-system-bfs>
- [5] Serno P., Kleinebudde P, Knop K. *Granulieren, apv- basics, Editio Cantor Verlag 2007*



Практика нанесения покрытий в псевдооживленном слое – целенаправленное воздействие на свойства твердых веществ

Михаэль Якоб, Glatt Ingenieurtechnik GmbH, Веймар, Германия;

Катя Майер, Магдебургский университет им. Отто фон Герике, Германия

При разработке процессов нанесения покрытий основная задача разработчиков технологий и продуктов заключается в точной спецификации целевых параметров (нужных свойств) и определении технологических, а также коммерческих условий. На их основании подбирают соответ-

ствующую технологию изготовления нужного продукта. Данный процесс проходит, как правило, поэтапно. При этом на основе базовой концепции обсуждают различные варианты производства и оптимизируют процесс с точки зрения свойств продукта и издержек.

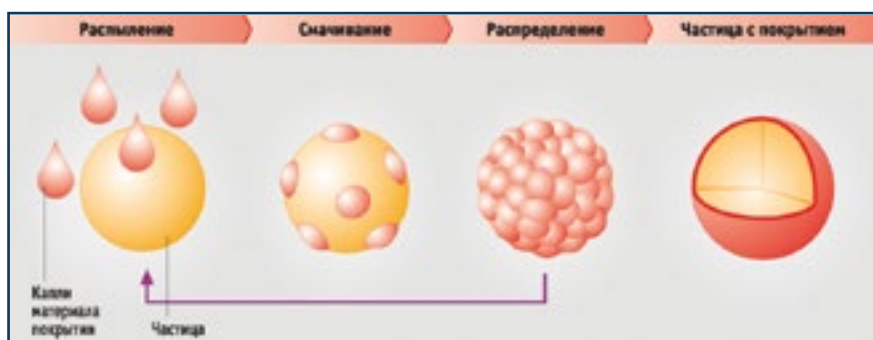


Рис. 1. Основной принцип нанесения покрытия

Процесс нанесения покрытий активно применяется в многочисленных отраслях промышленности и включает:

- защиту продукта или защиту от продукта;
- улучшение стабильности свойств продукта при хранении;
- изменение или регулирование профилей выделения;
- уменьшение гигроскопичности твердых веществ;
- изменение текучести, структуры поверхности и внешнего вида;
- получение композитных частиц;
- изменение вкуса и запаха;
- прочее.

Для осуществления процесса нанесения покрытий имеется ряд технологических аппаратов, различающихся своими основными принципами, а также сферами применения.

При классическом способе нанесения покрытий дисперсные продукты (грануляты, экструдаты, кристаллы, таблетки) путем распыления жидкости, содержащей твердые частицы, покрываются наружным слоем (рис. 1). В аппарате для нанесения покрытий происходит процесс затвердевания, на который можно направленно влиять с помощью различных термических и аэрогидродинамических технологических параметров.

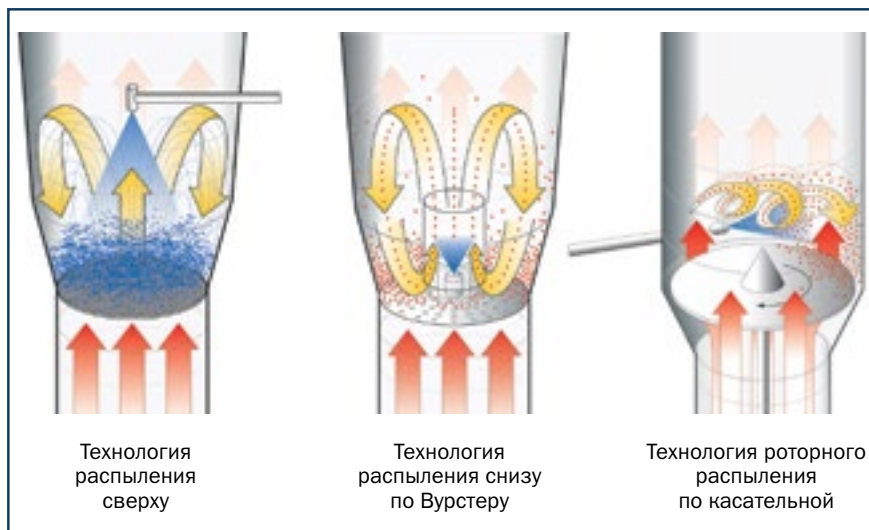


Рис. 2. Обзор технологических вариантов нанесения покрытий

Во время процесса происходит распыление жидкого материала оболочки, в результате чего непосредственно на поверхности частицы в процессе сушки или затвердевания образуется очень плотная и однородная пленка покрытия.

При реализации этих сфер применения очень часто используют аппараты с псевдооживленным слоем, который образуется при прохождении через сыпучий материал газообразного оживляющего агента (которым, как правило, является воздух или азот), вследствие чего частицы переходят во взвешенное состояние и интенсивно перемешиваются. Ввод жидкости в технологическую камеру аппарата для нанесения покрытий через одну или несколько форсунок может проводиться по-разному. В простейшем случае жидкость распыляется на псевдооживленный слой сверху (распыление сверху). В противоположность этому, особенно для вязких распыляемых сред или при повышенной клейкости, распыление можно осуществлять в псевдооживленный слой снизу вверх (распыление снизу). На этой основе был разработан дополнительный вариант процесса, при котором частицы перемещаются через зону распыления контролируемо и равномерно (распыление снизу по методу Вур-

стера). Это обеспечивается встраиванием стояка вокруг форсунки, а также использованием впускных днах специальной конструкции, что позволяет наносить весьма равномерные слои покрытия и оптимизировать качество. На рис. 2 (слева и посередине) графически показаны оба наиболее распространенных в промышленной практике варианта технологии – распыление сверху и распыление снизу по методу Вурстера.

Выбор той или иной технологии зависит от качества изготавливаемого продукта и свойств используемого сырья, а также твердых частиц, на которые наносится покрытие. **В этом случае важными факторами влияния являются в частности:**

- распределение по размерам твердых частиц, на которые наносится покрытие;
- вязкость распыляемой жидкости;
- содержание воды (или растворителя) в распыляемой жидкости;
- толщина наносимого слоя покрытия (толщина пленки);
- форма распыляемой жидкости (раствор, суспензия, дисперсия или расплав);
- требования, предъявляемые к равномерности;
- прочее.



GPCG 10 – установка для сушки, гранулирования, нанесения покрытий и пеллетирования. Оптимальный размер партии от 2 до 25 кг. Возможно исполнение PRO. Гибкий выбор комплектующих, проста в эксплуатации и очистке, легкая установка предварительно смонтированных технологических и технических узлов



Mini/Midi-Glatt – установка гранулирования в псевдооживленном слое со сменными рабочими колоннами для проведения испытаний сушки и гранулирования небольших партий и с максимальным качеством. Размер партии 25 – 375 г (Mini-Glatt), 375 – 1350 г (Midi-Glatt)



Рис. 3. Микроскопическое представление частиц

В дополнение к уже названным параметрам влияния при нанесении покрытий можно также использовать аэрогидромеханические параметры. В так называемых роторных аппаратах возможно высокоэффективное нанесение покрытий на неравномерно структурированные изделия (например, экструдаты). В роторных псевдооживленных слоях дополнительно к псевдооживлению воздух вносит в перемешиваемый сыпучий материал ме-

ханические силы, для чего вместо обычного впускного днища используется вращающийся роторный диск. Он перемещает частицы наружу, где затем воздушный поток, поступающий в технологическую камеру через кольцевой зазор, транспортирует их вверх. За счет этого устанавливается интенсивный «спиральный» поток твердых частиц, в который можно весьма эффективно производить распыление по касательной (см. рис. 2, справа).

В целях достижения различных свойств продукта при практическом применении используют отдельные варианты технологии нанесения покрытий. Для демонстрации подобных эффектов в рамках исследования исходные частицы (селлеты) сначала покрывали слоем модельного биологически активного вещества (NaCl). Затем с использованием различных способов нанесения покрытий наносили функциональный слой (эудрагит) пролонгированного действия (sustained release (SR) – замедленное высвобождение активного начала). Для сопоставимости условий пленкообразования условия процесса между собой не варьировались.

На рис. 3 представлены снимки частиц отдельных фаз процесса. Для наглядности оба слоя покрытия выделены разными цветами.

При всех рассмотренных вариантах технологии удалось получить визуально равномерные и плотные покрытия. Распределение частиц по размерам также имеет незначительные отклонения (рис. 4). Несущественные различия объясняются тем, что исходные частицы являются относительно крупными ($d_{50}=1250 \mu\text{m}$), а оба слоя покрытия, при количестве нанесенного слоя 7% для модельного БАВ и 5% для покрытия пролонгированного действия, получаются малыми.

На рис. 5 в качестве примера показаны некоторые результаты

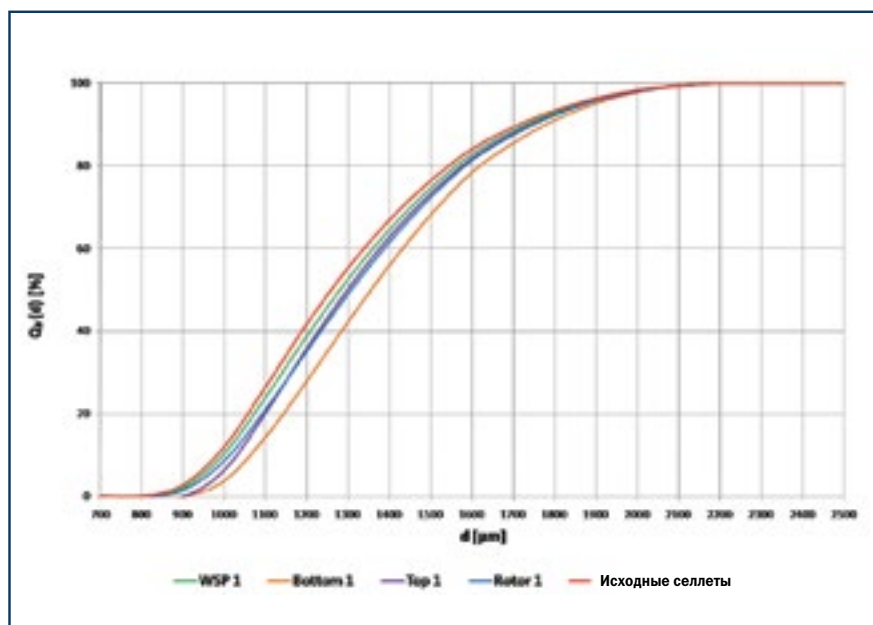


Рис. 4. Распределение частиц по размерам при различных вариантах технологии (питающий материал, WSP = метод Вурстера, Top = распыление сверху, Bottom = распыление снизу, Rotor = роторный метод)

измерений высвобождения. Выявлены заметные различия между отдельными профилями. При этом наиболее быстрое высвобождение активного начала было из пленочного покрытия, нанесенного в роторном аппарате, что объясняется сравнительно низкой прочностью или плотностью пленочного покрытия. Из всех вариантов технологии наиболее плотное покрытие было достигнуто при использовании метода Вурстера, в результате чего высвобождение происходило довольно медленно. По сравнению с ним достаточно неравномерное высвобождение было достигнуто при распылении сверху. Предполагаемой причиной этого является, к примеру, широкое распределение толщины стенок нанесенной пленки пролонгированного действия, вызываемое неравномерностью движения частиц через зону распыления. Профиль высвобождения при использовании технологии распыления снизу без стояка располагается между профилями высвобождения по технологии распыления сверху и по методу Вурстера.

Таким образом, процессы нанесения покрытий достаточно эффективно влияют на свойства твердых частиц в отношении технологии их применения. Имеющиеся варианты технологии, в дополнение к материальным (рецептурным) параметрам, открывают и другие возможности для оптимизации.

При практическом внедрении процессов нанесения покрытий на этапе разработки необходимо систематически анализировать применяемое производственное оборудование в целях получения продукта оптимального качества. Варианты технологии существенно отличаются, что может затруднить, например, передачу продукции между различными производственными установками.

Во всех практических случаях на этапе разработки необходимо проводить экспериментальные

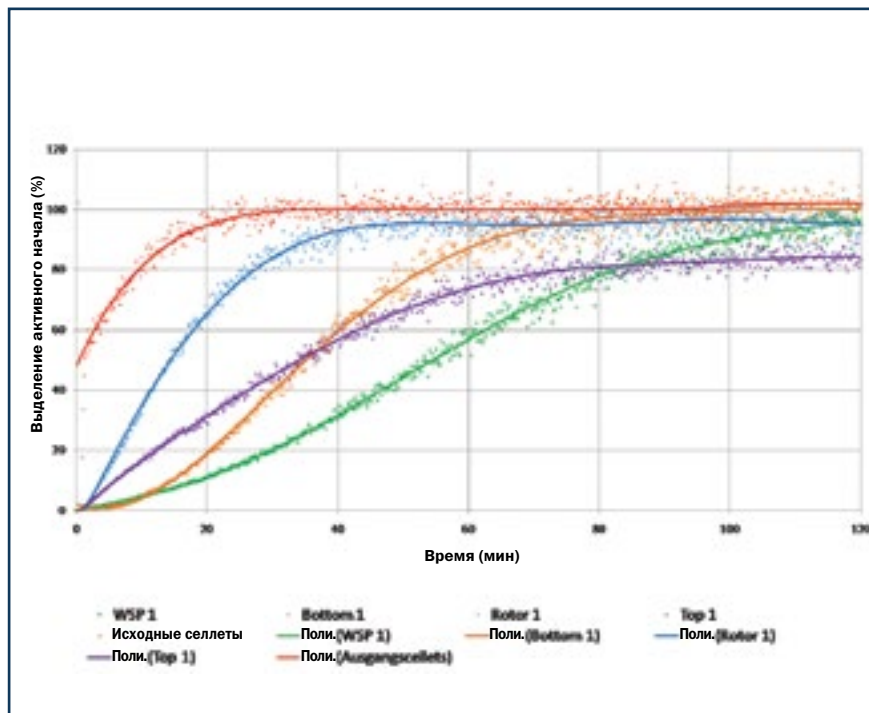


Рис. 5. Профили высвобождения при различных вариантах технологии (питающий материал, WSP = метод Вурстера, Top = распыление сверху, Bottom = распыление снизу, Rotor = роторный метод)

исследования, которые можно выполнить в лабораторном и пилотном масштабах в Технологическом центре фирмы Glatt Ingenieurtechnik GmbH, Веймар, Германия. К тому же предлагаются услуги по тестированию аппаратов для нанесения покрытий как периодического, так и непрерывного действия. ▣



Контактная информация:

www.glatt.com
info.we@glatt.com

Glatt Ingenieurtechnik GmbH,
представительство в РФ:
РФ, 117630, Москва,
ул. Обручева, 23, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 787-42-89
Факс: +7 (495) 787-42-91
info@glatt-moskau.com



ProCell LabSystem – установка для гранулирования и пеллетирования порошков и/или жидких растворов, нанесения покрытий на частицы. Модульные вставки для псевдооживления, распыления и роторных процессов. Предназначена для серийных или непрерывных процессов. Производительность 200 г – 15 кг, скорость распыления 200 мл/ч – 18 л/ч, полезный объем 400 мл – 38 л

Грануляция в псевдооживленном слое от компании GEA

Уже более 50 лет GEA поставляет линии для смешивания, грануляции, сушки, пеллетирования и покрытия оболочкой для предприятий фармацевтической промышленности. Кроме того, компания является автором многих инноваций, которые уже стали общепринятыми стандартами в фарм-отрасли.

Грануляция с верхним или тангенциальным распылом, нижний распыл по типу Wurster – не ограничивайте себя, ведь в партнерстве с GEA возможно все!

FlexStream™ – мультипроцессор псевдооживленного слоя

Операции, которые проводятся в псевдооживленном слое, такие как сушка, грануляция или покрытие частиц оболочкой, являются основными технологическими процессами в производстве твердых лекарственных форм. Несмотря на то, что сушку в псевдооживленном слое применяют в фармацевтической сфере уже более 50 лет, GEA не прекращает совершенствовать дизайн и внедряет новые технологии, чтобы оптимизировать эффективность процесса. Ранее индивидуальные процессы в псевдооживленном слое нуждались в отдельном оборудовании для оптимального исполнения процесса, что неизбежно приводило к дополнительным капитальным затратам.

В системе FlexStream™ грануляция выполняется с использованием процессора псевдооживленного слоя, на котором установлены распылительные форсунки. Несмотря на то, что в течение продолжительного времени предпочтение отдавалось распылению сверху или по типу Wurster, сегодня все более популярны системы тангенциального распыления. Их основным преимуществом является локализация распылительной форсунки, которая расположена на участке со значительно большими сдвиговыми усилиями, что позволяет работать даже со сложными рецептурами. Кроме того, благодаря



Мультипроцессор псевдооживленного слоя FlexStream™ в составе технологической линии

использованию нового процессора FlexStream™ решается вопрос с масштабированием процесса.

Применение испытанной технологии GEA позволяет выполнять такие процессы, как грануляция в псевдооживленном слое, сушка и покрытие пеллет оболочкой в одном технологическом модуле. FlexStream™ является мультифункциональным процессором, использование которого обеспечивает линейное масштабирование процесса, полностью изолированные загрузки и разгрузки, превосходную гомогенность как по LOD, так и PSD. Кроме того, применение модуля FlexStream™ позволяет избежать всех недостатков традиционной технологии псевдооживленного слоя. Принимая во внимание необходимость применения всего одного

продуктового контейнера для всех технологических операций, FlexStream™ не нуждается в большой площади для инсталляции и при этом дает возможность проводить PAT-совместимое измерение роста размера частиц в режиме реального времени.

FlexStream™ имеет такое дополнительное преимущество, как отсутствие необходимости механического регулирования для переключения работы оборудования с одного процесса на другой. В дополнение к впечатляющему экономическому эффекту результаты многократных качественных тестов подтверждают эффективность этой технологии. FlexStream™ обеспечивает превосходное качество продукта в сравнении с таковым при использовании других традиционных технологий. ■

Машина для упаковки дезинфицирующих средств в тубы от компании IWK

В то время как разные отрасли промышленности во всем мире готовятся снабжать население средствами гигиены, которые необходимы для борьбы с пандемией COVID-19, вызванной ранее неизвестным коронавирусом, компания IWK концентрирует усилия на удовлетворении потребностей промышленности.

FP 10 – самая успешная тубонаполнительная машина в мире

Оборудование позволяет производить наполнение туб продуктами, которые могут выделять пары с категорией взрывоопасности IIB и температурного класса T3 (см. «Директиву по машинам» 2006/42/ EC).

Скорость наполнения – 70 туб в 1 мин.

Классификация зон внутри машины:

- Внутри напорного цилиндра или прямой подачи продукта: зона 1.
- Станция наполнения с устройством удаления пыли и контроля расхода объема воздуха.
- Обеспечение прямой подачи продукта в тубы из герметичного бака, расположенного в отдельном помещении и имеющего сертификат АТЕХ.
- Вытяжка из тубонаполнительной машины должна быть подсоединена к вентиляционной



Машина для упаковки дезинфицирующих средств в тубы

системе заказчика («Пуск» вытяжки предоставляется заказчиком).

- Машина оснащена для наполнения туб антисептиками для рук. Срок поставки – < 3 мес. ■

IWK
an ATZ company



pharmamixt



Контактная информация:

Виталий Батырев,
Региональный директор
по продажам
IWK Verpackungstechnik GmbH
+49 17 2845 47 63
vbatyrev@iwk.de

Официальный представитель
ООО «Фармамикст»
+7 499 350 88 50
info@pharmamixt.ru





Гигиенические меры от компании Miele по предотвращению распространения вирусных инфекций

Немецкая компания Miele, известная с 1899 г. как производитель бескомпромиссной по своему качеству техники, гарантирует заказчикам безупречное выполнение поставленных перед оборудованием задач.

За свою долгую историю Miele не раз доказывала свое первенство, внедряя в производство новейшие разработки, которые обеспечивают высокую экономичность потребляемых ресурсов, экологическую безопасность и легкость в управлении рабочими процессами.

Компания производит не только широкий ассортимент профессионального оборудования Miele Professional, но и практически все его составляющие (электромоторы, электронные платы, циркуляционные насосы, клапаны). Все это позволяет стабильно удерживать планку качества на высоком уровне.

С момента основания компания Miele остается верной обещанию своих основателей – Immer Besser. Именно эти слова были высечены на первых машинах производства Miele. Это значит, что компания будет делать все возможное, чтобы быть «всегда лучше», чем наши конкуренты, и «всегда лучше», чем мы уже являемся. Для клиентов это означает уверенность в том, что выбор Miele является хорошим решением, и, вероятно, – на всю жизнь!

В рамках организации противоэпидемических мероприятий на объектах различного профиля и назначения компания ООО «Миле», официальный представитель Miele (Германия), предлагает поставки:

- Оборудования для мойки и дезинфекции медицинского инструмента и лабораторного стекла;

- Прачечного оборудования с барьерной технологией для стирки и дезинфекции медицинского белья, спецодежды медицинского и лабораторного персонала;
- Оборудования для предварительной подготовки уборочного текстиля, что в партнерстве с производителем уборочного инвентаря обеспечивает полный цикл уборки медицинских учреждений;
- Посудомоечного оборудования с функцией термической дезинфекции с заливом свежей воды на каждом этапе обработки посуды.

Компания информирует о важности соблюдения следующих процессов:

- 1.** Автоматическая мойка инструментов. В условиях продолжающегося распространения ви-

руса особую актуальность приобрела необходимость обеспечения лечебного процесса качественным и безопасным инструментарием. Эффективная обработка всех видов инструментов, которая включает важнейшие этапы – дезинфекцию, предстерилизационную очистку и стерилизацию, – является залогом нераспространения вируса через инструменты. Автоматы для мойки и дезинфекции производства Miele обеспечивают выполнение важнейшей задачи – дезинфекцию и предстерилизационную очистку инструментов в автоматическом режиме.

2. Обеззараживание столовой посуды и столовых приборов в больницах и на любых предприятиях. Гарантированное обеззараживание возможно при обработке в посудомоечных машинах с заливом свежей воды на каждом этапе мойки и ополаскивания при наличии этапа высокотемпературной дезинфекции посуды во время окончательного ополаскивания водой, нагретой до 93 °С, и времени выдержки при этой температуре в течение 10 мин.

3. Обработка медицинского белья, спецодежды персонала и уборочного текстиля. Использование обработки в профессиональных машинах, обеспечивающих термохимическую дезинфекцию и подключение автоматического дозирования моющих и дезинфицирующих средств, позволяет существенно снизить угрозу распространения инфекционных заболеваний внутри медицинских учреждений.

4. Уборка медицинских учреждений. Высокотехнологичный метод уборки с предварительной подготовкой mopов (насадок на швабры) и протирочных салфеток в специальных машинах производства компании Miele, где автоматически за один цикл уборочный текстиль стирается, дезинфицируется и пропитывается дезинфицирующим средством в необходимой концентрации до достижения

нужной влажности, обеспечит высокий уровень гигиены всех поверхностей в лечебном учреждении. Сразу после выгрузки из машины mopы и салфетки готовы к использованию, что существенно сокращает время уборки и повышает производительность труда персонала.

Оборудование компании Miele обеспечивает высококачественную реализацию указанных выше процессов благодаря соответствию строгим международным требованиям по борьбе с инфекциями. Благодаря программам термической и термохимической дезинфекции достигается надежный результат по дезактивации любых потенциальных вирусов и уничтожению бактерий.

Государственные органы инвестируют значительные средства в приобретение современного медицинского оборудования для оздоровления своих граждан. Врачи, средний и младший медицинский персонал прилагают колоссальные усилия для спасения жизней своих пациентов.

Использование простых и надежных процессов по дезинфекции медицинского инструмента, лабораторного стекла, столовой посуды, белья и уборочного текстиля помогает существенно повысить эффективность работы медицинских учреждений и предприятий. ▣



Miele

Контактная информация:

ООО «МИЛЕ»

Украина, 01033, г. Киев
ул. Жилянская, 48 – 50А
Тел.: +38 (044) 496-03-00
Факс: +38 (044) 494-22-85
www.professional.miele.ua
info@miele.ua





Поговорим о вакцинах?

В условиях пандемии SARS CoV-2 лаборатории всего мира неустанно работают над разработкой вакцины, способной остановить распространение коронавирусной инфекции.

На кону – здоровье и жизни людей по всей планете, а время не терпит. Под угрозой оказались не только отдельные уязвимые группы людей, но и, согласно заключению специалистов Всемирной организации здравоохранения, целые сообщества и экономические системы.

Когда каждый час на счету

В таких условиях критически важна способность фармацевтических производителей быстро преобразовывать новейшие разработки в процессы и системы, готовые к выходу на рынок и полно-

стью соответствующие строгим требованиям, предъявляемым к биотехнологическому производству. Уже много лет GEA работает в тесном партнерстве с ведущими фармацевтическими компаниями всего мира. И сейчас, в это нестабильное время, GEA – глобальный поставщик инженерных решений и технологий – активно включает-ся в борьбу с пандемией.

Для старта производства эффективной вакцины успешно отработанный процесс должен быть перенесен из лаборатории и масштабирован до коммерческих объемов производства. Но многие часто недооценивают объем усилий и затраты времени, необходимые для реализации такого процесса. Это особенно актуально для налаживания производства вакцин, потому что биопрепараты, произведенные с применением метода микробного

синтеза, требуют особо деликатного подхода. Малейшие изменения условий производства могут оказать колоссальное влияние на стабильность и эффективность продукта. Строго контролируемый процесс производства, включающий проведение производственных тестов и испытаний, направлен на обеспечение качества, безопасности и эффективности вакцины.

Глубокие знания отрасли и технологий, а также богатый опыт успешной реализации многих подобных проектов воплотились в установках и полностью интегрированных производственных линиях GEA, гарантирующих полное соответствие высоким требованиям биотехнологических и фармацевтических производств, эффективную, надежную и экономичную работу, а также высокий выход ценного продукта. Независимо от масштабов проекта компания GEA способна повысить эффективность любого производства вакцин.



Биореактор GEA

Ферментация: от клетки до вакцины

Все вакцины – живые или инактивированные бактерии и вирусы, токсоиды или антигены – производятся путем ферментации в ферментерах, биореакторах или, в отдельных случаях, даже в куриных яйцах.

Когда подходящий штамм-хозяин для антигена выбран, его изолируют в ампулах и хранят при температуре -192 °С в жидком азоте. Производство начинается с последовательного выращивания культуры в предварительном ферментере с дальнейшим переносом в основной биореактор. Для осуществления процесса ферментации готовят питательный раствор: питательные вещества растворяют в резервуаре и добавляют в процесс ферментации после фильтрации. По окончании ферментации клетки отделяют от жидкой фазы центрифугированием. Затем активное вещество выделяют и очищают специфическим способом. Необработанная вакцина поступает в смесительный сосуд, где ее иммуногенность повышается за счет добавления адъювантов, стабилизаторов и консервантов.

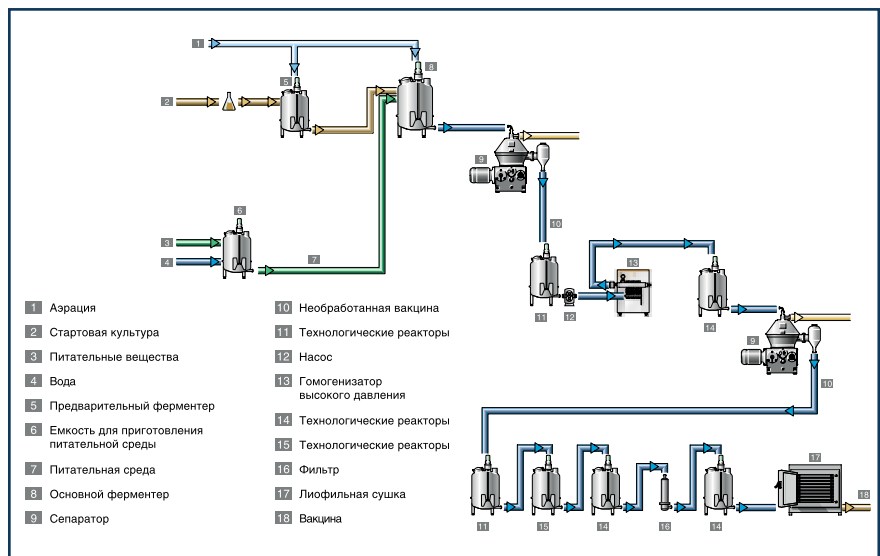
GEA – ведущий поставщик на рынке комплексных систем ферментации для бактерий, дрожжей, клеток млекопитающих и вирусов, в частности анаэробных и аэробных ферментеров, оборудования для культивирования дрожжей и инновационного производства антигенов, например, антигена гепатита В (HBsAg), систем выращивания вирусных клеточных культур для полиомиелита, бешенства и

эпизоотического стоматита (например, FMD).

Такие производственные линии комплектуют дополнительными резервуарами (например, для подготовки среды и сбора биомассы) и дополняют технологическим оборудованием, таким как сепараторы и гомогенизаторы для разрушения клеток и/или фильтрационными установками для микро- и ультра-фильтрации, сушками.

Техническое совершенство в каждой детали

Центробежная сепарация – важный этап производства вакцин. Конструкция сепараторов GEA гармонично сочетает надежность и эффективность обработки ценных клеточных компонентов с высокими стандартами безопасности и исключительной гигиеничности производства вакцин. Продуманная конструкция оборудования имеет принципиальное значение, ведь помимо технологической эффективности она обеспечивает оптимальную обработку поверхностей, контактирующих с продуктом, во время CIP-мойки. SIP (безразборная стерилизация) повышает эффективность и гибкость производственных процессов и гарантирует защиту от контаминации персонала и окружающей среды опасными микроорганизмами.



Принципиальная схема производства вакцин

В зависимости от типа вакцин одни активные субстанции являются продуктом деятельности клеток, другие – извлекаются в результате автолиза, а приготовление вакцин предполагает разрушение клеток для получения внутриклеточного или субклеточного материала. Поскольку большинство вакцин предназначены для инъекций, размер частиц имеет принципиальное значение. Для успешного производства вакцины средний размер частиц должен составлять 250 – 500 нм.

Микронизация размера частиц жидких фармацевтических препаратов методом динамической **гомогенизации высоким давлением** обеспечивает более стабильную дисперсию АФИ и, как результат, более высокую клиническую эффективность. Оптимальная микронизация частиц и их однородное распределение повышают биодоступность АФИ и восприимчивость к препарату. Эту задачу успешно выполняют специализированные гомогенизаторы компании GEA.

GEA – один из мировых лидеров рынка **систем лиофилизации и автоматической загрузки/выгрузки** для предприятий фармацевтической отрасли. Обладая более чем 60-летним опытом и имея свыше 1000 инсталляций по всему миру, GEA является надежным поставщиком решений для высококачественного производства. Среди ноу-хау компании – инновационные усовершенствования конструкции, а также новая технология, позволяющая предотвратить заедание крышечек, минимизация потребности в площади и потреблении энергии, технология стерилизации VHP™ для сокращения затрат и продолжительности цикла, а также быстрый подход к полной реализации проекта: менее 9 мес от подписания договора до SAT. GEA предлагает полный диапазон высококачественных продуктов для всех аспектов асептического производства и интегрированные решения, дополненные высококвал-



Сепаратор GEA для производства вакцин

лифицированным сервисным обслуживанием предприятий фармацевтической, медицинской и биотехнологической отраслей.

Для дорогостоящих стерильных препаратов срок хранения критически важен. Традиционным способом преобразования стерильной жидкости в стабильную твердую форму является лиофилизация, но теперь существует и инновационная альтернативная технология сушки распылом, позволяющая задавать необходимые характеристики частиц. Отбросьте миф о том, что термочувствительные материалы разрушаются, ведь все происходит с точностью до наоборот. **Асептическая распылительная сушка** – это простой процесс, во время которого капли, распыляемые в су-

шильном газе, высыхают до состояния порошка. Таким образом, жидкая лекарственная форма преобразуется в сухой порошок в считанные секунды и за один непрерывный процесс. Сушка распылением – это непрерывная, масштабируемая технология с подтвержденной эффективностью и производительностью линий от десятков граммов до десятков килограммов в 1 ч.

В качестве примера приведем опыт сотрудничества GEA и компании Cambridge Biostability Limited (CBL), совместно разработавших революционный метод стабилизации вакцин при сушке распылением. Процесс подразумевает смешивание активного ингредиента с водорастворимым стеклообразным материалом,



Технологии GEA для производства жидких лекарственных форм и биофармацевтических препаратов

GEA – один из крупнейших мировых поставщиков оборудования и компонентов для сложных технологических процессов фармацевтической отрасли

Обладая глубокими знаниями отрасли и технологий, имея богатый опыт успешной реализации подобных проектов, компания GEA поставляет как отдельные установки, так и полностью интегрированные линии, обеспечивающие эффективную, надежную и экономичную работу. Независимо от масштабов вашего проекта компания GEA способна предложить вам свое уникальное решение.

Технологии GEA охватывают процессы:

- ферментации
- механической сепарации
- микронизации суспензий и эмульсий
- расщепления клеток
- лиофильной сушки
- асептической распылительной сушки
- и многих других.



GEA engineering for
a better world

Официальный представитель концерна GEA
на рынках Украины и Молдовы – GEA Украина:
Тел.: +38 (044) 461-93-60
gea.com/ru/ukraine

gea.com

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОТРАСЛЬ

Pharmaceutical Industry Review

ВЫХОДИТ
с 2006 г.

ОБЪЕКТИВНЫЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ КАНАЛ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ОТРАСЛИ

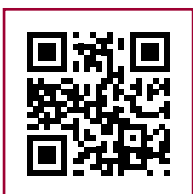
• ОБОРУДОВАНИЕ • ТЕХНОЛОГИИ • УПАКОВКА • ИНГРЕДИЕНТЫ • АНАЛИТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ •



ТИРАЖ: 6000
ЭКЗЕМПЛЯРОВ



6 НОМЕРОВ ГОД



<http://promoboz.com>



ЭЛЕКТРОННАЯ ВЕРСИЯ
ЖУРНАЛА: 20 000
ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ *

<http://promoboz.com>
<http://promoboz.moscow>



С НАМИ:

*Данные за 2018 год без спецвыпусков. Источник: Google Analytics



700 ФАРМЗАВОДОВ НА
ТЕРРИТОРИИ БЫВШЕГО СНГ



ОКОЛО 60 000
ПОСЕТИТЕЛЕЙ*



ОСНОВНЫЕ ОТРАСЛЕВЫЕ
МЕРОПРИЯТИЯ



Украина, г. Киев,
+380-44-390-44-17
+380-63-628-34-10
www.promoboz.com
advert@promoboz.com

Россия, г. Москва,
+ 7985-766-83-55
<http://promoboz.moscow>
expo@facecreative.ru

Интернет-каталог
фармацевтического
оборудования
+38-063-350-58-05
<http://www.cphem.com>
catalogue@cphem.com



Ферментер GEA: вид изнутри

который затем высушивается в хорошо отполированные твердые сферы или полые стеклянные сферы диаметром 3 – 20 мкм. Сферы, содержащие стабильный АФИ, затем образуют взвесь в инертном безводном сиропе. Полученная суспензия представляет собой термостабильную жидкость, готовую к введению, хранение и транспортировку которой осуществляют при температуре окружающего воздуха без потери активности.

Вакцинация спасает жизни

Ни одно из достижений человечества не может конкурировать с вакцинацией по эффективности предотвращения инфекционных заболеваний и снижения уровня смертности. Вакцинация буквально спасает жизни: ежегодно свыше 3 млн человек получают надежную защиту от болезней благодаря эффективным вакцинам от более чем 26 инфекционных заболеваний. Вакцинация позволяет экономить деньги, по-

скольку является одной из наиболее доступных инвестиций. К примеру, в США анализ экономического эффекта подтвердил, что каждый доллар, инвестированный в дозу вакцины, экономит до USD 27, затрачиваемых на медицинское обслуживание.

Мы переживаем переломный период в истории. Мировому сообществу специалистов здравоохранения предоставлена исключительная возможность разработки и реализации стратегий по спасению миллионов человеческих жизней благодаря всеобщему доступу к эффективным вакцинам.

Благодаря ультрасовременному оборудованию, установленному на производственных площадках компании, а также успешному многолетнему научному и практическому опыту специалисты GEA обладают глубоким знанием процессов производства вакцин, технологических особенностей и инженерных решений, способных обеспечить макси-

мальную производительность при минимально возможных эксплуатационных расходах. Эксперты GEA досконально понимают все этапы процесса и гордятся исключительной репутацией разработчика и поставщика индивидуализированных технологических решений. Мы будем рады пройти этот путь вместе с вами под девизом «Engineering for a better world». ■



Контактная информация:

Официальный представитель конферна GEA на рынках Украины и Молдовы – «GEA Украина»:

Украина, г. Киев,
ул. Павловская, 29,
+38 (044) 461 93 60
sales.ukraine@gea.com



Компания IMA достигла договоренностей с Комиссаром по чрезвычайным ситуациям в борьбе с пандемией COVID-19



Компания IMA сообщила о том, что она достигла договоренностей с Комиссаром по чрезвычайным ситуациям в борьбе с пандемией COVID-19 о разработке и поставке 25 машин для упаковки одноразовых хирургических масок в период с июня по август 2020 г.

Во время чрезвычайной ситуации, чувствуя тесную связь с местным сообществом, со всей ответственностью, заинтересованностью и гордостью компания IMA отдает в распоряжение страны свой многолетний опыт в уверенности, что ответственное отношение сегодня повлияет на мир будущего. Председатель Правления **Alberto Vacchi** сказал:

«Это важное техническое достижение является еще одним подтверждением гибкости промышленных и инженерных решений Группы IMA, и в более широком аспекте – итальянских производителей машин-автоматов. В момент огромной общей неопределенности я полагаю, что этот результат послужит одной из многих отправных точек для оптимизма в борьбе со следующими стадиями пандемии и, надеемся, – для возврата к нормальному образу жизни».

IMA FACE 400

Решение для производства одноразовых хирургических масок

Наша миссия – заново изобретать возможности

Созданная совместными усилиями с использованием экспертного опыта, машина IMA FACE 400 является ответом на огромные вызовы. Разработанные в ответ на реальные потребности современности и глобальную чрезвычайную ситуацию, законченные решения

от компании IMA основаны на новых технологиях и инновациях, сбалансированных экспертных решениях и ноу-хау в соответствии с конкретными потребностями рынка.

Быстрые всесторонние решения для конвертации и упаковки

Основой наших экспертных решений является опыт и приверженность самым высоким стандартам.

Модуль для конвертации

Модуль для конвертации масок IMA FACE 400 создан на основе консолидированной платформы, широко используемой для конвертации продуктов, изготовленных путем ламинирования и сварки различных тканых материалов с помощью метода горячего расплава или уплотнения ультразвуком. На этой машине можно производить 3-слойные маски с зажимом для носа и эластичными, расположенными поперечно, тесемками для ношения маски «через голову». Эластичные тесемки прикрепляются к маске методом горячего расплава, поверх шва крепится дополнительная полоска, чтобы скрепить их в прочный



и безопасный «сэндвич». Данный процесс позволяет использовать тесемки всех видов – из полимеров или ткани, круглой или квадратной формы, что обеспечивает особую гибкость при разработке дизайна продукта. Слои свариваются вместе с помощью ультразвуковой системы, что позволяет получить красивый четкий контур.

FACE 400 включает автоматическое устройство для складывания в стопку и быстрого подсчета с помощью электронного устройства, которым можно управлять с HMI, обеспечивая бесперебойную работу машины. Данный модуль спроектирован и изготовлен с учетом современных санитарных стандартов, что позволяет легко проводить его санитарную обработку и обезопасить машину и продукт от нежелательного распространения бактерий. В зависимости от материала сырья и модуля подсчета на этой модели можно производить от 200 до 400 масок в 1 мин. FACE 400 можно настраивать на производство масок разных размеров путем замены профиля в ультразвуковой секции.

Модуль для упаковки

IMA FACE 400 – модульная машина для упаковки хирургических

Модуль для конвертации. Технические данные	
Скорость машины	От 200 до 400 штук в 1 мин
Размеры маски	200 мм (длина) x 100 мм (ширина) – стандарт. Разные размеры – по запросу
Материал изготовления маски	Три фильтрующих слоя: два слоя спан-бонда сверху и снизу, один слой MeltBlown посередине. На модуле возможна обработка разных материалов – по запросу

Модуль для упаковки. Технические данные			
Скорость машины	До 200 штук в 1 мин при работе с единичными масками. Производительность зависит от продукта, пленки и спецификации машины		
Максимальный размер маски	Длина	Ширина	Максимальная высота стопки
	250 мм	110 мм	65 мм
Пачки	От 1 до 40 шт. и более		
Оберточный материал	Термоусадочные пленки, такие как обычный или экструдированный полипропилен, ламинированные пленки, полиэтиленовые пленки		

масок, которая идеально подходит для интеграции в комплексные линии благодаря простому решению «подключай-и-работай». Ее также можно оснащать системой для ручной подачи для отдельно стоящих машин. В наличии имеются различные конфигурации платформы для упаковки масок любого размера, по короткой и по длинной стороне. Благо-

даря универсальности на машине можно упаковывать от 1 до 40 масок и более, а также работать с несколькими (параллельными/прилегающими) пачками как по короткой, так и по длинной стороне. Производительность машины составляет 200 штук в 1 мин при работе с единичной маской. Данный модуль может быть оснащен устройством для нанесения печати. Преимуществами машины являются легкая процедура очистки и обеспечение доступа в соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к дизайну. ▣



IMA FACE 400



Контактная информация:

Украина: Зоран Бубало
 Zoran@bubalo.rs
 +380 (63) 442-56-48

Россия: «ИМА Эст Москва»
 РФ, 121248, г. Москва,
 Кутузовский просп., 7/4 – 5, офис 20
 +7 (495) 287-96-09



В ответ на пандемию COVID-19 группа BLOCK® предлагает новые продукты

Прошел год с момента открытия в Киеве (Украина) ООО «БЛОК СИЕРЕС» – нового филиала группы BLOCK. За этот год фирма приняла активное участие в реализации различных проектов по строительству и реконструкции объектов фармацевтической отрасли. Подробнее об основных объектах, реализованных ООО «БЛОК СИЕРЕС», вы сможете прочитать в осеннем номере нашего журнала.

В 2019 г. группа BLOCK® приобрела еще одну компанию в Чехии, фирму A.R. Technik, разрабатывающую и внедряющую системы автоматизации процессов для фармацевтических, химических, медицинских, экологических, энергетических и автомобильных технологий. Кроме того, фирма осуществ-

ляет проектирование и поставку специального технологического оборудования. A.R. Technik работает на рынке с 1992 г. Это приобретение позволит внедрять современные системы 2D-кодирования (Track & Trace) при реализации будущих проектов в Украине.

Международная группа компаний BLOCK® реализует инвестиционные проекты с использованием сложнейших технологий и «чистых помещений». В качестве альтернативы «чистым помещениям» она предлагает также изоляторные технологии. Данная группа осуществляет проектную, инженеринговую, подрядную и реализационную деятельность в таких областях, как фармацевтика, биотехнологии, здравоохранение, наука и исследо-

вания, микроэлектроника, автомобилестроение. Ее филиалы расположены в 11 государствах, а авторизованные партнеры работают в 39 странах мира. Благодаря наличию четырех собственных производственных предприятий и использованию своих групп внедрения на всех этапах проекта она может гибко реагировать на специфические требования клиентов.

В ответ на текущую ситуацию в связи с пандемией COVID-19 группа BLOCK® предлагает новые продукты – Мобильный блок интенсивной терапии, Дезинфектор воздуха и поверхностей BLOCK® Pure UV и Набор для деконтаминации для обеззараживания помещений с использованием паров водорода пероксида.

МОБИЛЬНЫЙ БЛОК ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (БИТ) НА 20 КОЕК предусмотрен для использования в кризисных ситуациях, когда необходимо расширить вместимость БИТ в определенной больнице. Блок предназначен для пациентов с инфекционными заболеваниями, у которых установлен одинаковый диагноз. Блок состоит из 10 палат, комнаты для медсестер, помещения для хранения уборочного инвентаря, фильтров и помещений для хранения. Блок оснащен кондиционированием, в палатах для пациентов предусмотрена вытяжная вентиляция с HEPA-фильтрами. Вход персонала предусмотрен через систему шлюзов, позволяющую проводить деконтаминацию персонала, покидающего блок ИТ. Блок может быть размещен возле больницы на стоянке или на другой свободной площадке и подключен к водопроводу, канализации и электропитанию.

Все важные открытые поверхности частей обработаны нанотехнологическим напылением титана диоксида. Так называемая фотокаталитическая минерализация обеспечивает соблюдение гигиенической и микробной чистоты и повышение эффективности обычных методов дезинфекции.

Весь блок можно обеззараживать (фумигировать) парами водорода пероксида.





1 Генератор пара перекиси водорода

3 Вентилятор для равномерного распределения пара перекиси водорода

2 Установка для удаления влаги с катализатором

НАБОР ДЛЯ ДЕКОНТАМИНАЦИИ. Комплект для обеззараживания BLOCK® обеспечивает быстрое удаление биологического заражения в закрытых помещениях. Благодаря быстрому разложению паров водорода пероксида на поверхности не остается остатков химикатов или запахов.

Данный метод дезинфекции может быть использован в таких помещениях, как, например, залы ожидания, смотровые кабинеты, операционные, а также для деkontаминации производственных фармацевтических помещений.

Весь процесс деkontаминации помещений состоит из трех этапов. Продолжительность процесса зависит от объема обеззараживаемых помещений.

Подготовка помещений

- Удаление из помещения или герметичная упаковка оборудования, не имеющего гарантированной устойчивости к парам водорода пероксида.
- Отключение вентиляционного оборудования, обслуживающего деkontаминируемое помещение.
- Обеспечение герметичности помещений: наклейка вентиляционных решеток, дверей и других отверстий.
- Защита деkontаминируемого помещения от входа людей.

Обеззараживание

- 1-й этап: снижение относительной влажности до 30% rH и ниже, повышение температуры свыше 25 °C;
- 2-й этап: запуск цикла деkontаминации парами водорода пероксида;
- 3-й этап: вентиляция, которая осуществляется путем разложения паров водорода пероксида в циркулирующем катализаторе.

Ввод помещения в эксплуатацию

- Контроль помещений, включая измерение остаточного уровня паров водорода пероксида в воздухе.
- Выдача разрешения на обычную эксплуатацию обеззараженного помещения.

ДЕЗИНФЕКТОР BLOCK® PURE UV

обеспечивает биологическое обеззараживание помещений, основанное на сочетании HEPA-фильтрации и мощных люминесцентных УФ-ламп типа UV-C, УФ-лучи которых эффективно уничтожают микроорганизмы (бактерии, дрожжи и вирусы, в том числе SARS-CoV-2). УФ-излучение нарушает DNA/RNA микроорганизмов и, следовательно, уничтожает их.

Оборудование можно использовать в дневном и ночном режимах. В дневном режиме дезинфекция воздуха осуществляется в помещении и в присутствии людей. В ночном режиме дезинфекция поверхностей проводится без присутствия людей.



Дезинфектор BLOCK® Pure UV можно использовать в помещениях с большим потоком людей, таких как помещения общественного питания в фирмах, раздевалки, офисы, конференц-залы, залы ожидания, смотровые кабинеты, учебные заведения, детские сады или дома для престарелых.

В дневном режиме дезинфектор BLOCK® Pure UV закрыт, и воздух, всасываемый в оборудование из помещения, поступает в нем вверх и течет вокруг УФ-ламп. Внутри дезинфектора микроорганизмы в течение 2 с подвергаются сильному воздействию УФ-лучей, которые большинство из них убивают. На выходе из дезинфектора воздух фильтруется высокоэффективным HEPA-фильтром, улавливающим с эффективностью 99,99% все частицы из воздуха.

В ночном режиме дезинфектор открыт, вентилятор выключен. Дезинфектор следует устанавливать вблизи наиболее экспонируемых поверхностей, которые он обеззараживает с применением УФ-лучей на протяжении заранее запрограммированного времени.

Дезинфектор можно приобрести в двух вариантах: модель S500 предназначена для дезинфекции помещений площадью 30 м², а модель S900 – помещений размером 60 м². В случае больших помещений в них можно разместить несколько дезинфекторов BLOCK® Pure UV одновременно. ■



Контактная информация:

ООО «БЛОК СИЕРЕС»

Украина, 03189, г. Киев
ул. Академика Вильямса, д. 6-Д,
офис 43

Контактные лица:

Александр Лозовенко – Директор

Тел.: +380 (97) 732-97-41

Lozovenko@blockcrs.com

Виталий Бондарь – Операционный

Директор

Тел.: +380 (50) 162-55-04

bondar@blockcrs.com

www.blockcrs.com



5 минут с ... Вольфом Кёке, старшим менеджером по продажам и коммерческому развитию компании Rychiger AG: Rychiger поддерживает борьбу с COVID-19

Вольф Кёке занимает должность старшего менеджера по продажам и коммерческому развитию компании Rychiger AG в области производства оборудования для медицинской и фармацевтической промышленности. Г-н Кёке является выпускником факультетов машиностроения университета прикладных наук г. Гамбург (Германия) и Портсмутского университета (Великобритания), а также имеет двойной диплом этих университетов. Свою деятельность в компании Rychiger он начал 2 года назад и отвечает за рынки Европы и Азии.



Вольф Кёке, старший менеджер по продажам и коммерческому развитию компании Rychiger AG

– В настоящее время во всем мире продолжается борьба с коронавирусом. Каким образом компания Rychiger проявляет свою поддержку в этой критической ситуации?

Вольф Кёке (ВК): COVID-19 является большой угрозой для всех нас. Влияние пандемии отразилось как на здоровье людей, так и на их финансовом благополучии. Компания Rychiger была основана в 1918 г., во времена сложной экономической ситуации, создавшейся тогда в Швейцарии. С тех пор нам приходилось преодолевать несколько кризисов. Адаптация к новым обстоятельствам, на наш взгляд, является правильной стратегией, используя которую мы поддерживаем борьбу с коронавирусом с самого начала пандемии. Компания разрабатывает, изготавливает и поставляет оборудование для производства диагностических наборов, предназначенных для выявления инфицирования COVID-19. Нашими заказчиками являются ведущие компании, работающие в сфере фармацевтики и медико-биологи-

ческой промышленности в Европе, США и Азии.

– Какой вид диагностических средств изготавливается с помощью Вашего оборудования?

ВК: На протяжении последних лет мы разрабатываем оборудование, на котором производятся средства, широко используемые в медицине, например, средства диагностики *in vitro* (ДИВ), для проведения исследований на месте лечения, а также вторичную упаковку с высокими барьерными свойствами. Диапазон применения этих средств большой – начиная от картриджей для типирования крови и заканчивая иммунотестами, продуктами для молекулярной диагностики (ПЦР-диагностики), включая микропластины для иммуноферментного анализа, а также картриджи для проведения анализов в целях определения уровня глюкозы в крови по месту оказания медицинских услуг.

– Какой вид продукта производится наиболее часто на оборудовании Вашего производства?

ВК: Изготавливаемые на нашем оборудовании продукты являются расходными материалами для диагностических наборов. Обычно используется один расходный материал на каждого пациента/метод диагностики. Наша основная специализация – процессы наполнения и сварки в самом широком смысле этих понятий. Компания является экспертом по наполнению порошков, жидкостей, гелей и лиофилизированных шариков, требующих осторожного обращения. Для производства продуктов на нашем оборудовании часто требуется запайка пластиковых и алюминиевых контейнеров пленкой и фольгой с помощью термической сварки или сварки ультразвуком. Благодаря большому опыту специалистов компании к нам обращаются даже самые требовательные заказчики. В

дополнение к ключевым технологиям наполнения и сварки для изготавливаемых на машинах Rychiger продуктов требуются процессы сборки, сериализации, тестирования или этикетирования.

– Как выглядит типичное решение для изготовления ПЦР-картриджа?

ВК: ПЦР-картриджи обычно состоят из твердого пластмассового контейнера, сваренного с пластиковой пленкой, большого разнообразия связанной с ПЦР химии и абразивного порошка. Твердая пластиковая часть вставляется в транспортную систему оборудования посредством загрузочного устройства. Абразивный порошок, так же как магнитные микроносители и сахар для ПЦР-реакции, вводятся либо в картриджи, либо в их карманы. Затем в картридж наполняются жидкость или лиофилизованные реагенты. Уровень наполнения контролируют датчики или системы технического зрения, предназначенные для обеспечения качества продукта. Сварка контейнера и пластиковой пленки обычно является окончательным процессом, что придает продукту дополнительную ценность. В завершение продукт размещается в лотки или передается на такой последующий технологический этап, как вторичная упаковка.

– Какие специальные требования предъявляются к производственному оборудованию для изготовления продуктов молекулярной диагностики?

ВК: Продукты для ПЦР имеют очень высокую чувствительность к нитям ДНК/РНК, которые они должны обнаружить в каждом анализе. Таким образом, снижение риска загрязнения картриджа во время производства является самым важным требованием, которое мы должны выполнять. На фармацевтическом производстве оборудование дезинфицируется с помощью высокой температуры или дезинфицирующих средств в виде

жидкости или пара. Оба метода направлены на уничтожение любой формы жизни внутри производственной зоны машины. Мертвые ДНК/РНК не способны влиять на качество продуктов питания. Обращение с ДНК и РНК в молекулярной диагностике требует совсем иных условий и является сложной задачей. С помощью молекулярных диагностических тестов всегда можно обнаружить даже мертвые нити ДНК/РНК, которые потенциально могут привести к ложно-положительным результатам. Мы приложили максимальные усилия для устранения этого риска и в итоге создали оборудование с новым уровнем очищаемости от фрагментов ДНК/РНК всех поверхностей машины и минимальными затратами труда и времени, что заложено уже на уровне конструкции машины.

– Как выглядит типичное решение для производства карт для определения группы крови?

ВК: Мы предлагаем разные типы автоматизации для диагностических карт. Основными технологическими процессами являются наполнение и запайка продукта. Для этого предназначена базовая машина LT 20, которая может произ-

водить до 40 карт в 1 мин. Обычно карты подают на линию и разгружают с нее вручную. В случае необходимости компания может наладить полностью автоматизированную подачу продукта, этикетировку, такие системы контроля качества, как определение уровня наполнения при помощи технического зрения, контроль качества печати на этикетке, качества седиментации, а также контроль качества вторичной упаковки диагностических карт. Для заказчиков, заинтересованных в более высокой производительности, в нашем ассортименте есть машина FS 200, которая состоит из поворотного стола пошагового действия и имеет производительность до 90 карт в 1 мин.

– Расскажите, пожалуйста, подробнее о Вашей компании. На чем сосредоточена ее деятельность?

ВК: Rychiger AG была основана в Швейцарии в 1918 г. как компания, предлагающая услуги по механической обработке. Уже более 100 лет компания со штатом сотрудников свыше 300 человек является одной из ведущих в мире по созданию технологий наполнения и запайки для предприятий пищевой и медицинской промышленно-



Рис. 1. Машина MC 1400 для наполнения и запайки с асинхронной транспортной системой в исполнении высокой очищаемости от ДНК



Рис. 2. Машина FS 200 для наполнения и запайки с ротационной транспортной системой для изготовления диагностических карт

сти, а также производства напитков. На протяжении более 40 лет компания Rychiger AG осуществляет поставки по всему миру оборудования для наполнения и запайки упаковок с кофе, чаем и кормом для животных. Однако 10 лет назад мы сместили центр своего внимания, включив в линейку товаров компании такие средства медицинского применения, как гелевые карты, продукты ДИВ (например, для химических анализов, иммунотестов ИФА/ELISA и посиндромные планшеты для молекулярной диагностики), а наряду с этим – первичную и вторичную упаковку с высокими барьерными свойствами (например, для ингаляторов, лиофилизированных прививок для кур).

– Чем интересуются Ваши типичные клиенты?

ВК: Нашими клиентами являются как именитые транснациональные корпорации, так и небольшие компании, ищущие надежного партнера, способного оказать поддержку при выходе на рынок продуктов медицинского назначения, а также поставляющего оборудование для их специфичной производственной среды. Как правило, на ранних этапах разработки нового продукта мы принимаем участие в изучении специальных вопросов

производства или технологии, а также содействуем нашим клиентам в получении сертификата одобрения FDA. На более поздних этапах компания поддерживает своих клиентов в масштабировании их продукта на промышленном уровне и поставляет оптимальное производственное оборудование, отвечающее специальным требованиям заказчика. Наш спектр индивидуальных решений включает как отдельные полуавтоматические технологические этапы, так и полностью автоматизированные линии для крупносерийного производства.

– Что делает машины производства Вашей компании уникальными?

ВК: Нашим кредо – «без остановок, без отходов» – мы руководствуемся в нашем технологическом развитии. Каждая деталь наших машин должна превосходить по сроку эксплуатации и/или минимизировать отходы. Это наиболее действенный метод сокращения производственных расходов и содействия нашим клиентам в их стремлении превосходить конкурентов. Проектные команды компании сочетают в себе технический опыт десятилетий с новаторским началом и пользуются поддержкой нашей многоцелевой ла-

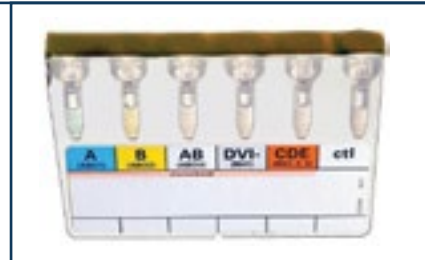


Рис. 3. ID-карточка группы крови с 6 лунками



Рис. 4. Респираторная панель

боратории исследований и разработок, которая проводит испытания и подкрепляет их данными. Этот подход позволяет быстрее перейти от идеи к оптимизированному производственному процессам. ■



Контактная информация:

Rychiger AG
 Alte Bernstrasse 135
 3613 Steffisburg
 Швейцария
 T: +41 33 439 68 68
 sales@rychiger.com
 www.rychiger.com
<https://www.rychiger.ch/en/industries/healthcare.html>

Наше представительство в странах СНГ:
PEC Project Engineering + Consulting AG
 CH-9413 Oberegg
 Швейцария
 T: +41 71 898 82 10
 www.pec-switzerland.com
 info@pec-switzerland.com



Ваше видение. Наше ноу-хау Производственная линия для изготовления медицинских масок класса защиты FFP2



Швейцарское предприятие PEC вносит свой вклад в борьбу с пандемией COVID-19.

Медицинские маски класса защиты FFP2 производятся на со-

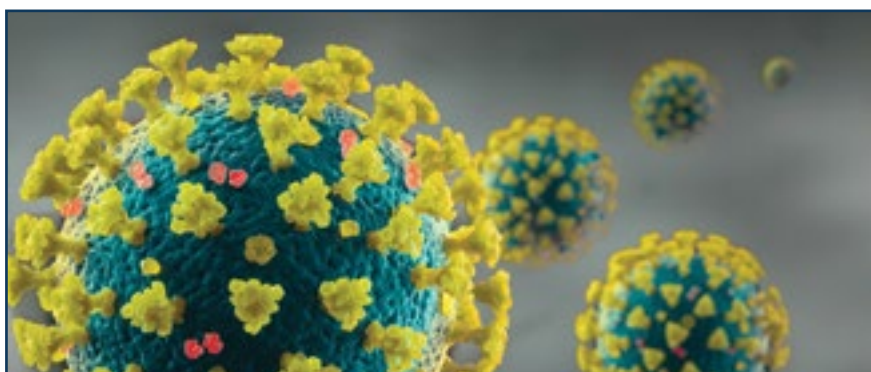
временном оборудовании со скоростью до 150 масок в 1 мин. Каждая маска запечатывается в индивидуальную упаковку из полипропилена.



Форматные части оборудования дают возможность производить защитные маски разных дизайнов и размеров, острая необходимость в которых на сегодня существует в больницах, учреждениях здравоохранения, а также в общественных местах. Медицинские маски FFP2 в отличие от широко распространенных хирургических масок не только защищают окружающих людей от инфекции, но также обеспечивают самозащиту носителю маски. ■

<https://pec-switzerland.com/>

Решения Sartorius для исследования, тестирования и разработки вакцин против SARS-CoV-2 (COVID-19)



В течение последнего десятилетия компания Sartorius консультирует и снабжает своих клиентов оборудованием, помогая им успешно производить вакцины от вспышек инфекционных заболеваний и пандемий, таких как Эбола, Зика и H1N1. Мы привносим наш опыт и портфолио решений, чтобы помочь нашим клиентам на всех этапах разработки вакцин, от исследования и те-

стирования до крупномасштабного производства, направленного против новой вспышки SARS-CoV-2. Мы понимаем срочность ситуации и можем помочь нашим клиентам управлять различными рисками разработки и производства вакцин при сохранении качества и гибкости на этой увеличенной скорости.

Поскольку новый коронавирус быстро распространяется по все-

му миру, исследователи работают с головокружительной скоростью, чтобы разработать и внедрить тесты на SARS-CoV-2, необходимые как для выявления заразившихся и предотвращения цепной реакции, так и для поиска путей лечения от COVID-19 и спасения жизней людей.

Sartorius является частью решения. Мы стремимся поддержать тех, кто неустанно работает над тем, чтобы не допустить вспышки пандемии. Мы выделили ряд продуктов и решений, которые помогут в этом: механические и электронные дозаторы, наконечники с фильтром, центрифуги, системы прижизненного анализа клеток, водоподготовка, мониторинг воздуха, высокопроизводительные биореакторы и многое другое. ■

http://www.sartogasm.ru/covid_19

Отслеживание вирусов – новый тренд или необходимость? Что именно способны отследить новые технологии?

Мария Думанчук,

независимый эксперт по вопросам Track & Trace

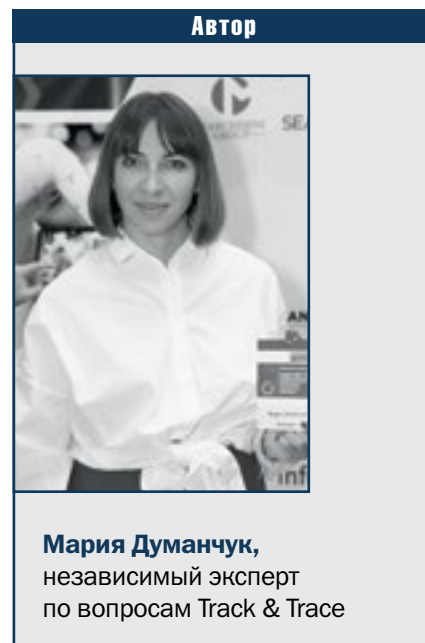
Поскольку COVID-19 продолжает уносить человеческие жизни и ухудшать состояние мировой экономики, правительства большинства стран срочно ищут новые инновационные инструменты для преодоления последствий кризиса. Появляются цифровые решения, основанные на данных геолокации, которые помогают властям контролировать и сдерживать распространение вируса.

В мире более чем в 3 млрд смартфонов содержится информация, которая жизненно необходима органам здравоохранения во время вирусных вспышек. Они показывают, где находится человек, где и с кем он общался или даже к кому прикасался, потенциально предлагая карты по поиску инфицированных людей и давая подсказки для предупреждения новых случаев заражения. Полученная информация и тенденции имеют неоценимое значение для правительств, стремящихся контролировать вспышку COVID-19, предупредить инфицирование уязвимых категорий населения и оценить влияние таких мер, как социальное дистанцирование и ограничение. Но получение доступа к этим данным, даже в условиях глобальной пандемии, осложняется юридическими и этическими вопросами, связанными с доступом правительства к информации, которая может раскрыть подробности о личной жизни граждан. Это главная дилемма, поскольку чиновники стран Европейского Союза, Соединенных Штатов Америки и дру-

гих государств ищут множество данных, которые могут помочь в борьбе с разрушительной вспышкой коронавируса, но это стремление способно вызвать опасения, что правительство шпионит и может получить доступ к информации, которая может быть использована против них позже, после того, как чрезвычайная ситуация пойдет на убыль.

Эксперты в области общественного здравоохранения утверждают, что возможности отслеживания местоположения, применяемые в таких странах, как Тайвань, Южная Корея и Сингапур, оказались высокоэффективными для оказания помощи должностным лицам в борьбе с распространением коронавируса.

После Китая «пристанищем» для коронавируса стала Южная Ко-



Мария Думанчук,
независимый эксперт
по вопросам Track & Trace

рея, где зафиксировано почти 6300 случаев заболевания и 400 подтвержденных летальных случаев. В марте власти этой страны запустили приложение для смартфонов, с помощью которого можно мониторить жителей на карантине, чтобы удержать возможное распространение вируса. Южная Корея стала одной из первых стран, запустивших приложение (рисунок) для смартфонов, с помощью которого можно отслеживать передвижение инфицированных



Рисунок. Приложение для отслеживания распространения COVID-19 в Южной Корее

коронавирусом и их контакты со здоровыми людьми.

Немецкий поставщик телекоммуникационных услуг – компания Deutsche Telekom – предоставляет анонимные данные о потоках движения своих пользователей в Институт Роберта Коха – исследовательский институт и государственное учреждение, отвечающее за контроль и профилактику заболеваний.

Пять пунктов плана Vodafone Group по решению COVID-19 включают предоставление правительствам больших анонимных наборов данных (таких как агрегированная и анонимная тепловая карта для региона Ломбардия), чтобы помочь властям лучше понять процессы перемещения населения.

В настоящее время Европейская комиссия поддерживает связь с восемью европейскими операторами связи с целью получить от них анонимные сводные данные о геолокации подвижной связи для координации мер по отслеживанию распространения COVID-19. Для решения проблем конфиденциальности эти данные будут удалены после окончания кризиса.

Например, система Китая собирает данные, в том числе о личности граждан, их местонахождении и даже истории онлайн-платежей, чтобы местная полиция могла следить за теми, кто нарушает правила карантина.

Одни приложения производят локально небольшие группы кодеровщиков, в то время как другие являются обширными глобальными операциями. Компании Apple и Google мобилизуют огромные команды для создания систем, уведомляющих людей о потенциальной уязвимости, которые сотни миллионов граждан смогут использовать практически сразу.

Однако, несмотря на множество приложений, мы очень мало знаем о них и об их возможном влиянии на общество. Сколько людей будут загружать и использовать данные

приложения, и насколько широко их следует применять, чтобы добиться успеха? Какие данные они будут собирать и с кем ими делиться? Как эта информация будет использоваться в будущем? Существуют ли меры для предотвращения злоупотреблений?

На сегодня существует 25 независимых друг от друга программ по автоматическому отслеживанию контактов во всем мире, созданных по запросу или совместно с государственными органами здравоохранения. Список приложений автоматического отслеживания контактов, которые поддерживают национальные правительства, представлен в таблице. Эти приложения, которые называют уведомлением о воздействии, разработаны для автоматического информирования пользователей или должностных лиц системы общественного здравоохранения о том, был ли кто-либо потенциально подвержен воздействию COVID-19.

Очень важным в данных приложениях является способ, с помощью которого определяют местоположение человека. В некоторых из них идентифицируются контакты человека, отслеживаются перемещения телефона (например, используя GPS или триангуляцию от соседних вышек сотовой связи) и происходит поиск других телефонов, которые находились в том же месте.

Bluetooth. Некоторые системы используют «бесконтактное отслеживание», при котором телефоны обмениваются зашифрованными токенами с любыми другими телефонами, находящимися поблизости, через Bluetooth. Это проще для соблюдения анонимности и лучше для поддержания конфиденциальности, чем отслеживание местоположения.

Google/Apple. Многие приложения будут опираться на совместный API (application programming interface – интерфейс прикладного программирования), который разрабатывают компании Apple и Google. Он предоставляет телефо-













нам iOS и Android возможность общаться друг с другом по Bluetooth, что позволяет разработчикам создавать приложение для отслеживания контактов, которое будет работать для обоих телефонов. Позже две компании планируют встроить эту опцию непосредственно в свои операционные системы.

DP-3T – децентрализованное отслеживание местонахождения и находящихся поблизости телефонов с сохранением конфиденциальности. Это протокол с открытым исходным кодом для отслеживания по Bluetooth, в котором журналы контактов отдельных телефонов хранятся только локально, поэтому ни один центральный орган не может знать, кто был разоблачен.

Однако диапазон личных данных, которые эти приложения собирают, обрабатывают и передают, может быть очень широким и трудным для понимания пользователями. Во многих случаях приложения продолжают работать в фоновом режиме, даже когда устройство не используется. Некоторые приложения могут также обмениваться информацией с другими приложениями через API, генерируя более подробную информацию. Несмотря на то что Всемирная организация здравоохранения высоко оценила предпринятые правительством Южной Кореи усилия по отслеживанию, некоторые данные, используемые местными властями, которые были собраны с помощью Системы поддержки эпидемиологических исследований о передвижениях людей с подтвержденными случаями COVID-19, вызвали обеспокоенность в отношении конфиденциальности. В ответ на это правительство Южной Кореи недавно опубликовало руководство, касающееся раскрытия перемещений лиц с подтвержденными случаями на основании Закона о контроле и профилактике инфекционных заболеваний, принятого в 2015 г., который не позволяет раскрывать

Решения для борьбы с пандемией COVID-19

Таблица. Список приложений для автоматического отслеживания контактов, которые поддерживают национальные правительства

Страна	Название приложения	Краткое описание	Добровольное	Уничтожение данных	Прозрачность	Технологии для определения расположения
Австралия	COVIDSafe 	Австралийские эксперты раскритиковали правительство за недостаточную прозрачность и отношение к вопросам конфиденциальности	★	★	☆	Bluetooth
Австрия	Stopp Corona 	Одна из первых европейских стран, присоединившихся к Google/Apple API	★	★	★	Bluetooth, Google/Apple
Великобритания	NHS COVID-19 App* 	Великобритания отказалась принять приложение API Google/Apple	★	☆	★	Bluetooth
Германия	Corona App* 	Германия выбрала Google/Apple API после того, как изначально стремилась построить централизованную систему	★	☆	☆	Bluetooth, Google/Apple
Израиль	HaMagen 	Официальные лица страны заявили, что приложение недостаточно точное, потому что оно основано только на использовании GPS и добровольном предоставлении информации	★	★	★	Location
Индия	Aarogya Setu 	Единственная страна, которая сделала свое приложение обязательным для миллионов людей	☆	★	☆	Bluetooth, Location
Италия	ImmunI* 	После Китая Италия стала первой западной страной, подвергшейся губительному влиянию COVID-19	★	★	★	Bluetooth, Google/Apple
Кипр	CovTracer 	Кипрское приложение было одним из первых (февраль, 2020)	★	★	★	Location, GPS
Китай	Chinese health code system 	Очень мало информации для общественности о том, как действует технология Китая	☆	☆	☆	Location, Data mining
Малайзия	MyTrace 	Малазийское приложение доступно только на Android. Правительство пообещало опубликовать открытый исходный код	★	☆	☆	Bluetooth, Google/Apple
Нидерланды	Private Tracer* 	В Нидерландах были особенно оживленные дебаты о конфиденциальности и эффективности приложений	★	☆	★	Bluetooth, DP-3T, Google/Apple
Польша	ProteGO* 	ProteGO разрабатывается на основе модели в Сингапуре	★	★	★	Bluetooth

Сингапур	Trace Together 	TraceTogether было первым крупным приложением для отслеживания контактов Bluetooth				Bluetooth, BlueTrace
Турция	Hayat Eve Sığar 	Турция обязывает людей, у которых положительный результат на COVID-19, загрузить приложение, а затем обмениваться данными с полицией				Bluetooth, Location
Франция	StopCovid* 	Как и Великобритания и Норвегия, Франция вела переговоры с компаниями Apple и Google, но решила не использовать их стандарты				Bluetooth
Чехия	eRouska 	eRouska является частью более крупного плана «умного карантина», введенного правительством Чехии				Bluetooth
Швейцария	Swiss Contact Tracing App* 	Первоначально швейцарцы решили использовать DP-3T вместо Google/Apple API				Bluetooth, DP-3T, Google/Apple

какую-либо информацию, относящуюся к предмету данных.

В Польше правительство запустило биометрическое приложение для смартфонов в целях подтверждения того, что люди, инфицированные COVID-19, остаются на карантине.

В Китае распознавание лиц используют для предотвращения поездок граждан, которые могут быть заражены COVID-19. Кроме того, компании в Китае разработали технологию, которая может позволить правительству успешно идентифицировать людей, даже когда они носят маски.

В Российской Федерации системы распознавания лиц используют для отслеживания людей, которые не соблюдают обязательный карантин.

Сингапурское приложение TraceTogether имеет ряд мер защиты конфиденциальности: оно не собирает и не использует данные геолокации, а журналы данных хранятся в зашифрованном виде. TraceTogether – приложение, разработанное Правительственным технологическим агентством Сингапура (GovTech) в сотрудничестве с Министерством здравоохранения и использую-

щее Bluetooth, отслеживает людей, зараженных вирусом. Эту информацию используют для идентификации контактов на основе нахождения вблизи и продолжительности встречи двух пользователей. Затем приложение предупреждает тех, кто вступает в контакт с человеком, у которого был положительный результат на COVID-19 или существует высокий риск переноса коронавируса. Как только у человека подтверждают или подозревают факт заражения, TraceTogether может разрешить больницам, Министерству здравоохранения и третьим лицам получать доступ к данным в приложении, чтобы помочь выявить близкие контакты данного человека. Сингапур планирует создать основной протокол сохранения конфиденциальности для обмена данными, основанный на открытом исходном коде TraceTogether.

Более 130 ученых, технологов и экспертов из восьми европейских стран, включая Францию, Германию и Италию, приняли участие в некоммерческой инициативе по разработке приложения с открытым исходным кодом, которое анализирует сигналы Bluetooth

между мобильными телефонами и обнаруживает пользователей, которые находились в непосредственной близости друг от друга. Приложение временно хранит эти зашифрованные данные локально, и если впоследствии пользователи получают положительный результат на COVID-19, оно может предупредить любого, кто был рядом с зараженным человеком в предыдущие дни, при этом сохраняя личность всех пользователей защищенной.

Цифровые технологии предоставляют правительствам эффективные инструменты для борьбы с пандемией COVID-19, но при этом следует учитывать их последствия для конфиденциальности и защиты данных. Приложения для отслеживания контактов должны быть абсолютно прозрачными, созданными совместно со всеми основными заинтересованными сторонами и обладать надежными средствами для защиты частной жизни. Данные должны храниться только до тех пор, пока это необходимо для достижения конкретной цели, для которой они были собраны.

Пока технологии могут отслеживать людей, а вирусы – нет. ■



Системы для сериализации и агрегации «под ключ» для фармацевтических предприятий любого размера

Главная цель деятельности предприятий фармацевтической отрасли заключается в разработке и производстве высококачественных лекарств, которые улучшают здоровье и повышают благополучие людей во всем мире. К сожалению, из-за своих размеров и специфики рынок лекарственных препаратов подвержен постоянному появлению контрафактной продукции. Фальсификаты представляют угрозу не только здоровью потребителей, но и интересам производителей оригинальной продукции, которые теряют доходы и средства для дальнейших исследований и разработки новых препаратов, а также могут столкнуться с репутационными рисками.

Глобальным ответом на проблемы обращения контрафактной продукции является сериализация, а на некоторых рынках – агрегация. Эти системы позволяют отслеживать всю цепочку движения лекарственных средств от производителя до конечного потребителя. Нормативные требования в области сериализации и агрегации вменяют производителям в обязанность маркировать лекарства уникальными кодами и передавать эти данные в центральную информационную систему (национальный центр регулирования), где хранятся все уникальные коды для каждой пачки лекарств. При выполнении любой операции в процессе движения лекарственных средств к потребителю коды считы-

ваются и сверяются онлайн с центральной системой, которая при любом нарушении или подозрении на подделку выдает сигнал тревоги.

Как обеспечить соблюдение нормативных требований без снижения эффективности производства?

Перед производством каждой партии лекарств все параметры сериализации (такие как уникальный 2D-код, срок годности, идентификатор партии и др.) должны быть установлены на P&V-машинах. Во время этого процесса можно столкнуться со следующими рисками и проблемами:

- **Снижение производительности и наглядности процессов.** Внедрение решения для сериализации и агрегации влияет на эффективность производства. Неадекватные решения могут привести к большому количеству ненужных простоев, что негативно влияет на объем производства. Кроме того, неоптимальные решения часто не дают достаточной информации о процессах, что затрудняет выявление и использование потенциала для оптимизации.
- **Ошибки и отклонения.** Ошибки в процессе сериализации могут оказать существенное влияние на операционную деятельность предприятия и обусловить значительные затраты (так, например, неправильно напечатанные коды могут привести к отзыву с рынка

целых партий) – этот риск особенно актуален для частичных и непроверенных решений.

- **Регуляторные риски.** Используемое решение должно соответствовать нормативным требованиям, предъявляемым как к процессам сериализации и агрегации для различных рынков, так и к фармацевтическим программным и аппаратным решениям. Ошибки при выполнении этих требований могут привести к серьезным последствиям.
- **Адаптация к требованиям конкретной страны.** Национальные требования, предъявляемые к процессам сериализации и агрегации, могут различаться, поэтому решение должно быть гибким, чтобы учесть все особенности местного рынка.

Ответом на все эти риски и проблемы является MePIS GenCode – современное решение «под ключ» для процессов сериализации и агрегации.

MePIS GenCode – решение для автоматической и ручной сериализации и агрегации

MePIS GenCode – это комплексное решение, которое отвечает всем нормативным требованиям и доказало свою эффективность на производстве в компаниях разных стран (в Европейском Союзе, России, Украине).

Система состоит из программного обеспечения L3 & L4 и программно-

аппаратных компонентов L0 – L2 (от производителя Inel) и легко интегрируется в существующую IT-среду, а также с МАН/СМО.

Существует три варианта MePIS GenCode для процессов сериализации и агрегации:

- Базовый – для производственных сред с ручной упаковкой.
- Стандартный – для средних производственных сред с комбинацией ручной и автоматической упаковки.
- Премиум – для крупномасштабных производственных сред с автоматической упаковкой.

Система MePIS GenCode соответствует требованиям, предъявляемым к процессам сериализации и агрегации, таким как Руководство ЕС 2016/161 и Постановление Правительства РФ № 1556, а также всем другим требованиям, регулирующим деятельность фармацевтической отрасли.

Основные преимущества системы MePIS GenCode

- **Достижение полного соответствия нормативным требованиям в области сериализации и агрегации.** Обеспечивает соблюдение требований по сериализации и агрегации на внутреннем и международном рынках.
- **Обеспечение полного соответствия нормативам и GMP.** Гарантирует соответствие системы сериализации нормативным требованиям для компьютеризированных систем в фармацевтической



Система P&V, производство INEL

промышленности, описанным в GAMP5, Приложении 11 ЕС, 21 CFR Part 11 (включая контрольный журнал, электронные подписи и др.).

- **Реализация оптимального решения для сериализации.** Решение с большими функциональными возможностями, удобное в использовании и с разумной общей стоимостью владения.
- **Полный контроль над процессами сериализации и агрегации.** Полный обзор процессов сериализации и агрегации с помощью централизованного управления параметрами станка и процедурами, относящимися к процессу сериализации. Получение мгновенных автоматических уведомлений о событиях и необходимых действиях для всех заинтересованных сторон.
- **Максимизация производительности.** Отсутствие ошибок, задержек и отклонений в процессе сериализации и связанных с этим расходов благодаря наличию пошаговых инструкций для ключевых действующих лиц.
- **Обеспечение целостности данных.** Централизованное отслеживание и документирование всех изменений и действий в процессах сериализации и агрегации для обеспечения точности и согласованности данных в течение всего их жизненного цикла (отчеты, контрольные журналы и т. д.).
- **Гибкие возможности подключений.** Решение, которое легко интегрируется в существующую IT-инфраструктуру – с интерфейсами для уровней сериализации L2 – L3 – L4 и других IT-систем (ERP, WMS, МАН/СМО).

«Система MePIS GenCode может быть поставлена как готовое комплексное решение, которое включает в себя все необходимое: от разработки спецификации процесса, интеграции в упаковочные линии и тестирования до подготовки документации, передачи отчетности в центры регулирования и постоянной поддержки работы системы». ■

О компании Metronik

Metronik – это надежный и инновационный поставщик систем диджитализации и автоматизации для предприятий фармацевтической промышленности.

Мы помогаем нашим клиентам собирать и использовать важные операционные данные для улучшения процессов, оптимизации производства и соответствия нормативным требованиям, предоставляя к ним доступ в нужном месте и времени.

Наши системы отвечают принципам Industry 4.0 и полностью соответствуют стандартам GMP и другим нормативным требованиям.

Мы можем предоставить полный набор услуг, включая проектирование и разработку программного обеспечения, внедрение и ввод в эксплуатацию, а также операционный консалтинг и поддержку как при валидации, так и в течение всего жизненного цикла продукта.

Metronik является проверенным партнером в области сериализации и агрегации – компания установила более 500 систем по всему миру.

METRONIK

www.metronik.net
www.metronik.ru



Контактная информация:

Metronik d.o.o.
Stegne 9a
1000 Ljubljana
Slovenia

Дмитрий Володин
Менеджер по работе с клиентами
+386 41 211 576
dmitrii.volodin@metronik.si



5 минут с Ozgur Yilmaz Gomes, директором по продажам компании VISIOTT

Наши читатели уже знакомы с решениями, предлагаемыми компанией VISIOTT в области сериализации и агрегации, по публикации в # 1 (78) 2020 журнала «Фармацевтическая отрасль». Мы встретились с Ozgur Yilmaz Gomes и попросили его более детально ознакомиться нас с компанией VISIOTT, а также обсудить специфику и «подводные камни» при реализации проектов в области Track&Trace.

– Расскажите, пожалуйста, нашим читателям о Вашей компании.

Компания VISIOTT предлагает программные и аппаратные решения по сериализации и агрегации для фармацевтической отрасли, не привлекающая при этом сторонних подрядчиков. Более чем 15-летний опыт работы позволяет нам поставлять решения для российского и других рынков согласно стандартам ISO 9001 и ISO 27001. На сегодня по всему миру в короткие сроки были поставлены более 500 решений по сериализации и агрегации благодаря их экономичности и высокому качеству. Мы производим системы отслеживания для производств, складов, ZPL или логистических компаний. Благодаря простой процедуре отчетности программное обеспечение (ПО) VISIOTT имеет понятную для каждого заказчика структуру. Компания предлагает комплексные программные и аппаратные решения для каждого этапа – начиная от генерирования Data matrix криптокодов до управления ими.

– Существуют несколько систем сериализации, действующих в определенном регионе (например, EU FMD в Европе) или стране (например, DSCSA в США). С чего Вы начинаете работу в новом регионе или стране?

Согласен, структура отслеживания отличается для разных систем. Однако при создании всех этих систем соблюдены требования стандартов GS1. В компании используется стандартная платформа ПО, которую можно быстро адаптировать под применения в различных странах, поэтому решения VISIOTT полностью отвечают требованиям, существующим в разных странах. В процессе реализации проекта не требуется дополнительных затрат на обновление ПО.

– С чего Вы предлагаете начинать проект по сериализации и Track&Trace фармацевтическим компаниям-производителям? Какие уровни необходимо охватывать? Что рекомендуете в качестве решения по агрегации?

С момента основания компания VISIOTT производит высокоэффективные программные и аппаратные системы, ориентированные на достижение конкретных целей. Решения по Track&Trace компании VISIOTT поставляются из истока процесса сериализации – Турции, где она была впервые внедрена. Ассортимент предлагаемых компанией машин включает наибольшее количество решений по агрегации. Впервые в мире с использованием технологий роботизации мы поставили системы для агрегации таким глобальным компаниям, как Nestle и Abbott. Для агрегации необходим большой опыт в данной области, поскольку на этом этапе собираются специфические данные и различная информация о сериализации. Компания VISIOTT имеет 10-летний опыт в этой сфере.

– Возможно ли адаптировать стандартные решения Вашей компании для отслеживания и сериализации согласно требованиям, существующим в конкретном регионе?



Ozgur Yilmaz Gomes, директор по продажам компании VISIOTT

Программные и аппаратные решения компании VISIOTT производятся согласно современным стандартам и нормам. Поскольку мы самостоятельно разрабатываем ПО и машины, это позволяет нам проявлять гибкость при оказании услуг. Также мы можем адаптировать наши системы в соответствии с возможными изменениями в регуляторных требованиях, предъявляемых к процедуре отслеживания. К примеру, мы интегрировали обработку складских данных в общую систему Track&Trace фармацевтической компании в Турции, что позволило ей создать систему контроля складской деятельности, которая имеет большое значение в управлении цепочками поставок.

– Регуляторные нормы по сериализации и отслеживанию в Украине еще не утверждены. Какие советы Вы бы дали фармацевтическим компаниям, которые хотят подготовиться к этой процедуре?

Во-первых, в проекте должны быть задействованы специалисты производства, отделов по обеспечению качества, подразделений, связанных с информационными системами, а также финансового отдела. При выборе членов команды следует убедиться в том, что потенциальные участники компетентны в своей

VISIOTT

Решения Track&Trace

ПРОИЗВОДСТВО

Уникальное и универсальное исполнение

СЕРИАЛИЗАЦИЯ

Надежный и стабильный процесс отслеживания

КОНТРОЛЬ ПЕРВОГО ВСКРЫТИЯ

Защитите свой бренд и продукт



КОМПЛЕКСНЫЕ РЕШЕНИЯ по отслеживанию и сериализации

НАШИ ОФИСЫ:

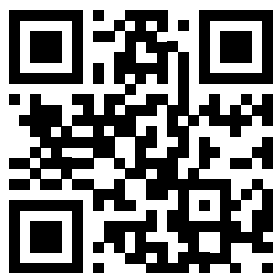
Турция • Германия • Бразилия | visiott.com



ИНТЕРНЕТ-КАТАЛОГ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
ОБОРУДОВАНИЯ
www.cphem.com

ДЛЯ ТЕХ, КТО ПРИНИМАЕТ РЕШЕНИЯ

УДОБНЫЙ
РУБРИКАТОР



НАЙДИТЕ
ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ
ПОСТАВЩИКОВ



ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ПРЕДЛАГАЕМЫМИ
РЕШЕНИЯМИ



СВЯЖИТЕСЬ
С ПОСТАВЩИКАМИ

ЧТО ВЫ НАЙДЕТЕ?

<http://cphem.com/en>

Интернет-каталог фармацевтического оборудования содержит основные модели оборудования для всех стадий производства твердых, жидких, мягких, газообразных лекарственных форм



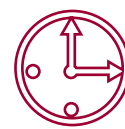
300 + ПОСТАВЩИКОВ



3000+ МОДЕЛЕЙ
ОБОРУДОВАНИЯ



РУССКАЯ \
АНГЛИЙСКАЯ ВЕРСИЯ



ДОСТУПНОСТЬ 24/7

Украина, г. Киев,
+380-44-390-44-17
+380-63-628-34-10
www.promoboz.com
advert@promoboz.com

Россия, г. Москва,
+ 7985-766-83-55
<http://promoboz.moscow>
expo@facecreative.ru

Интернет-каталог
фармацевтического
оборудования
+38-063-350-58-05
<http://www.cphem.com>
catalogue@cphem.com

сфере. Осведомленность и мотивация членов команды повысятся, если лидер проекта проведет презентацию по сериализации в фармацевтической отрасли и представит все необходимые документы.

Во-вторых, должен быть четкий план реализации проекта. Члены команды должны проводить регулярные встречи и соблюдать график. Необходимо определить основные этапы реализации проекта, а также разработать план действий в случае возникновения задержек на различных его этапах. В фармацевтической отрасли залогом успеха является правильно составленная спецификация требований заказчика (URS), которая должна быть простой и оригинальной. Если будет использоваться URS поставщика или конкурента, это отдаст вас от определения собственных потребностей. Но для выявления недостающих данных и улучшения анализа после определения конкретных задач проекта можно использовать шаблоны документов. Все его участники должны понимать ценность данных, которые генерируются вместе с изготовлением препарата на производственной линии. Независимо от качества произведенного препарата неправильные или неполные данные о сериализации серьезно скажутся на показателях продаж.

И наконец, следует выбрать правильного поставщика решений и должным образом оценить его возможность соответствовать требованиям проекта. Для такой оценки можно воспользоваться сравнительной таблицей. Отмечу, что в фармацевтике 60% проекта по сериализации составляет ПО, 30% – машины, 10% – валидация. Поэтому выбранный поставщик должен иметь большой опыт в разработке ПО. Инвестировать стоит в правильное оборудование, чтобы процесс сериализации не стал «узким местом» в производственной линии. В фармацевтической отрасли часто оценивают общую эффективность оборудования (OEE) производственной линии. Инвестируя в оборудова-

ние, рекомендую заказчикам обновить свой выбор на оборудовании, которое соответствует скорости производственной линии или даже превышает ее по показателям сериализации. В противном случае могут возникнуть неприемлемые изменения в показателе OEE производственной линии.

– На что, по Вашему мнению, стоит обратить внимание государству при разработке регуляторных норм и введении их в действие?

Государство ответственно за создание системы хранения данных. После внедрения системы Track&Trace самой важной задачей является обеспечение надлежащего потока данных. Если заинтересованные стороны смогут создать стабильную и рациональную систему, то с ее помощью с легкостью можно будет передавать запрашиваемые правительством сведения без каких-либо проблем с потоком данных.

– Расскажите о своем опыте работы в соседних с Украиной государствах – России, Беларуси, странах Балтии, Польше, Словакии, Чехии и других странах бывшего СНГ.

Мы работаем с производственной площадкой в Польше одной глобальной швейцарской фармкомпаниями, а также внедрили комплексное решение для компании «Медисорб» в России. Ведем переговоры с компаниями во многих государствах, поскольку в странах бывшего СНГ сейчас происходит переход на новую систему отслеживания.

– Какие наибольшие барьеры могут возникнуть при внедрении технологий отслеживания? Каковы при этом затраты? В чем заключается сложность? Насколько затрудняет работу отсутствие регуляторных норм?

Наибольшей сложностью при внедрении технологий Track&Trace является неправильно установленная система отслеживания. Производителям и заинтересованным компа-

ниям следует проявлять большую осторожность в этом вопросе. Они должны внедрить систему, оснащенную новейшими технологиями и основанную на опыте компании-интегратора.

– Кто из участников процесса сериализации является движущей силой? Государство? Вендоры? Отрасль в целом? Кто выиграет или потеряет при этом?

В прогрессе отрасли заинтересованы все ее участники – начиная от производителей и заканчивая государством, в выигрыше останутся все. Производители оригинальных препаратов стремятся исключить вероятность фальсификации своих лекарств. Правительство нацелено на минимизирование всех рисков, влияющих на здоровье людей. В период пандемии мы видели фальсифицированные маски и дезинфицирующие средства. Контрафактная продукция производится во всех отраслях, поэтому лучший способ предотвратить подделку – использовать цифровой код для оригинального продукта. Если система работает правильно, то большая часть подделок будет предотвращена. И ответу на Ваш вопрос: единственным проигравшим при внедрении системы отслеживания будет производитель фальсификата.

– Большое спасибо за участие в нашем интервью. Успехов Вам и Вашей компании в реализации таких важных проектов по сериализации и агрегации по всему миру. □

VISIOTT

Контактная информация:

VISIOTT Turkey Headquarter Factory
Ankara, Turkey
VISIOTT Germany Headquarter
Dusseldorf, Germany
VISIOTT Brazil
Goiana, Brazil
www.visiott.com





Компания «ПРОМИС» поможет фармпроизводителям, не готовым к маркировке

Фармпредприятия испытывают колоссальное волнение: справятся ли они с процессом маркировки лекарственных средств в сроки, установленные регуляторами рынка? Отсутствие необходимого оборудования, ограниченное бюджетирование, нехватка обученного персонала – это тот минимум трудностей, с которым придется столкнуться фармпроизводителям. Как избежать дополнительных экономических затрат и минимизировать риски в своих бизнес-процессах? Компания «ПРОМИС» предлагает лучшее решение – нанесение маркировки на своих производственных площадях непосредственно во время процесса изготовления картонной пачки.



Евгений Слиянов, генеральный директор АО «ПРОМИС»:

«Никто из участников фармрынка пока точно не знает, что нас ожидает с 1 июля. Как долго нанесенные 2D-коды смогут сохранять свою читаемость в процессе отгрузки, транспортировки и хранения лекар-

ственных средств? Всем известно, что влага и холод могут негативно отражаться на свойствах нанесенной краски, поэтому не исключено, что ритейлу придется столкнуться с такими проблемами, как растрескивание или стираемость DataMatrix-кодов. Нет читаемого кода – нет продаж. Экономические издержки в таких случаях неизбежны. Поэтому качество нанесенных 2D-кодов должно быть на самом высоком уровне. Не каждое полиграфическое, а тем более фармацевтическое предприятие обладает всеми необходимыми мощностями для осуществления качественного нанесения маркировки. АО «ПРОМИС» полностью готово к маркировке картонной упаковки на своих производственных площадях. Наши партнеры могут быть уверены

ПО «ПроСалекс» – это комплексное решение для автоматизации процесса сериализации и агрегации лекарственных препаратов.

ПО «ПроСалекс» обеспечивает:

- Генерацию и формирование средств идентификации для вторичных (потребительских) упаковок лекарственных препаратов, а также запрос в СУЗ криптозащиты.
- Генерацию и формирование кодов для третичной (транспортной) упаковки и агрегацию сериализованных упаковок лекарственных препаратов в групповую или транспортную упаковку.
- Выполнение операций контроля и складских операций.
- Формирование и выгрузку файлов в формате XML для передачи сведений о совершаемых с лекарственными препаратами действиях в ИС МДЛП.

в том, что получают промаркированную продукцию точно в срок и в рамках запланированного бюджета. Это стало возможным благодаря разработанному нами IT-решению, уже успешно внедренному в бизнес-процессы многих известных российских фармкомпаний. В первую очередь наш IT-продукт будет интересен фармпредприятиям, которые специализируются на выпуске мелких партий продукции, а также производителям экспериментальных препаратов».

АО «ПРОМИС», осуществляя глубокую методологическую и техническую экспертизу, помогает рационально интегрировать процессы сериализации и агрегации в бизнес-процессы фармпредприятий.



Елена Лужаина, руководитель отдела продаж IT-продуктов АО «ПРОМИС»:

Как технологически будет выглядеть процесс нанесения маркировки?

«Программное обеспечение «ПроСалекс», установленное на предприятии заказчика, будет отвечать за все производственные и постпроизводственные процессы, связанные с выпуском промаркированной продукции и передачей данных в Информационную систему мониторинга движения лекарственных препаратов (ИС МДЛП). Программное обеспечение (ПО) заказчика будет автоматически передавать коды на оборудование для маркировки в компанию «ПРОМИС» по защищенным каналам. В процессе изготовления картонной пачки, а именно после этапа склейки, эти коды маркировки будут наноситься прямо на готовую вторичную упаковку. После процесса сериализации и верификации отчет об использованных кодах будет передаваться на ПО «ПроСалекс» на предприятии клиента для проведения последующего процесса агрегации. Наш Сервис «Mark2D» поможет фармпредприятиям начать маркировку точно в срок».

В мае на территории компании «ПРОМИС» был завершен пилотный проект по нанесению маркировки на вторичную картонную упаковку. Специалисты АО «ПРОМИС» совместно с техническими специалистами ЗАО «Радуга Продакшн» провели процесс сериализации и агрегации, а также подготовили препарат к вводу в оборот и направили все необходимые отчеты в ИС МДЛП.



Максим Фрейдинов, IT-директор ЗАО «Радуга Продакшн»:

«Наши бизнес-процессы позволили нам не закупать специальное оборудование для маркировки лекарственных препаратов. По сути, нам нужно было выбрать наиболее удобное ПО. Мы остановили свой выбор на «ПроСалекс» и не пожалели. Преимуществами базового блока этого ПО являются удобный интерфейс, интуитивно понятный даже рядовому пользователю ПК, а также логика совершения операций. Программа не допустит переход с этапа на этап, пропустив какой-то момент в процессе считывания 2D-кодов. Все действия будут последовательными и структурированными. Это позволит нашим специалистам не допускать ошибок».

На сегодня компания «ПРОМИС» может ответственно заявить о своей готовности к процессу маркировки в коммерческих масштабах.

Узнать больше о наших предложениях можно на сайте saleks.pro



Контактная информация:

АО «ПРОМИС» – Ваш поставщик комплексных решений.
+7 (499) 322 82 48
promis.ru
saleks.pro



Аналитическое оборудование

- УФ-ВИД спектрофотометры
- ИК-Фурье спектрометры
- спектрофлуориметры
- атомно-абсорбционные спектрометры
- атомно-эмиссионные спектрометры с искровым возбуждением
- атомно-эмиссионные спектрометры с индуктивно-связанной плазмой
- масс-спектрометры с индуктивно-связанной плазмой
- газовые хроматографы
- газовые хромато-масс-спектрометры, в том числе тандемные (3Q)
- жидкостные (включая ионные) хроматографы
- жидкостные хромато-масс-спектрометры, в том числе тандемные (3Q, Q-TOF, IT-TOF)
- 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

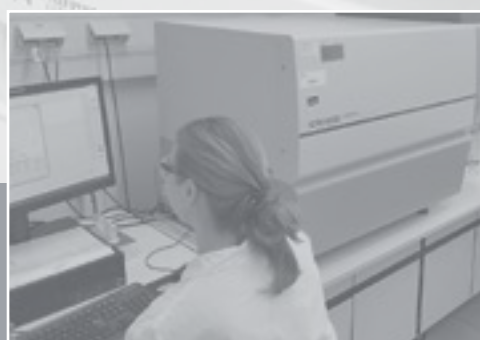
Генеральный дистрибьютор
аналитического оборудования SHIMADZU
в Украине и Республике Молдова:

ООО «ШимЮкрайн»

г. Киев, 01042, ул.Чигорина 18,
офис 428/429

Телефоны/факсы:
(044) 284-54-97;
(044) 284-24-85;
(044) 390-00-23.

E-mail: shimukraine@gmail.com
Website: www.shimadzu.com.ua



Аналитическое оборудование SHIMADZU для фармацевтической отрасли. Обзор.

Часть 4. Приборы для элементного анализа



Сухомлинов А.Б., директор компании «ШимЮкрейн»

Аналитическое оборудование производства японской приборостроительной корпорации SHIMADZU хорошо себя зарекомендовало на фармацевтических предприятиях Украины. Большое количество уже установленных там приборов (более 330 комплектов) и постоянные запросы нового оборудования SHIMADZU иллюстрируют растущий интерес к нему у специалистов отрасли.

Для предоставления информации о возможностях оборудования и по случаю отмечавшегося в 2019 году 25-летия прямых поставок в Украину принято решение опубликовать обзор аналитического оборудования производства SHIMADZU, применяемого в фармацевтической отрасли. Предыдущие части обзора были опубликованы в № 6 за 2019 г. и в №№ 1 и 2 за 2020 г. В данном выпуске журнала публикуется четвертая часть.

Кинструментальным методам элементного анализа в фармацевтической отрасли обычно относят атомно-абсорбционный анализ, атомно-эмиссионный анализ, а также относительно недавно введенные в практику методы рентгено-флуоресцентной спектрометрии и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Корпорация SHIMADZU выпускает приборы для проведения всех четырех указанных методов анализа.

Атомно-абсорбционный спектрофотометр модели AA-7000 (фото № 1) показал себя весьма эффективным средством измерения для решения аналитических задач фармацевтической отрасли. Это двухлучевой прибор, объединяющий две системы атомизации – атомизацию в пламени и электротермическую атомизацию. Автоматическая смена атомизаторов и юстировка их позиций обеспечивают точный и высокочувствительный анализ проб на определение содержания большого числа элементов. Возможность использования двух типов пламени – стандартного «ацетилен-воздух» и высокотемпературного «ацетилен-азота закись» – расширяет перечень определяемых элементов. Высокочувствительный электротермический атомизатор предназначен для измерения следовых количеств. Конструкция печи, прецизионный кон-

троль температуры и компьютерный контроль газовых потоков обеспечивают повышенный срок службы графитовой кюветы – более 2000 циклов атомизации хрома в кислых растворах (0,1% HNO₃) при температуре 2800 °С. Полностью автоматизированные измерения без участия оператора возможны благодаря наличию блока автоматического ввода пробы ASC/ACK-7000. Он позволяет также в автоматическом режиме проводить калибровку, рекалибровку, серийные разбавления проб до соответствия диапазону калибровки и инжектирование суспензий. В приборе модели AA-7000 использованы два типа коррекции фона – метод коррекции по дейтериевой лампе (D2-метод) и метод высокоскоростной коррекции по самообращенной линии (SR-метод или метод Смита-Хифти), которые позволяют нивелировать влияние практически любой матрицы на результат анализа.

Однако у атомно-абсорбционного метода есть недостаток, связанный с тем, что все измерения выполняются последовательно. Поэтому на проведение анализа одной пробы с большим числом определяемых компонентов в одной пробе уходит много времени. Преодолеть этот недостаток удается с помощью приборов атомного анализа, принцип работы которых основан не на атомной абсорбции, а на атомной эмиссии. В

настоящее время в лабораториях фармпредприятий многокомпонентные пробы, представляющие собой растворы (причем растворителем может служить как вода, так и органический растворитель), все чаще анализируют с использованием атомно-эмиссионных спектрометров с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-спектрометров), на которых измерения концентраций всех определяемых компонентов выполняются одновременно. Для этой цели корпорация SHIMADZU выпускает ИСП-спектрометры серии ICPE-9800. Данная серия включает модель ICPE-9810 (фото № 2) с вертикальным расположением горелки и аксиальным наблюдением плазмы, а также модель ICPE-9820 с вертикальным расположением горелки с двойным (аксиальным и радиальным) наблюдением плазмы. Для приборов серии ICPE-9800 характерны пониженное потребление аргона (а также возможность использования не особоочищенного аргона, а аргона стандартной чистоты – 99,95%) и быстрый переход к режиму измерения после включения прибора. Приборы данной серии отличаются высокой чувствительностью (определение большинства элементов на уровне 1 – 10 ppb и ниже) и широкий диапазон линейности (5 – 6 порядков), что позволяет надежно измерять как очень низкие, так и самые



Фото № 1. Атомно-абсорбционный спектрофотометр модели AA-7000



Фото № 2. Атомно-эмиссионный ИСП-спектрометр модели ICPE-9810



Фото № 3. Рентген-флуоресцентный спектрометр модели EDX-8100P

высокие концентрации. Высокая точность измерений достигается благодаря применению специальной базы данных, учитывающей взаимное влияние спектральных линий всех компонентов пробы (как измеряемых, так и фоновых).

У обоих описанных выше методов атомного оптического анализа есть одно общее свойство, которое в ряде случаев делает их неудобными. Речь идет о необходимости перевода исходной пробы в раствор. В том случае, когда возможность анализа пробы именно в исходном виде, независимо от агрегатного состояния, является практически важной, применяют метод рентгено-флуоресцентной спектрометрии. Для его реализации корпорация SHIMADZU выпускает рентгено-флуоресцентные спектрометры двух типов: волнодисперсионные и энергодисперсионные. Известно, что спектрометры первого типа имеют преимущество по сравнению с приборами второго типа в возможности определения более легких элементов, а также в чувствительности анализа. Так, например, с помощью волнодисперсионного спектрометра модели XRF-1800 определяют элементы начиная с бериллия, а нижний предел измерения концентрации тяжелых металлов достигает сотых долей ppm. Ограничением в использовании данного прибора является его стоимость. В то же время недавно разработанные корпорацией SHIMADZU простые и удобные приборы энергодисперсионного типа, например, модель EDX-8100P (фото № 3), во многих случаях позволяют успешно решать стоящие перед

пользователем аналитические задачи. Такой вывод можно сделать на основе следующих технических данных спектрометра модели EDX-8100P: диапазон определяемых элементов – от углерода до урана; нижний предел измеряемых концентраций тяжелых металлов достигает 0,1 ppm, верхний предел – 100%; тип анализируемых проб – твердые, порошкообразные, пастообразные, жидкие. При этом можно анализировать пробы достаточно больших размеров. Максимально допустимые размеры пробы – 300 мм по ширине, 275 мм по глубине и 100 мм по высоте. Для работы детектора не требуется охлаждение его жидким азотом.

Недавние ужесточения требований, которые предъявляются к чистоте лекарственных средств по отношению к токсикантам элементного типа, отмеченные в руководстве ICH Q3D Elemental Impurities, обусловили необходимость применения более чувствительных средств инструментального аналитического контроля. Учитывая это, в рекомендациях Фармакопеи помимо оптических ИСП-спектрометров в настоящее время фигурируют ИСП-масс-спектрометры, поскольку масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) признана более чувствительным инструментальным методом элементного анализа, чем широко применяемые в настоящее время оптические методы атомно-абсорбционной спектрометрии (ААС) и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-АЭС). Если при использовании ААС и ИСП-АЭС возможно

определение примесей с концентрациями около 0,1 ppm, то при переходе к ИСП-МС реальным становится определение единиц ppm.

Появление на отечественном рынке нового ИСП-масс-спектрометра модели ICPMS-2030 производства SHIMADZU (фото № 4) благодаря его возможностям, которые перечислены ниже, способствует эффективному решению задачи высокочувствительного определения примесей токсикантов элементного типа.

Преимущества ICPMS-2030 в сравнении с аналогичными приборами других производителей проявляются в нескольких аспектах. Важнейшими из них являются удобство и значительное сокращение времени выполнения анализа. Как уже было отмечено, чувствительность приборов ИСП-МС очень высокая. Однако использование столь чувствительного средства измерения сопровождается повышением требования к эффективности учета, мешающего влияния компонентов, содержащихся в пробе в избыточном количестве. В новом приборе SHIMADZU модели ICPMS-2300 указанное требование выполнено с высокой эффективностью, что позволяет существенно ускорить проведение анализа. Это достигается за счет использования специальных функций Development Assistant и Diagnosis Assistant. Перед проведением измерения оператор обычно выполняет так называемую процедуру создания метода. При использовании прибора ICPMS-2300 эту процедуру проводят с помощью функции Development Assistant, ко-



Фото № 4. ИСП-масс-спектрометр модели ICPMS-2030

торая автоматически подбирает массовые числа для целевых элементов и внутренние стандарты на основе качественных данных для всех элементов. Это значительно сокращает время, необходимое для создания метода. Если при работе с приборами других производителей на это требуется 10 мин, то при использовании прибора SHIMADZU модели ICPMS-2300 достаточно всего 2 мин. На стадии измерения включается функция Diagnosis Assistant, автоматически проверяющая спектральное мешающее влияние по данным масс-спектров всех содержащихся в пробе элементов. Для выполнения аналогичной процедуры при работе с приборами других производителей требуется 30 мин, в то время как при проведении измерений на приборе SHIMADZU модели ICPMS-2300 на это уходит всего 3 мин.

Таким образом, новый ИСП-масс-спектрометр производства корпорации SHIMADZU может быть охарактеризован как первый в мире прибор данного типа, обеспечивающий проведение быстрого анализа, что практически важно для промышленного применения.

Не менее важным качеством прибора SHIMADZU модели ICPMS-2300 является минимизация эксплуатационных расходов. Известно, что все приборы, использующие индуктивно-связанную плазму (как приборы ИСП-АЭС, так и ИСП-МС), потребляют большое количество аргона, и данное обстоятельство неизбежно заставляет оценивать эксплуатационные расходы. В этом плане прибор

SHIMADZU модели ICPMS-2300 имеет два больших преимущества: низкое общее потребление аргона и отсутствие необходимости использования дорогостоящего высококачественного аргона. Что касается потребления аргона, то во время работы прибора SHIMADZU модели ICPMS-2300 за счет мини-горелки специальной конструкции общее потребление аргона составляет всего 10 л/мин, в то время как в приборах других производителей этот показатель в 2 – 3 раза больше.

Второй аспект – требование, предъявляемое к чистоте потребляемого аргона, делает преимущество прибора SHIMADZU модели ICPMS-2300 еще более существенным. Известно, что максимальная (100%) полнота свечения плазмы в ИСП-системах, от которой зависит сама возможность проведения надежных аналитических измерений, обычно достигается только при чистоте аргона, приближающейся к 100%. В приборе SHIMADZU модели ICPMS-2300 благодаря принципиально новой конструкции блока высокочастотного питания полнота свечения плазмы достигает 100-процентного значения даже при невысокой чистоте аргона (99,88%). Поэтому для проведения аналитических измерений на приборе SHIMADZU модели ICPMS-2300 вполне достаточно обычного аргона, чистота которого нормируется как 99,95%, в то время как для приборов других производителей требуется дорогостоящий высококачественный (99,999%) аргон.

Приведенные выше данные в отношении уменьшения общего потребления аргона и отсутствия необходимости использовать высококачественный аргон подтверждают, что применение прибора SHIMADZU модели ICPMS-2300 значительно снижает эксплуатационные затраты, благодаря чему в течение нескольких лет экономия средств становится соизмеримой со стоимостью самого прибора.

Следует отметить также, что помимо традиционного применения в фармацевтической отрасли (кон-

троль содержания микропримесей токсичных элементов в сырье и готовой продукции), в ряде случаев возникает необходимость в определении элементов в разных химических формах или в различном состоянии окисления (чаще всего такая задача рассматривается по отношению к мышьяку). Эффективное решение подобных задач возможно при использовании прибора производства SHIMADZU модели ICPMS-2300, соединенного с жидкостным хроматографом SHIMADZU.

Применяя специальное программное обеспечение LabSolutions ICPMS-TRM (time-resolved measurement), с помощью которого осуществляется общее управление объединенной инструментальной системой, пользователь получает результат анализа по итогам процесса автоматического детектирования и измерения пиков, соответствующих содержащимся в пробе анализам.

Как известно, в лабораторной практике для количественного определения металлов иногда используют методы молекулярной абсорбционной спектроскопии в видимом диапазоне, а также методы молекулярной спектрофлуориметрии. Корпорация SHIMADZU выпускает приборы для реализации этих методов. Подробная информация о приборах данного типа содержится в статье, опубликованной в № 6 за 2019 г. □



Контактная информация:

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) 284-54-97; 284-24-85;
390-00-23
shimukraine@gmail.com
www.shimadzu.com.ua



Agilent Vaya: ручной Рамановский спектрометр для быстрой идентификации сырья сквозь непрозрачную упаковку

Во избежание производственных ошибок на предприятиях фармацевтической промышленности при приеме сырья на склад обязательно проводят его идентификацию, что может потребовать значительных ресурсов, особенно в случае анализа всего сырья без исключения. В традиционном варианте для выполнения такого анализа необходимо переместить упаковку в зону отбора проб, вскрыть ее, провести повторную герметизацию и ожидать результат из лаборатории.

Все это может замедлить производственный процесс и потребовать дополнительных затрат времени, пространства, реактивов.

Рамановскую спектроскопию часто используют для идентификации сырья благодаря ее скорости и удобству. Тем не менее необходимым условием ее проведения раньше была прямая видимость сырья (прозрачная упаковка), что невыполнимо для большинства упаковок. Пакеты, бочки, бутылки и мягкие контейнеры обычно сделаны из непрозрачных или флуорес-

цирующих материалов, а это означает, что для проведения анализа с помощью традиционных методов упаковку необходимо вскрыть. При этом следует использовать стенд для отбора проб и защитную одежду, а также проводить уборку, что существенно повышает затраты и требует привлечения персонала.

Технология SORS

Пространственная Рамановская спектроскопия (SORS) является разновидностью Рамановской спектроскопии и позволяет за считанные секунды получать спектры комбинационного рассеяния содержимого непрозрачных упаковок для эффективной идентификации их содержимого.

Традиционные Рамановские спектрометры не работают через непрозрачные упаковки. В то же время SORS позволяет получить высококачественный спектр через несколько миллиметров непрозрачного пластика, несколько слоев бумаги, миллиметры цветного стекла и достоверно идентифици-

ровать вещества там, где раньше это не представлялось возможным.

В ходе проведения измерения с помощью метода SORS автоматически записываются два спектра при различных положениях возбуждающего лазера относительно упаковки (рис. 1). В месте, где подсвечивается вещество или упаковка, записывается сложный спектр комбинационного рассеяния упаковки или спектр «нулевого смещения», затем лазер смещается на несколько миллиметров в сторону и под поверхностью упаковки записывается спектр содержимого или спектр «смещения». Вычитание масштабированных спектров «нулевого смещения» и «смещения» позволяет исключить сигналы упаковки, оставив для анализа только спектр содержимого. Затем спектр SORS без сигналов упаковки и фоновых сигналов сопоставляют с эталонным спектром для идентификации.

Спектральные сигналы упаковки вычитают в динамическом режиме, при этом получают чистые спектры сырья, которые используют для его идентификации. Влияние упаковки при этом полностью исключается.

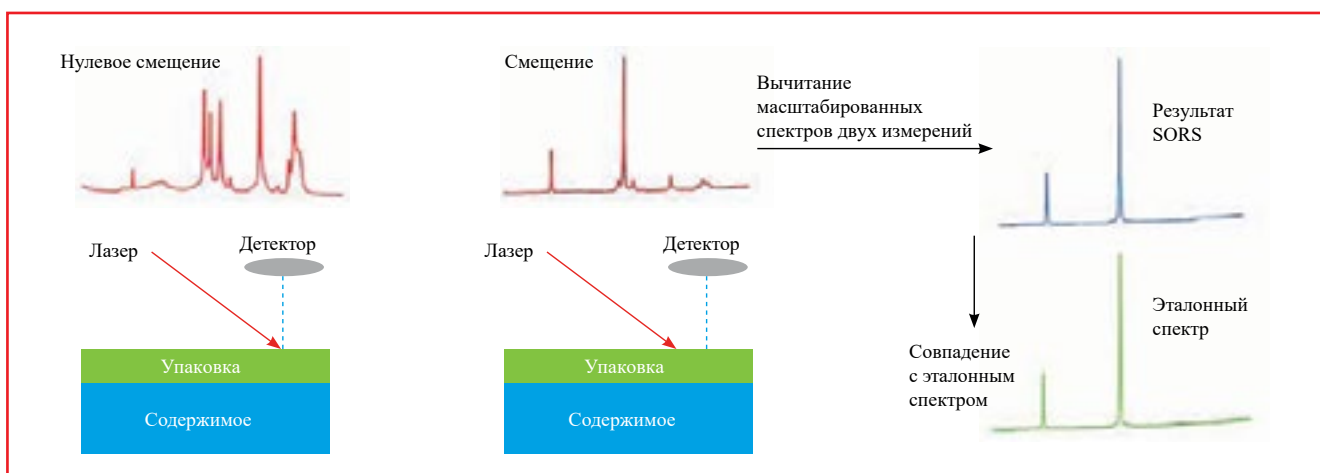


Рис. 1. Измерения с помощью метода SORS сквозь упаковку. Положения лазера без смещения (слева) и при смещении в пространстве (справа). Вычитание масштабированных спектров позволяет получить чистый спектр содержимого, который сопоставляют с эталонным спектром для идентификации

Agilent Vaya

Agilent Vaya – первый ручной Рамановский спектрометр с технологией SORS для быстрой идентификации сырья сквозь упаковку. Мощный, быстрый и надежный, он разработан с нуля для применения на складе, соответствующем всем требованиям GMP.

Agilent Vaya состоит из спектрометра с CCD-детектором для ближнего ИК-диапазона и лазером с длиной волны 830 нм. Прочная конструкция прибора с корпусом из алюминия разработана для широкого спектра применений на складах и в холодных помещениях. Он оснащен защитными резиновыми амортизаторами по всему периметру, прочным экраном и кнопочной панелью (рис. 2). Может выдерживать падения во время эксплуатации без повреждений.

После работы пользователь может легко очистить спектрометр, используя этанол или разбавленный хлорсодержащий дезинфицирующий раствор. Спектрометр прост в использовании, для работы оператору требуется пройти минимальное обучение и иметь простейшие навыки.

Наличие встроенного Wi-Fi адаптера и функции защищенной синхронизации дают возможность безопасно сохранять полученные данные в локальной сети и просматривать их. Дальнейшая интеграция в корпоративные системы сбора и обработки данных возможна через синхронизированные файлы XML, совместимые с LIMS. Спектрометры Agilent Vaya изготавливаются в строгом соответствии с системой контроля качества, сертифицированной по ISO 9001.

Особенности спектрометра Agilent Vaya:

- Мощнее и быстрее обычных ручных систем для анализа через упаковку.
- Легко приспосабливается к изменениям окраски, цвета, мутности или толщины упаковочного материала.



Рис. 2. Agilent Vaya – первый ручной Рамановский спектрометр с технологией SORS



Рис. 3. Идентификация на складе сквозь непрозрачную упаковку с помощью Agilent Vaya

- Адаптивная технология SORS работает с белыми или окрашенными бочками (рис. 3), мягкими контейнерами, пакетами из крафт-бумаги и бутылками из цветного стекла.
- Совместим с большинством фармацевтического и биофармацевтического сырья и типов упаковок.
- Обеспечивает высокую селективность, отличая похожие по химическим свойствам вещества.
- Предоставляет четкие результаты анализов в итоговом отчете о партии в формате «Тест пройден/не пройден».
- Идентификация партии и разработка методик с подробным журналом аудита в соответствии с требованиями FDA 21 CFR part 11.
- Сохраняет стерильность сырья, необходимую для производства сложных биологических препаратов.
- Сохраняет срок годности такого сырья, как полисорбаты, исключает вероятность его загрязнения.
- Аккумулятор с портом USB 2.0 обеспечивает непрерывную работу в течение 4 ч.

Agilent Vaya – самое гибкое из доступных решений для идентификации сырья сквозь непрозрачные упаковки, виалы из прозрачного стекла или мешки из крафт-бумаги. Прибор автоматически подбе-

рет режим измерения в зависимости от упаковки и содержимого, оптимизируя величину сигнала комбинационного рассеяния света и время измерения, чтобы достичь максимальной скорости анализа и высокой эффективности.

Дополнительную информацию о Рамановском спектрометре Agilent Vaya можно получить у представителей компании «АЛСИ-ХРОМ», авторизованного дистрибьютора Agilent в Украине. □



Сучасні прилади.
Нова якість життя!



Agilent

Authorized
Distributor

Контактная информация:

Официальный дистрибьютор Agilent в Украине
ООО «АЛСИ-ХРОМ»
ул. Ивана Кудри, 22/1, оф. 70,
Украина, 01042, г. Киев
Тел.: (044) 521-95-40,
факс: (044) 521-95-35
lab@alsichrom.com,
www.alsichrom.com



Зв'язок фармаконагляду лікарських засобів з можливими ризиками на етапах їхнього життєвого циклу

Г.А. Кордеро, Уповноважена особа, відповідальна за фармаконагляд, начальник відділу фармаконагляду, АТ «Фармак», Україна

М.І. Борщевська, Керівник департаменту з біотехнологій, АТ «Фармак», Україна

Г.І. Борщевський, Начальник лабораторії розробки технологій препаратів, АТ «Фармак», Україна

Застосування будь-якого лікарського засобу (ЛЗ) пов'язано з певними ризиками.

«Чи варто витратити багато зусиль там, де можна обійтися малими засобами? Якщо ваше рішення виходить з нормативної вимоги, якщо ви в ньому впевнені – тоді не варто. Тут оцінка ризиків не потрібна. Але якщо ви перебуваєте в складній ситуації, то вам необхідно розуміти можливі загрози та їхні наслідки, визначити заздалегідь, яким чином діяти за того чи іншого розвитку подій, бути готовими до всього. Управління ризиками покращує передбачуваність і визначеність. Це чесно здобує відчуття впевненості. Це, безумовно, підхід, що забезпечує достатній захист пацієнта, який, своєю чергою, не заважає отриманню прибутку і не уповільнює розвиток підприємства» (1).

Покладаючись на спонтанні повідомлення, представники уповноважених регуляторних органів можуть приймати такі екстрені регуляторні рішення, як відкликання препарату з ринку, відстрочка або відмова від його маркетування. Однак прийняття тільки радикальних рішень може стати причиною зменшення користі фармакотерапії для цільової популяції, особливо без урахування наявності альтернатив на фармацевтичному ринку. Такого роду рішення можливі тільки в тому випадку, якщо співвідношення користь / ризик ЛЗ є неприйнятним або ризики виходять з-під контролю і стають некерованими. Очевидним є той

факт, що попередження виникнення несприятливих наслідків фармакотерапії є більш доцільним, ніж вжиття заходів щодо їхнього усунення. Тому при здійсненні фармаконагляду відбулося зміщення акцентів у бік управління ризиками.

Складовою системи фармаконагляду є **система управління ризиками**.

Ризик – це вірогідність виникнення несприятливої ситуації або невдалий результат будь-якого процесу. Термін «ризик» не завжди, але зазвичай свідчить про щось негативне.

Про вміння професійно управляти ризиками, їхній сенс та цілі розказано в статті Групи «Віалек» (@ 2020 ГК «Віалек»)

Щодо ЛЗ поняття «ризик» ототожнюють із поняттям «побічна реакція». Управляти необхідно так званими важливими ризиками, тобто тими, які впливають на співвідношення користь / ризик ЛЗ, збільшуючи компоненту ризику в цьому співвідношенні.

Такими ризиками можуть бути **ідентифіковані**, для яких існують адекватні докази асоціації несприятливого наслідку із застосуванням певного препарату, а також **потенційні**, тобто несприятливі наслідки, при яких існує підозра чи гіпотеза щодо його зв'язку з певним ЛЗ, але чітка асоціація не підтверджена.

До важливих ризиків також належить і **відсутність інформації**. Якщо не управляти ризиками, пов'язаними із застосуванням ЛЗ, це може призвести до кризи,

яка позначиться на стані здоров'я населення, на виробниках препаратів і на представниках регуляторних органів.

Отже, управління ризиками є єдиним способом вирішення проблеми після ідентифікації важливого ризику. Новий підхід до управління ризиками представлений в модулі V GVP «Система управління ризиками» (Risk management system), згідно з яким основною метою управління ризиками є досягнення максимально можливої переваги користі від застосування ЛЗ над ризиком для окремо взятого пацієнта цільової групи (2).

Система управління ризиками – це вид діяльності з фармаконагляду, спрямований на ідентифікацію, характеристику, запобігання або мінімізацію ризиків, пов'язаних із застосуванням ЛЗ, включаючи оцінку ефективності цих заходів.

Існує три стадії управління ризиками:

- характеристика повного профілю безпеки ЛЗ;
- планування діяльності з фармаконагляду для визначення характеру існуючих та ідентифікації нових ризиків, а також поповнення знань про профіль безпеки ЛЗ;
- планування та впровадження заходів з мінімізації і зниження ризиків, а також оцінка їхньої дієвості.

До рутинних заходів з мінімізації ризиків належать: маркування, зміст листка-вкладиша, короткої характеристики препарату, обмеження кількості готових лікарських форм в упаковці, відповідний правовий статус ЛЗ.

Додаткових заходів з метою мінімізації ризиків слід вжива-

ти тільки в разі потреби. Вони повинні бути обґрунтованими, а також розробленими кваліфікованими фахівцями. Будь-які додаткові матеріали мають бути чітко орієнтованими на цілі мінімізації ризиків і не поєднуватися з рекламними матеріалами для проведення маркетингових кампаній.

Життєвий цикл ЛЗ – надзвичайно складний і тривалий процес. Достатньо сказати, що з декількох тисяч синтезованих речовин, з яких 250 вивчають на досліджуваних тваринах, п'ять допускають до клінічних досліджень і тільки одна речовина стає повноцінним ЛЗ. При цьому в клінічних дослідженнях беруть участь тисячі пацієнтів. Тривалість створення нового оригінального ЛЗ збільшилася в середньому з 8 до 15 років. Відповідно зростають і витрати на розробку ЛЗ, які в середині 90-х років минулого століття становили USD 300 – 500 млн (3).

Життєвий цикл ЛЗ складається з таких етапів:

1. Фармацевтична розробка (Q8 Pharmaceutical Development)
2. Доклінічні дослідження (Good Laboratory Practice)
3. Стандартизація (є однією з основних гарантій високої якості ЛЗ при серійному виробництві) (Good Storage Practice – GSP)
4. Клінічні дослідження (Good Clinical Practice – GCP)
5. Реєстрація
6. Виробництво (Good Manufacturing Practice – GMP)
7. Зберігання та логістика (Good Distribution Practice – GDP)
8. Реалізація споживачу (Good Pharmacy Practice – GPP (3 – 19)).

Стандарти GXP забезпечують якість лікарського засобу на всіх етапах його життєвого циклу та безперервно оцінюють співвідношення користь / ризик (рис. 1).

Ефективність препарату – це його здатність проявляти ефект (наприклад, знижувати артеріаль-

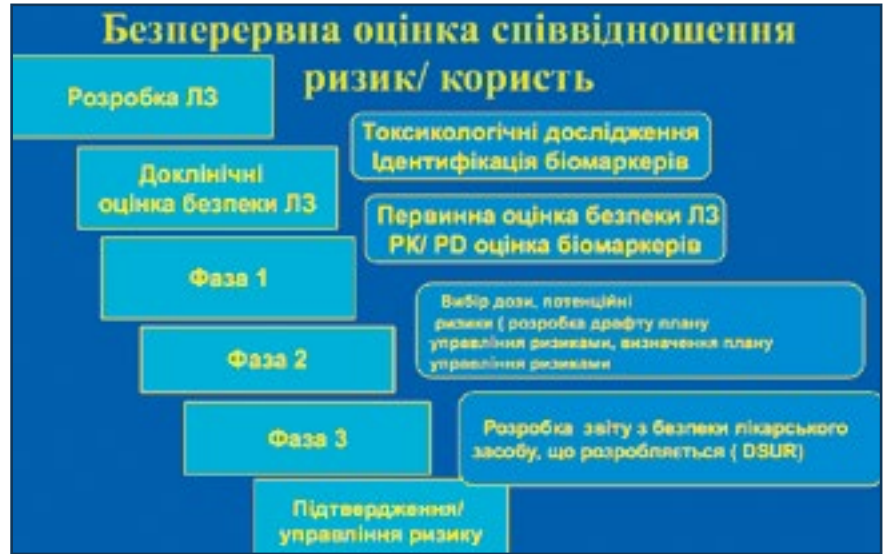


Рис. 1. Життєвий цикл ЛЗ

ний тиск). Ефективність ЛЗ може бути точно визначена тільки в ідеальних умовах (тобто у разі відбору пацієнтів згідно з належними критеріями і суворого дотримання режиму дозування препарату). Отже, ефективність ЛЗ визначають під керівництвом експертів у групі пацієнтів, у яких найімовірніше можна очікувати відповідної реакції на ліки (наприклад, в контрольованих клінічних випробуваннях).

Результативність відрізняється від ефективності тим, що вона враховує, наскільки ефективний препарат в реальних умовах. Часто ЛЗ, який був ефективним в клінічних випробуваннях, виявляється малоефективним під час використання в медичній практиці. Наприклад, препарат може проявляти високу ефективність у зниженні артеріального тиску, але мати при цьому низьку результативність, оскільки під час його застосування виникає стільки побічних дій, що це може призвести до припинення пацієнтами прийому ЛЗ. Результативність препарату також може бути нижчою, ніж ефективність, якщо лікарі через необачність неправильно його призначають (наприклад, фібринолітичний препарат використовують у пацієнта з пе-

редбачуваним ризиком розвитку ішемічного інсульту, в якого за даними КТ не було виявлено внутрішньомозкового крововиливу). Отже, в такому випадку результативність є нижчою за ефективність.

ЯКІСТЬ ЛІКІВ – сукупність характеристик фармацевтичної продукції, які надають їй здатність задовольняти встановлені й передбачувані стандартами потреби (ISO 8402:1994). ЛЗ мають передусім проявляти лікувальну дію й бути безпечними. ВООЗ при розробленні національної медичної стратегії визначає, що ЛЗ повинні бути якісними, безпечними та ефективними. У цьому випадку під терміном «якість» розуміють відповідність ЛЗ вимогам специфікації якості, які чітко встановлюють відповідні норми та методи випробувань.

Вимоги до безпеки ЛЗ:

1. Відповідати вимогам Державної фармакопеї України та фармакопеям, що визнані чинними в Україні.
2. Мати оптимальну лікарську форму.
3. Містити тільки безпечні хімічно та фармакологічно сумісні активні компоненти і допоміжні речовини.

4. Мати безпечну тароупакувальну систему (інертність матеріалів, герметичність та функціональність), що забезпечує стабільність готового ЛЗ в ході визначеного терміну придатності за регламентованих умов.
5. Забезпечувати необхідними даними про безпеку готового ЛЗ, зазначеними в інструкціях для медичного застосування та на упаковках.
6. Зберігати стабільність упродовж терміну придатності.
7. Застосовувати лише за медичними показаннями з урахуванням даних оновленого профілю безпеки ЛЗ.
8. Зберігатись в умовах, які забезпечують відповідність фізико-хімічних і фармакологічних властивостей.

Сучасна методологія фармацевтичної розробки ЛЗ найповніше викладена в статті (20). Ми акцентуємо увагу на деяких критичних моментах в процесі розробки ЛЗ, які впливають на їхню ефективність та безпеку.

Взаємозв'язок оптичної ізомерії та фармакологічної активності ЛЗ

Відомі приклади використання в терапевтичній практиці рацематів, коли один зі стереоізомерів лікарської речовини проявляє значний токсичний ефект, що призводило до трагічних випадків. Наприклад, лівообертальний талідомідар – потужний транквілізатор, а наявні в суміші в рівних кількостях правообертальні ізомери мають тератогенну дію, що спричиняє каліцтва у новонароджених.

У деяких випадках кількісні відмінності у біологічній активності двох енантіомерів одного і того самого з'єднання виражені значною мірою. Наприклад, дія D-ізомерів ізопротеренолару (препарат, який застосовують при легких нападах бронхіальної астми) як брондилатора в 50 – 70 разів сильніша, ніж L-ізомеру (Ленинджер А. і співавт., 1993).



Рис. 2. Критичні точки при розробці ЛЗ

Розпізнати стереоізомери речовини, що вводять в організм, можна на різних стадіях: при зв'язуванні з ферментами і рецепторами, при транспортуванні через мембрани, в процесі поглинання в клітинах і розподілу між тканинами.

Фізико-хімічні властивості АФІ та допоміжних компонентів та їхні технологічні параметри

Одне з основних завдань фармацевтичної розробки полягає в управлінні технологічним процесом і як наслідок – дотриманні стабільності продукту впродовж усього терміну зберігання.

Фізико-хімічні властивості АФІ та допоміжних речовин впливають на визначення технологічних параметрів процесу (утворення домішок, розчинність, стійкість речовини до окиснення, сонячного світла, стабільність за різних температур тощо). Крім того, на якість готового продукту можуть впливати вибір обладнання для проведення оптимального технологічного процесу, матеріал і розмір фільтра (сорбція), коефіцієнт заповнення реактора та ін. (21).

Критичні параметри процесу зручно характеризувати за допомогою методів фізики поверхні,

оскільки це завжди пряме вимірювання. Зазвичай це сукупність технологічних параметрів (температура, тиск, швидкість перемішування, порядок внесення компонентів), дослідження теплообмінних процесів, хімічного складу та розташування атомів на поверхні твердих тіл, а також теоретичне і експериментальне вивчення їхніх механічних, електронних і хімічних властивостей (рис. 2). Технологічний процес може бути поліпшений, якщо повністю вивчити поверхню (22).

До фізичних властивостей, що визначають якість готового продукту, належать:

- гранулометричний склад (розмір часток) – дуже важливий параметр, що визначає властивості вхідної сировини, проміжного і кінцевого продуктів (для твердих ЛЗ);
- реологічні властивості – надзвичайно важливі для розуміння зв'язку між технологією виробництва, експлуатаційними характеристиками і структурою матеріалів;
- калориметрія – сукупність методів вимірювання кількості теплоти, що виділяється або поглинається в процесі виробництва;

- дзета-потенціал – визначальний параметр для оцінки стабільності широкого кола дисперсних систем;
- визначення критичних параметрів процесу необхідне для масштабування та управління процесом, вивчення стабільності і складу препарату порівняння, поліморфізму, проведення вхідного контролю речовин та вибору первинної упаковки (23).

Взаємозв'язок кристалічної структури субстанції речовини, фармакокінетики та ефективності ЛЗ

Поліморфні зміни лікарських речовин можуть бути причиною швидкої інактивації препаратів, змін фізичних показників готових ЛЗ, хімічної несумісності інгредієнтів у складі однієї лікарської форми. Поліморфні модифікації низки широко застосовуваних лікарських речовин різні за хімічною стабільністю, гігроскопічністю, механічними та фармакологічними властивостями, пресованістю. Залежно від типу

вих ЛЗ. Затверджено набір методик для виявлення і вивчення поліморфізму.

Розробку ЛЗ можливо поліпшити, якщо максимально вивчити всі фізичні параметри та корегувати їх з урахуванням вірогідних ризиків.

Вплив поліморфізму на фармакотехнологічні, біофармацевтичні та фармакокінетичні властивості лікарських речовин

Фізико-хімічні властивості кристалів обумовлюють здатність до пресування, сипкість, гігроскопічність, хімічну стабільність і біодоступність лікарських речовин.

Наприклад, кубічні кристали парацетамолу пресуються краще, ніж голчасті, що можна пояснити їхнім легким перегрупуванням, кращим контактом і більш міцними зв'язками. Різницю в гігроскопічності можна проілюструвати на прикладі лідокаїну* і тетракаїну, для яких втрата маси при висушуванні становить до 3,5 і 0,5% відповідно.

Різниця в біодоступності обумовлює біофармацевтичну, а отже,

Різну біодоступність мають кристалічні поліморфні форми преднізолону.

У дослідях при імплантації форми І-фторпреднізолону атрофія кори надниркових залоз виникала в 1,5 рази швидше, ніж при застосуванні його d-моногідрату. Подібну ситуацію, безсумнівно, потрібно враховувати в клінічній практиці.

Швидкість розчинення безводних форм кофеїну, теофіліну та глютетиміду значно вища, ніж їхніх сольватних форм. І навпаки, сольватні форми фторкортизонару і сукцинілфатіазолару розчиняються легше, ніж їхні несольватні форми. Гідрокортизону трибутил-ацетат у формі моноетанолсольвату всмоктується в чотири рази швидше за його безводний аналог.

При тонкому подрібненні препарати краще розчиняються, швидше і повніше беруть участь у хімічних реакціях тощо. Подрібнення може істотно впливати на терапевтичну активність ЛЗ внаслідок зміни процесу їхнього всмоктування. Швидкість розчинення лікарських речовин прямо пропорційна площі поверхні, на якій відбувається всмоктування, і обернено пропорційна величині часток речовини.

Виявлено, що у разі призначення однакових доз сульфадимезидару, мікронізованого і отриманого в умовах заводського виробництва без додаткового подрібнення, в першому випадку в плазмі крові людей вміст речовини на 40% вище, максимальна концентрація досягається на 2 год раніше, а загальна кількість речовини, що всмокталася, на 20% більше, ніж у другому випадку.

Зменшення розміру часток ацетилсаліцилової кислоти до мікронізованих сприяє посиленню приблизно в два рази її анальгетичної, жарознижувальної і протизапальної дії. Застосовуючи ту чи іншу поліморфну форму лікарської речовини, можна впливати не тільки на рівень абсорбції та фармакотерапевтичної актив-

«У багатьох випадках неможливо отримати користь від застосування ЛЗ без будь-якого прийнятного ризику; лікарський препарат вважають безпечним, якщо він має прийнятні ризики і підтверджену користь від застосування».

зв'язків у кристалі, умов довкілля та хімічної структури вони можуть переходити в свої менш активні стабільні або нестабільні форми (24).

Тести на визначення поліморфізму включені до вимог, розроблених Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами США (FDA), щодо аналітичного контролю но-

і терапевтичну (клінічну) нееквівалентність хімічно ідентичних лікарських речовин. Наприклад, швидкість розчинення аморфної модифікації новобіоцину® (кислоти) в десять разів вища за таку її кристалічної форми. Саме тому в разі призначення обох форм новобіоцину® з розрахунку 12,5 мг/кг в плазмі крові визначають тільки його аморфну модифікацію.

ності препарату, а й змінювати тривалість його дії.

У результаті реакції із цинку хлоридом осаджений інсулін перетворюється на важкорозчинний комплекс, який, залежно від рН, може бути аморфним або кристалічним.

Аморфний інсулін-цинк діє швидко і недовго, а кристалічний – всмоктується значно повільніше. Поєднання в ін'єкції обох форм забезпечує збалансоване надходження гормону в організм, що характеризується середнім значенням часу дії аморфної і кристалічної форм.

При вивченні фармакокінетики двох твердих лікарських форм цинаризину (розмір кристалів субстанції 50 і 15 мкм) було встановлено, що біодоступність препарату з більш великими частками становила 52% від такої препарату в мікронізованій формі (21, 23, 24).

Таким чином, стан АФІ препарату впливає як на фармакокінетику, так і в кінцевому рахунку на його ефективність та безпеку при медичному застосуванні.

Небезпечні чинники (ризик), що можуть виникати в процесі життєвого циклу ЛЗ:

- втрата якісних характеристик під впливом чинників навколишнього середовища;
- наявність у складі несумісних активних речовин;
- вміст у складі заборонених до застосування допоміжних речовин, консервантів, фарбників, ароматизаторів тощо;
- контамінація (забруднення) ЛЗ як на премаркетинговому, так і на постмаркетинговому етапі життєвого циклу ЛЗ;
- відсутність достовірної інформації про ЛЗ.

Вимоги до безпеки ЛЗ у процесі їхньої розробки

Структура активної речовини, включаючи конфігурацію, конформацію і можливу ізомерію молекули, повинна бути однозначно

доведена за допомогою сучасних методів дослідження. За використання методів з оцінки співвідношення «структура / активність» повинні бути встановлені фрагменти молекули, відповідальні за прояв токсичності. Необхідно визначити найважливіші фізико-хімічні характеристики активної речовини, що впливають на його безпеку.

пріонової) чистоти. Якщо як вихідні застосовують речовини з відомими токсичними властивостями (наприклад, генотоксиканти і (або) канцерогени), то доцільно розглянути будь-які доступні варіанти отримання нової лікарської субстанції, що не призводять до утворення залишкових токсичних домішок, за винятком відсутності альтернативних

«Безопасность основана на современных подходах к управлению рисками. Управление рисками – это линия обороны. Получается, что единственный способ обеспечить безопасность пациента – это внедрить эффективную систему управления рисками для качества. Это элемент нашей ответственности перед обществом. Пациенту нужны гарантии эффективности и безопасности принимаемых им лекарственных средств» (1)

Профіль домішок нової лікарської субстанції має бути встановлений на основі наукової оцінки хімічних реакцій синтезу, а також суміші домішок, що вносяться із сировини, і можливих продуктів розкладання; при зміні схеми синтезу лікарської субстанції профіль домішок потрібно визначати повторно.

На підставі аналізу хімічної структури домішок і результатів подальших досліджень (випробувань) на генотоксичність потрібно виявляти сполуки, що потенційно здатні до прояву генотоксичних властивостей (азоксисполуки, нітросполуки, з'єднання, подібні до афлотоксину, та ін.).

Вихідні речовини і матеріали, які використовують для отримання активних речовин, повинні мати ступінь хімічної чистоти, що відповідає визначеним цілям, для активних компонентів біологічного походження – біологічної (мікробіологічної, вірусологічної,

шляхів синтезу або у разі неможливості застосування інших вихідних речовин.

Нормування вмісту домішок у новій лікарській субстанції (технологічні, супутні, органічні домішки, залишкові розчинники, важкі метали та ін.) необхідно проводити на основі токсикологічної оцінки домішок. Нормування споріднених домішок слід здійснювати не тільки за вмістом ідентифікованих домішок, а й з урахуванням їхньої суми. Нормування залишкових розчинників має проводитися відповідно до вимог чинної Державної фармакопеї України у всіх випадках їх застосування в процесі отримання лікарської субстанції.

Стабільність активних компонентів живих атенуєваних вакцин і анатоксинів потрібно вивчати для виключення версії у вихідній вірулентності штаму або токсину. Стабільність нової лікарської субстанції має бути під-

тверджена відповідно до встановлених вимог у стресових, прискорених і довгострокових випробуваннях.

На стадії фармацевтичної розробки комплекс заходів для гарантування безпеки ЛЗ включає:

- при введенні в рецептуру нової активної речовини необхідно довести її сумісність та фармакологічну ефективність і як наслідок – безпеку в готовій лікарській формі;
- за необхідності введення в рецептуру ЛЗ нових допоміжних речовин слід довести їхню безпеку у формі чистої речовини і в складі готової лікарської форми;
- нові допоміжні речовини не повинні погіршувати показники фармакокінетики ЛЗ;
- дози, способи введення і лікарська форма ЛЗ, що розробляють, повинні виключати ризику прояву побічних дій, ускладнень і токсичного ефекту, пов'язаних із несумісністю доз, способів введення і лікарської форми з фізіологічними параметрами людини;
- технологія виробництва лікарської субстанції, ексципієнтів і готової лікарської форми повинна бути відпрацьована з урахуванням виключення ризику фармацевтичної несумісності, наднормативного вмісту мікробів, пірогенів і пріонової безпеки. За неможливості повного видалення токсичних домішок з лікарської субстанції має бути гарантовано зменшення залишкових домішок до припустимого (прийняттого) рівня в результаті докладених технічних зусиль (наприклад, стадій очищення);
- у процесі отримання нової лікарської субстанції не повинні бути використані органічні розчинники 1-го класу токсичності, регламентовані Міжнародною конференцією з гармонізації технічних

вимог щодо реєстрації лікарських засобів для людини (ICH), що ухвалила Настанову з регламентації залишкових розчинників, яка встановлює межі вмісту розчинників, що можуть залишатися в діючих речовинах, допоміжних речовинах і лікарських засобах внаслідок виробничого процесу;

- методики випробувань нової лікарської субстанції мають бути валідовані.

Вимоги до гарантування безпеки ЛЗ у процесі доклінічних досліджень

На стадії доклінічних (неклінічних) досліджень комплекс заходів щодо гарантування безпеки включає систематизацію, аналіз даних і оцінку:

- токсичності субстанції і готової лікарської форми при одноразовому введенні;
- токсичності субстанції і готової лікарської форми при багаторазовому введенні (підгострій і хронічній);
- репродуктивної токсичності (фертильності, ембріо- і фетотоксичності, тератогенності, пери- і постнатальної токсичності) субстанції і готової лікарської форми;
- генотоксичності субстанції і готової лікарської форми;
- мутагенного потенціалу субстанції і готової лікарської форми;
- канцерогенного потенціалу субстанції і готової лікарської форми;
- токсикокінетики субстанції і готової лікарської форми;
- фармакодинаміки субстанції і готової лікарської форми з метою виявлення небажаної побічної дії;
- можливості розвитку звикання і / або синдрому відміни ліків при застосуванні субстанції або готового ЛЗ;
- ризику недостатньої фармакологічної ефективності субстанції і готового ЛЗ;

- ризику реверсії у вихідну токсичну форму нетоксичного біологічного компонента;
- ризику фармацевтичної та фармакологічної несумісності з іншими ЛЗ (25).

На стадії клінічних досліджень комплекс заходів щодо гарантування безпеки ЛЗ включає

оцінку результатів хімічних, біологічних і фармацевтичних досліджень ЛЗ, даних доклінічних (неклінічних) досліджень, протоколу клінічного дослідження, брошури дослідника та інших необхідних документів, звіту клінічного дослідження (26).

З метою визначення безпеки ЛЗ та його впливу на життя і здоров'я людини проводять такі види досліджень:

- біофармацевтичні (дослідження біодоступності; порівняльне дослідження біодоступності та біоеквівалентності; дослідження кореляції поза живим організмом (in vitro), всередині живого організму (in vivo); валідація біоаналітичних і аналітичних методик, які використовуються для досліджень за участю людини);
- фармакокінетичні з використанням біоматеріалів людського походження (дослідження зв'язування з білками плазми крові; дослідження метаболізму в печінці і лікарських взаємодій тощо);
- фармакокінетики у людини – (дослідження фармакокінетики у здорових людей і визначення початкової переносимості; дослідження фармакокінетики у хворих і визначення початкової переносимості; дослідження взаємозв'язку фармакокінетичних параметрів і внутрішнього фактора; дослідження взаємозв'язку фармакокінетичних параметрів і зовнішнього фактора; фармакокінетичні дослідження у пацієнтів окремих груп);

- фармакодинаміки у людини (дослідження фармакодинаміки у здорових осіб; дослідження фармакодинаміки у хворих);
- безпеки та ефективності (контрольовані клінічні дослідження, пов'язані із заявленими показаннями до застосування; неконтрольовані клінічні дослідження; аналіз даних більш ніж одного дослідження, включаючи будь-які формальні результати інтегрованих видів аналізу та метааналізу);
- післяреєстраційні клінічні дослідження, пов'язані з безпекою застосування ЛЗ, для атенуованих вакцин, – дослідження несприятливих ефектів індукованого вакцинацією ослабленого інфекційного процесу.

Клінічні дослідження можуть бути припинені у будь-якій фазі в разі появи даних про серйозний небажаний вплив ЛЗ на організм людини.

З клінічних позицій генетично детерміновані зміни фармакологічної відповіді можна класифікувати наступним чином:

- ЛЗ, що призводять до виникнення побічних ефектів (наприклад, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), застосування ЛЗ в цьому випадку протипоказано;
- ЛЗ, що призводять до небажаних реакцій, які не відносяться до серйозних (наприклад, носійство «повільних» алельних варіантів гена CYP2D6, що призводить до фенотипу «повільного метаболізатора»);
- неефективні ЛЗ або ЛЗ з низькою ефективністю (наприклад, дуплікація функціональних алелей гена CYP2D6, що призводить до фенотипу «швидкого метаболізатора»), ЛЗ використовують у високій дозі.

На даний момент усе частіше використовують генетичне профілювання для ідентифікації під-

груп пацієнтів, які є більш сприйнятливими до лікувальних і побічних ефектів деяких ЛЗ. Наприклад, при раку молочної залози можна провести аналіз наявності генетичного маркера HER2, який прогнозує відповідь на конкретні хіміотерапевтичні препарати. Пацієнтів з ВІЛ / СНІДом доцільно обстежити на наявність алелі HLA-B * 57 : 01, що визначає гіперчутливість до абакавіру і зменшує кількість випадків реакції гіперчутливості. Генетичні варіації різних ферментів, що метаболізують ЛЗ, допомагають визначити відповідь пацієнтів на ЛЗ, а також часто впливають на ймовірність корисного і / або шкідливого впливу (26, 27).

Терапевтичний індекс

Однією з цілей розробки ЛЗ є забезпечення великої різниці між дозою, яка справляє лікувальний ефект, і дозою, що спричиняє розвиток побічних ефектів. Велика різниця називається широким терапевтичним індексом, терапевтичним співвідношенням або терапевтичним вікном. Якщо терапевтичний індекс вузький (наприклад, <2), то чинники, які зазвичай є клінічно несуттєвими (наприклад, взаємодія лікарських препаратів з харчовими продуктами, взаємодія ЛЗ, помилки в дозуванні), можуть мати шкідливі клінічні ефекти. Наприклад, варфарин має вузький терапевтичний індекс і взаємодіє з багатьма препаратами і харчовими продуктами. Недостатня коагуляція при лікуванні антикоагулянтами підвищує ризик ускладнень (наприклад, інсульту при фібриляції передсердь), у той час як надмірна антикоагуляція підвищує ризик кровотечі.

Вимоги до безпеки процесу зберігання і транспортування ЛЗ

Умови зберігання ЛЗ повинні забезпечувати збереження їхніх властивостей і гарантувати

безпеку протягом усього терміну їхньої придатності, запобігання контамінації, перехресної контамінації і пересортиці.

З метою дотримання безпеки під час транспортування ЛЗ необхідно створювати відповідні умови, аби не допустити втрати можливості їхньої ідентифікації та оцінки безпеки, контамінації іншими ЛЗ (дозуванням), речовинами, а також з метою виключення розкрадання, захисту і запобігання надмірному впливу факторів навколишнього середовища (температура, світло, вологість) та інших негативних чинників, відповідності зберігання та транспортування ЛЗ вимогам нормативно-технічної документації з контролю за якістю і безпекою ЛЗ та інформації, зазначеної на упаковці та в інструкції для медичного застосування з урахуванням їхніх фізико-хімічних властивостей (28, 29).

Висновки

- 1.** Забезпечення ефективності та безпеки ЛЗ – інтегральні показники, які ґрунтуються на багатьох вимогах, викладених в настановах GSP.
- 2.** Специфіка гарантування безпеки фармацевтичної продукції полягає перш за все в тому, що ЛЗ як такі – це дуже специфічний продукт, якість і безпеку якого споживач не має можливості оцінити самостійно, тому гарантія їхньої ефективності, безпеки та якості є одним з найважливіших завдань фармацевтичної галузі на сучасному етапі її розвитку.
- 3.** Натепер гарантування безпеки лікарського препарату учасниками сфери обігу ЛЗ засновано на дотриманні правил Належної практики: розробником препарату – правил Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice – CLP) і Належної клінічної практики (Good Clinical Practice – CCP); виробником ЛЗ – Належної ви-

робничої практики (Good Manufacturing Practice – GMP); фармдистрибутором та аптечним закладом – стандартів Належної дистрибуторської практики (Good Distribution Practice – GDP), Належної аптечної практики (Good Pharmacy Practice – GPP) та Належної практики з фармаконагляду

(Good Pharmacovigilance Practice – GVP).

4. У багатьох випадках неможливо отримати користь від застосування ЛЗ без будь-якого прийнятного ризику; лікарський препарат вважають безпечним, якщо він має прийнятні ризики і підтвержену користь від застосування.

5. Управління ризиками не означає їхнє «викорінення»; управління ризиками є єдиним способом вирішення проблеми після ідентифікації важливих ризиків.

6. Зв'язок фармаконагляду з етапами життєвого циклу ЛЗ доцільно вивчати на всіх стадіях життєвого циклу. ▣

Список літератури:

1. Моллах Хамид, Лонг Майкл, Эйсмен Гарольд С.Б. Управление рисками в фармацевтическом производстве, 1-е изд.; пер. с англ. – М.: Группа компаний «Виалек», 2014.
2. *Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment.* – U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), March 2005.
3. ICH Q12 *Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management.*
4. ICH Q1A (R2) *Stability testing of new drug substances and drug products.*
5. ICH Q1B *Photostability testing of new active substances and medicinal products.*
6. ICH Q1C *Stability testing: requirements for new dosage forms.*
7. ICH Q1D *Bracketing and matrixing designs for stability testing of drug substances and drug products.*
8. ICH Q1E *Evaluation of stability data.*
9. ICH Q1F *Stability data package for registration in climatic zones III and IV.*
10. ICH Q3A (R2) *Impurities in new drug substances.*
11. ICH Q3B (R2) *Impurities in new drug products.*
12. ICH Q3C (R6) *Residual solvents.*
13. ICH Q3D *Elemental impurities.*
14. ICH Q12 *Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management*
15. ICH Q8 (R2) *Pharmaceutical development.*
16. ICH Q9 *Quality risk management.*
17. ICH Q10 *Pharmaceutical quality system.*
18. ICH Q8, Q9 and Q10 – *questions and answers.*
19. ICH *Guideline Q9 on quality risk management Step 5 September 2015 EMA/ CHMP/ICH/24235/2006 Committee for Human Medicinal Product.*
20. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П. Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов. – «Фармацевтическая отрасль», февраль, № 1 (36), 2013.
21. Кулес В.Г., Андреев Д.А., Архипов В.В. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и политические аспекты. – Серия: «Библиотека врача-специалиста». – ГЭОТАР-Медиа, 2009.
22. Fauster Thomas, Hammer Lutz, Heinz Klaus, Schneider Walter de Gruyter Alexander M. *Surface physics.* – CRC Taylor and Francis group, 2020.
23. Bauer Larry A. *Clinical Pharmacokinetics Handbook Imprint.* – McGraw-Hill Education/Medical McGraw-Hill Education; September 2005.
24. Rowland, Tozer's. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications; Fifth edition;* August 16, 2019.
25. *Handbook Good Laboratory Practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development.* – WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
26. Schulz Kenneth, Grimes David A. *Essential Concepts in Clinical Research (2nd ed.). Randomised Controlled Trials and Observational Epidemiology.* – Edition of Elsevier.
27. *Guidelines on Good Pharmacovigilance Practices (GVP).* – EMA/722239/2018. – 7 November 2018.
28. Andrews Elizabeth B., Moore Nicholas. *Mann's Pharmacovigilance (3rd ed.).*
29. Deepa Arora. *Pharmacovigilance – An Industry Perspective.* – Kindle Edition 2020 (print replica). April 2014 Wiley-Blackwell.

Заочный аудит поставщика – проблемы, риски, возможности.

Проблемные вопросы GMP/GDP

Александр В. Александров,
руководитель Группы компаний «ВИАЛЕК», ведущий аудитор Европейской организации качества (EOQ), консультант, тренер по GMP/GDP

В сфере обращения лекарственных средств нужно быть уверенным в качестве не только своего продукта, но и используемых сырья и материалов, оказываемых аутсорсинговых услуг (например, перевозка и хранение лекарственных средств), оборудования, расходных материалов, реактивов и пр. Выбор, оценка, квалификация и одобрение поставщиков – это прямое требование правил GMP/GDP.

Например, пункт 1.4 (vi) Части 1 GMP [1] устанавливает: «... фармацевтическая система качества должна гарантировать, что приняты меры по ВЫБОРУ и МОНИТОРИНГУ поставщиков, обеспечивающие соответствие производства, поставок, использования сырья и упаковочных материалов установленным требованиям». Аналогичное требование содержится в пункте 5.27 Части 1 GMP: «... наряду с закупками и приемкой должны документально оформляться ВЫБОР, КВАЛИФИКАЦИЯ, ОДОБРЕНИЕ и ПОДДЕРЖАНИЕ СТАТУСА поставщиков исходных материалов. Для каждого одобренного поставщика/ материала должны быть собраны подтверждающие свидетельства. Необходимо поддерживать актуальные знания о поставщиках, цепочках поставок и связанных с ними рисках. Предпринимаемые усилия следует соотносить с риском, связанным с использованием материалов».

Получается, всех поставщиков условно можно разделить на три категории: поставщики критических позиций, поставщики важных

позиций и другие поставщики (рис. 1) и на основании этого выбрать подходящую (для каждого из них) модель квалификации и одобрения исходя из способности заказчика удерживать под контролем риски для качества. Тогда для одобрения одних поставщиков требуется аудит, для других – решение может быть принято после изучения доступной о них информации, текста предоставленного руководства по качеству, мастер-файла и (или) путем признания сертификатов, подтверждающих соответствие поставщика требованиям тех или иных стандартов (ISO 9001, ISO 13485, ISO 17025, ISO 22000 и т.п.) (рис. 2).

Существуют разные техники и тактики оценки, квалификации и одобрения поставщиков. В правилах GMP нет указания на то, как правильно это делать. Выбор всегда остается за организацией, которая проводит аудит. В то же время в таких вопросах есть множество граней.

Данная статья посвящена обсуждению возможности проведения заочного аудита поставщиков критических и важных позиций и определению его достаточности для квалификации и одобрения поставщиков с учетом действующих требований GMP. Под поставщиком в статье понимаются все участники цепочки поставок (собираемый термин): производители, дистрибьюторы, посредники, представители сервисных организаций, осуществляющие хранение и транспортировку продукции. Если в



Рис. 1. Категории закупаемых товаров с позиции влияния на качество выпускаемой продукции

контексте это имеет значение, упоминается конкретный субъект (например, производитель и (или) дистрибьютор).

Если вернуться к требованиям GMP, то в пункте 5.29 Части 1 GMP установлено: «... для одобрения и поддержания статуса поставщиков активных фармацевтических субстанций (АФС) должны проводиться АУДИТЫ производителей и дистрибьюторов АФС для подтверждения их соответствия требованиям GMP/GDP. Вспомогательные вещества и их поставщики должны контролироваться на основе результатов формализованной оценки рисков для качества» [2]. Тот же вывод (о необходимости аудита) можно сделать в отношении поставщиков упаковочных и печатных материалов (пункт 5.45 Части 1 GMP; пункт 5 Приложения 8 GMP), аутсорсинговых услуг (7.4 – 7.5 Части 1 GMP) и программного обеспечения (пункт 3.2 Приложения 11 GMP). Дополнительно может потребоваться аудит поставщиков других материалов, таких как моющие и дезинфицирующие средства; стерилизуемая бумага для протоколов, стерильные ручки и маркеры для использования в зоне класса чистоты А/В; защитная одежда для «чистых помещений»; стерилизующие фильтры и пр. – всего того, в отношении чего инспекторы просят предоставить гарантии качества.

Однако в правилах GMP не установлен формат аудита.

Аудит бывает документарный (paper-based), удаленный (дистанционный) и очный (рис. 3). Первые два формата часто называют заочными. Заочный аудит – быстрый и дешевый; очный – с одной стороны, как бы надежный, красивый, но с другой – точно более затратный (рис. 4). Сегодня, в эпоху развития новых информационно-коммуникационных технологий, каждый формат позволяет достичь поставленной перед аудитором цели. Здесь разницы нет. Скорее, это вопрос компетентности, «насмотренности» и современно-



Александр В. Александров, руководитель Группы компаний «ВИАЛЕК»

сти аудитора. Когда и какой вид аудита применить для оценки поставщика – это вопрос со множеством переменных. Заочный аудит не уступает по преимуществам аудиту на месте. У заочного более высокий потенциал в обеспечении гибкости аудита, но и пока остается вопрос о признании его результатов со стороны уполномоченных органов в ходе инспекций на соответствие требованиям GMP/GDP.

Следует учесть и тот факт, что аудит может быть смешанным – часть доказательств соответствия собирают в ходе докумен-

тарной проверки, часть – в ходе удаленного взаимодействия и часть, если нужно, на площадке поставщика.

Что такое аудит? Аудит – это вид деятельности, заключающийся в сборе и оценке фактов в отношении функционирования того или иного объекта, и осуществляемый компетентным независимым лицом, которое, исходя из установленных критериев, делает вывод (формулирует заключение) о соответствии объекта тем или иным требованиям. Методики аудиторских проверок, дистанционных и проводимых непосредственно на месте, регламентируют-

Что?	Зачем?	Как?
<ul style="list-style-type: none"> Собрать доказательства соответствия производителя и (или) поставщика товаров и (или) услуг нашим требованиям 	<ul style="list-style-type: none"> Чтобы оценить риски для качества нашей продукции, которые связаны с поставщиком и (или) производителем сырья, материалов и (или) услуг, для принятия адекватных решений и (или) утверждения эффективной стратегии контроля поставок Обеспечить выполнение нормативных требований 	<p>Используя различные аудиторские техники, например:</p> <ul style="list-style-type: none"> формирование опросников для заполнения поставщиком и (или) аудитором; запросы; анализ документов и (или) записей; наблюдение; интервью с персоналом; сравнение, сопоставление; имитацию проблемных ситуаций; др.

Рис. 2. Цели, задачи и методы оценки поставщиков

ся разными международными стандартами (например, ISO 19011:2018 [3] или методические указания ВОЗ [4] по организации удаленных проверок), но чаще всего более детализированными внутренними процедурами системы качества. Каждый аудитор использует свой набор аудиторских техник под конкретную задачу (рис. 5) как по отдельности, так и в комбинации.

Кто проводит аудит? Аудит может быть проведен самостоятельно держателем производственной лицензии либо через лицо (организацию), действующее от его имени по контракту (рис. 6). И как раз вопрос для всех, кто отрицает возможность за-



Рис. 3. Форматы аудита поставщика

ФОРМАТ АУДИТА	ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
Очный аудит (on-site audit)	<ul style="list-style-type: none"> • Большой объем данных для оценки • Оценка прослеживаемости, целостности данных, культуры производства • Налаживание контактов и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая стоимость • Чужая территория, чужой язык • Высокая вероятность отказа поставщика от проведения аудита • Ограниченность сферы аудита открытой частью мастер-файла ASMF, DMF • Необходимость обеспечивать безопасность аудиторов
Удаленный (дистанционный) аудит (remote audit)	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение затрат на проведение аудита (как минимум, экономия на командировках) • Гибкость 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограниченность данных для формирования заключения • Риск непризнания результатов аудита со стороны уполномоченного органа
Документарный аудит (desktop audit)	<ul style="list-style-type: none"> • Минимальные затраты на проведение аудита (временные, людские, финансовые) • Наличие у аудитора запаса времени, необходимого для формулирования заключения 	<ul style="list-style-type: none"> • Ограниченность данных для формирования заключения • Регуляторный риск непризнания результатов аудита со стороны уполномоченных органов

Рис. 4. Преимущества и недостатки разных форм аудитов

ДОКУМЕНТАРНЫЙ АУДИТ	УДАЛЕННЫЙ АУДИТ	ОЧНЫЙ АУДИТ
<ul style="list-style-type: none"> • Формирование опросников для заполнения поставщиком и (или) аудитором • Запрос данных и последующий анализ документов и (или) записей • Наблюдение (базы данных, активность в социальных сетях, открытая отчетность, список клиентов, рекомендательные письма) • Признание сертификатов (GMP/GDP, ISO 13485, ISO 22000, ISO 17025 и др.) • Документированный анализ рисков и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • Формирование опросников для заполнения вместе с поставщиком • Запрос данных и последующий анализ документов и (или) записей • Наблюдение (видеокамеры, дроны, удаленный доступ в базы данных поставщика) • Опрос персонала (телефонный звонок, видеоконференция) • Оценка реакции на имитацию проблемных ситуаций • Совместная (перекрестная) обработка накопленных данных • и др. 	<ul style="list-style-type: none"> • Формирование опросников для аудитора • Анализ документов и (или) записей, в том числе с участием проверяемых лиц • Обследование • Наблюдение за действиями персонала, сопоставление • Опрос персонала • Отбор образцов с линии для контроля • и др.

Рис. 5. Аудиторские техники для разных форм аудита

очного аудита: чем результат документарного аудита, проведенного самостоятельно, отличается от такового очного аудита, выполненного аудиторской компанией, на основании отчета которой вы принимаете решение об одобрении поставщика? Вопрос заключается не в выборе формата, а в том, для чего нам нужен аудит?

Аудит – это еще не гарантия поставки качественного сырья и материалов, а также оказания качественных услуг. Однако и входной контроль сырья и материалов также не является гарантией. Учитывая выборочный характер входного контроля, он будет эффективен только там, где уровень брака достаточно высок. И наоборот, при наличии гарантии получения качественного товара входной контроль нам не нужен.

Результаты входного контроля подтверждают или опровергают гипотезу о соответствии качества закупаемого товара (соответствие спецификации), данные аудита – о соответствии нашим ожиданиям или требованиям, предъявляемым к качеству работы поставщика. Результаты аудита, подтверждающие соответствие поставщика, позволяют ослабить входной контроль закупаемого у него товара и даже отказаться от проведения аудита, доверяя результатам контроля у поставщика. Это подтверждается пунктом 5.35 Части 1 GMP: «... производители готовой продукции могут использовать частично или полностью результаты испытаний утвержденного производителя исходных материалов, но должны как минимум выполнять испытание на подлинность каждой серии в соответствии с приложением 8 GMP». Однако для этого необходимо выполнить ряд условий, заявленных в пункте 5.36 Части 1 GMP: «... для передачи испытаний сторонней организации должны быть соблюдены следующие требования: (i) особое внимание следует уделять контролю за распределением (транспортированием, дистрибуцией, хранением и поставкой) сырья в целях обеспечения того, чтобы ре-



Рис. 6. Организации, которые могут проводить аудит поставщика

зультаты испытаний были по-прежнему применимы к поставленным материалам; (ii) необходимо проводить АУДИТЫ площадки (площадок), на которых осуществляются испытания исходных материалов (в том числе и отбор образцов) и пр. ...»

С помощью аудита можно проверить способность поставщика производить и поставлять товар и (или) оказывать услугу, соответствующие нашим требованиям, определить его способность удерживать качество и (или) уровень сервиса на должном уровне. На основании результатов аудита можно значительно сократить объем входного контроля и достичь огромной экономии ресурсов. Но можно ли принимать такие решения, ориентируясь на результаты заочных аудитов? Давайте разберемся.

В правилах GMP нет указания на формат аудита. Однако есть ряд связанных с GMP документов, разъясняющих отдельные положения (преимущественно для производителей АФС).

Например, в материалы регистрационного досье необходимо включать Декларацию Уполномоченного лица о соответствии производителя АФС требованиям GMP и согласно руководящим указаниям по ее составлению [5]. Такая «... декларация должна быть основана на

результатах аудита производителя АФС. В соответствии с установившейся надлежащей практикой аудит должен быть проведен на производственной площадке (так называемый аудит на площадке – очный аудит). Аудит не может быть заменен сертификатами GMP от соответствующего уполномоченного органа». На вопрос о «... допустимости применения удаленной проверки, основанной на данных анкетирования, изучении документации, использовании результатов аналитического контроля и (или) накопленного опыта работы» с поставщиком для подтверждения соответствия производителя АФС требованиям GMP Европейское агентство лекарственных препаратов указывает [6]: «... инспекторы Европейской экономической зоны в большинстве случаев не приветствуют «бумажные» (paper-based) аудиты как таковые, поскольку они не обеспечивают такой же уровень гарантий, как непосредственная (очная) оценка (on-site assessments) площадки, но ПРИЗНАЮТ их ЧАСТЬЮ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОЙ СТРАТЕГИИ. В частности, такие аудиты особенно ПРИМЕНИМЫ при наличии НЕДАВНЕЙ ИНСПЕКЦИИ с положительным результатом и АУДИТОВ с удовлетворительной оценкой в прошлом. Они не могут заменить очные аудиты (on-

site audits) производителей АФС, но могут служить полезной промежуточной и временной оценкой в рамках программы аудита производственной площадки». Как это понять? Например, первичный аудит – очный, через два года – удаленный (промежуточный), еще через год – документарный (снова промежуточный) и через 1 – 2 года – снова очный (повторный). В результате аудит поставщика проводится каждые 1 – 2 года, но очный аудит – один раз в 4 – 5 лет.

В соответствии с руководящими указаниями ICH Q9 (Часть 3 GMP): «... факторы, которые нужно учитывать при выборе частоты и формы аудита:

- наличие требования проводить аудит;
- критичность закупаемых позиций;
- текущий статус поставщика (по результатам предыдущей оценки);
- результаты предыдущих аудитов, достаточность выполненных CAPA;
- результаты Обзора качества за предыдущий отчетный период;
- наличие изменений у поставщика и др.»

Другими словами, уполномоченные органы не исключают возможность выбора заочной формы аудита с целью оценки соответствия производителей АФС для промежуточных и (или) повторных аудитов. И точно нет ни одного указания на формат аудита для оценки соответствия поставщиков вспомогательных веществ, упаковочных и печатных материалов, поставщиков аутсорсинговых услуг и пр., в то время как международные стандарты [3, 4] широко декларируют возможность проведения документарных и удаленных аудитов.

Очный аудит (on-site audit) поставщиков (производителей, дистрибьюторов, посредников) во многих случаях выгоден для производителей лекарственных препаратов не столько с позиции надежной и объективной оценки соответ-

ствия (этого можно достичь с помощью других методов), сколько с позиции возможного налаживания связей, бенчмаркинга, элемента вовлечения/воспитания поставщика, сокращения объема входного контроля и (или) снижения контрактной цены (в случае выявления недостатков). Однако очный аудит несет прямые угрозы для поставщика – шпионаж, отвлечение ресурсов, потеря клиента вследствие недостаточной квалификации аудитора и (или) его предвзятости и др. Что касается заочного аудита, то здесь тоже есть проблемы, основной из которых является потеря конфиденциальности (например, скриншоты документов, записей с экрана, несанкционированная запись видео- и (или) аудиointервью с персоналом и др.). Поэтому довольно часто можно столкнуться с отказом поставщика от проведения очного аудита либо с согласием на прохождение такового только при наличии гарантий на закупку его товара в больших объемах и (или) на долгосрочный период, либо с просьбой оплатить ему время, которое будет затрачено на аудит, либо предложением обратиться к аудиторской компании, одобренной самим поставщиком. Вариантов много. Особенно это характерно для монополистов, лидеров рынка и (или) держателей закрытой части мастер-файла АФС (ASMF, DMF).

Тем не менее в руководящих указаниях по заполнению шаблона Декларации Уполномоченного лица [3] о соответствии производителя АФС требованиям GMP заявлено: «... если доступ аудитора к месту проведения аудита необоснованно ограничен или не разрешен производителем АФС, необходимо искать альтернативные источники, исходя из соображений общественного здравоохранения». Другими словами, нужно искать другого поставщика. Однако «... заочный (off-site), удаленный (remote) или документарный (paper-based) аудит может быть оправдан с позиции соотношения польза/риск, но такую возможность следует рассматривать в каждом

конкретном случае. В таких случаях уровень контроля должен обеспечивать уверенность в том, что АФС соответствует назначению и не будет негативно влиять на безопасность и эффективность лекарственного препарата. Ожидается, что Уполномоченное лицо будет обосновывать существующие меры контроля на научной основе и документировать оценку риска, ориентируясь на специфику каждого конкретного продукта». Получается, что если невозможно провести очный аудит производителя АФС и при этом найти альтернативного (другого), более сговорчивого производителя этой АФС, можно, как минимум, провести документированный анализ рисков и выбрать для контроля каждой поставки усиленную схему входного контроля (каждая серия или даже каждый контейнер, увеличенный размер выборки, контроль всех характеристик спецификации, возможно, даже дополнительных показателей качества и т.п.).

По результатам любого аудита (очного, заочного) должен быть составлен аудиторский отчет, в котором будет отражена вся собранная информация, включая выявленные недостатки. Независимо от формата аудита целесообразно использовать единый шаблон отчета. Исходя из вопросов-ответов ЕМА, «... инспектор может рассмотреть такие отчеты как часть системы подтверждения производства сырья в условиях GMP и ожидает увидеть в них ответы поставщика и данные об устранении каждого из выявленных недостатков». Такой интерес со стороны инспектора понятен, ведь поставщик является «продолжением» системы качества заказчика.

Заключение

Регуляторный риск выбора заочного формата аудита характерен только в отношении производителей АФС и поставщиков критических аутсорсинговых услуг. Выбирать такой формат нужно с особой осторожностью, учитывая разъяснения Европейского агентства по лекарственным средствам [5, 6]. В ходе

инспекции производителя лекарственных препаратов инспектор всегда будет интересоваться методами, полагаясь на которые Уполномоченное лицо подписывает Декларацию о соответствии производителя АФС требованиям GMP, которую затем включают в материалы регистрационного досье. И если объем и характер собранных доказательств окажутся неубедительными, уполномоченный орган может назначить дополнительную инспекцию для производителя АФС [7].

Тем не менее в исключительных случаях, например, в ситуации объявленной пандемии, вводимых ограничений для перемещения товаров, транспорта и (или) населения, при угрозе жизни и (или) здоровью auditors и т.п., также может быть обоснован выбор в пользу заочного аудита производителя АФС.

Проведение заочного (удаленного и (или) документарного) аудита в большей мере характерно для производителей и (или) поставщиков:

- вспомогательных веществ;
- упаковочных и печатных материалов;
- моющих и дезинфицирующих средств «для чистых помещений»;
- расходных материалов, используемых в асептической зоне (бумага для протоколов из нетканых

материалов, стерильные ручки, маркеры и др.);


- защитной одежды для «чистых помещений»;
- программного обеспечения;
- сервисных логистических компаний (хранение, перевозка);
- услуг консультантов;
- и др.

В отношении этих категорий поставщиков никаких нормативных ограничений нет. Во введении к правилам GMP [1] заявлено:

«... могут существовать иные приемлемые методы, отличные от описанных в настоящих Правилах, с помощью которых можно соблюсти принципы управления качеством. Правила GMP не направлены на ограничение развития каких-либо новых концепций или новых технологий, которые прошли валидацию и обеспечивают уровень управления качеством, по меньшей мере эквивалентный установленному настоящими Правилами». А значит выбор всегда остается за организацией, в интересах которой проводится аудит.

Объекты, виды (форматы) и методы аудита производителей и (или) поставщиков, в соответствии с 4.29 Части 1 GMP, должны быть задекларированы в документации системы качества (политика, процедуры, планы) и оформлены, например, в виде мастер-файла аудитов поставщиков. Для этой цели до-

Автор



Александр В. Александров, руководитель Группы компаний «ВИАЛЕК», ведущий аудитор Европейской организации качества (EOQ), консультант, тренер по GMP/GDP

полнительно можно использовать новую версию международного стандарта ISO 19011:2018 [3] и методические указания ВОЗ [4] по организации удаленных (дистанционных) аудитов. Дополнительно, с учетом пунктов 5.27 и 5.29 Части 1 GMP, целесообразно провести формализованный анализ рисков, связанных с организацией заочных (документарных, дистанционных, удаленных, виртуальных) аудитов. ■

Ссылки на литературные источники:

1. Действующая редакция принципов и правил Надлежащей производственной практики GMP (ЕС).
2. Руководящие указания EMA по формализованной оценке риска для вспомогательных веществ от 19.03.2015 г. (Часть 3 GMP).
3. Международный стандарт ISO 19011:2018 «Руководящие указания по аудиту систем менеджмента».
4. Guidance on good practices for desk assessment of compliance with good manufacturing practices, good laboratory practices and good clinical practices for medical products regulatory decisions, annex 9 to WHO Technical Reports No.1010, 2018.
5. Guidance for the template for the qualified person's declaration concerning GMP compliance of active substance manufacture. «The QP declaration template» от 21.05.2014 г., www.ema.europa.eu.
6. Вопросы-ответы Европейского агентства лекарственных средств по Надлежащей производственной практике (GMP), www.ema.europa.eu.
7. Guidance on the occasions when it is appropriate for competent authorities to conduct inspections at the premises of manufacturers, importers and distributors of active substance and manufacturers or importers of excipients used as starting materials, September 2014, Procedures Related to GMP Inspections, EMA, www.ema.europa.eu.

XIX Міжнародна виставка індустрії краси

ufi
Approved
Event

interCHARM UKRAINE 2020

PRO Beauty Expo

16-18 вересня
МВЦ · Київ · Україна

InterCHARMpack:

- Сировина
- Упаковка
- Обладнання для виробництва, фасування та упаковки продукції

У рамках InterCHARMpack

XVI спеціалізована конференція
**BEAUTY TECH. ІННОВАЦІЇ У ВИРОБНИЦТВІ:
СИРОВИНА ТА ТЕХНОЛОГІЇ**

Retail products:

- Косметика
- Аптечна косметика, БАДи
- Дитяча косметика
- Парфумерія
- Побутова хімія, засоби особистої гігієни
- Ароматерапія



ДЛЯ БЕЗКОШТОВНОГО
ВІДВІДУВАННЯ ВИСТАВКИ
ЗАРЕЄСТРУЙТЕСЯ НА САЙТІ
www.intercharm.kiev.ua
за промокодом **FR20**

Генеральний партнер виставки



СТРОИТЕЛЬСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЗАВОДОВ

профессиональные решения

- 🔧 Проектирование
- Поставка и монтаж
- Пусконаладка
- Квалификация и валидация
- Обучение и консалтинг
- Разработка документации фармацевтической системы качества



28-летний опыт проектирования.

Более 40 проектировщиков работают в офисах компании в Праге и Киеве.

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

ООО «ЛАБ И ФАРМА ИНЖИНИРИНГ»
Украина
Тел.: +38 044 577 18 00
labpharma@labpharma.ua

L&P
labpharma
www.labpharma.org

MARCHESINI GROUP



**Экстраординарные
времена требуют
экстраординарных
действий**



Marchesini Group - итальянская компания, специализирующаяся на разработке и производстве автоматических фармацевтических и косметических упаковочных машин и линий.

Мы всегда верили, что в результате обмена знаниями рождаются экстраординарные возможности.

Именно по этой причине мы и запускаем X DAYS, цикл виртуальных мероприятий в специально отведенном для этой цели пространстве для презентации инноваций группы Marchesini и других новостей упаковочной промышленности.

**Забронируйте себе место
в первом ряду прямо сейчас!**

xdays.marchesini.com



**MARCHESINI
— GROUP —**